



등록특허 10-2740320



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월10일

(11) 등록번호 10-2740320

(24) 등록일자 2024년12월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/5375 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/4427 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7013269
(22) 출원일자(국제) 2016년10월12일
심사청구일자 2021년10월12일
(85) 번역문제출일자 2018년05월10일
(65) 공개번호 10-2018-0061367
(43) 공개일자 2018년06월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/056504
(87) 국제공개번호 WO 2017/066227
국제공개일자 2017년04월20일
(30) 우선권주장
62/242,072 2015년10월15일 미국(US)
15/290,167 2016년10월11일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02015034820 A1*
Guignant et al., Critical Care, 15: Article
number R99 (2011)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤
드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
윤, 캅-선
미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
코놀리, 티모시 피.
미국 53142 위스콘신주 케노샤 씨티식스쓰 애비뉴
7328
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

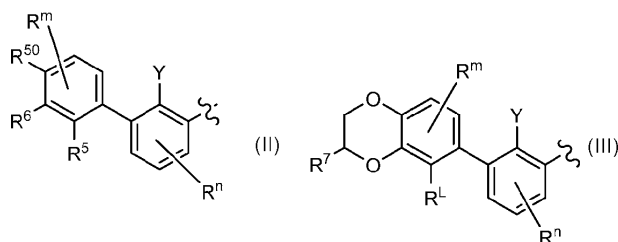
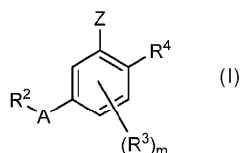
전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 김상준

(54) 발명의 명칭 **면역조정제로서 유용한 화합물**

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로 면역조정제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 본원은 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법을 제공한다. 개시내용은 추가로 암 및 감염성 질환을 포함한 다양한 질환의 치료에 유용한, 개시내용에 따른 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 화합물은 화학식 (I)을 갖고, 여기서 R²는 (II) 및 (III)으로부터 선택된다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/5375 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)

(72) 발명자

프레네슨, 데이비드 비.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

그랜트-영, 캐서린 에이.

미국 06443 코네티컷주 매디슨 보스턴 포스트 로드
 1343 유닛 208

헤와와삼, 피야세나

미국 06457 코네티컷주 미들타운 브룩뷰 레인 31

랭글리, 데이비드 알.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

멩, 자오싱

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

멀, 에릭

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

파르셀라, 카일 이.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 안나 드라이브 20

솔니에르, 마크 조지

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

순, 리-치양

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

왕, 알란 상둥

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

수, 닝닝

미국 06492 코네티컷주 월링포드 트윈 파인즈 درا
 이브 18

주, 줄리앙

미국 06473 코네티컷주 노쓰 헤이븐 원저 로드 이
 스트 22

스콜라, 폴 마이클

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-4-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시부탄산;

(R)-N-(2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)에틸)아세트아미드;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(4-((3'-(3-아크릴아미도프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((4-((3'-(3-아크릴아미도프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-1-(3-((3'-(5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

(R)-N-(2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)에틸)아크릴아미드;

(R)-1-(3-((3'-(4-((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-1-(3-((3'-(4-((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

(S)-1-(3-((3'-(4-((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-((1R,9aR)-옥타히드로-1H-퀴놀리진-1-일)메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-((1R,9aR)-옥타히드로-1H-퀴놀리진-1-일)메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(메톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(메톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

1-(3-((3'-((4-(((R)-1-카르복시-2-히드록시메틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산;

1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산;

1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((R)-1-카르복시-2-히드록시메틸)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산;

1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-카르복실산;

1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-카르복실산;

(2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (부분입체이성질체 1);

1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산 (부분입체이성질체 1);

1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산 (부분입체이성질체 2);

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (부분입체이성질체 2);

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (부분입체이성질체 1);

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (부분입체이성질체 1);

(S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((2S,4R)-4-히드록시-2-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((4'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((4'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비

페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

1-(3-((3'-(4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피롤리딘-3-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(4-(메틸카르바모일)피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(4-(메틸카르바모일)피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(4-((3'-(3-(4-아세트아미도피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시아제티딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-1-(4-((3'-(3-((2S,4R)-2-카르복시-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-1-(3-((3'-(4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-카르복실산;

(S)-1-(4-((3'-(3-((R)-3-카르복시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(4-((3'-(3-((2S,4R)-2-카르바모일-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((4-((3'-(3-((2S,4R)-2-카르바모일-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(S)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(3-((3'-(4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산;

(S)-1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-((2-(피리딘-4-일)에틸)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡

시)-2-(((2-(피리딘-4-일)에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페놀;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페놀;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(2R)-2-((4-((3'-(3-(3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

N-(1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-히드록시-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

N-(1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

(R)-2-((4-((3'-(3-((R)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((3-((3'-(4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-메틸

1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-4-카르복실레이트;

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((3S,4S)-3,4-디히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-

2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-((S)-3-카르복시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-((R)-3-카르복시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-((S)-1-카르복시-2-(피리딘-4-일)에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(2-(피리딘-4-일)에틸아미노)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-2-히드록시-2-페닐에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2-히드록시-2-페닐에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(2-히드록시-2-(피리딘-2-일)에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)프로

폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(4-((3'-(3-((3s,5s,7s)-아다만탄-1-일아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(메틸(피리딘-2-일메틸)아미노)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((1r,4r)-4-(메톡시카르보닐)시클로헥실아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-(2-(5-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(2-(히드록시에틸)(메틸)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(히드록시-2,2'-디메틸프로필아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(벤질(2-히드록시에틸)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(3R)-1-(3-(3'-(4-((S)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-((2S,4S)-2-카르복시-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-((2S,4R)-2-카르복시-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-((S)-2-카르복시-2-히드록시에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(2-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-((R)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(2-(카르복시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-

((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

5-((4-클로로-2-((2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-((3'-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(2S)-2-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-2-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-2-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-2-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(3S)-1-(3-(3'-(4-((S)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산;

5-((4-클로로-2-((S)-2,3-디히드록시프로필아미노)메틸)-5-((3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

3-((3-(3'-(4-((3-아미노-3-옥소프로필)(메틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)(메틸)아미노)프로판아미드;

N-((3R)-1-(3-(3'-(4-((R)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

(2S)-1-(3-(3'-(4-((S)-2-카르복시피페리딘-1-일)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

5-((4-클로로-2-((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(3-(2,2,2-트리플루오로아세트아

미도)피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

N-((3R)-1-(3-(3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

(R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-5-구아니디노펜탄산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-2-((5-클로로-4-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-2-((5-클로로-4-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((1R,3R,5S)-3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)

-3-히드록시프로판산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메톡시-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메톡시-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',5-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산, 2TFA;

5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤즈알데히드;

(2S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(2S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-

6-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((3R,4R)-4-(4-클로로페닐)-3,4-디히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((3R,4R)-4-(4-클로로페닐)-3,4-디히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)-D-세린;

(S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

메틸 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트;

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((4'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-D-세린;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((4'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(4-(메톡시카르보닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)-L-세린;

(S)-1-(4-((3'-(3-(4-카르복시-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(4-(메톡시카르보닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-1-(3-((3'-(4-((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(4-(메톡시카르보닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-(메톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

에틸 1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(메톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트;

(2R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-(메톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

에틸 1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(메톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트;

(S)-1-(4-((3'-(3-(4-아세트아미도피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(2-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭

시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로벤질)피페리딘-2-카르복실산;

1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산;

1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산;

(S)-1-(4-((3'-((3-(4-카르복시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(2-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(4-카르복시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-1-(3-((3'-((4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-카르복실산;

(R)-1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-카르복실산;

(S)-1-(2-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(4-카르복시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-1-(3-((3'-((4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-카르복실산;

(R)-1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-카르복실산;

에틸 1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트;

1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산;

(R)-2-((4-((3'-((3-(4-아세트아미도피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(5-클로로-2-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-세린;

(R)-2-((5-클로로-2-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-((3-((3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-4-((3'-((3-((3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;

5-((4-클로로-5-((2'-플루오로-3'-((3-((R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-

3-일)메톡시)-2-((R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)메틸)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-((2-피리딘-3-일)에틸)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(2R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)메틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

N-(1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

(R)-5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-3-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-

2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-4-플루오로벤조니트릴;

1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-3-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴;

(S)-3-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴;

N-(1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)아세트아미드;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((5-클로로-2-((3-클로로벤질)옥시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;

(R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-N-(1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

(R)-2-((4-((3'-(3-((S)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((4-((3'-(3-((S)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)(에틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

N-(1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)아세트아미드;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)(에틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡

시)-2-(((1-(히드록시메틸)시클로프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(2-(피리딘-2-일)에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2,3-디히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(2S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(2,3-디히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2,2-비스(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2,2-비스(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2-히드록시-3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

2088: N-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-2,3-디히드록시프로판아미드;

N-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-2-(피리딘-2-일)아세트아미드;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2,6-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

N-((3S)-1-(3-((2',6'-디클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-((3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)(이미노)메틸)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;

5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-3-((5-클로로-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(이미노)메틸)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,2-디올;

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

- 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(이미노)메틸)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (R)-2-((5-클로로-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;
- (R)-2-((5-클로로-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;
- (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (R)-2-((5-클로로-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2,5-디클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;
- (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((시클로프로필메틸)(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((시클로프로필메틸)(1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((R)-3-(히드록시메틸)모르폴리노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코틴아미드;
- (S)-3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-N-(2,3-디히드록시프로필)프로판아미드;
- 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((3S)-1-(2,3-디히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (2S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((3S)-1-(2,3-디히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (R)-5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (R)-1-(3-((3'-(2-클로로-4-(디메틸아미노)메틸)-5-히드록시벤질)옥시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-올;
- 5-((4-클로로-2-(((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((1-히드록시-2-(히드록시

메틸)부탄-2-일)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-5-((4-클로로-5-((3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-N-(1-(3-((3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2-클로로-2'-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-2'-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((2-클로로-2'-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-2'-메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-N-(1-(3-((2'-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드;

(R)-5-(2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)니코티노니트릴;

(R)-2-((2-(알릴옥시)-5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-이미노에톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

(R)-2-(4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)아세트아미드;

(R)-2-(4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)-N,N-디메틸아세트아미드;

(R)-2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2,2-디플루오로에톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(시클로프로필메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((3-메틸부트-2-엔-1-일)옥시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

tert-부틸 (S)-3-(((3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트;

(S)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(피롤리딘-3-일)메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((2-((tert-부틸아미노)메틸)-4-클로로-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3,5-디옥소피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-5-((4-클로로-2-((3,5-디옥소피페라진-1-일)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((3-옥소피페라진-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

5-((4-클로로-2-((2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((3R)-1-(2,3-디히드록시프로필)피페리딘-3-일)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-4-(3-((3'-(4-((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-메틸모르폴린-4-올;

N-(3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)-3-(히드록시메틸)피롤린아미드;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(1-((3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

1-(3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)-3-(시클로프로필메틸)우레아;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

N-(3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)-2-(시클로프로필아미노)아세트아미드;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

- 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-4'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-((6-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 1-(3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)-3-(피리딘-2-일)우레아;
- 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-3'-((1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-((1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (S)-1-(4-((3'-((3-(4-카르복시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- 4-니트로페닐 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트;
- (R)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-N-(1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)-4-((3'-((3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈아미드;
- (R)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-N-(2-히드록시에틸)-4-((3'-((3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈아미드;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤조일)피페리딘-2-카르복실산;
- 1-(3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;
- (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-5'-(페닐에틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- (S)-1-(4-((3'-((3-((1R,5S)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((R)-2-(히드록시메틸)모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-((1R,5S)-3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-((히드록시메틸)모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-1-(4-((3'-((3-((1R,5S)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-1-(4-((3'-((3-((1s,5s)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-메틸 1-(5-클로로-2-((3-시아노벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-((3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트, 2 TFA;
- (S)-1-(5-클로로-2-((3-시아노벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-((3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

- (S)-1-(4-((3'-(3-((1R,5S)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((3-시아노벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(2-페닐모르폴리노) 프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(4-메틸피페라진-1-카르보닐) -[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-2-(((3'-((4-(((S)-1-카르복시-4-구아니디노부틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)아미노)-5-구아니디노펜탄산;
- 5-((4-클로로-2-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 5-((5-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (S)-2-((4-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- (S)-2-((4-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;
- (S)-에틸 2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로파노에이트;
- 메틸 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트;
- 메틸 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실레이트;
- 2-((3-클로로-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- (S)-1-(3-클로로-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-1-(4-((3'-((아지리딘-1-카르보닐)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린;
- (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;
- 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;
- 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린;
- (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;
- (2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;
- 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,2,2'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;
- 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,2,2'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;
- (S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린;
- (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;
- (S)-4-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산;
- 3'-((2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;
- 3'-((2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;
- (S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- (5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린;
- (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;
- (2S,4S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

(S)-4-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산;

3'-((2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-포르밀페녹시)메틸)-N,2,2'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

3'-((2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,2,2'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린;

(2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

(2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,N,2,2'-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,N,2,2'-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(S)-4-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(피롤리딘-1-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(피롤리딘-1-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(피롤리딘-1-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린;

(2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

(2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,N-디메틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,N-디메틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(S)-4-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산;

(S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린;

(2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

(2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-4-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산;

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-세린;

(S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산;

(S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카르복실산;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-3-아미노-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

(2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;

(R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(4-(3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(4-(3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(4-(3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산;

(S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카르복실산;

(S)-3-아미노-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-((히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((2-((비스(2-히드록시에틸)아미노)메틸)-4-클로로-5-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

5-((4-클로로-5-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2-히드록시에틸)(3-히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-1-(2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-6-메틸벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-5-((2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((2-((1,3-디히드록시-2-((히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((2-((비스(2-히드록시에틸)아미노)메틸)-5-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-2-((2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-6-메틸벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-2-((3-클로로-6-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)(메틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(3-클로로-6-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-((히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-5-((2-((비스(2-히드록시에틸)아미노)메틸)-4-클로로-5-((3'-((3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴;

- (S)-2-((3-클로로-6-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(에틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- (R)-1-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)시클로프로판-1-카르복실산;
- (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(2-히드록시에틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;
- 5-((4-클로로-5-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2-히드록시에틸)(3-히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 5-((4-클로로-5-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- 5-((4-클로로-5-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 5-((4-클로로-5-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 5-((4-클로로-5-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-((히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- 5-((4-클로로-5-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- 5-((4-클로로-5-((3'-(3-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-((히드록시메틸)프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(2-((3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;
- (R)-1-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)시클로프로판-1-카르복실산;
- (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-((히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(2-((3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

- (R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (R)-1-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)시클로프로판-1-카르복실산;
- N-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-N-메틸-L-세린;
- (R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- N-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-N-메틸-L-알라닌;
- (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)부탄산;
- (R)-1-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)시클로프로판-1-카르복실산;
- N-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-N-메틸-L-호모세린;
- N-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-N-메틸-L-세린;
- 5-((4-클로로-2-(1-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)에틸)-5-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (2S,4R)-1-(1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페닐)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산;
- N-(1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페닐)에틸)-N-메틸-L-세린;
- 5-((4-클로로-2-(1-((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)에틸)-5-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴;
- (1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페닐)에틸)-L-세린;
- (R)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)글리신;
- (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-트레오닌;
- (R)-3-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산;
- (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-발린;
- (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)핵산산;
- (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-페닐알라닌;

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-류신;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)펜탄산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)펜트-4-엔산;

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-페닐아세트산;

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-티로신;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,5-디클로로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,5-디클로로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올;

(S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디클로로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,5-디클로로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올;

(S)-1-(5-클로로-2-((3,4-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올;

(S)-1-(5-클로로-2-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((2,6-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-2-((2,6-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;

(R)-2-((5-클로로-2-((2,6-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올;

(S)-1-(5-클로로-2-((2,6-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-4-((E)-2-(3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)비닐)-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-4-(2-(3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)에틸)-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-1-(5-클로로-4-(3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)카르복스아미도)-2-메톡시벤조일)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올;

(S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-1-(3-((3'-(2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-올; 및

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산.

청구항 2

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-1-(3-((3'-(4-((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(S)-3-((3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)(메틸)아미노)프로판아미드;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(3S)-1-(3-(3'-(4-((S)-3-카르복시피페리딘-1-일)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산;

(2S)-2-(4-((3'-(3-((R)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산; 및

5-((4-클로로-2-(히드록시메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴.

청구항 3

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-

2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-1-(3-((3'-(4-((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

메틸 1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실레이트;

1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실산;

(R)-1-(3-((3'-(5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(S)-5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산; 및

(S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산.

청구항 4

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((3-(에톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

(R)-2-((4-((3'-(3-(4-아세트아미도피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(디에틸카르바모일)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(메틸(페네틸)아미노)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(메틸(피리딘-3-일)메틸)아미노)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(2S)-1-(4-((3'-(3-(2-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산; 및

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((2S,4R)-4-히드록시-2-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산.

청구항 5

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아세트딘-2-카르복실산;

1-(3-((3'-(4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산;

(S)-1-(4-((3'-(3-(4-카르복시-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산;

(R)-N-(2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)에틸)아크릴아미드;

(R)-1-(3-((3'-(5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산;

(2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-(메톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산;

1-(3-((3'-(4-(((R)-1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산;

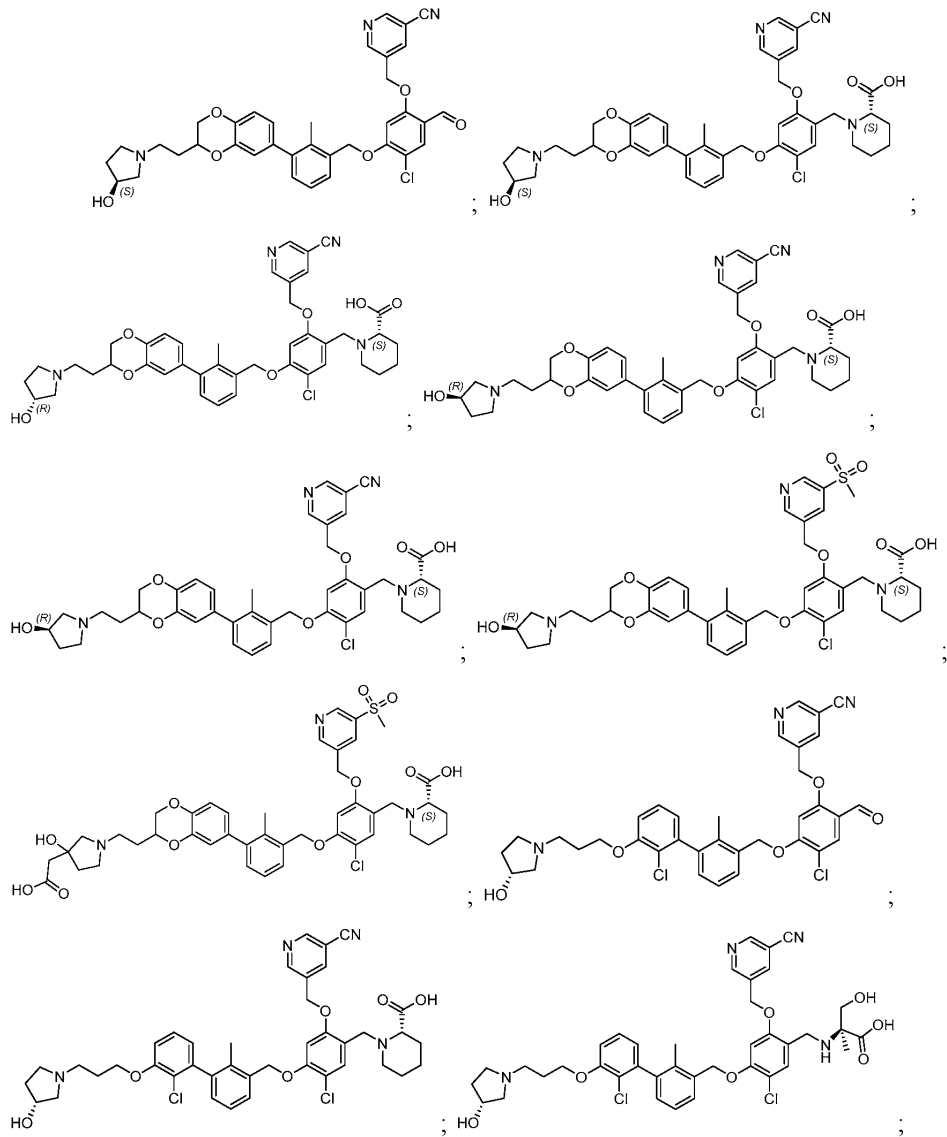
(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산;

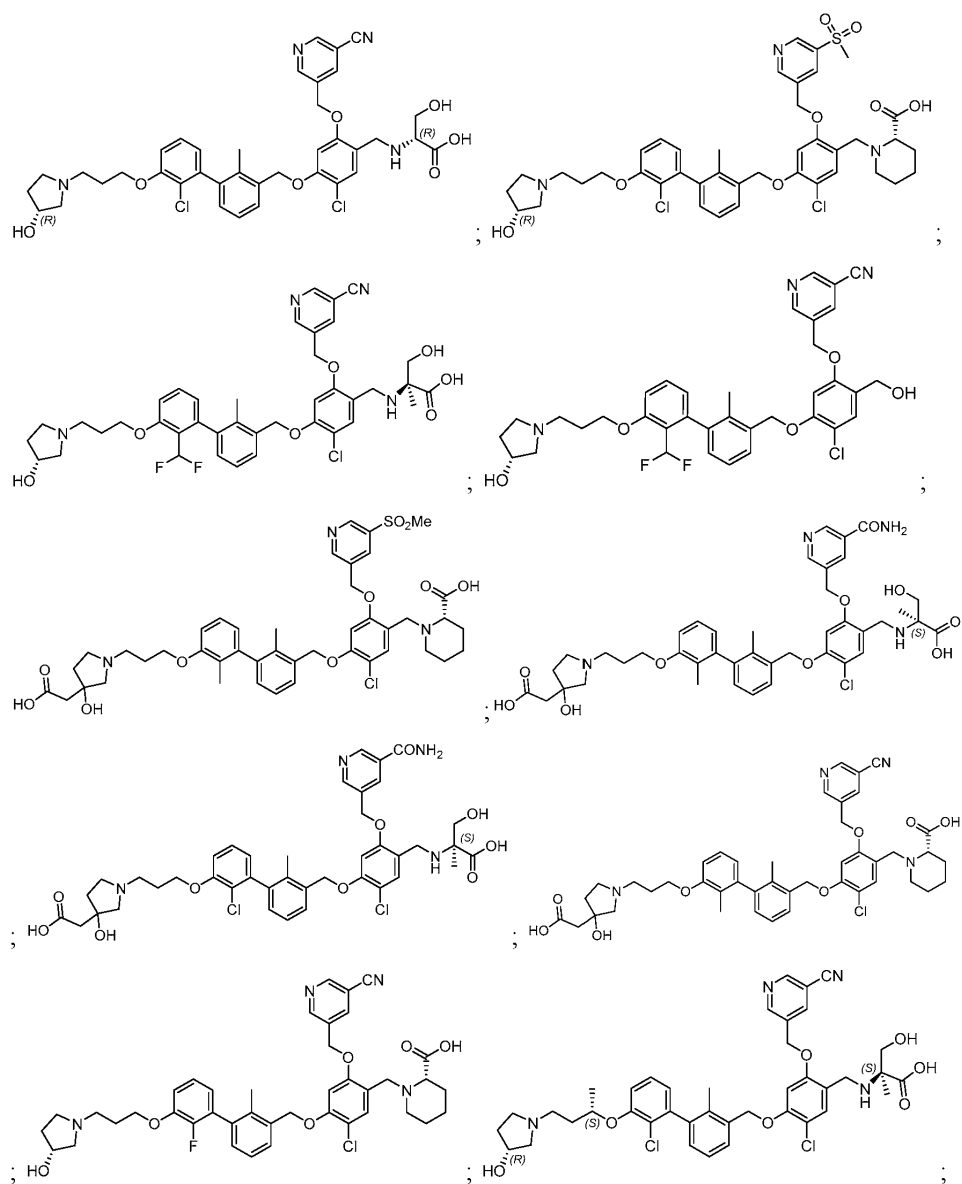
(S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)피페리딘-2-카르복실산; 및

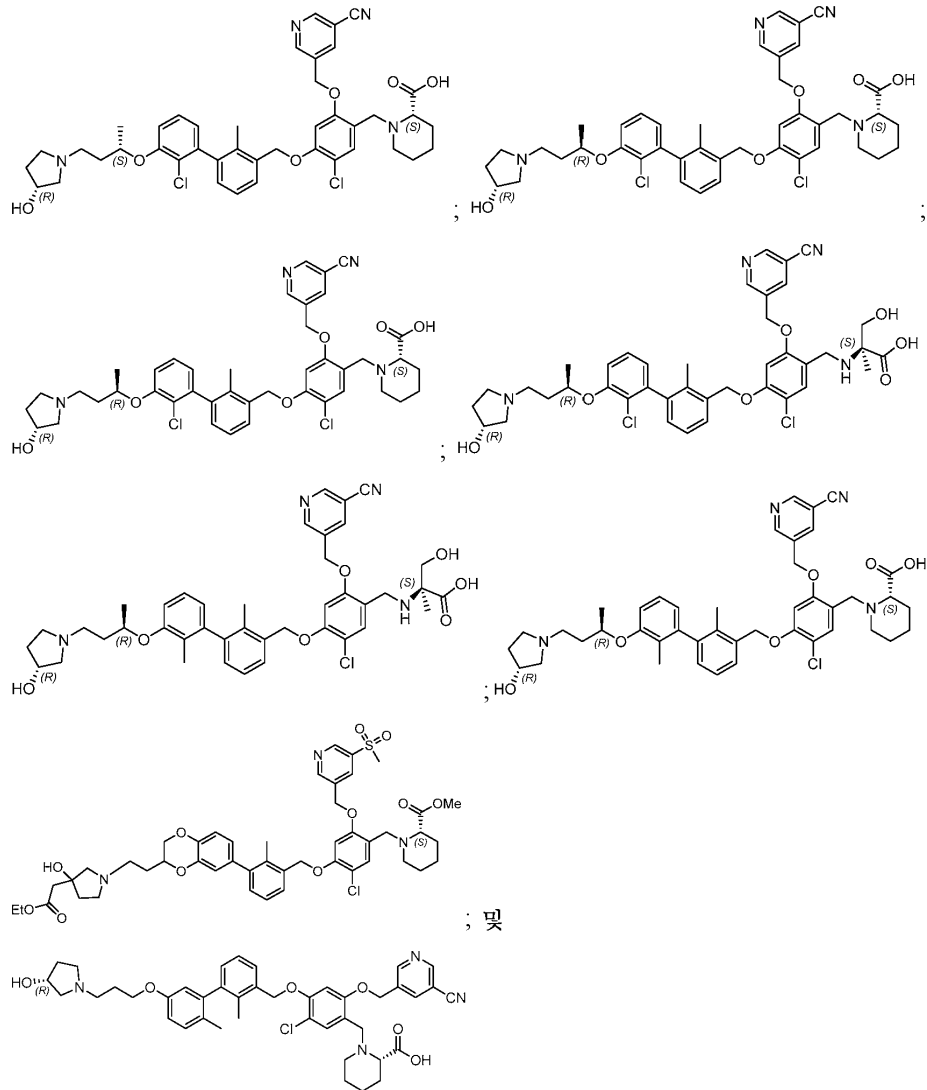
(S)-1-(3-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)피페리딘-2-카르복실산.

청구항 6

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.







청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 10월 15일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/242,072의 이익을 주장하는, 2016년 10월 11일에 출원된 미국 특허 정식 출원 15/290,167의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 및 CD80/PD-L1 단백질/단백질 상호작용의 억제제로서 유용

한 화합물에 관한 것이다. 본원은 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법을 제공한다. 개시내용은 추가로 암 및 감염성 질환을 포함한 다양한 질환의 치료에 유용한, 개시내용에 따른 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 프로그램화된 사멸-1 (CD279)은 T 세포 상의 수용체이며, 이는 그의 리간드인 프로그램화된 사멸-리간드 1 (PD-L1, CD274, B7-H1) 또는 PD-L2 (CD273, B7-DC)가 결합하는 경우에 T 세포 수용체로부터 활성화 신호를 억제하는 것으로 밝혀졌다 (Sharpe et al., Nat. Imm. 2007). PD-1 발현 T 세포가 그의 리간드를 발현하는 세포와 접촉하면, 증식, 시토카인 분비, 및 세포용해 활성을 포함한, 항원 자극에 반응한 기능적 활성이 감소된다. PD-1/PD-리간드 상호작용은 감염 또는 종양의 해소 동안 또는 자기 내성의 발생 동안 면역 반응을 하향 조절한다 (Keir Me, Butte MJ, Freeman GJ, et al. Annu. Rev. Immunol. 2008; 26: Epub). 종양 질환 또는 만성 감염 동안 발생하는 것과 같은 만성 항원 자극은, 상승된 수준의 PD-1을 발현하고 만성 항원에 대한 활성화에 관하여 기능이상인 T 세포를 발생시킨다 (문헌 [Kim and Ahmed, Curr Opin Imm, 2010]에서 검토됨). 이는 "T 세포 소진"으로 불린다. B 세포도 또한 PD-1/PD-리간드 억제 및 "소진"을 나타낸다.
- [0005] PD-L1은 또한 CD80과 상호작용하는 것으로 밝혀졌다 (Butte MJ et al., Immunity 27:111-122 (2007)). 발현 면역 세포 상에서의 PD-L1/CD80 상호작용은 억제적인 것으로 밝혀졌다. 이러한 상호작용의 차단은 이러한 억제 상호작용을 제거하는 것으로 밝혀졌다 (Paterson AM, et al., J Immunol., 187:1097-1105 (2011); Yang J, et al. J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011)).
- [0006] PD-L1에 대한 항체를 사용한 PD-1/PD-L1 상호작용의 차단은 많은 시스템에서 T 세포 활성화를 회복 및 증대시키는 것으로 밝혀졌다. 진행성 암을 갖는 환자는 PD-L1에 대한 모노클로날 항체를 사용한 요법으로부터 이익을 얻는다 (Brahmer et al., New Engl J Med 2012). 종양의 전임상 동물 모델은 모노클로날 항체에 의한 PD-1/PD-L1 경로의 차단이 면역 반응을 증진시키고, 수많은 조직학적으로 별개의 종양에 대해 면역 반응을 발생시킬 수 있다는 것을 밝혀내었다 (Dong H, Chen L. J Mol Med. 2003; 81(5):281-287; Dong H, Strome SE, Salama DR, et al. Nat Med. 2002; 8(8):793-800).
- [0007] PD-1/PD-L1 상호작용에 대한 간섭은 또한 만성 감염 시스템에서 증진된 T 세포 활성을 밝혀내었다. 마우스의 만성 림프구성 백작수막염 바이러스 감염은 또한 PD-L1의 차단에 의해 개선된 바이러스 클리어런스 및 회복된 면역을 나타낸다 (Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Nature 2006; 439(7077):682-687). HIV-1에 감염된 인간화 마우스는 CD4+ T 세포의 바이러스혈증에 대한 증진된 보호 및 감소된 바이러스 고갈을 보여준다 (Palmer et al., J. Immunol 2013). PD-L1에 대한 모노클로날 항체를 통한 PD-1/PD-L1의 차단은 HIV 환자 (Day, Nature 2006; Petrovas, J. Exp. Med. 2006; Trautman, Nature Med. 2006; D'Souza, J. Immunol. 2007; Zhang, Blood 2007; Kaufmann, Nature Imm. 2007; Kasu, J. Immunol. 2010; Porichis, Blood 2011), HCV 환자 [Golden-Mason, J. Virol. 2007; Jeung, J. Leuk. Biol. 2007; Urbani, J. Hepatol. 2008; Nakamoto, PLoS Path. 2009; Nakamoto, Gastroenterology 2008] 또는 HBV 환자 (Boni, J. Virol. 2007; Fisticaro, Gastro. 2010; Fisticaro et al., Gastroenterology, 2012; Boni et al., Gastro., 2012; Penna et al., J Hep, 2012; Raziorrough, Hepatology 2009; Liang, World J Gastro. 2010; Zhang, Gastro. 2008)로부터 T 세포에 대한 시험관내 항원-특이적 기능성을 회복시킬 수 있다.
- [0008] PD-L1/CD80 상호작용의 차단은 또한 면역을 자극하는 것으로 밝혀졌다 (Yang J., et al., J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011)). PD-L1/CD80 상호작용의 차단으로부터 발생한 면역 자극은 추가의 PD-1/PD-L1 또는 PD-1/PD-L2 상호작용의 차단과의 조합을 통해 증진되는 것으로 밝혀졌다.
- [0009] 면역 세포 표현형에서의 변경은 패혈성 쇼크에서 중요한 인자인 것으로 가설화된다 (Hotchkiss, et al., Nat Rev Immunol (2013)). 이는 증가된 수준의 PD-1 및 PD-L1 및 T 세포 아폽토시스를 포함한다 (Guignant, et al., Crit. Care (2011)). PD-L1에 대해 지시된 항체는 면역 세포 아폽토시스의 수준을 감소시킬 수 있다 (Zhang et al., Crit. Care (2011)). 게다가, PD-1 발현이 결여된 마우스는 야생형 마우스보다 패혈성 쇼크 증상에 대해 더 저항성이다 (Yang J., et al., J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011)). 연구는 항체를 사용한 PD-L1의 상호작용의 차단이 부적절한 면역 반응을 억제할 수 있고, 질환 증상을 호전시킬 수 있다는 것을 밝혀내었다.
- [0010] 만성 항원에 대한 면역학적 반응을 증진시키는 것에 더하여, PD-1/PD-L1 경로의 차단은 또한 만성 감염과 관련된 치료 백신접종을 포함한 백신접종에 대해 반응을 증진시키는 것으로 밝혀졌다 (S. J. Ha, S. N. Mueller, E.

J. Wherry et al., The Journal of Experimental Medicine, vol. 205, no. 3, pp. 543-555, 2008.; A. C. Finnefrock, A. Tang, F. Li et al., The Journal of Immunology, vol. 182, no. 2, pp.980-987, 2009; M. -Y. Song, S. -H. Park, H. J. Nam, D. -H. Choi, and Y.-C. Sung, The Journal of Immunotherapy, vol. 34, no. 3, pp. 297-306, 2011).

[0011] PD-1 경로는 만성 감염 및 종양 질환 동안 만성 항원 자극으로부터 발생하는 T 세포 소진에서 주요 억제 분자이다. PD-L1 단백질의 표적화를 통한 PD-1/PD-L1 상호작용의 차단은 종양 또는 만성 감염의 상황에서 백신접종에 대한 증진된 반응을 포함하여, 시험관내 및 생체내 항원-특이적 T 세포 면역 기능을 회복시키는 것으로 밝혀졌다.

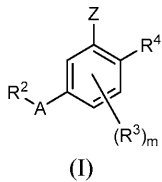
[0012] 따라서, PD-L1과 PD-1 또는 CD80의 상호작용을 차단하는 작용제가 바람직하다.

발명의 내용

[0013] 출원인들은 PD-L1과 PD-1 및 CD80의 상호작용의 억제제로서 활성을 갖고, 이에 따라 치료 백신을 포함하여 암 또는 감염에서 면역을 증진시키기 위한 치료적 투여에 유용할 수 있는 강력한 화합물을 발견하였다. 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수, 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 이들 화합물이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 제1 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0015]

[0016] 여기서

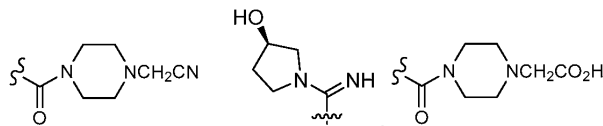
[0017] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0018] Z는 수소, -CH₃, 또는 -OR¹이고; 여기서

[0019] R¹은 수소, C₃-C₆알케닐, 할로C₁-C₄알킬, 히드록시C₁-C₄알킬, -(CH₂)_nX, 및 -(CH₂)_nAr로부터 선택되고;

[0020] n은 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0021] X는 수소, -CH₃, -CF₃, C₁-C₄알콕시, -N(CH₃)₂, 1 또는 2개의 할로 기로 임의로 치환된 C₃-C₆시클로알킬, -CN,



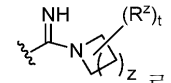
-CO₂R^g, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂,

, 모르폴리닐, 테트라

히드로피라닐, 히드록시 기로 임의로 치환된 피롤리도닐, 및 C₁-C₄알킬, 카르복시, 히드록시, 및 C₁-C₄알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 피페리디닐로부터 선택되고;

[0022] R^g는 수소 및 C₁-C₄알킬로부터 선택되고;

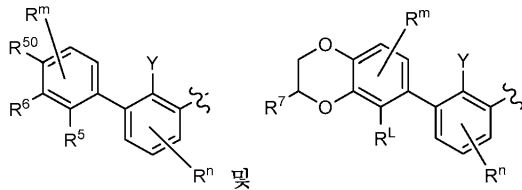
[0023] Ar은 벤조디옥사닐, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 나프틸, 옥사디아졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 및 퀴놀리닐로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리는 C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₁-C₄알콕시카르보닐아미노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알킬카르보닐, C₁-C₄알킬술포닐, 아미도, 아미도C₁-C₄알킬, -(CH₂)_qCO₂C₁-C₄알킬, -(CH₂)_qOH, 카르복시, 시아노, 포르밀, 할로, 할로C₁-C₄알킬, 할로C₁-C₄알콕시, 니트로, 1개의 시아노 기로 임의로 치환된



페닐, 1개의 할로 기로 임의로 치환된 페닐옥시, 페닐카르보닐, 피롤, 테트라히드로피란, 및
 터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고 여
 기서 t, z, 및 R^z는 하기 정의되고;

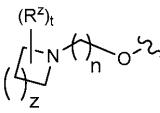
[0024] A는 -CH₂O-, -OCH₂-, -(CH₂)₂-, -CH=CH-, -C(O)NH-, 및 -NHC(O)-로부터 선택되고, 여기서 각각의 기는 그의 좌측
 이 R²에 부착되고 그의 우측이 페닐 고리에 부착되는 것으로 도시되고;

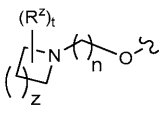
[0025] R²는



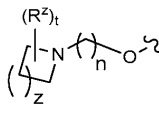
[0026] 및

[0027] 로부터 선택되고; 여기서

[0028] R^{III}은 수소, C₁-C₃알킬, -C≡C-Ph, 할로, 할로C₁-C₃알킬, 및  로부터 선택되고;

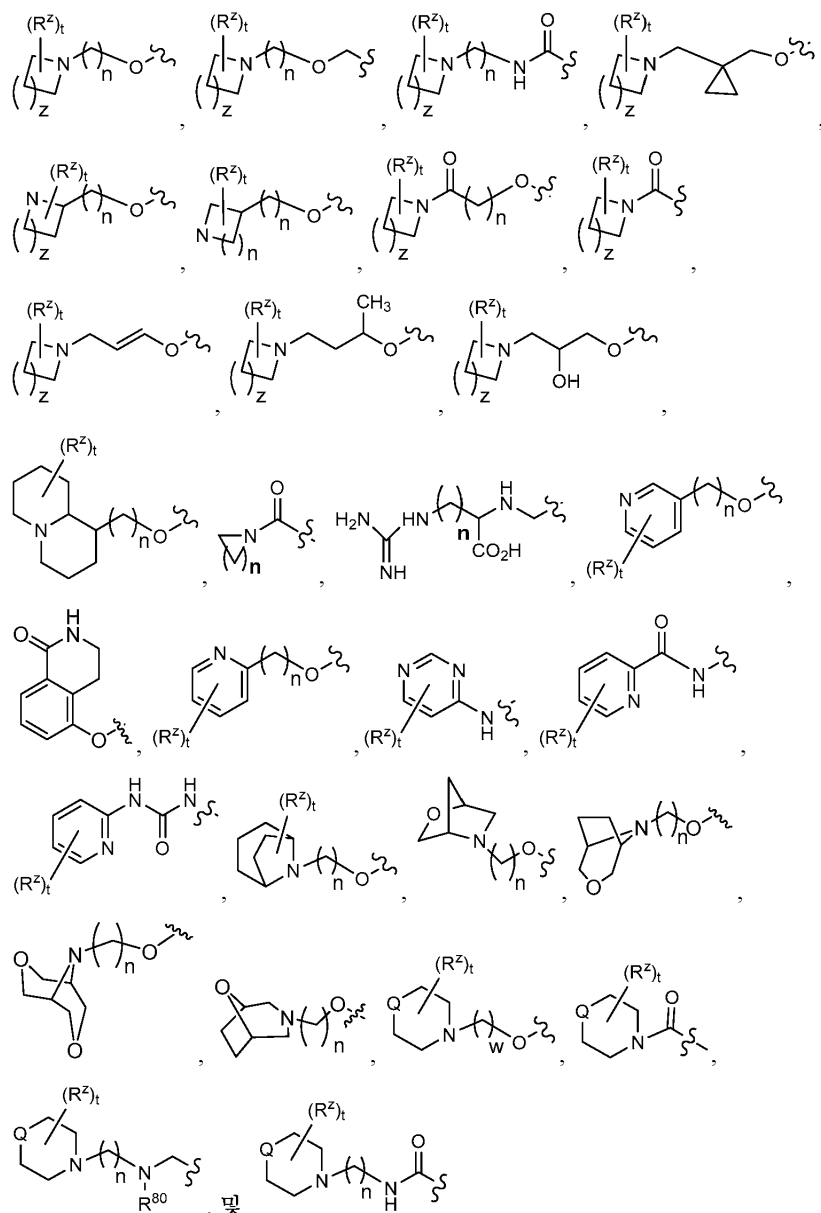
[0029] Rⁿ은 수소, C₁-C₃알킬, 할로, 할로C₁-C₃알킬, 및  로부터 선택되고;

[0030] Y는 수소, C₁-C₃알콕시, C₁-C₃알킬, 시아노, 및 할로로부터 선택되고;

[0031] R⁵는 수소, C₁-C₃알킬, 시아노, 할로, 할로C₁-C₃알킬, 및  로부터 선택되고;

[0032] R^L은 수소, C₁-C₃알킬, 시아노, 할로, 및 할로C₁-C₃알킬로부터 선택되고;

[0033] R⁶ 및 R⁵⁰은 수소, -(CH₂)_nNR^cR^d, -C(O)NR^cR^d, -NHC(O)(CH₂)_tNR^cR^d, -O-(CH₂)_nC(O)NR^cR^d, -O-(CH₂)_nNR^cR^d, 히드록시C₁-
 C₆알콕시,



[0034]

[0035]로부터 선택되고, 여기서 C₁-C₆알콕시는 1 또는 2개의 추가의 히드록시 기로 임의로 치환되고;

[0036] n은 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0037] t는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

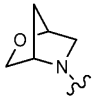
[0038] w는 1, 2, 3, 또는 4이고, 단 Z가 H, -CH₃, 또는 -OCH₃인 경우, w는 3 또는 4이고;

[0039] z 는 1, 2, 또는 3이고;

[0040] R⁸⁰은 수소 또는 C₁-C₃알킬이고;

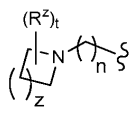
[0041] 각각의 R^z 는 독립적으로 C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_1 - C_4 알콕시카르보닐 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬아미도, C_1 - C_4 알킬아미노, C_1 - C_4 알킬카르보닐, 아미도, 카르복시, 카르복시 C_1 - C_4 알킬, 디(C_1 - C_4 알킬)아미도, 디(C_1 - C_4 알킬)아미노, 할로, 할로 C_1 - C_4 알콕시, 할로 C_1 - C_4 알킬, 히드록시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 모르폴리닐, $-NR^cR^d$, $(NR^cR^d)C_1$ - C_4 알킬, $-NR^eR^f$, $(NR^eR^f)C_1$ - C_4 알킬, 옥소, 페닐, 및 페닐 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 페닐 C_1 - C_4 알킬의 페닐 부분은 C_1 - C_3 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0042] R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_2 - C_4 알케닐카르보닐, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_4 알킬카르보닐, 아미도 C_1 - C_4 알킬, 아미노 C_1 - C_4 알킬, 아릴 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, $(C_3$ - C_{10} 시클로알킬) C_1 - C_4 알킬, 할로 C_1 - C_4 알킬카르보닐, 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬, 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬카르보닐, 히드록시 C_1 - C_6 알킬, 및 히드록시 C_1 - C_4 알킬카르보닐로부터 선택되고, 여기서 아미도 C_1 - C_4 알킬, 아미노 C_1 - C_4 알킬, 아릴 C_1 - C_4 알킬, $(C_3$ - C_{10} 시클로알킬) C_1 - C_4 알킬, 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬 및 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬카르보닐의 알킬 부분은 카르복시 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; 여기서 히드록시 C_1 - C_4 알킬 및 히드록시 C_1 - C_4 알킬카르보닐의 알킬 부분은 카르복시 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; 여기서 아릴 C_1 - C_4 알킬의 아릴 부분, C_3 - C_{10} 시클로알킬, $(C_3$ - C_{10} 시클로알킬) C_1 - C_4 알킬의 시클로알킬 부분 및 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬 및 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 각각 C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_1 - C_4 알킬, 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0043] R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 모르폴린 및 로부터 선택된 고리를 형성하고;

[0044] Q는 S, $S(O)_2$, O, 및 NR^p 로부터 선택되고; 여기서 R^p 는 수소, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬아미도 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬아미노 C_1 - C_4 알킬, 아미도 C_1 - C_4 알킬, 아미노 C_1 - C_4 알킬, 디(C_1 - C_4 알킬)아미도 C_1 - C_4 알킬, 디(C_1 - C_4 알킬)아미노 C_1 - C_3 알킬, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 피리디닐, 및 메톡시로 임의로 치환된 페닐로부터 선택되고;

[0045] 단 R^5 , R^6 , R^6 , 및 R^{50} 중 하나는 수소 이외의 것이고;

[0046] R^7 은 수소 또는  이고; 여기서 n, z, t, 및 R^z 는 R^6 에서 상기 정의된 바와 같고; 단 R^L 및 R^7 중 하나는 수소 이외의 것이고;

[0047] 각각의 R^3 은 독립적으로 C_2 - C_4 알케닐, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알킬, 시아노, 할로, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0048] R^4 는 $-(CH_2)_pCHO$, $-(CH_2)_pCO_2H$, $-(CH_2)_nOH$, $-C(O)NR^{100}R^{101}$, $-CH(CH_3)NR^aR^8$, 및 $-(CH_2)_nNR^aR^8$ 로부터 선택되고; 여기서

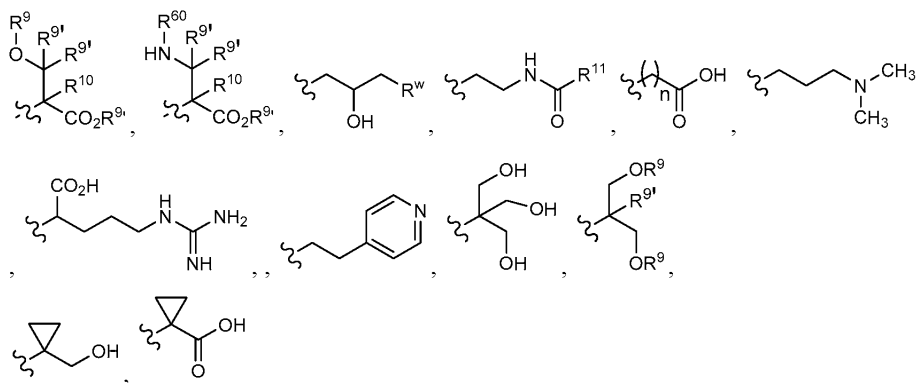
[0049] R^{100} 및 R^{101} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 및 추가의 히드록시 기로 임의로 치환된 히드록시(C_1 - C_6 알킬)로부터 선택되거나; 또는, R^{100} 및 R^{101} 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 카르복시 기로 임의로 치환된 6-원 고리를 형성하고;

[0050] p는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0051] n은 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0052] R^9 는 수소, C_1 - C_4 알킬, 벤질, $(C_3$ - C_6 시클로알킬) C_1 - C_3 알킬, 할로 C_1 - C_4 알킬, 제2 히드록시 기로 임의로 치환된 히드록시 C_1 - C_6 알킬, 및 시아노 기로 임의로 치환된 피리디닐(C_1 - C_3 알킬)로부터 선택되고;

[0053] R^8 은 수소, C_1 - C_4 알킬, $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$, 카르복시 C_2 - C_6 알케닐, 카르복시 C_1 - C_6 알킬, 및 히드록시 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 카르복시 C_1 - C_6 알킬 및 히드록시 C_1 - C_6 알킬의 알킬 부분은 1개의 히드록시 또는 페닐 기로 임의로 치환되고 여기서 페닐 기는 히드록시 기;



[0054]

[0055]

로 추가로 임의로 치환되고,

[0056]

R^w 는 $-\text{CONH}_2$ 이고,

[0057]

R^9 는 수소, 벤질, 및 메틸로부터 선택되고;

[0058]

각각의 $R^{9'}$ 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_3 알킬로부터 선택되고;

[0059]

R^{10} 은 수소, C_1 - C_3 알킬, 및 벤질로부터 선택되고;

[0060]

R^{11} 은 C_2 - C_4 알케닐 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0061]

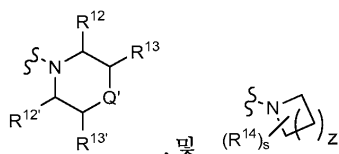
R^{60} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 및 C_1 - C_6 알콕시카르보닐로부터 선택되거나,

[0062]

또는

[0063]

R^8 및 R^a 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께



[0064]

로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서

[0065]

s 는 0, 1, 또는 2이고;

[0066]

z 는 1, 2, 또는 3이고;

[0067]

z 는 1, 2, 또는 3이고;

[0068]

Q' 는 $\text{CHR}^{13''}$, S, O, NH, $\text{NC(O)OC}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{N(CH}_2)_2\text{OH}$, 및 NCH_3 으로부터 선택되고;

[0069]

R^{12} 및 $R^{12'}$ 는 독립적으로 수소, $-\text{CO}_2\text{H}$, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 옥소, 및 $-\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{16}$ 으로부터 선택되고;

[0070]

R^{13} 및 $R^{13'}$ 는 독립적으로 수소, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 옥소, 및 $-\text{CO}_2\text{H}$ 로부터 선택되고;

[0071]

$R^{13''}$ 는 히드록시 C_1 - C_3 알킬, 및 $-\text{CO}_2\text{H}$ 로부터 선택되고;

[0072]

각각의 R^{14} 는 독립적으로 C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_1 - C_6 알킬, 카르복시, 할로, 히드록시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, $-\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$, 및 페닐옥시카르보닐로부터 선택되고 여기서 페닐은 니트로 기로 임의로 치환되고, 여기서 $R^{c'}$ 및 $R^{d'}$ 는 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, 및 C_1 - C_4 알킬카르보닐로부터 선택되고;

[0073] R^{16} 은 트리플루오로메틸, 시클로프로필, C_1 - C_4 알킬, 디메틸아미노, 및 메틸 기로 치환된 이미다졸릴로부터 선택된다.

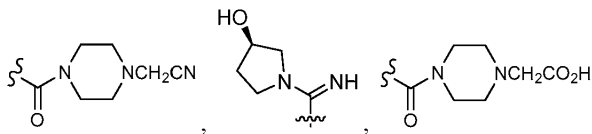
[0074] 제1 실시양태에서 본 개시내용은

[0075] Z가 $-OR^1$ 이고; 여기서

[0076] R^1 은 수소, C_3 - C_6 알케닐; 할로 C_1 - C_4 알킬, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, $-(CH_2)_nX$, 및 $-(CH_2)_nAr$ 로부터 선택되고;

[0077] n은 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0078] X는 $-CH_3$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-N(CH_3)_2$, 1 또는 2개의 할로 기로 임의로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, CN, $-CO_2R^g$,

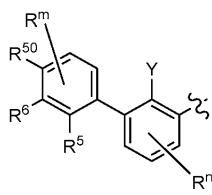
, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 히드록시 기로 임의로 치환된 피롤리도닐, 및 C_1 - C_4 알킬, 카르복시, 히드록시, 및 C_1 - C_4 알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 피페리디닐로부터 선택되고,

[0079] R^g 는 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0080] Ar은 벤조디옥사닐, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 나프틸, 옥사디아졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 및 퀴놀리닐로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리는 C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_1 - C_4 알콕시카르보닐아미노, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬카르보닐, C_1 - C_4 알킬술포닐, 아미도, 아미도 C_1 - C_4 알킬, $-(CH_2)_qCO_2C_1$ - C_4 알킬, $-(CH_2)_qOH$, 카르복시, 시아노, 포르밀, 할로, 할로 C_1 - C_4 알킬, 할로 C_1 - C_4 알콕시, 니트로, 1개의 시아노 기로 임의로 치환된 페닐, 1개의 할로 기로 임의로 치환된 페닐옥시, 페닐카르보닐, 피롤, 및 테트라히드로피란으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 q는 0, 1, 2, 3, 또는 4인

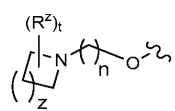
[0081] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0082] 제2 실시양태에서, m은 1이고 R^3 은 할로이다. 제3 실시양태에서, A는 $-CH_2O-$ 이다. 제4 실시양태에서, R^2 는



[0083] 이다.

[0084] 제5 실시양태에서, R^1 은 $-(CH_2)_nAr$ 이고, 여기서 n은 1이고 Ar은 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬술포닐, 아미도, 시아노, 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 피리디닐이다. 제6 실시양태에서, Y 및 R^5 는 독립적으로 $-CH_3$ 및 할로로부터 선택된다. 제7 실시양태에서, R^6 및 R^{50} 중 하나는 수소이고 다른 것은 $-O-$

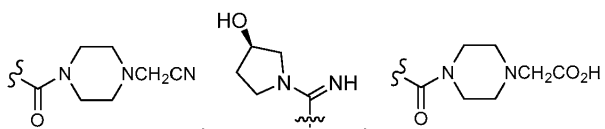
로부터 선택된다.

[0085] 제8 실시예에서 본 개시내용은

[0086] Z가 $-OR^1$ 이고; 여기서

- [0087] R^1 은 수소, C_3 - C_6 알케닐; 할로 C_1 - C_4 알킬, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, $-(CH_2)_nX$, 및 $-(CH_2)_nAr$ 로부터 선택되고;
- [0088] n 은 1, 2, 3, 또는 4이고;

- [0089] X 는 $-CH_3$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-N(CH_3)_2$, 1 또는 2개의 할로 기로 임의로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, CN , $-CO_2R^g$,


 $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, , , , 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 히드록시 기로 임의로 치환된 피롤리도닐, 및 C_1 - C_4 알킬, 카르복시, 히드록시, 및 C_1 - C_4 알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 피페리디닐로부터 선택되고,

- [0090] R^g 는 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

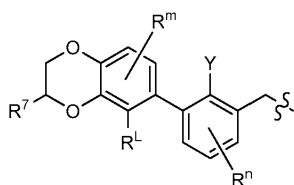
- [0091] Ar 은 벤조디옥사닐, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 나프틸, 옥사디아졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 및 퀴놀리닐로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리는 C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_1 - C_4 알콕시카르보닐아미노, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬카르보닐, C_1 - C_4 알킬술포닐, 아미도, 아미도 C_1 - C_4 알킬, $-(CH_2)_qCO_2C_1$ - C_4 알킬, $-(CH_2)_qOH$, 카르복시, 시아노, 포르밀, 할로, 할로 C_1 - C_4 알킬, 할로 C_1 - C_4 알콕시, 니트로, 1개의 시아노 기로 임의로 치환된 페닐, 1개의 할로 기로 임의로 치환된 페닐옥시, 페닐카르보닐, 피롤, 및 테트라히드로피란으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 q 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

- [0092] m 은 1이고;

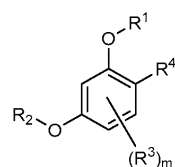
- [0093] R^3 은 할로이고;

- [0094] A 는 $-CH_2O-$ 이고;

- [0095] R^2 는



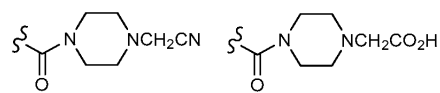
- [0096] 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0097] 제2 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



(II)

- [0099] 여기서,
- [0100] m 은 0, 1, 또는 2이고;
- [0102] R^1 은 수소, 할로 C_1 - C_4 알킬, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, $-(CH_2)_nX$, 및 $-(CH_2)_nAr$ 로부터 선택되고; 여기서
- [0103] n 은 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0104] X는 수소, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, CN , $-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

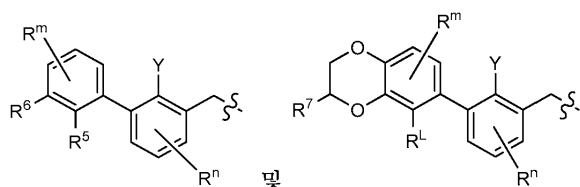


, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 히드록시 기로 임의로 치환된 피롤리도닐, 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 카르복시, 히드록시, 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 피페리디닐로부터 선택되고,

[0105] R^g 는 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬로부터 선택되고;

[0106] Ar은 벤조디옥사닐, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 나프틸, 옥사디아졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 및 퀴놀리닐로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시카르보닐, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시카르보닐아미노, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬카르보닐, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬술포닐, 아미도, 아미도 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$, 카르복시, 시아노, 포르밀, 할로, 할로 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 할로 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 니트로, 1개의 시아노 기로 임의로 치환된 페닐, 1개의 할로 기로 임의로 치환된 페닐옥시, 페닐카르보닐, 피롤, 및 테트라히드로피란으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0107] R^2 는



[0108] 및

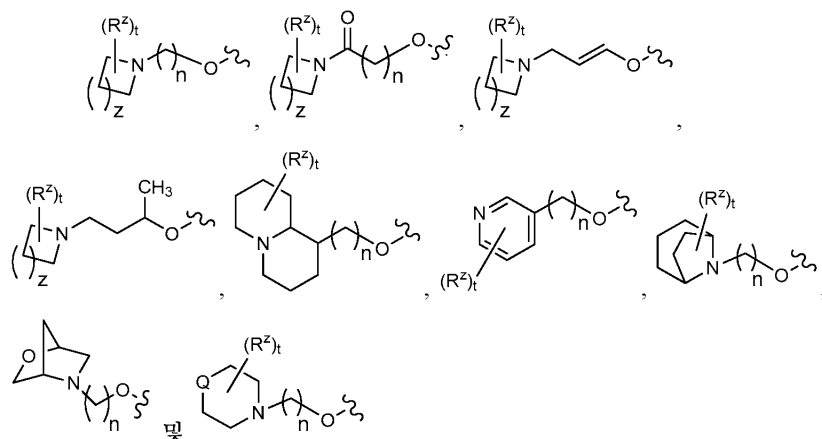
[0109]로부터 선택되고; 여기서

[0110] R^m 및 R^n 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 할로, 및 할로 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택되고;

[0111] Y는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 시아노, 및 할로로부터 선택되고;

[0112] R^5 및 R^1 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 시아노, 할로, 및 할로 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택되고;

[0113] R^6 은 수소, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^c\text{R}^d$,



[0114] 및

[0115]로부터 선택되고; 여기서

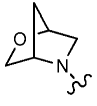
[0116] n은 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0117] t는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0118] z 는 1, 2, 또는 3이고;

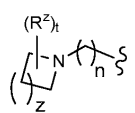
[0119] 각각의 R^z 는 독립적으로 C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_1 - C_4 알콕시카르보닐 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬아미도, C_1 - C_4 알킬아미노, C_1 - C_4 알킬카르보닐, 아미도, 카르복시, 카르복시 C_1 - C_4 알킬, 디(C_1 - C_4 알킬)아미도, 디(C_1 - C_4 알킬)아미노, 할로, 할로 C_1 - C_4 알콕시, 할로 C_1 - C_4 알킬, 히드록시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, $-NR^cR^d$, $(NR^cR^d)C_1$ - C_4 알킬, $-NR^eR^f$, $(NR^eR^f)C_1$ - C_4 알킬, 페닐, 및 페닐 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0120] R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_2 - C_4 알케닐카르보닐, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_4 알킬카르보닐, 아미도 C_1 - C_4 알킬, 아미노 C_1 - C_4 알킬, 아릴 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_{10} 시클로알킬, $(C_3$ - C_{10} 시클로알킬) C_1 - C_4 알킬, 할로 C_1 - C_4 알킬카르보닐, 헤테로아릴 C_1 - C_4 알킬, 및 히드록시 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고; 여기서 아미도 C_1 - C_4 알킬, 아미노 C_1 - C_4 알킬, 아릴 C_1 - C_4 알킬, $(C_3$ - C_{10} 시클로알킬) C_1 - C_4 알킬, 및 헤테로아릴 C_1 - C_4 알킬의 알킬 부분은 카르복시 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; 여기서 히드록시 C_1 - C_4 알킬의 알킬 부분은 카르복시 및 히드록시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; 여기서 아릴 C_1 - C_4 알킬의 아릴 부분, C_3 - C_{10} 시클로알킬, $(C_3$ - C_{10} 시클로알킬) C_1 - C_4 알킬의 시클로알킬 부분 및 헤테로아릴 C_1 - C_4 알킬의 헤테로아릴 부분은 각각 C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_1 - C_4 알킬, 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0121] R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 모르폴린 및 로부터 선택된 고리를 형성하고;

[0122] Q 는 S, O, 및 NR^p 로부터 선택되고; 여기서 R^p 는 수소, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬아미도 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬아미노 C_1 - C_4 알킬, 아미도 C_1 - C_4 알킬, 아미노 C_1 - C_4 알킬, 디(C_1 - C_4 알킬)아미도 C_1 - C_4 알킬, 디(C_1 - C_4 알킬)아미노 C_1 - C_3 알킬, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 피리디닐, 및 메톡시로 임의로 치환된 페닐로부터 선택되고;

[0123] 단 R^5 및 R^6 중 하나는 수소 이외의 것이고;

[0124] R^7 은 수소 또는  이고; 여기서 n , z , t , 및 R^z 는 R^6 에서 상기 정의된 바와 같고; 단 R^L 및 R^7 중 하나는 수소 이외의 것이고;

[0125] 각각의 R^3 은 독립적으로 C_2 - C_4 알케닐, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알킬, 시아노, 할로, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

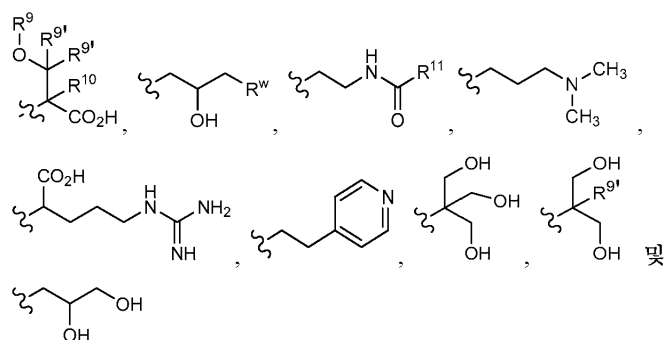
[0126] R^4 는 $-(CH_2)_pCHO$, $-(CH_2)_nOH$, 및 $-(CH_2)_nNR^qR^8$ 로부터 선택되고, 여기서

[0127] p 는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0128] n 은 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0129] R^q 는 수소, C_1 - C_4 알킬, 및 벤질로부터 선택되고;

[0130] R^8 은



[0131]

[0132]로부터 선택되고; 여기서

[0133] R^w 는 $-CO_2H$ 또는 $-CONH_2$ 이고,

[0134] R^9 는 수소, 벤질, 및 메틸로부터 선택되고;

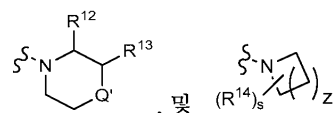
[0135] 각각의 $R^{9'}$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0136] R^{10} 은 수소, C_1 - C_3 알킬, 및 벤질로부터 선택되고;

[0137] R^{11} 은 C_2 - C_4 알케닐 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되거나;

[0138] 또는

[0139] R^8 및 R^a 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께



[0140]

[0141]로부터 선택된 고리를 형성하고; 여기서

[0142] s 는 0, 1, 또는 2이고;

[0143] z 는 1, 2, 또는 3이고;

[0144] Q' 는 $CHR^{13'}$, S, O, $-N(CH_2)_2OH$, 및 NCH_3 으로부터 선택되고;

[0145] R^{12} 는 수소, $-CO_2H$, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 및 $-C(O)NHSO_2R^{16}$ 으로부터 선택되고;

[0146] R^{13} 은 수소, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 및 $-CO_2H$ 로부터 선택되고;

[0147] $R^{13'}$ 는 히드록시 C_1 - C_3 알킬, 및 $-CO_2H$ 로부터 선택되고;

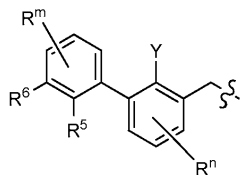
[0148] R^{14} 는 C_1 - C_4 알콕시카르보닐, 카르복시, 할로, 히드록시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 및 $-NR^{c'}R^{d'}$ 로부터 선택되고; 여기서 $R^{c'}$ 및 $R^{d'}$ 는 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, 및 C_1 - C_4 알킬카르보닐로부터 선택되고;

[0149] R^{16} 은 트리플루오로메틸, 시클로프로필, C_1 - C_4 알킬, 디메틸아미노, 및 메틸 기로 치환된 이미다졸릴로부터 선택된다.

[0150] 제2 측면의 제1 실시양태에서, 본 개시내용은 R^1 이 수소, 메톡시, 및 메틸술포닐, 아미도, 및 시아노로부터 선

택된 1개의 기로 치환된 $-(CH_2)$ 피리디닐로부터 선택된 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

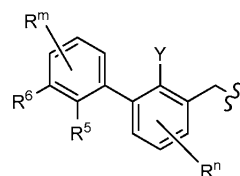
[0151] 제2 측면의 제2 실시양태에서 본 개시내용은 R^1 이 수소, 메톡시, 및 메틸술폰닐, 아마도, 및 시아노로부터 선택된 1개의 기로 치환된 $-(CH_2)$ 피리디닐로부터 선택되고, R^2 가



[0152] 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0153]

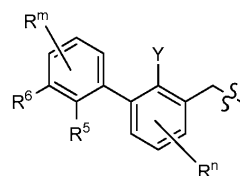
[0154] 제2 측면의 제3 실시양태에서 본 개시내용은 R^1 이 수소, 메톡시, 및 메틸술폰닐, 아마도, 및 시아노로부터 선택된 1개의 기로 치환된 $-(CH_2)$ 피리디닐로부터 선택되고, R^2 가



[0155]

[0156] 이고; R^5 가 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

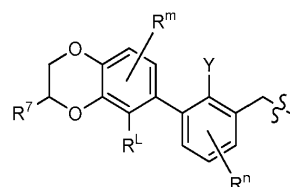
[0157] 제2 측면의 제4 실시양태에서 본 개시내용은 R^1 이 수소, 메톡시, 및 메틸술폰닐, 아마도, 및 시아노로부터 선택된 1개의 기로 치환된 $-(CH_2)$ 피리디닐로부터 선택되고; R^2 가



[0158]

[0159] 이고; R^6 이 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

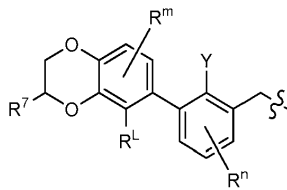
[0160] 제2 측면의 제5 실시양태에서 본 개시내용은 R^2 가



[0161] 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0162]

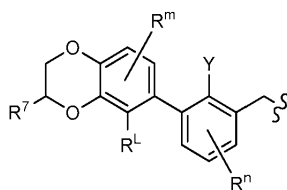
[0163] 제2 측면의 제6 실시양태에서 본 개시내용은 R^2 가



[0164]

[0165] 이고, R^L 이 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0166] 제2 측면의 제7 실시양태에서 본 개시내용은 R^2 가



[0167]

[0168] 이고, R^7 이 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0169] 제3 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0170] 제4 측면에서 본 개시내용은 면역 반응의 증진, 자극, 조정 및/또는 증가를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극, 조정 및/또는 증가시키는 방법을 제공한다. 제4 측면의 제1 실시양태에서 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 전, 그 후, 또는 그와 동시에 추가의 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 제2 실시양태에서 추가의 작용제는 항미생물제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제 및/또는 면역 반응 조절제이다.

[0171] 제5 측면에서 본 개시내용은 암 세포의 성장, 증식 또는 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 제1 실시양태에서 암은 흑색종, 신세포 암종, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비-편평 NSCLC, 결장직장암, 거세-저항성 전립선암, 난소암, 위암, 간세포성 암종, 췌장 암종, 두경부의 편평 세포 암종, 식도, 위장관 및 유방 암종, 및 혈액 악성종양으로부터 선택된다.

[0172] 제6 측면에서 본 개시내용은 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 제6 측면의 제1 실시양태에서 감염성 질환은 바이러스에 의해 유발된다. 제2 실시양태에서 바이러스는 HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 포진 바이러스, 유두종바이러스, 및 인플루엔자로부터 선택된다.

[0173] 제7 측면에서 본 개시내용은 패혈성 쇼크의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 패혈성 쇼크를 치료하는 방법을 제공한다.

[0174] 제8 측면에서 본 개시내용은 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0175] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수 형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0176] 본원에 사용된 어구 "화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염"은 적어도 1종의 화합물, 화합물의 적어도 1종의 염, 또는 그의 조합을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화학식 (I)의 화합물; 화학식 (I)의 2종의 화합물; 화학식 (I)의 화합물의 염; 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의

화합물의 1종 이상의 염; 및 화학식 (I)의 화합물의 2종 이상의 염을 포함한다.

- [0177] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.
- [0178] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.
- [0179] 본 개시내용을 기재하는데 사용된 다양한 용어의 정의가 하기 열거된다. 이들 정의는 이들이 명세서 전반에 걸쳐 (이들이 구체적 경우에 달리 제한되지 않는 한) 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 사용되는 바와 같은 용어에 적용된다. 본원에 제시된 정의는 본원에 참조로 포함되는 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 제시된 정의보다 우선한다.
- [0180] 본원에 사용된 용어 " C_2-C_4 알케닐"은 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 2 내지 4개의 탄소 원자의 탄화수소를 지칭한다.
- [0181] 본원에 사용된 용어 " C_2-C_6 알케닐"은 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 2 내지 6개의 탄소 원자의 탄화수소를 지칭한다.
- [0182] 본원에 사용된 용어 " C_2-C_4 알케닐카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_2-C_4 알케닐 기를 지칭한다.
- [0183] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_3 알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3 알킬 기를 지칭한다.
- [0184] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_4 알킬 기를 지칭한다.
- [0185] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_4 알콕시 기를 지칭한다.
- [0186] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_6 알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_6 알콕시 기를 지칭한다.
- [0187] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알콕시카르보닐 C_1-C_4 알킬"은 C_1-C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_4 알콕시카르보닐 기를 지칭한다.
- [0188] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알콕시카르보닐아미노"는 $-NH$ 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_4 알콕시카르보닐 기를 지칭한다.
- [0189] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_3 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.
- [0190] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.
- [0191] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.
- [0192] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알킬아미도"는 R이 C_1-C_4 알킬 기인 $-C(O)NHR$ 을 지칭한다.
- [0193] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알킬아미도 C_1-C_4 알킬"은 C_1-C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_4 알킬아미도 기를 지칭한다.
- [0194] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알킬아미노"는 R이 C_1-C_4 알킬 기인 $-NHR$ 을 지칭한다.
- [0195] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알킬아미노 C_1-C_4 알킬"은 C_1-C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_4 알킬아미노 기를 지칭한다.
- [0196] 본원에 사용된 용어 " C_1-C_4 알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_4 알킬 기를 지칭

한다.

- [0197] 본원에 사용된 용어 " C_1 - C_4 알킬술폰닐"은 술폰닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1 - C_4 알킬 기를 지칭한다.
- [0198] 본원에 사용된 용어 "아미도"는 $-C(O)NH_2$ 를 지칭한다.
- [0199] 본원에 사용된 용어 "아미도 C_1 - C_4 알킬"은 C_1 - C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미도 기를 지칭한다.
- [0200] 본원에 사용된 용어 "아미노 C_1 - C_4 알킬"은 C_1 - C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미노 기를 지칭한다.
- [0201] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 페닐 기, 또는 고리 중 하나 또는 둘 다가 페닐 기인 비시클릭 융합된 고리계를 지칭한다. 비시클릭 융합된 고리계는 4- 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리에 융합된 페닐 기로 이루어진다. 본 개시내용의 아릴 기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착될 수 있다. 아릴 기의 대표적인 예는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 및 테트라히드로나프틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0202] 본원에 사용된 용어 "아릴 C_1 - C_4 알킬"은 C_1 - C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 지칭한다.
- [0203] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 $-C(O)-$ 를 지칭한다.
- [0204] 본원에 사용된 용어 "카르복시"는 $-CO_2H$ 를 지칭한다.
- [0205] 본원에 사용된 용어 "카르복시 C_2 - C_6 알케닐"은 C_2 - C_6 알케닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 카르복시 기를 지칭한다.
- [0206] 본원에 사용된 용어 "카르복시 C_1 - C_4 알킬"은 C_1 - C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 카르복시 기를 지칭한다.
- [0207] 본원에 사용된 용어 "카르복시 C_1 - C_6 알킬"은 C_1 - C_6 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 카르복시 기를 지칭한다.
- [0208] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0209] 본원에 사용된 용어 " C_3 - C_6 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노시클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0210] 본원에 사용된 용어 " C_3 - C_{10} 시클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노시클릭, 탄화수소 고리계를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 7 내지 10개의 원자를 함유하는 시클로알킬 기는 모노시클릭 또는 융합된, 스피로시클릭, 또는 가교된 비시클릭 구조일 수 있다.
- [0211] 본원에 사용된 용어 " $(C_3$ - C_6 시클로알킬) C_1 - C_3 알킬"은 C_3 - C_6 시클로알킬 기로 치환된 C_1 - C_3 알킬 기를 지칭한다.
- [0212] 본원에 사용된 용어 " $(C_3$ - C_{10} 시클로알킬) C_1 - C_4 알킬"은 C_1 - C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_3 - C_{10} 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0213] 본원에 사용된 용어 "디(C_1 - C_4 알킬)아미도"는 각각의 R이 C_1 - C_4 알킬 기인 $-C(O)NR_2$ 를 지칭한다. R 기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0214] 본원에 사용된 용어 "디(C_1 - C_4 알킬)아미도 C_1 - C_4 알킬"은 C_1 - C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 디(C_1 - C_4 알킬)아미도 기를 지칭한다.
- [0215] 본원에 사용된 용어 "디(C_1 - C_4 알킬)아미노"는 각각의 R이 C_1 - C_4 알킬 기인 $-NR_2$ 를 지칭한다. R 기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0216] 본원에 사용된 용어 "디(C_1 - C_4 알킬)아미노 C_1 - C_4 알킬"은 C_1 - C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 디(C_1 -

C₄알킬)아미노 기를 지칭한다.

- [0217] 본원에 사용된 용어 "포르밀"은 -C(O)H를 지칭한다.
- [0218] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0219] 본원에 사용된 용어 "할로C₁-C₄알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 할로C₁-C₄알킬 기를 지칭한다.
- [0220] 본원에 사용된 용어 "할로C₁-C₃알킬"은 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 C₁-C₃알킬 기를 지칭한다.
- [0221] 본원에 사용된 용어 "할로C₁-C₄알킬"은 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 C₁-C₄알킬 기를 지칭한다.
- [0222] 본원에 사용된 용어 "할로C₁-C₄알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 할로C₁-C₄알킬 기를 지칭한다.
- [0223] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리 방향족을 지칭한다. 5-원 고리는 2개의 이중 결합을 갖고, 6-원 고리는 3개의 이중 결합을 갖는다. 헤테로아릴 기의 예는 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤릴, 티아졸릴 및 티에닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0224] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴C₁-C₄알킬"은 C₁-C₄알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로아릴 기를 지칭한다.
- [0225] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 지칭한다. 4-원 고리는 0개의 이중 결합을 갖고, 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한, 헤테로시클릴 고리가 또 다른 모노시클릭 헤테로시클릴 기 또는 4- 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리에 융합되어 있는 것인 비시클릭 기; 뿐만 아니라 가교된 비시클릭 기, 예컨대 7-아자비시클로[2.2.1]헵트-7-일, 2-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일 및 2-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일을 포함한다. 본 개시내용의 헤테로시클릴 기는 기 내의 임의의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예는 벤조티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸릴, 티에닐 및 티오모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0226] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴C₁-C₄알킬"은 1개의 헤테로시클릴 기로 치환된 C₁-C₄알킬 기를 지칭한다.
- [0227] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴C₁-C₄알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로시클릴C₁-C₄알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클릴C₁-C₄알킬 기는 C₁-C₄알킬 기를 통해 카르보닐 기에 부착된다.
- [0228] 본원에 사용된 용어 "히드록시"는 -OH를 지칭한다.
- [0229] 본원에 사용된 용어 "히드록시C₁-C₆알콕시"는 히드록시 기로 치환된 C₁-C₆알콕시 기를 지칭한다.
- [0230] 본원에 사용된 용어 "히드록시C₁-C₄알킬"은 C₁-C₄알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 히드록시 기를 지칭한다.
- [0231] 본원에 사용된 용어 "히드록시C₁-C₆알킬"은 C₁-C₆알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 히드록시 기를 지칭한다.
- [0232] 본원에 사용된 용어 "히드록시C₁-C₄알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 히드록시C₁-C₄알킬 기를 지칭한다. 히드록시C₁-C₄알킬 기는 C₁-C₄알킬 기를 통해 카르보닐 기에 부착된다.
- [0233] 본원에 사용된 용어 "(NR^cR^d)C₁-C₄알킬"은 C₁-C₄알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^cR^d 기를 지칭한다.

- [0234] 본원에 사용된 용어 " $(NR^eR^f)C_1-C_4$ 알킬"은 C_1-C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^eR^f 기를 지칭한다.
- [0235] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 를 지칭한다.
- [0236] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 $=O$ 를 지칭한다.
- [0237] 본원에 사용된 용어 "페닐 C_1-C_4 알킬"은 C_1-C_4 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 페닐 기를 지칭한다.
- [0238] 본원에 사용된 용어 "페닐카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 페닐 기를 지칭한다.
- [0239] 본원에 사용된 용어 "페닐옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 페닐 기를 지칭한다.
- [0240] 본원에 사용된 용어 "페닐옥시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 페닐옥시 기를 지칭한다.
- [0241] 본원에 사용된 용어 "피리디닐(C_1-C_3)알킬"은 C_1-C_3 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 피리디닐 기를 지칭한다.
- [0242] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 $-SO_2-$ 를 지칭한다.
- [0243] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.
- [0244] 화학식 (I)의 화합물은 또한 본 개시내용의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 그의 1종 이상의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기에 의해 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 또한, 용어 "염(들)"은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물이 염기성 모이어티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이어티, 예컨대 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우에 쓰비티이온 (내부 염)을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성, 생리학상 허용되는) 염, 예컨대 예를 들어 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는, 허용되는 금속 및 아민 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이, 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있으며, 따라서 이는 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 화학식 (I)의 화합물의 염은, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물을 산 또는 염기의 양, 예컨대 등가량과, 매질, 예컨대 염이 침전되는 매질 또는 수성 매질 중에서 반응시킨 다음 동결건조시키는 것에 의해 형성될 수 있다.
- [0245] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산에 의해 형성된 것), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산에 의해 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소에 의해 형성됨), 히드로아이오다이드, 말레이트 (말레산에 의해 형성됨), 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 메탄술포네이트 (메탄술포산에 의해 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술포네이트 (예컨대 황산에 의해 형성된 것), 술포네이트 (예컨대 본원에 언급된 것), 타르트레이트, 티오시아네이트, 툴루엔술포네이트 예컨대 토실레이트, 운테카노에이트 등을 포함한다.
- [0246] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염 예컨대 소듐, 리튬, 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 바륨, 아연, 및 알루미늄 염; 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민) 예컨대 트리알킬아민 예컨대 트리에틸아민, 프로카인, 디벤질아민, N-벤질- β -페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 데히드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 디시클로헥실아민 또는 유사한 제약상 허용되는 아민에 의한 염, 및 아미노산 예컨대 아르기닌, 리신에 의한 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술포네이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 술포네이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등과 같은 작용제에 의해 4급화될 수 있다. 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐술포네이트, 메탄술포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.

- [0247] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고,
- [0248] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- [0249] b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- [0250] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 및
- [0251] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)
- [0252] 에 기재되어 있다.
- [0253] 또한, 화학식 (I)의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 개시내용의 일부로서 고려된다.
- [0254] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 개시내용은 안정한 화합물을 구현하는 것으로 의도된다.
- [0255] "치료 유효량"은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 및/또는 CD80/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 억제하는데 효과적이거나, 또는 암 또는 감염성 질환, 예컨대 패혈성 쇼크, HIV 또는 B형 간염, C형 간염 및 D형 간염을 치료 또는 예방하는데 효과적인 본 개시내용의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 개시내용의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0256] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하고, (a) 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환-상태에 대한 소인이 있지만 아직 질환-상태를 갖는 것으로 진단되지 않은 경우에, 질환-상태가 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발달을 정지시키는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0257] 본 개시내용의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 및 제한 없이, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 동위원소-표지된 개시내용의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 과정에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 ($-\text{CH}_3$)은 또한 중수소화 메틸 기 예컨대 $-\text{CD}_3$ 을 포함한다.
- [0258] 화학식 (I)에 따른 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염은 치료할 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요성 또는 전달할 화학식 (I)의 화합물의 양에 의해 좌우될 수 있다. 또한, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 1종 이상의 비-독성, 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (본원에서 집합적으로 "담체" 물질로 지칭됨), 및 원하는 경우에 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 부류가 본 개시내용에 포괄된다. 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 직장으로, 또는 비경구로, 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.
- [0259] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액, 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위

양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0260] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물을 제조하는 것에 대한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 만족스러운 제제를 제공하기 위해, 개시내용에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제, 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0261] 정제는, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서의 활성 성분의 봉해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0262] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 염을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대, 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0263] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0264] 수성 현탁액은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는 예를 들어 현탁화제, 예컨대 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어 자연 발생 포스포타이드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대, 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0265] 유성 현탁액은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어, 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일 중에; 또는 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어, 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대, 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 만족스러운 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 감미제 중 적어도 1종 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 항산화제, 예컨대, 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0266] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 현탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 항산화제, 예를 들어 아스코르브산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 분산성

분말 및 과립은, 예를 들어 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 적어도 1종의 부형제를 또한 함유할 수 있다.

[0267] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염의 에멀전은, 예를 들어, 수중유 에멀전으로 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스포티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대, 예를 들어 소르비탄 모노올레레이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제, 및/또는 향산화제를 함유할 수 있다. 본 개시내용의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펀(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로, 또는 왁스 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0268] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어, 또한 정맥내로, 피하로, 및/또는 근육내로, 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대, 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유질 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0269] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 검, 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 및 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캡시울), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0270] 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서 용도가 발견된다.

[0271] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은, 예를 들어 1) 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대, 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I) 함유 오일 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 합하고; 3) 조합물을 가공하여 마이크로에멀전을 형성시킴으로써 제조될 수 있다.

[0272] 멸균 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대, 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대, 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.

[0273] 본 개시내용의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈, 폴리옥시옥실화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르 계면활성제 (BASF(바스프)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인

간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 시클로텍스트린 예컨대 알파-, 베타-, 및 감마-시클로텍스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-시클로텍스트린을 포함한 히드록시알킬시클로텍스트린, 또는 다른 용해된 유도체가 또한 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0274] 본 개시내용의 제약 활성 화합물을 제약학의 통상적인 방법에 따라 가공하여 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조할 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제, 및 퍼프제를 포함할 수 있다.

[0275] 본 개시내용의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해, 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 대상체의 연령, 체중, 성별, 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 좌우된다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 상용적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.

[0276] 치료 목적을 위해, 본 개시내용의 활성 화합물은 지시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같은 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0277] 본 개시내용의 제약 조성물은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클로부터 선택된 추가의 작용제를 포함한다. 본 개시내용의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함한다.

[0278] 개시내용의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질을 억제하여 PD-L1 차단을 발생시킨다. PD-L1의 차단은 인간을 포함한 포유동물에서 암성 세포 및 감염성 질환에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다.

[0279] 한 측면에서, 본 개시내용은 암성 종양의 성장이 억제되도록 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 사용하여 대상체를 생체내 치료하는 것에 관한 것이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 암성 종양의 성장을 억제하기 위해 단독으로 사용될 수 있다. 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 하기 기재된 바와 같이 다른 면역원성 작용제 또는 표준 암 치료와 함께 사용될 수 있다.

[0280] 한 실시양태에서, 개시내용은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법을 제공한다.

[0281] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 개시내용의 화합물의 사용하여 성장이 억제될 수 있는 것을 포함한 암의 예는 전형적으로 면역요법에 반응성인 암을 포함한다. 치료를 위해 바람직한 암의 비제한적인 예는 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신암 (예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암 (예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암, 결장암 및 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암)을 포함한다. 추가적으로, 개시내용은, 개시내용의 화합물을 사용하여 성장이 억제될 수 있는 불응성 또는 재발성 악성종양을 포함한다.

[0282] 개시내용의 방법을 사용하여 치료될 수 있는 다른 암의 예는 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암,

부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함한 만성 또는 급성 백혈병, 소아기 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요도암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 포피양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 것을 포함한 환경적으로 유발된 암, 및 상기 암의 조합을 포함한다. 본 개시내용은 또한 전이성 암, 특히 PD-L1을 발현하는 전이성 암의 치료에 유용하다 (Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144).

[0283] 임의로, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 또 다른 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (제조합 단백질, 펩티드 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 조합될 수 있다 (He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28). 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다.

[0284] 인간에서, 일부 종양 예컨대 흑색종은 면역원성인 것으로 밝혀졌다. PD-L1 차단에 의해 T 세포 활성화의 역치를 상승시킴으로써, 종양 반응이 숙주에서 활성화될 것을 예상할 수 있는 것으로 기대된다.

[0285] PD-L1 차단은 백신접종 프로토콜과 조합될 수 있다. 종양에 대한 백신 접종을 위한 많은 실험적 전략이 고안되어 있다 (문헌 [Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738] 참조; 또한 문헌 [Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition] 참조). 이러한 전략 중 하나에서, 백신은 자가 또는 동종 종양 세포를 사용하여 제조된다. 이들 세포 백신은, 종양 세포가 GM-CSF를 발현하도록 형질도입된 경우에 가장 유효한 것으로 밝혀졌다. GM-CSF는 종양 백신접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제인 것으로 밝혀졌다 (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43).

[0286] 다양한 종양에서의 유전자 발현 및 대규모 유전자 발현 패턴에 관한 연구는 소위 종양 특이적 항원의 정의로 이어지게 되었다 (Rosenberg, S A (1999) Immunity 10: 281-7). 다수의 경우에서, 이들 종양 특이적 항원은 종양에서 및 종양이 발생한 세포에서 발현된 분화 항원, 예를 들어 멜라닌세포 항원 gp100, MAGE 항원, 및 Trp-2이다. 보다 중요한 것으로, 이들 항원 중 많은 것이 숙주에서 발견된 종양 특이적 T 세포의 표적인 것으로 제시될 수 있다. PD-L1 차단을 종양에서 발현되는 제조합 단백질 및/또는 펩티드의 수집과 함께 사용하여 이들 단백질에 대한 면역 반응을 생성할 수 있다. 이들 단백질은 정상적으로 면역계에 의해 자기 항원으로서 보여지므로, 그에 대해 내성이 있다. 종양 항원은 또한, 염색체의 텔로미어의 합성에 필요하고 85% 초과인 인간 암에서 및 단지 제한된 수의 체성 조직에서 발현되는 단백질 텔로머라제를 포함할 수 있다 (Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013). (이들 체성 조직은 다양한 수단에 의해 면역 공격으로부터 보호될 수 있음). 또한, 종양 항원은 단백질 서열을 변경하거나 또는 2개의 비관련 서열 사이의 융합 단백질 (즉, 필라텔피아 염색체에서 bcr-abl), 또는 B 세포 종양으로부터의 이디오타입을 생성하는 체세포 돌연변이로 인해 암 세포에서 발현되는 "신생-항원"일 수 있다.

[0287] 다른 종양 백신은 인간 암에 연루된 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV, HDV 및 HCV) 및 카포시 포진 육종 바이러스 (KHSV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. PD-L1 차단과 함께 사용될 수 있는 또 다른 형태의 종양 특이적 항원은 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열 쇼크 단백질 (HSP)이다. 이들 열 쇼크 단백질은 종양 세포로부터의 단백질의 단편을 함유하고, 이들 HSP는 종양 면역 도출을 위해 항원 제시 세포로의 전달 시 고도로 효율적이다 (Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120).

[0288] 수지상 세포 (DC)는 항원-특이적 반응을 프라이밍하기 위해 사용될 수 있는 강력한 항원 제시 세포이다. DC는 생체의 생산될 수 있고, 다양한 단백질 및 펩티드 항원 뿐만 아니라 종양 세포 추출물로 로딩될 수 있다 (Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). DC는 또한, 이들 종양 항원을 또한 발현시키기 위해 유전적 수단에 의해 형질도입될 수 있다. DC는 또한 면역화 목적을 위해 종양 세포에 직접 융합되었다 (Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336). 백신접종 방법으로서, DC 면역화는 보다 강력한 항종양 반응을 활성화하기 위해 PD-L1 차단과 효과적으로 조합될 수 있다.

[0289] PD-L1 차단은 또한 표준 암 치료와 조합될 수 있다. PD-L1 차단은 화학요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에, 투여되는 화학요법 시약의 용량을 감소시키는 것이 가능할 수 있다 (Mokyr, M. et al. (1998)

Cancer Research 58: 5301-5304). 이러한 조합의 예는 흑색종의 치료를 위해 다카르바진과 조합된 본 개시내용의 화합물이다. 이러한 조합의 또 다른 예는 흑색종의 치료를 위해 인터류킨-2 (IL-2)와 조합된 본 개시내용의 화합물이다. PD-L1 차단 및 화학요법의 조합 사용을 뒷받침하는 과학적 근거는 대부분의 화학요법 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포 사멸이 항원 제시 경로에서 종양 항원의 수준을 증가시켜야 한다는 것이다. 세포 사멸을 통한 PD-L1 차단과 상승작용을 발생시킬 수 있는 다른 조합 요법은 방사선, 수술 및 호르몬 박탈이다. 이들 프로토콜 각각은 숙주에서 종양 항원의 공급원을 생성한다. 또한, 혈관신생 억제제가 PD-L1 차단과 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는 종양 세포 사멸로 이어지고, 이는 숙주 항원 제시 경로 내로 종양 항원을 공급할 수 있다.

[0290] 본 개시내용의 화합물은 또한 종양 세포에 대해 Fc 알파 또는 Fc 감마 수용체-발현 이펙터 세포를 표적화하는 이중특이적 화합물과 조합되어 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,922,845 및 5,837,243 참조). 이중특이적 화합물을 사용하여 2개의 별개의 항원을 표적화할 수 있다. 예를 들어 항-Fc 수용체/항종양 항원 (예를 들어, Her-2/neu) 이중특이적 화합물은 대식세포를 종양 부위로 표적화하는데 사용되었다. 이러한 표적화는 종양 특이적 반응을 보다 효과적으로 활성화할 수 있다. 이들 반응의 T 세포 부문은 PD-L1 차단의 사용에 의해 증대될 것이다. 대안적으로, 종양 항원 및 수지상 세포 특이적 세포 표면 마커에 결합하는 이중특이적 화합물의 사용에 의해 항원이 DC에 직접 전달될 수 있다.

[0291] 종양은 매우 다양한 메카니즘에 의해 숙주 면역 감시를 피한다. 많은 이들 메카니즘은 종양에 의해 발현되고 면역억제성인 단백질의 불활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은 특히 TGF-베타 (Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200), 및 Fas 리간드 (Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365)를 포함한다. 각각의 이들 엔티티에 결합하고 차단하는 억제제는 면역억제제의 효과를 상쇄시키고 숙주에 의한 종양 면역 반응을 유리하게 하기 위해 본 개시내용의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0292] 숙주 면역 반응성을 활성화하는 화합물이 PD-L1 차단과 조합되어 사용될 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화하는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 화합물은 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있고 (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478), PD-L1 차단과 함께 사용될 수 있다 (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40). T 세포 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997), 및 ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266)에 대한 활성화 화합물도 또한 증가된 수준의 T 세포 활성화를 제공할 수 있다.

[0293] 골수 이식은 조혈계 기원의 다양한 종양을 치료하기 위해 현재 사용되고 있다. 이식편 대 숙주 질환은 이러한 치료의 결과이지만, 이식편 대 종양 반응으로부터 치료 이익이 수득될 수 있다. PD-L1 차단은 공여자 생착된 종양 특이적 T 세포의 유효성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0294] 개시내용의 다른 방법은 특정한 독소 또는 병원체에 노출된 바 있는 환자를 치료하는데 사용된다. 따라서, 개시내용의 또 다른 측면은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0295] 상기 논의된 바와 같은 종양에 대한 그의 적용과 유사하게, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 병원체, 독소 및 자기-항원에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 단독으로, 또는 아주반트로서, 백신과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 치료 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원체, 또는 통상적인 백신이 덜 완전하게 효과적인 병원체를 포함한다. 이들은 HIV, 간염 (A, B, C 또는 D), 인플루엔자 (Influenza), 헤르페스(Herpes), 지아르디아(Giardia), 말라리아(Malaria), 리슈마니아(Leishmania), 스탕필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas Aeruginosa)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. PD-L1 차단은 감염 과정에 걸쳐 변경된 항원을 제시하는 HIV와 같은 작용제에 의한 확립된 감염에 대해 특히 유용하다. 이들 신규한 에피토프는 투여 시 외래로서 인식되고, 따라서 PD-1을 통한 음성 신호에 의해 약화되지 않는 강한 T 세포 반응을 유발한다.

[0296] 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 바이러스의 일부 예는 HIV, 간염 (A, B, C, 또는 D), 포진 바이러스 (예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HHV-7, HHV-8, HSV-2, CMV, 및 엡스타인 바르(Epstein Barr) 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파르보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 탱기 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스

스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스를 포함한다.

- [0297] 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 박테리아의 일부 예는 클라미디아(chlamydia), 리케치아(rickettsial) 박테리아, 미코박테리움(mycobacteria), 스타필로코쿠스(staphylococci), 스트렙토코쿠스(streptococci), 뉴모코쿠스(pneumococci), 메닝고코쿠스(meningococci) 및 코노코쿠스(conococci), 클레브시엘라(klebsiella), 프로테우스(proteus), 세라티아(serratia), 슈도모나스(pseudomonas), 레지오넬라(legionella), 디프테리아(diphtheria), 살모넬라(salmonella), 바실루스(bacilli), 콜레라(cholera), 과상풍, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 렙토스피라증 및 라임병 박테리아를 포함한다.
- [0298] 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 진균의 일부 예는 칸디다(Candida) (알비칸스(albicans), 크루세이(krusei), 글라브라타(glabrata), 트로피칼리스(tropicalis) 등), 크립토코쿠스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans), 아스페르길루스(Aspergillus) (푸미가투스(fumigatus), 니거(niger) 등), 뮤코탈레스(Mucorales) 속 (뮤코르(mucor), 압시디아(absidia), 리조푸스(rhizopus)), 스포로트릭스 쉐네크키(Sporothrix schenckii), 블라스토미세스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis), 파라코시디오이데스 브라실리엔시스(Paracoccidioides brasiliensis), 콕시디오이데스 임미티스(Coccidioides immitis) 및 히스토플라스마 캡슐라툼(Histoplasma capsulatum)을 포함한다.
- [0299] 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충의 일부 예는 엔트아메바 히스톨리티카(Entamoeba histolytica), 발란티디움 콜라이(Balantidium coli), 네글레리아포울렐리(Naegleria fowleri), 아칸트아메바(Acanthamoeba) 종, 지아르디아 람블리아(Giardia lamblia), 크립토스포리디움(Cryptosporidium) 종, 뉴모시스티스 카리니이(Pneumocystis carinii), 플라즈모디움 비박스(Plasmodium vivax), 바베시아 미크로티(Babesia microti), 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei), 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 리슈마니아 도노바니(Leishmania donovani), 톡소플라스마 곤다이(Toxoplasma gondii) 및 니포스트롱길루스 브라실리엔시스(Nippostrongylus brasiliensis)를 포함한다.
- [0300] 상기 모든 방법에서, PD-L1 차단은 다른 형태의 면역요법, 예컨대 시토카인 치료 (예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), 또는 종양 항원의 증진된 제시를 제공하는 이중특이적 항체 요법 (예를 들어, 문헌 [Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123] 참조), 백신, 또는 유전자 발현을 변형시키는 작용제와 조합될 수 있다.
- [0301] 본 개시내용의 화합물은 자가면역 반응을 유발하고 증폭시킬 수 있다. 사실상, 종양 세포 및 펩티드 백신을 사용한 항종양 반응의 유도는 많은 항종양 반응이 항-자기 반응성을 수반한다는 것을 밝혀내었다 (상기 문헌 [van Elsas et al.]에서의 항-CTLA-4+GM-CSF-변형된 B 16 흑색종에서 관찰되는 탈색소; Trp-2 백신접종된 마우스에서의 탈색소 (Overwijk, W. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 2982-2987); TRAMP 종양 세포 백신 (Hurwitz, A. (2000) 상기 문헌), 흑색종 펩티드 항원 백신접종에 의해 유발되는 자가면역 전립선염 및 인간 임상 시험에서 관찰되는 백반증 (Rosenberg, S A and White, D E (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4)).
- [0302] 따라서, 질환 치료를 위해 이들 자기 단백질에 대한 면역 반응을 효율적으로 생성하도록 백신접종 프로토콜을 고안하기 위해, 항-PD-L1 차단을 다양한 자기 단백질과 함께 사용하는 것을 고려하는 것이 가능하다. 예를 들어, 알츠하이머병은 뇌 내 아밀로이드 침착물에의 A.베타.펩티드의 부적절한 축적을 수반하고; 아밀로이드에 대한 항체 반응은 이들 아밀로이드 침착물을 제거할 수 있다 (Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177).
- [0303] 다른 자기 단백질이 또한 알레르기 및 천식의 치료를 위한 IgE, 및 류마티스 관절염을 위한 TNF.알파.와 같이 표적으로서 사용될 수 있다. 마지막으로, 다양한 호르몬에 대한 항체 반응이 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 사용하여 유도될 수 있다. 생식 호르몬에 대한 중화 항체 반응은 피임을 위해 사용될 수 있다. 특정한 종양의 성장을 위해 요구되는 호르몬 및 다른 가용성 인자에 대한 중화 항체 반응이 또한 가능한 백신접종 표적으로서 고려될 수 있다.
- [0304] 항-PD-L1 항체의 사용에 대해 상기 기재된 것과 유사한 방법이, 다른 자기-항원, 예컨대 알츠하이머병에서의 A.베타.를 포함한 아밀로이드 침착물, 시토카인 예컨대 TNF 알파, 및 IgE의 부적절한 축적을 갖는 환자를 치료하기 위해 치료적 자가면역 반응의 유도를 위해 사용될 수 있다.
- [0305] 본 개시내용의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염과 관심 항원 (예를 들어, 백신)의 공투여에 의해 항원-특이적 면역 반응을 자극하는데 사용될 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서, 개시내용은 대상체에게 (i) 항원; 및 (ii) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여하여 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는 것

을 포함하는, 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법을 제공한다. 항원은 예를 들어 종양 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원 또는 병원체로부터의 항원일 수 있다. 이러한 항원의 비제한적 예는 상기 섹션에서 논의된 것, 예컨대 상기 논의된 종양 항원 (또는 종양 백신), 또는 바이러스, 박테리아 또는 상기 기재된 다른 병원체로부터의 항원을 포함한다.

[0306] 이전에 기재된 바와 같이, 개시내용의 화합물은 1종 이상의 다른 치료제, 예를 들어 세포독성제, 방사성독성제 또는 면역억제제와 공투여될 수 있다. 개시내용의 화합물은 다른 치료제 전에, 그 후에 또는 그와 공동으로 투여될 수 있거나, 또는 다른 공지된 요법, 예를 들어 항암 요법, 예를 들어 방사선과 공투여될 수 있다. 이러한 치료제는 특히 그 자체로는 환자에게 독성 또는 독성미만인 수준에서만 효과적인 항신생물제, 예컨대 독소루비신 (아드리아마이신), 시스플라틴 블레오마이신 술페이트, 카르무스틴, 클로람부실, 데카르바진 및 시클로포스파미드 히드록시우레아를 포함한다. 시스플라틴은 4주마다 1회 100 mg/용량으로서 정맥내로 투여되고, 아드리아마이신은 21일마다 1회 60-75 mg/ mL 용량으로서 정맥내로 투여된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염과 화학요법제의 공투여는 인간 종양 세포에 대해 세포독성 효과를 생성하는, 상이한 메커니즘을 통해 작동하는 2종의 항암 작용제를 제공한다. 이러한 공투여는 항체에 비반응성이 되게 할 약물에 대한 저항성의 발생 또는 종양 세포의 항원성의 변화로 인한 문제를 해결할 수 있다.

[0307] 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 본 개시내용의 범주 내에 있다. 키트는 추가로 적어도 1종의 추가의 시약을 함유할 수 있다. 키트는 전형적으로 키트의 내용물의 의도되는 용도를 나타내는 라벨을 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트에 동봉되는 임의의 문서 또는 기록물을 포함한다.

[0308] 상기 다른 치료제는, 본 개시내용의 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어 [Physicians' Desk Reference (PDR)]에 지시된 양으로 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 양으로 사용될 수 있다. 본 개시내용의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물의 투여 전, 그와 동시, 또는 그 후에 투여될 수 있다.

[0309] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 PD-1/PD-L1 상호작용을, PD-1/PD-L1 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 결합 검정에 의해 측정 시, 20 μ M 이하, 예를 들어 0.48 내지 20 μ M의 IC₅₀ 값으로 억제한다.

[0310] 실시예

[0311] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 정의된다. 실시예는 단지 예시로서 주어진 것으로 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 본질적인 특징을 확인할 수 있으며, 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적합화되도록 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다. 그 결과, 본 발명은 하기 제시된 예시적인 예에 의해 제한되지 않고, 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 정의된다.

[0312] 본 명세서에 사용된 하기 용어는 나타낸 의미를 갖는다: THF는 테트라히드로푸란, min은 분, rt 또는 RT 또는 Rt는 실온 또는 체류 시간 (문맥이 지시할 것임), h 또는 hr은 시간, EtOAc는 에틸 아세테이트, DCM은 디클로로메탄, Me는 메틸, MeOH는 메탄올, DMF는 N,N-디메틸포름아미드, DMSO는 디메틸설폭시드, TFA는 트리플루오로아세트산, DIPEA는 디이소프로필에틸 아민, TBTU는 O-벤조트리아졸-1-일-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트, hex는 헥산, Dibal-H 또는 DIBAL-H는 디이소부틸알루미늄 히드라이드, Tf₂O는 트리플루오로메탄술폰산 무수물, p-TsOH는 파라-톨릴술폰산, DAST는 (디에틸아미노)황 트리플루오라이드, EtOH는 에탄올, dppf는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센, Ph는 페닐, DIAD는 디에틸 아조디카복실레이트, TBS는 트리-부틸실릴, ACN 또는 MeCN은 아세토니트릴, TEA는 트리에틸아민, OAc는 아세테이트, AcOH는 아세트산, sat'd 또는 sat'd는 포화, 및 DCE는 디클로로에탄.

[0313] 실시예 1001 내지 1087을 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0314] LC-MS 방법

[0315] 조건 N-1:

[0316] 칼럼 = 페노메넥스, 2.0 X 50 mm, 3 μ m

[0317] 출발 %B = 0; 최종 %B = 100

[0318] 구배 시간 = 4분; 정지 시간 = 5분

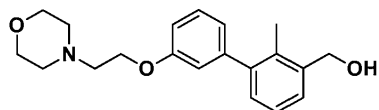
[0319] 유량 = 0.8 mL/분; 파장 = 220 nm

[0320] 용매 A = 10% 메탄올/90% 물 중 0.1% TFA

[0321] 용매 B = 90% 메탄올/10% 물 중 0.1% TFA

[0322] 오븐 온도 = 40℃

[0323] 중간체: (2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올

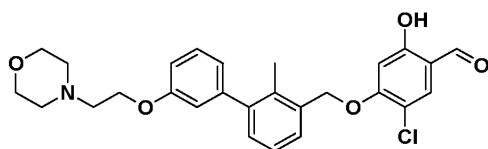


[0324]

[0325] THF (7 ml) 및 0.5 M 수성 삼염기성 인산칼륨 (7.08 ml, 3.54 mmol) 중 4-(2-(3-브로모페녹시)에틸)모르폴린 (0.404 g, 1.411 mmol) 및 (2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (0.35 g, 1.411 mmol)의 혼합물을 N₂ 폭기 하에 15분 동안 교반한 다음, 제2 세대 XPhos 전촉매 (0.033 g, 0.042 mmol)를 첨가하고, 폭기를 10분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 암색 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (0-20% DCM/MeOH)에 의해 정제하여 (2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (0.4 g, 1.222 mmol, 87% 수율)을 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ 328.3, RT (체류 시간) = 2.67분.

[0326] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.85 (dd, J=2.3, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 2.83 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).

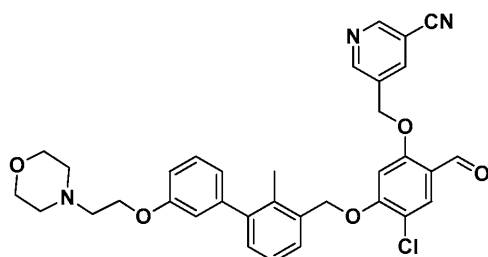
[0327] 중간체: 5-클로로-2-히드록시-4-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드



[0328]

[0329] THF (5 ml) 중 (2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (0.2 g, 0.611 mmol), 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (0.116 g, 0.672 mmol), 및 트리페닐포스핀 (0.192 g, 0.733 mmol)의 용액에 0℃에서 THF (2 mL) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.144 ml, 0.733 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 EtOAc 및 포화 NaHCO₃으로 희석하고, 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (0-10% DCM/MeOH)에 의해 정제하여 5-클로로-2-히드록시-4-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.15 g, 0.311 mmol, 51.0% 수율)를 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ 482.3, RT = 3.629분.

[0330] 중간체: 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노이트릴

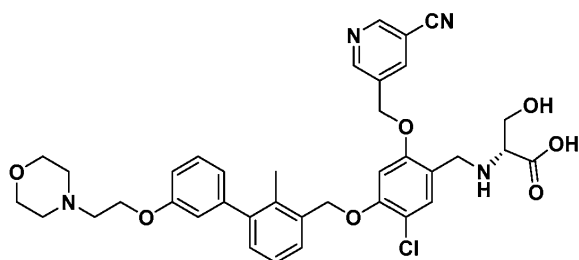


[0331]

[0332] DMF (5 mL) 중 5-클로로-2-히드록시-4-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.15 g, 0.311 mmol) 및 5-(클로로메틸)니코티노니트릴, HCl (0.118 g, 0.622 mmol)의 교반 혼합물에 Cs₂CO₃ (0.223 g, 0.685 mmol), NaI (4.67 mg, 0.031 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.08 g, 0.134 mmol, 43.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): m/z 597.2, RT = 3.713분.

[0333] 실시예 1001

[0334] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[0335]

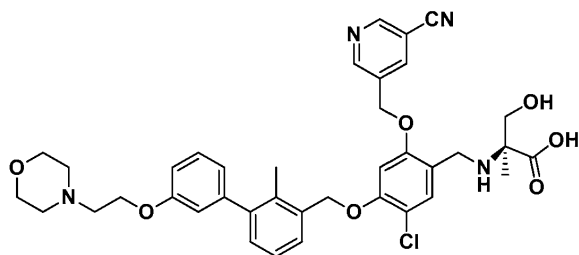
[0336] DMF (1 mL) 중 (R)-2-아미노-3-히드록시프로판산 (0.042 g, 0.401 mmol), 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.08 g, 0.134 mmol)의 반응 혼합물에 소듐 트리아세톡시히드로보레이트 (0.085 g, 0.401 mmol) 및 아세트산 (0.01 mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[0337] 생성물의 수율은 10.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): [M+H]⁺ 687.25, RT = 1.59분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0338] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 5.41 - 5.31 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.13 (t, J=5.5 Hz, 2H), 4.01 (q, J=13.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.62 (dd, J=11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.57 (t, J=4.2 Hz, 4H), 3.15 (br. s., 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.70 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.47 (br. s., 4H), 2.24 (s, 3H).

[0339] 실시예 1002

[0340] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0341]

[0342]

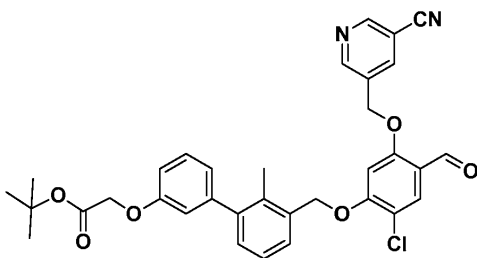
실시에 1002를 실시예 1001에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산, 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴로부터 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리 지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 701.26, RT = 1.60분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0343]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.02 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.13 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 5H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.71 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.23 - 1.18 (m, 3H).

[0344]

중간체: tert-부틸 2-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)아세테이트



[0345]

[0346]

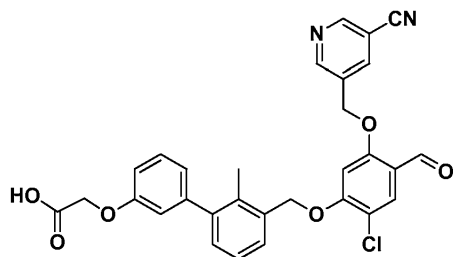
tert-부틸 2-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)아세테이트를 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3'-(2-모르폴리노에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차에 따라 tert-부틸 2-(3-브로모페녹시)아세테이트로부터 제조하였다.

[0347]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 8.91 (t, J=1.9 Hz, 2H), 8.11 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (dd, J=6.1, 2.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 6.97 - 6.84 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.25 (d, J=3.0 Hz, 4H), 4.56 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.52 - 1.44 (m, 9H).

[0348]

중간체: 2-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)아세트산



[0349]

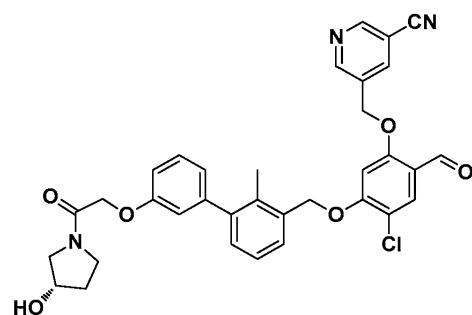
[0350]

DCM (5 mL) 중 tert-부틸 2-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)아세테이트 (0.27 g, 0.451 mmol) 및 TFA (0.694 mL, 9.01 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 2-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)아세트산 (0.3 g, 0.457 mmol, 100% 수율)을 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 542.2, RT = 4.13분.

[0351]

중간체:

(S)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노트릴



[0352]

[0353]

DCM (1 mL) 중 2-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)아세트산 (0.1 g, 0.184 mmol) 및 (S)-피롤리딘-3-올, HCl (0.030 g, 0.239 mmol)의 혼합물에 실온에서 DIPEA (0.129 mL, 0.737 mmol) 및 TBTU (0.077 g, 0.239 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc, 포화 NaHCO_3 으로 희석하고, 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (S)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노트릴 (0.094 g, 0.154 mmol, 83% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 612.3, RT = 4.0분.

[0354]

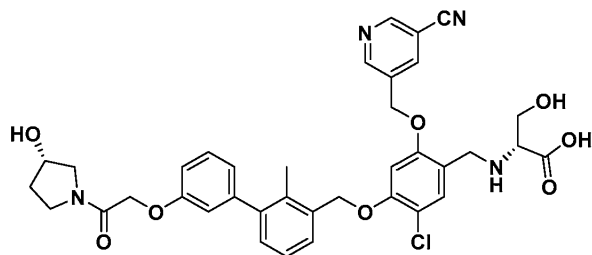
^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Hz, 2H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.25 (d, J=3.5 Hz, 4H), 4.68 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.81 - 3.52 (m, 5H), 2.32 - 2.22 (m, 3H), 2.09 (td, J=5.8, 3.1 Hz, 1H), 1.98 (tt, J=8.7, 4.5 Hz, 1H).

[0355]

실시예 1003

[0356]

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[0357]

[0358]

DMF (1 mL) 중 (R)-2-아미노-3-히드록시프로판산 (0.019 g, 0.177 mmol), (S)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.031 g, 0.051 mmol)의 반응 혼합물에 아세트산 (0.014 mL, 0.253 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.011 g, 0.177 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 701.23, RT = 1.34분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0359]

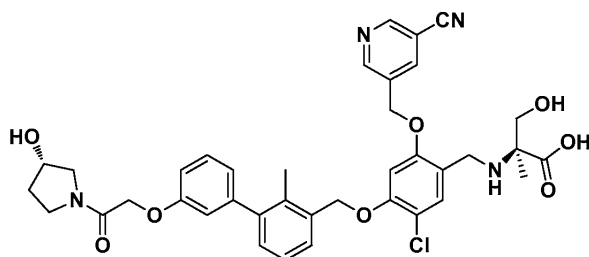
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.68 - 3.08 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 2H).

[0360]

실시예 1004

[0361]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0362]

[0363]

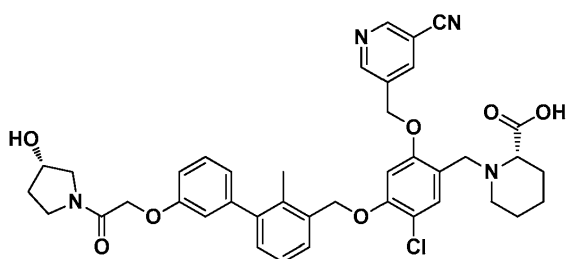
실시예 1004를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산, (S)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴로부터 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트

산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 715.25, RT = 1.37분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0364] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 5.36 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.65 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 3H), 3.46 - 3.27 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.25 (s, 3H).

[0365] 실시예 1005

[0366] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



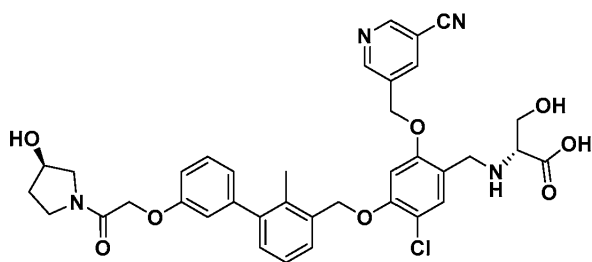
[0367]

[0368] 실시예 1005를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 (S)-피페리딘-2-카르복실산, (S)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴로부터 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 725.3, RT = 1.41분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0369] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.02 - 8.96 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 5.38 - 5.32 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.28 (m, 4H), 2.96 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 3H), 1.94 - 1 - 1.63 (m, 8H).

[0370] 실시예 1006

[0371] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[0372]

[0373]

실시예 1006을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입1 조건): $[M+H]^+$ 701.23, RT = 1.31분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0374]

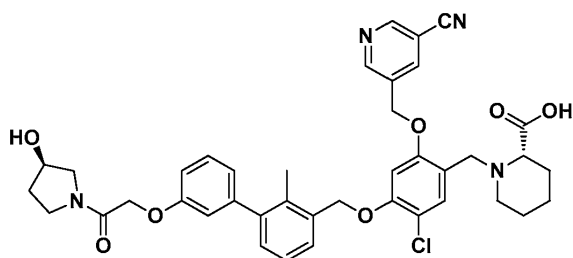
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (d, J=9.5 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.27 (m, 5H), 3.15 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.98 - 1.69 (m, 2H).

[0375]

실시예 1007

[0376]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0377]

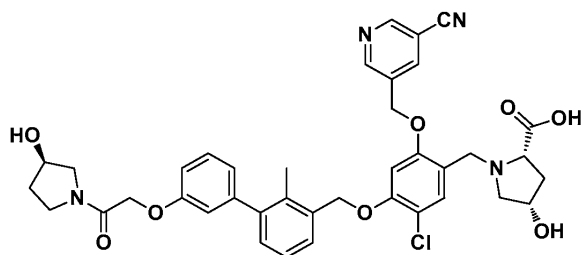
[0378]

실시예 1007을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 725.27, RT = 1.38분.

[0379] 실시예 1008

[0380] (2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산

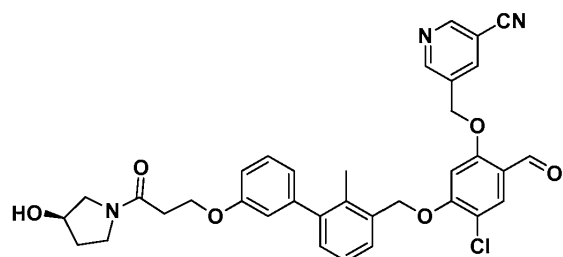


[0381]

[0382] 실시예 1008을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.3 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 727.25, RT = 1.44분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0383] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.02 (br. s., 2H), 8.49 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.99 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.47 - 3.27 (m, 4H), 2.94 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (d, J=3.7 Hz, 1H), 1.84 (dd, J=13.0, 3.9 Hz, 2H).

[0384] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[0385]

[0386] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴을

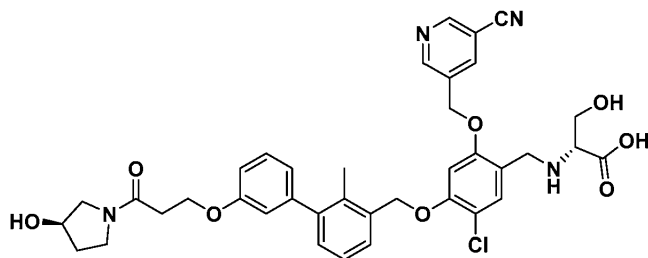
(S)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차에 따라 tert-부틸 3-(3-브로모페녹시)프로파노에이트로부터 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+Na]^+$ 365.30, RT = 4.207분.

[0387] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.95 - 8.87 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H),

7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.96 - 6.83 (m, 3H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 5.25 (d, J=11.0 Hz, 4H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 3.78 - 3.51 (m, 5H), 3.50 (s, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 2H).

[0388] 실시예 1009

[0389] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



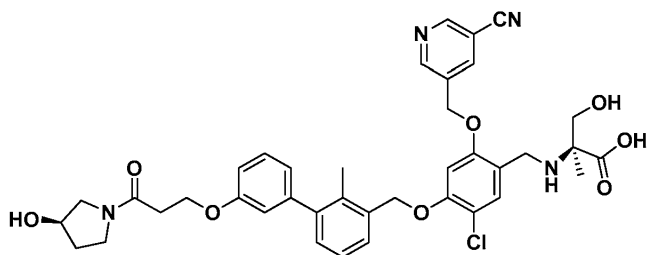
[0390]

[0391] 실시예 1009를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20 분에 걸쳐 10-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): [M+H]⁺ 715.25, RT = 1.37분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0392] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.82 (br. s., 1H), 5.42 - 5.32 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.24 (br. s., 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.63 (dd, J=11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 3H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 3.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 3H), 1.98 - 1.77 (m, 2H).

[0393] 실시예 1010

[0394] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0395]

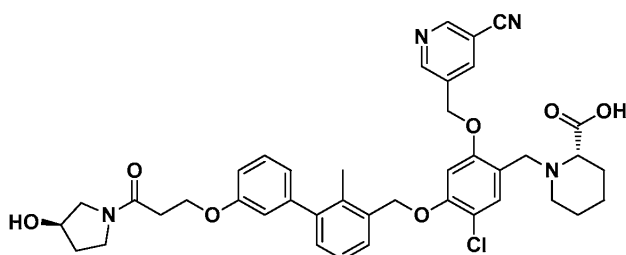
[0396] 실시예 1010을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배:

15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 70°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 CSH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 70°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 729.3, RT = 1.41분. 양성자 NMR 을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0397] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.23 (br. s., 2H), 4.01 (br. s., 2H), 3.68 - 3.57 (m, 5H), 3.36 - 3.26 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (br. s., 1H), 1.77 (s, 1H), 1.25 (s, 3H).

[0398] 실시예 1011

[0399] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

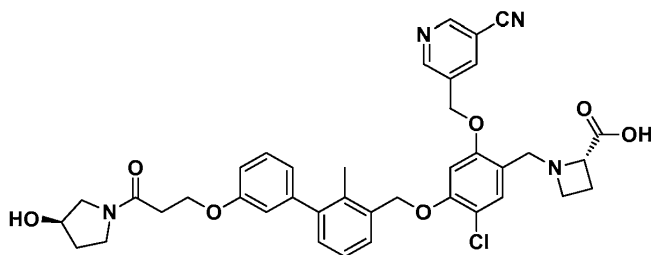


[0400]

[0401] 실시예 1011을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 739.282, RT = 1.47분.

[0402] 실시예 1012

[0403] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아제티딘-2-카르복실산



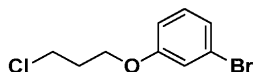
[0404]

[0405]

실시에 1012를 실시에 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 70°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 CSH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 70°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 711.25, RT = 1.44분.

[0406]

중간체: 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠



[0407]

[0408]

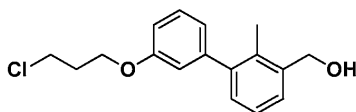
DMF (15 mL) 중 3-브로모페놀 (0.625 mL, 5.78 mmol)의 용액에 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 (0.569 mL, 5.78 mmol) 및 K_2CO_3 (0.959 g, 6.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 유기 상을 포화 $NaHCO_3$, 물, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (0-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 (1.2 g, 4.81 mmol, 83% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0409]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.87 (ddd, J=8.1, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 3.76 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.26 (quin, J=6.1 Hz, 2H).

[0410]

중간체: (3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올



[0411]

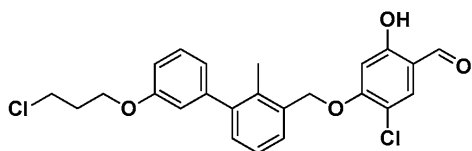
[0412]

THF (12 mL) 및 0.5 M 수성 삼염기성 인산칼륨 용액 (12.02 mL, 6.01 mmol) 중 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 (0.6 g, 2.405 mmol) 및 (2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (0.597 g, 2.405 mmol)의 혼합물을 N_2 폭기 하에 15분 동안 교반한 다음, 제2 세대 XPhos 전촉매 (0.057 g, 0.072 mmol)를 첨가하고, 폭기를 10분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (0-50% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 (3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (0.58 g, 1.995 mmol, 83% 수율)을 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M-OH]^+$ 273.15, RT = 4.073분.

[0413]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 4.80 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.79 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 5H).

[0414] 중간체: 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-히드록시벤즈알데히드

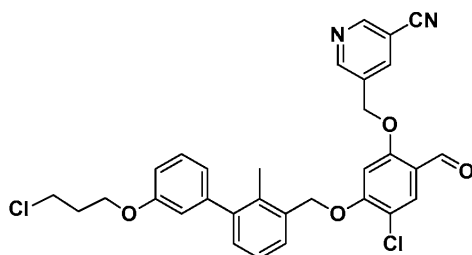


[0415]

[0416] THF (10 mL) 중 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (0.379 g, 2.194 mmol), 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (0.379 g, 2.194 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.523 g, 1.995 mmol)의 용액에 0℃에서 THF (1 mL) 중 디이소프로필 아조디카복실레이트 (0.393 mL, 1.995 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 실리카 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-히드록시벤즈알데히드 (0.46 g, 1.033 mmol, 51.8% 수율)를 수득하였다.

[0417] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.47 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, J=6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.00 - 6.84 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.79 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 5H).

[0418] 중간체: 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

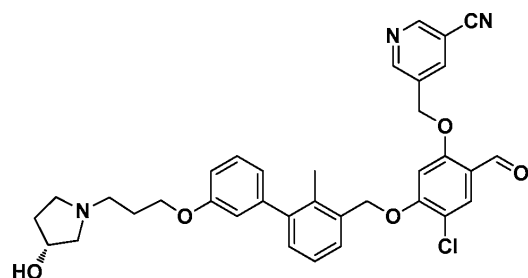


[0419]

[0420] DMF (5 mL) 중 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-히드록시벤즈알데히드 (0.3 g, 0.674 mmol), 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.154 g, 1.010 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.263 g, 0.808 mmol)의 교반 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 조 생성물을 실리카 겔 (0-50%)에 의해 정제하여 목적 생성물 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.3 g, 0.534 mmol, 79% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0421] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.92 (dd, J=4.3, 2.0 Hz, 2H), 8.12 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.46 (t, J=4.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.31 - 5.21 (m, 4H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 5H).

[0422] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[0423]

[0424] DMF (2 mL) 중 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

메틸)니코티노니트릴 (0.2 g, 0.356 mmol), (R)-피롤리딘-3-올 (0.037 g, 0.427 mmol) 및 K₂CO₃ (0.059 g, 0.427 mmol), NaI (0.053 g, 0.356 mmol)의 교반 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 조 생성물을 실리카 겔 (0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 목적 생성물 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.13 g, 0.212 mmol, 59.6% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ 612.3, RT = 3.711분.

[0425]

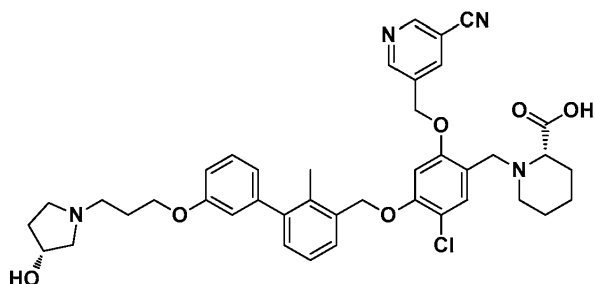
¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 8.92 (dd, J=3.4, 2.1 Hz, 2H), 8.11 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.25 (s, 4H), 4.36 (ddt, J=7.2, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.95 (td, J=8.6, 5.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.68 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.56 (dd, J=10.0, 5.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.27 (m, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H).

[0426]

실시예 1013

[0427]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0428]

[0429]

실시예 1013을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): [M+H]⁺ 725.303, RT = 1.36분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0430]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.01 (d, J=5.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.34 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.05 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.46 (br. s., 1H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.73 (dd, J=9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 4H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 3H), 1.97 (dd, J=13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.54 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 3H), 1.37 (br. s., 1H).

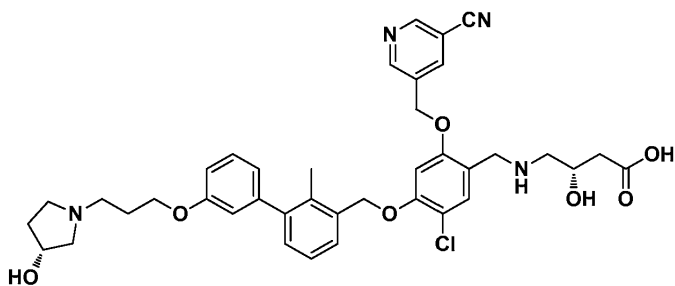
[0431]

실시예 1014

[0432]

(S)-4-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메

틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시부탄산



[0433]

[0434]

실시에 1014를 실시에 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 715.288, RT = 1.27분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0435]

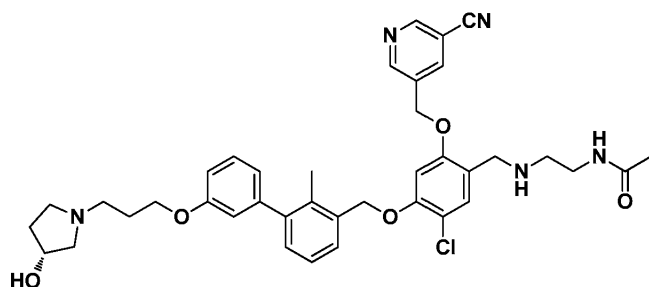
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.00 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.29 - 5.24 (m, 2H), 4.17 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.73 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.46 (br. s., 1H), 2.71 (dd, J=9.4, 6.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.41 (m, 6H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 - 2.20 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H).

[0436]

실시에 1015

[0437]

(R)-N-(2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)에틸)아세트아미드



[0438]

[0439]

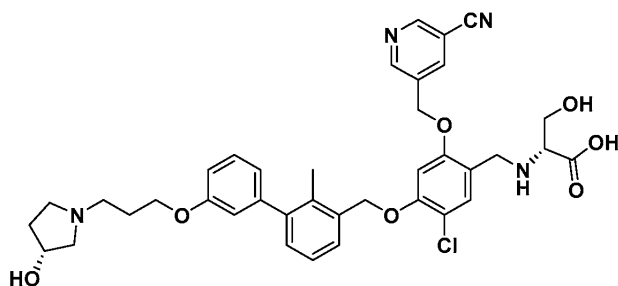
실시에 1015를 실시에 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아

세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 698.31, RT = 1.397분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0440] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.17 (br. s., 1H), 4.05 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (q, J=6.4 Hz, 2H), 2.70 (dd, J=9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 5H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.31 (dd, J=9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.53 (d, J=4.4 Hz, 1H).

[0441] 실시예 1016

[0442] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



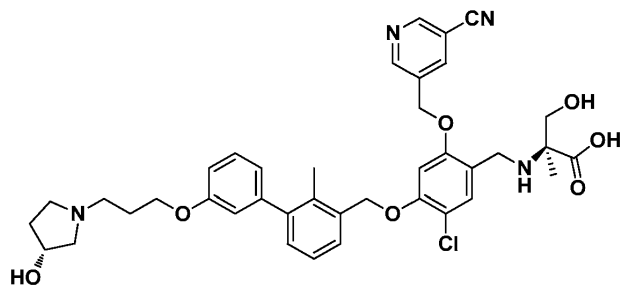
[0443]

[0444] 실시예 1016을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 701.27, RT = 1.338분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0445] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.09 - 3.94 (m, 4H), 3.71 (d, J=6.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.15 (br. s., 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.39 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.55 (br. s., 1H).

[0446] 실시예 1017

[0447] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산

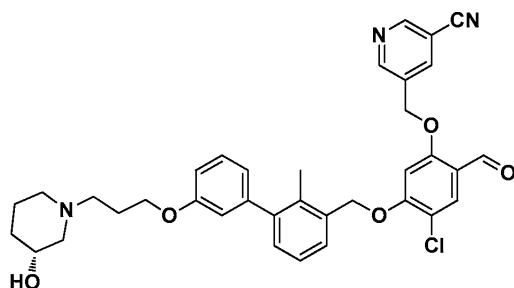


[0448]

[0449] 실시예 1017을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 715.282, RT = 1.29분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0450] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.04 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.61 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.54 (br. s., 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.33 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (dd, J=13.2, 7.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, J=12.7, 5.7 Hz, 2H), 1.54 (br. s., 1H), 1.23 (s, 3H).

[0451] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[0452]

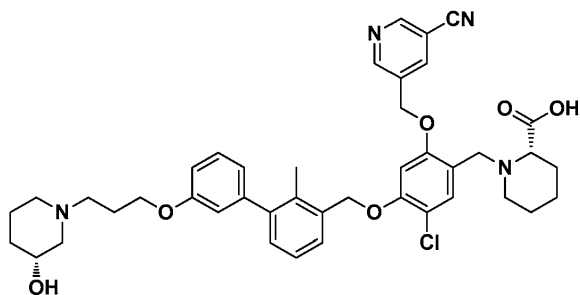
[0453] DMF (2 mL) 중 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.075 g, 0.134 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (0.022 g, 0.160 mmol) 및 K_2CO_3 (0.022 g, 0.160 mmol) 및 NaI (0.020 g, 0.134 mmol)의 교반 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 (0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.025 g, 0.040 mmol, 29.9% 수율)을 백색 고

체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 626.3, RT = 2.949분.

[0454] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.92 (t, J=2.3 Hz, 2H), 8.11 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 6.94 - 6.83 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.28 - 5.21 (m, 4H), 4.06 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.84 (br. s., 1H), 2.60 - 2.52 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.23 (m, 6H).

[0455] 실시예 1018

[0456] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

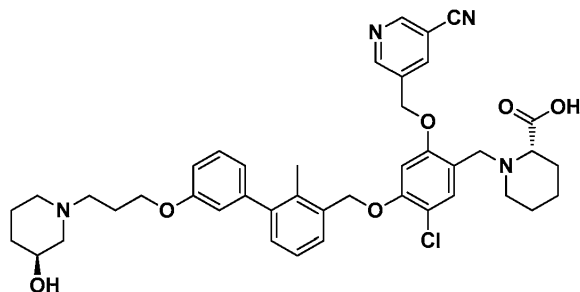


[0457]

[0458] 실시예 1018을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 739.318, RT = 1.46분.

[0459] 실시예 1019

[0460] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

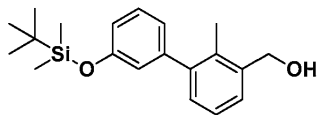


[0461]

[0462] 실시예 1019를 실시예 1018에 기재된 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm,

1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 739.318, RT = 1.47분.

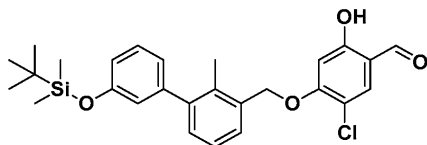
[0463] 중간체: (3'-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올



[0464]

[0465] THF (25 ml) 및 0.5 M 수성 삼염기성 인산칼륨 (25.06 ml, 12.53 mmol) 중 (3-브로모페녹시)(tert-부틸)디메틸실란 (1.2 g, 4.18 mmol) 및 (2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (1.036 g, 4.18 mmol)의 혼합물을 N_2 폭기 하에 15분 동안 교반한 다음, 제2 세대 XPhos 전촉매 (0.099 g, 0.125 mmol)를 첨가하고, 폭기를 10분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 암색 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (0-70% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 (3'-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (1.33 g, 97% 수율)을 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M-OH]^+$ 311.3, RT = 4.74분.

[0466] 중간체: 4-((3'-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드

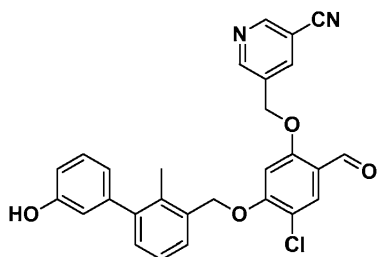


[0467]

[0468] THF (10 mL) 중 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (0.699 g, 4.05 mmol), (3'-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (1.33 g, 4.05 mmol), 및 트리페닐포스핀 (1.168 g, 4.45 mmol)의 용액에 0°C에서 THF (1 mL) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.877 mL, 4.45 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 실리카 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 4-((3'-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (1.03 g, 2.132 mmol, 52.7% 수율)를 수득하였다.

[0469] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.52 - 11.38 (m, 1H), 9.77 - 9.50 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.48 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 6.91 (dt, J=7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=8.2, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 3H), 1.02 - 1.00 (m, 9H), 0.25 - 0.22 (m, 6H).

[0470] 중간체: 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-히드록시-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[0471]

[0472]

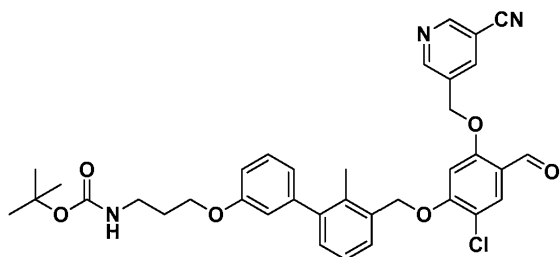
DMF (10 mL) 중 4-((3'-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시 벤즈알데히드 (1.02 g, 2.111 mmol), 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (0.322 g, 2.111 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.826 g, 2.53 mmol)의 교반 혼합물을 75°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 건조시켰다 (Na_2SO_4). 조 단리물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-히드록시-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.5 g, 1.031 mmol, 48.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.14, RT = 3.933분.

[0473]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.23 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.04 (t, J=1.9 Hz, 2H), 8.56 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 4H), 6.80 - 6.61 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

[0474]

중간체: tert-부틸 (3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)카르바메이트



[0475]

[0476]

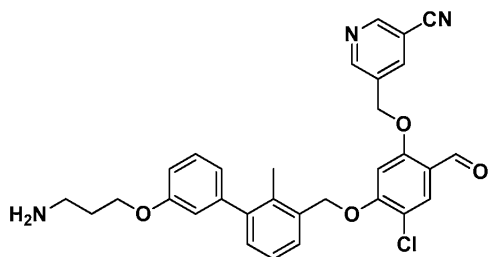
DMF (5 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-히드록시-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.2 g, 0.412 mmol)의 용액에 tert-부틸 (3-브로모프로필)카르바메이트 (0.108 g, 0.454 mmol) 및 K_2CO_3 (0.074 g, 0.536 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 유기 상을 포화 NaHCO_3 , 물, 포화 NaCl 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)카르바메이트 (0.2 g, 0.311 mmol, 76% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0477]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.99 - 8.82 (m, 2H), 8.11 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 5.25 (d, J=5.8 Hz, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.35 (q, J=6.3 Hz, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 3H), 2.01 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 9H).

[0478]

중간체: 5-((5-((3'-((3-아미노프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



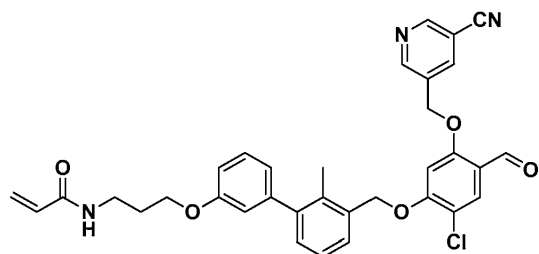
[0479]

[0480]

DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)카르바메이트 (0.08 g, 0.125 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃으로 희석하고, 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-((5-((3'-((3-아미노프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.053 g)을 연황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ 542.3, RT = 3.673분.

[0481]

중간체: N-(3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)아크릴아미드



[0482]

[0483]

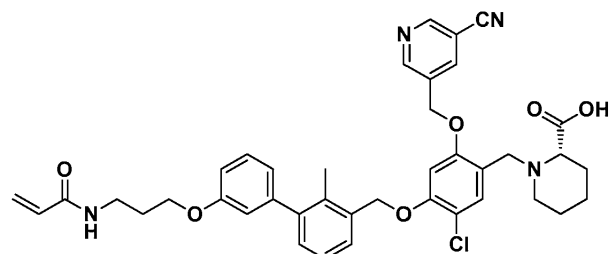
DCM (1 mL) 중 5-((5-((3'-((3-아미노프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.06 g, 0.111 mmol) 및 아크릴산 (9.87 μl, 0.144 mmol)의 혼합물에 실온에서 DIPEA (0.058 mL, 0.332 mmol) 및 TBTU (0.046 g, 0.144 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc, 포화 NaHCO₃으로 희석하고, 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-(3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)아크릴아미드 (0.066 g, 0.111 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ 596.24, RT = 4.17분.

[0484]

실시예 1020

[0485]

(S)-1-(4-((3'-((3-아크릴아미도프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0486]

[0487]

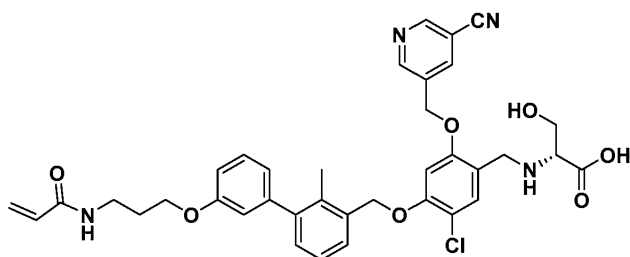
실시예 1020을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 35분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는

96%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 709.28, RT = 1.684분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0488] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.00 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.20 (dd, J=17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.07 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.03 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.74 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.30 (q, J=6.4 Hz, 2H), 3.17 (br. s., 1H), 2.93 (br. s., 1H), 2.40 (br. s., 1H), 2.24 (s, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.70 (d, J=9.5 Hz, 1H), 1.51 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H).

[0489] 실시예 1021

[0490] (R)-2-((4-((3'-(3-아크릴아미도프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산

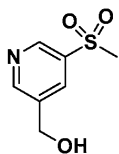


[0491]

[0492] 실시예 1021을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 685.24, RT = 1.605분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0493] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.57 (dd, J=10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 4H), 3.90 (s, 1H), 3.73 (dd, J=11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, J=11.4, 6.6 Hz, 1H), 3.30 (q, J=6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J=5.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H).

[0494] 중간체: (5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메탄올

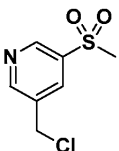


[0495]

[0496] DMSO (4 mL) 중 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올 (451 mg, 2.399 mmol), 소듐 메탄술포네이트 (294 mg, 2.88 mmol), CuI (45.7 mg, 0.240 mmol), L-프롤린 (55.2 mg, 0.480 mmol) 및 NaOH (0.480 mL, 0.480 mmol)의 교반 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 NaCl 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, NaSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류 오일을 실리카 겔 FCC (0-15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메탄올 (0.45 g, 2.404 mmol, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0497] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.00 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.25 (s, 1H), 4.76 (br. s., 2H), 4.43 (br. s., 1H), 3.15 - 3.02 (m, 3H). LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ 188.10, RT = 0.54분.

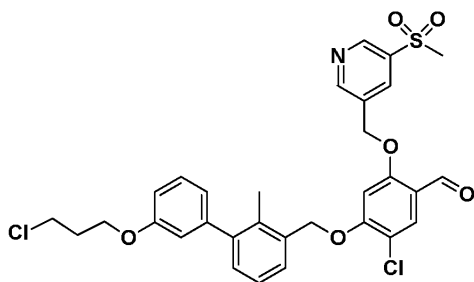
[0498] 중간체: 3-(클로로메틸)-5-(메틸술폰닐)피리딘



[0499]

[0500] DCM (10 mL) 중 (5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메탄올 (0.45 g, 2.404 mmol)의 용액을 SOCl₂ (0.877 mL, 12.02 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발 건조시켜 3-(클로로메틸)-5-(메틸술폰닐)피리딘을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ 206.05, RT = 1.775분.

[0501] 중간체: 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드



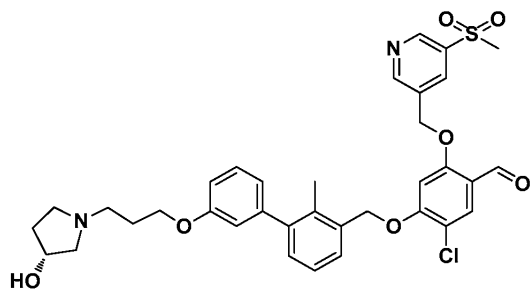
[0502]

[0503] DMF (5 mL) 중 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-히드록시벤즈알데히드 (0.166 g, 0.373 mmol), 3-(클로로메틸)-5-(메틸술폰닐)피리딘, HCl (0.117 g, 0.485 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.267 g, 0.820 mmol), NaI (5.59 mg, 0.037 mmol)의 교반 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 조 단리물을 실리카 겔 (헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.18 g, 0.293 mmol, 79% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+Na]⁺ = 636.19, RT = 4.534분.

[0504] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.38 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (t, J=4.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 2H),

3.77 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 5H).

[0505] 중간체: (R)-5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드



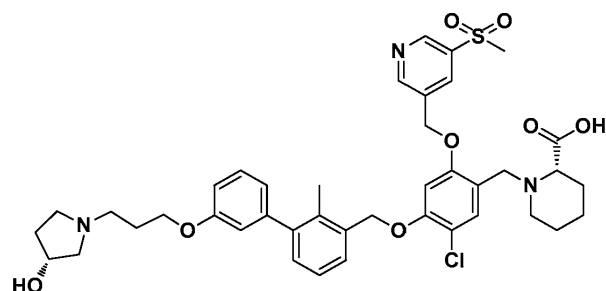
[0506]

[0507] DMF (2 mL) 중 5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.18 g, 0.293 mmol), (R)-피롤리딘-3-올 (0.033 g, 0.381 mmol) 및 K₂CO₃ (0.053 g, 0.381 mmol) 및 NaI (0.044 g, 0.293 mmol)의 교반 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 조 단리물을 실리카 겔 (0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (R)-5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.11 g, 0.165 mmol, 56.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ = 665.25, RT = 3.586분.

[0508] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (t, J=4.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 6.95 - 6.84 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.28 (d, J=3.3 Hz, 4H), 4.35 (td, J=4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.94 (td, J=8.6, 5.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.67 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.54 (dd, J=10.0, 5.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 4H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H).

[0509] 실시예 1022

[0510] (S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



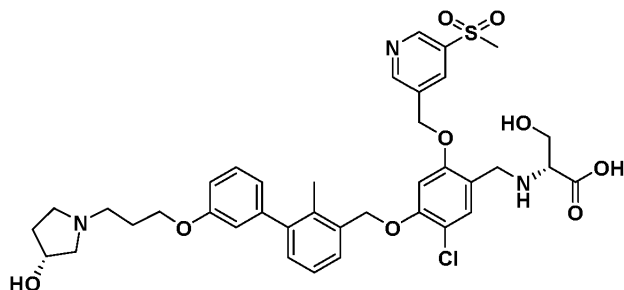
[0511]

[0512] 실시예 1022를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2 회 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암

모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 778.0, RT = 1.400분.

[0513] 실시예 1023

[0514] (R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



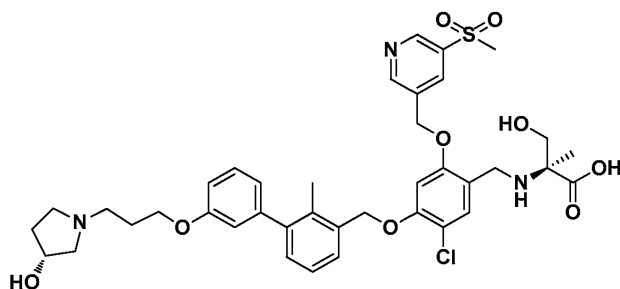
[0515]

[0516] 실시예 1023을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 754.2, RT = 1.275분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0517] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (d, J=9.9 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.47 - 5.37 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.60 (dd, J=11.2, 6.4 Hz, 2H), 3.5-3.4 (m, 3H), 3.12 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.88 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.55 (br. s., 1H).

[0518] 실시예 1024

[0519] (S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



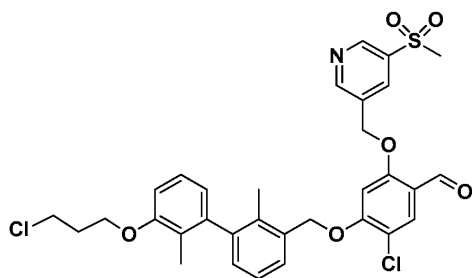
[0520]

[0521] 실시예 1024를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토

니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 768.2, RT = 1.323분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0522] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.82 (br. s., 1H), 5.42 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.05 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.35 (dd, J=9.5, 3.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (dd, J=13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.88 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 1.26 - 1.18 (m, 3H).

[0523] 중간체: 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드

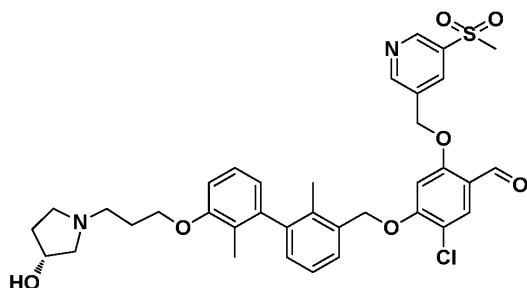


[0524]

[0525] 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드를 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드에 기재된 절차에 따라 3-브로모-2-메틸페놀로부터 제조하였다.

[0526] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ ppm 10.29 - 10.26 (m, 1H), 9.19 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 4H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.80 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 3H), 2.31 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 3H).

[0527] 중간체: (R)-5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드



[0528]

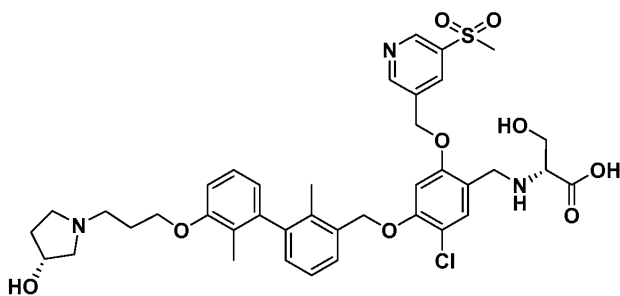
[0529] DMF (2 mL) 중 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포

닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.2 g, 0.318 mmol), (R)-피롤리딘-3-올 (0.036 g, 0.414 mmol) 및 K_2CO_3 (0.057 g, 0.414 mmol) 및 NaI (0.048 g, 0.318 mmol)의 교반 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 건조시켰다 (Na_2SO_4). 조 단리물을 실리카 겔 (0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (R)-5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.14 g, 0.206 mmol, 64.8% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 679.15, RT = 3.586분.

[0530] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.27 (d, J=8.8 Hz, 4H), 4.37 (td, J=4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.58 (dt, J=9.0, 4.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 2H).

[0531] 실시예 1025

[0532] (R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[0533]

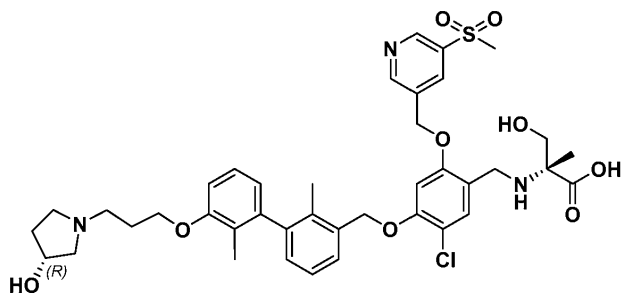
[0534] 실시예 1025를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트 니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 768.0, RT = 1.472분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0535] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.07 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 2H), 5.34 - 5.21 (m, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.94 (d, J=3.7 Hz, 2H), 3.8-3.68 (br. s., 3H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.58 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.08 (t, J=5.9 Hz, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.37 (d, J=7.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.56 (m, 1H).

[0536] 실시예 1026

[0537] (R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡

시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0538]

[0539]

실시예 1026을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 782.1, RT = 1.497분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0540]

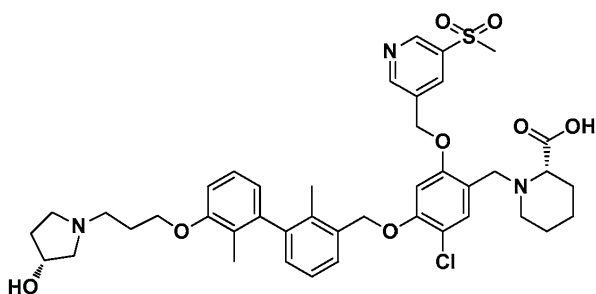
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (d, J=5.1 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.34 - 5.25 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (d, J=9.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (br. s., 3H), 3.59 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.55 (d, J=4.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H).

[0541]

실시예 1027

[0542]

(S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0543]

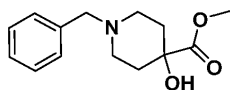
[0544]

실시예 1027을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이

동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 792.3, RT = 1.596분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0545] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.32 - 5.21 (m, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.05 (d, J=9.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.69 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.14 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.92 (br. s., 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.64 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (d, J=5.9 Hz, 1H), 1.94 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.71 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H).

[0546] 중간체: 메틸 1-벤질-4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트

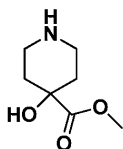


[0547]

[0548] MeOH (12 mL) 및 진한 HCl (12 mL, 144 mmol) 중 1-벤질-4-히드록시피페리딘-4-카르보닐트릴 (2 g, 9.25 mmol)의 교반 혼합물을 85℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 농축시키고, 1 N NaOH로 중화시키고, 2 x EtOAc로 추출한 다음, 합한 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 조 생성물을 실리카 겔 (헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 1-벤질-4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트 (1.44 g, 5.78 mmol, 62.5% 수율)를 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 250.15, RT = 1.70분.

[0549] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ ppm 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.40 (td, J=11.9, 2.6 Hz, 2H), 2.12 (td, J=12.7, 4.6 Hz, 2H), 1.62 (dq, J=13.8, 2.8 Hz, 2H).

[0550] 중간체: 메틸 4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트

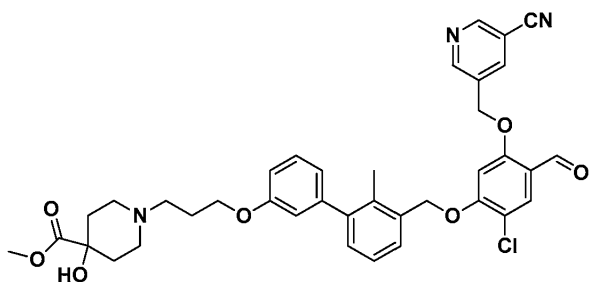


[0551]

[0552] 에탄올 (25 mL) 중 메틸 1-벤질-4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트 (1.24 g, 4.97 mmol) 및 탄소 상 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.140 g, 0.199 mmol)의 교반 혼합물을 실온에서 45 psi로 18시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트(Celite)®)의 플러그를 통해 여과한 다음, MeOH로 세척하고, 여과물을 농축시켜 메틸 4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트 (0.72 g, 4.52 mmol, 91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 160.03, RT = 0.48분.

[0553] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ ppm 3.80 - 3.76 (m, 3H), 3.02 (td, J=12.0, 3.0 Hz, 2H), 2.91 (dt, J=12.2, 4.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H).

[0554] 중간체: 메틸 1-(3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트



[0555]

[0556]

메틸 1-(3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트를 메틸 4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트로부터, 중간체 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-((3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 684.3, RT = 3.688분.

[0557]

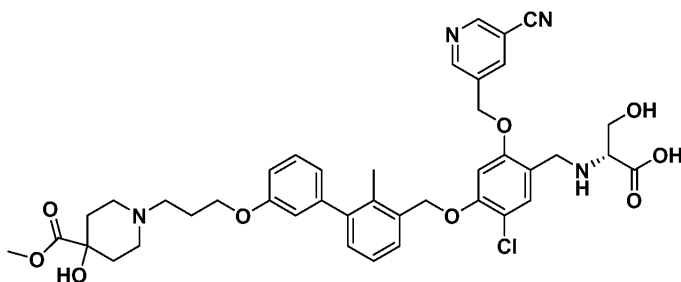
^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.91 (t, J=2.3 Hz, 2H), 8.10 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.43 (dd, J=5.5, 3.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 4H), 4.07 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.82 - 3.77 (s, 3H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.58 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 4H), 1.64 (dd, J=13.8, 2.5 Hz, 2H).

[0558]

실시예 1028

[0559]

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[0560]

[0561]

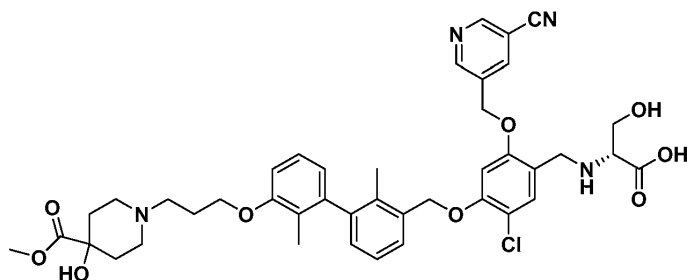
실시예 1028을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스-루나 30 x 100 mm S 10; 이동상 A: 10:90 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 구배: 22분에 걸쳐 10-90% B; 유량: 40 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산을 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 773.3, RT = 3.263분.

[0562]

실시예 1029

[0563]

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[0564]

[0565]

실시예 1029를 실시예 1028에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스-루나, 30 x 100 mm S10; 이동상 A: 10:90 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 구배: 22분에 걸쳐 10-80% B; 유량: 40 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 787.3, RT = 3.24분.

[0566]

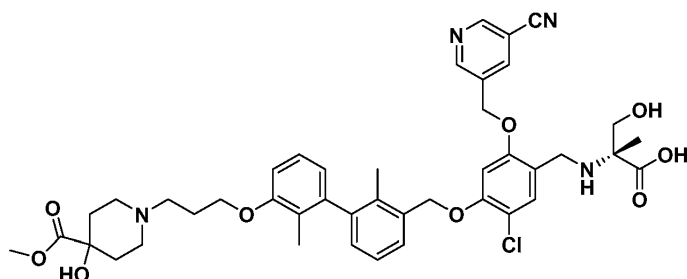
^1H NMR (400MHz, 메탄올-d) δ ppm 8.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.17 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 3H), 2.36 - 2.20 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H).

[0567]

실시예 1030

[0568]

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0569]

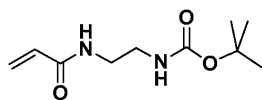
[0570]

실시예 1030을 실시예 1028에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스-루나, 30 x 100 mm S10; 이동상 A: 10:90 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 구배: 22분에 걸쳐 10-80% B; 유량: 40 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 801.25, RT = 3.256분.

[0571]

^1H NMR (400MHz, 메탄올-d) δ ppm 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.02 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (d, J=14.3 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

[0572] 중간체: tert-부틸 (2-아크릴아미도에틸)카르바메이트

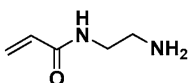


[0573]

[0574] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트, HCl (1.24 g, 6.30 mmol) 및 아크릴산 (0.476 mL, 6.94 mmol)의 혼합물에 실온에서 DIPEA (4.40 mL, 25.2 mmol) 및 TBTU (2.227 g, 6.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc, 포화 NaHCO₃으로 희석하고, 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (0-100% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-아크릴아미도에틸)카르바메이트 (0.9 g, 4.20 mmol, 66.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+Na]⁺ 237.15, RT = 2.556분.

[0575] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 6.48 (br. s., 1H), 6.26 (dd, J=17.1, 1.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=17.1, 10.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, J=10.2, 1.4 Hz, 1H), 5.00 (br. s., 1H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.31 (q, J=5.7 Hz, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 9H).

[0576] 중간체: N-(2-아미노에틸)아크릴아미드



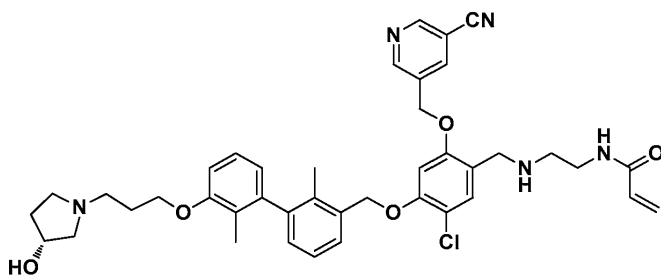
[0577]

[0578] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2-아크릴아미도에틸)카르바메이트 (0.36 g, 1.680 mmol)의 혼합물에 실온에서 HCl (에테르 중 4 M, 2.100 mL, 8.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 N-(2-아미노에틸)아크릴아미드, HCl (0.2 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0579] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 6.28 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.73 (dd, J=6.5, 5.3 Hz, 1H), 3.54 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.10 (t, J=5.9 Hz, 2H).

[0580] 실시예 1031

[0581] (R)-N-(2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)에틸)아크릴아미드



[0582]

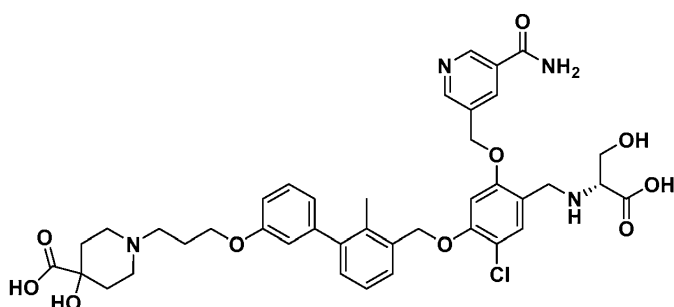
[0583] 실시예 1031을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 N-(2-아미노에틸)아크릴아미드로부터 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배:

3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 724.1, RT = 1.782분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0584] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.05 - 8.96 (m, 2H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.20 (dd, J=17.2, 10.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.55 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.53 (br. s., 2H), 3.23 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.56 (d, J=6.2 Hz, 4H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H).

[0585] 실시예 1032

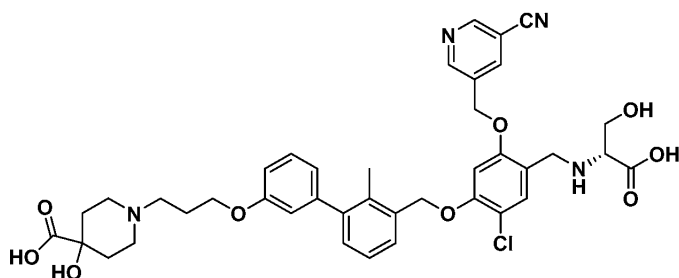
[0586] (R)-1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



[0587]

[0588] 실시예 1033

[0589] (R)-1-(3-((3'-((4-(((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



[0590]

[0591] 실시예 1032 및 실시예 1033을 하기 절차에 따라 제조하였다: THF (1 mL) 및 MeOH (0.2 mL) 중 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (0.017 g, 0.015 mmol)의 혼합물에 1N 수산화리튬 (0.038 mL, 0.038 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시킨 다음, 몇 방울의 TFA 및 MeOH를 첨가하고, 여과하고, 정제용 HPLC를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스-루나, 30 x 100 mm S10; 이동상 A: 10:90 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-80% B; 유량: 40 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산 및 (R)-1-(3-((3'-((4-(((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산을 수득하였다.

[0592] 실시예 1032

[0593] LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 777.25, RT = 3.178분.

[0594] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 9.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.50 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, J=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (dd, J=7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.46 - 5.37 (m, 2H), 5.34 - 5.25 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.17 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.00 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.60 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 9H), 2.02 (d, J=13.6 Hz, 2H).

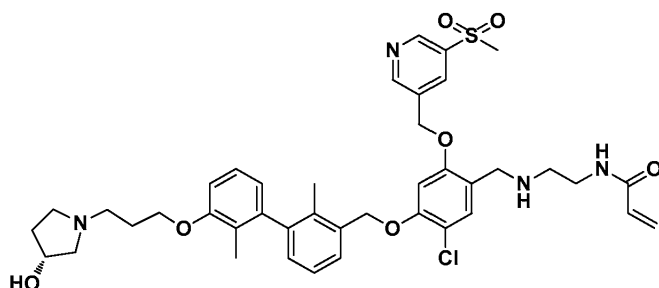
[0595] 실시예 1033

[0596] LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 759.25, RT = 3.191분.

[0597] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 9.01 - 8.88 (m, 2H), 8.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.45 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.34 - 5.29 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.17 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.98 (m, 2H), 3.59 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 3.14 (dt, J=3.3, 1.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 7H), 2.07 - 1.99 (m, 2H).

[0598] 실시예 1034

[0599] (R)-N-(2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)에틸)아크릴아미드



[0600]

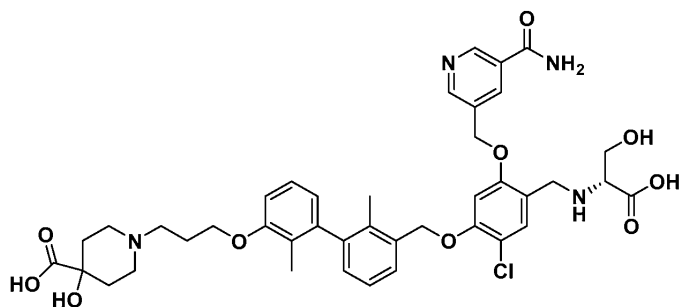
[0601] 실시예 1034를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 (R)-5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 및 N-(2-아미노에틸)아크릴아미드로부터 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 777.1, RT = 1.456분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0602] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.08 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.07 (br. s.,

1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.25 - 6.16 (m, 1H), 6.05 (d, J=16.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.04 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.23 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 2.57 (d, J=5.5 Hz, 4H), 2.45 (br. s., 1H), 2.33 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.04 (br. s., 3H), 1.97 (d, J=13.6 Hz, 3H), 1.83 (br. s., 3H), 1.53 (br. s., 1H).

[0603] 실시예 1035

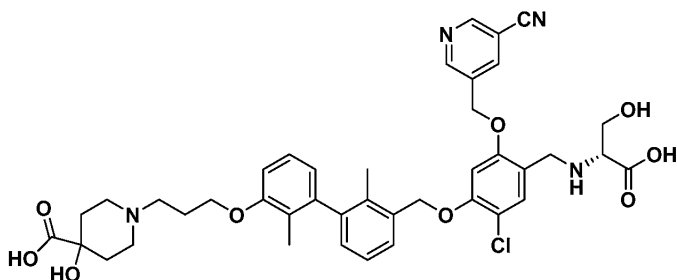
[0604] (R)-1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



[0605]

[0606] 실시예 1036

[0607] (R)-1-(3-((3'-((4-(((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



[0608]

[0609] 실시예 1035 및 실시예 1036을 실시예 1032 및 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0610] 실시예 1035

[0611] LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 791.25, RT = 3.114분.

[0612] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 9.05 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.49 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.18 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.99 (m, 3H), 3.60 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.92 (s, 3H).

[0613] 실시예 1036

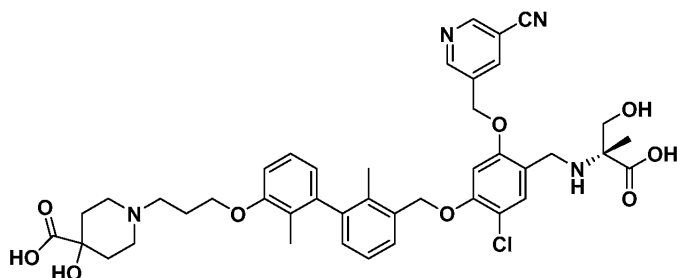
[0614] LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 773.3, RT = 3.20분.

[0615] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.33 (q, J=13.1 Hz, 2H), 4.18 (t, J=4.8 Hz, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.60 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 4H), 2.38 - 2.26

(m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H).

[0616] 실시예 1037

[0617] (R)-1-(3-((3'-((4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



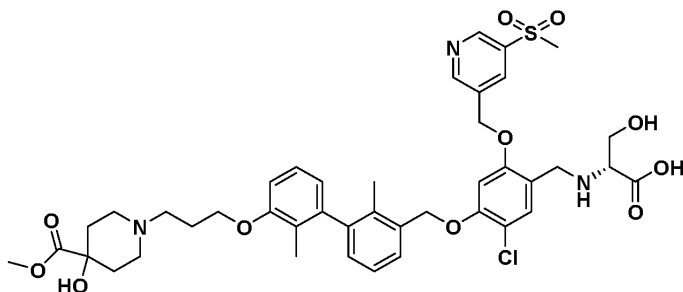
[0618]

[0619] 실시예 1037을 실시예 1032 및 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ 787.3, RT = 3.273분.

[0620] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.18 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.00 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.60 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 4H), 2.11 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

[0621] 실시예 1038

[0622] (R)-2-((5-클로로-4-((3'-((3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산

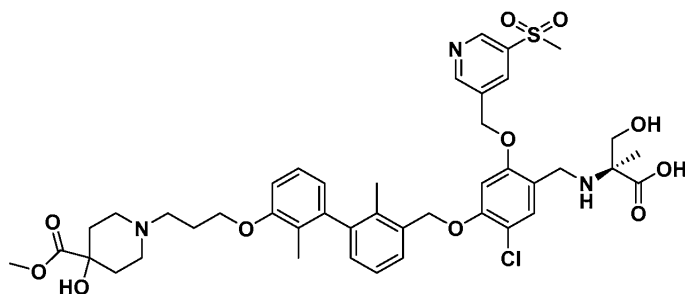


[0623]

[0624] 실시예 1038을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): [M+H]⁺ 840.3, RT = 1.443분.

[0625] 실시예 1039

[0626] (S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



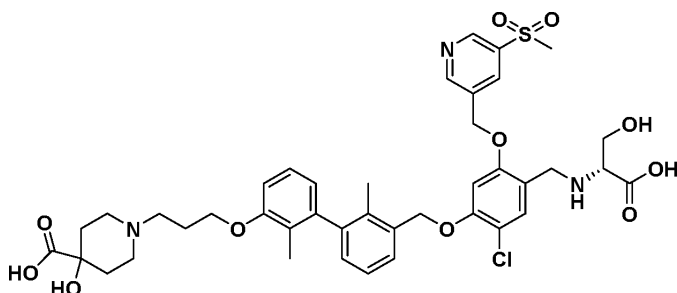
[0627]

[0628] 실시예 1039를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 854.3, RT = 1.466분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0629] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (d, J=6.2 Hz, 2H), 8.57 (br. s., 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 2H), 5.37 - 5.24 (m, 2H), 4.04 (d, J=7.7 Hz, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.60 (d, J=11.7 Hz, 2H), 3.59 (s., 3H), 3.52 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.40 (s., 3H), 2.55 (br. s., 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.31 (t, J=10.6 Hz, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 5H), 1.59 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 3H).

[0630] 실시예 1040

[0631] (R)-1-(3-((3'-(4-((1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



[0632]

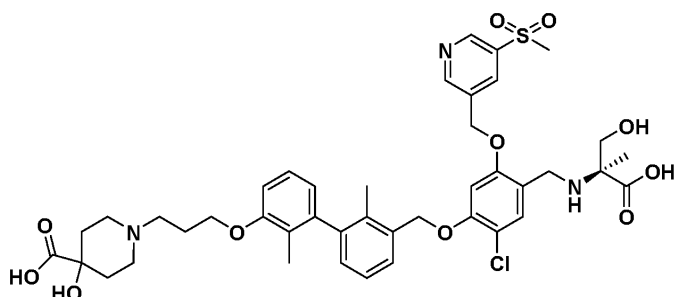
[0633] 실시예 1040을 실시예 1032 및 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 826.25, RT = 3.158분.

[0634] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 9.12 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.55 (t, J=2.0 Hz,

1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.18 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 3H), 3.61 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.33 (dd, J=10.2, 4.9 Hz, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (d, J=14.8 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H).

[0635] 실시예 1041

[0636] (S)-1-(3-((3'-((4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



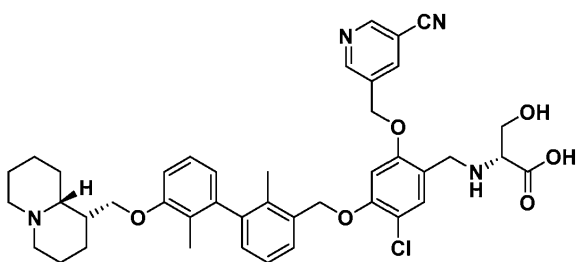
[0637]

[0638] 실시예 1041을 실시예 1032 및 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): [M+H]⁺ 840.25, RT = 3.168분.

[0639] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 9.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.58 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.19 (t, J=4.8 Hz, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.81 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

[0640] 실시예 1042

[0641] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-((1R,9aR)-옥타히드로-1H-퀴놀리진-1-일)메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



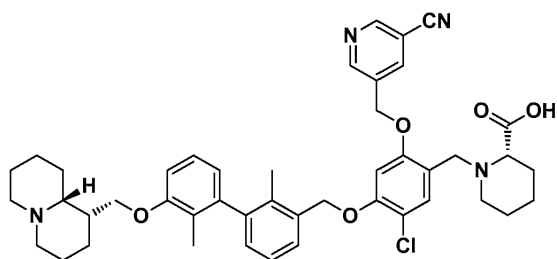
[0642]

[0643] 실시예 1042를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 7-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트

산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 739.3, RT = 1.625분.

[0644] 실시예 1043

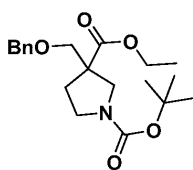
[0645] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(((1R,9aR)-옥타히드로-1H-퀴놀리진-1-일)메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0646]

[0647] 실시예 1043을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 35 분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 763.4, RT = 1.700분.

[0648] 중간체: 1-tert-부틸 3-에틸 3-((벤질옥시)메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트

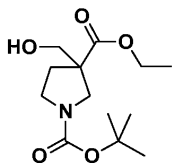


[0649]

[0650] THF (10 mL) 중 1-tert-부틸 3-에틸 피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (1.5 g, 6.17 mmol)의 용액에 리튬 디이소프로필아미드 (THF 중 2.0 M) (3.70 mL, 7.40 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. ((클로로메톡시)메틸)벤젠 (1.255 g, 8.01 mmol)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 이어서, 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH₄Cl로 킨칭한 다음, EtOAc로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 물, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 크로마토그래피 (0-60% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 1-tert-부틸 3-에틸 3-((벤질옥시)메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (1.9 g, 5.23 mmol, 85% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 386.20, RT = 3.993분.

[0651] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.41 - 7.23 (m, 5H), 4.58 - 4.46 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.37 - 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 9H), 1.29 - 1.24 (m, 3H).

[0652] 중간체: 1-tert-부틸 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트

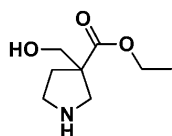


[0653]

[0654] MeOH 중 1-tert-부틸 3-에틸 3-((벤질옥시)메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (1.8 g, 4.95 mmol) 및 탄소 상 수산화팔라듐 (0.209 g, 0.297 mmol)의 교반 혼합물을 실온에서 50 psi로 18시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트®)의 플러그를 통해 여과한 다음, MeOH로 세척하고, 여과물을 농축시켜 1-tert-부틸 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (1.25 g, 4.57 mmol, 92% 수율)를 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+Na]^+$ 386.20, RT = 3.177분.

[0655] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 3H), 3.49 - 3.31 (m, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 9H), 1.28 - 1.18 (m, 3H).

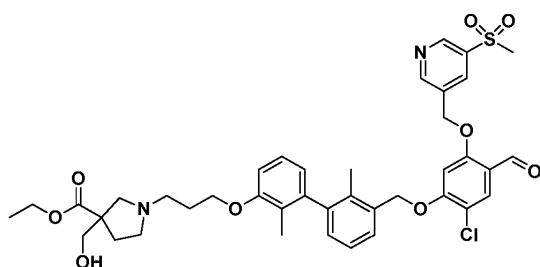
[0656] 중간체: 에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트



[0657]

[0658] DCM (10 mL) 중 1-tert-부틸 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (1.25 g, 4.57 mmol)의 혼합물에 실온에서 HCl (에테르 중 2.0 M) (4.57 mL, 9.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜 에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트, HCl (0.7 g, 4.04 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 174.15, RT = 2.01분.

[0659] 중간체: 에틸 1-(3-((3'-((2-클로로-4-포르밀-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트



[0660]

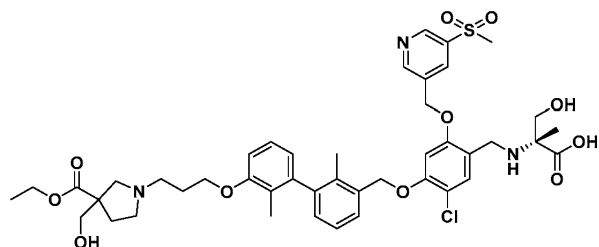
[0661] DMF (2 mL) 중 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.1 g, 0.159 mmol), 에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트, HCl (0.050 g, 0.239 mmol), NaI (0.024 g, 0.159 mmol) 및 K_2CO_3 (0.066 g, 0.477 mmol)의 교반 혼합물을 70 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 조 물질을 실리카 겔 (0-100% EtOAc/hex에 이어서 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 에틸 1-(3-((3'-((2-클로로-4-포르밀-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트 (0.07 g, 0.091 mmol, 57.5% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 765.25, RT = 3.599분.

[0662] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.20 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.40 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 4H), 4.26 - 4.17 (m,

2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.84 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.70 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 3H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.98 (dd, J=7.8, 6.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 3H), 1.29 (d, J=6.5 Hz, 3H).

[0663] 실시예 1044

[0664] (2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-(에톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



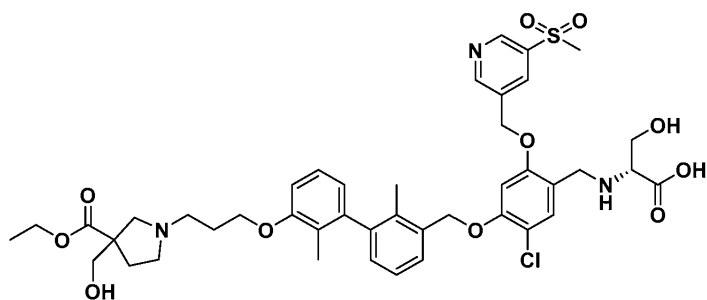
[0665]

[0666] 실시예 1044를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 20-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 868.3, RT = 2.168분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0667] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 2H), 5.36 - 5.23 (m, 2H), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 4H), 3.97 (m, 2H), 3.61 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.76 (d, J=9.2 Hz, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 6H), 2.12 - 2.01 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0668] 실시예 1045

[0669] (2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-(에톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



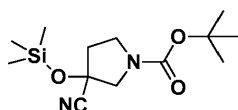
[0670]

[0671] 실시예 1045를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트

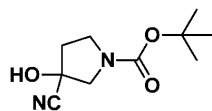
니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 20-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 854.3, RT = 2.116분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0672] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.49 - 5.35 (m, 2H), 5.33 - 5.22 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 6H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.53 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.76 (d, J=10.3 Hz, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 6H), 2.12 - 1.99 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0673] 중간체: tert-부틸 3-시아노-3-((트리메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트



[0674] 중간체: tert-부틸 3-시아노-3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트



[0676] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (1g, 5.40 mmol)의 용액에 0°C에서 트리메틸실릴 시아나이드 (0.724 mL, 5.40 mmol), KCN (0.035 g, 0.540 mmol) 및 18-크라운-6 (0.143 g, 0.540 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 으로 토크한 다음, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-시아노-3-((트리메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.5 g, 1.758 mmol, 32.6% 수율) 및 tert-부틸 3-시아노-3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.306 g, 1.442 mmol, 26.7% 수율)를 수득하였다.

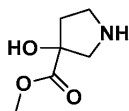
[0678] tert-부틸 3-시아노-3-((트리메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트: LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 213.2, RT = 4.359분.

[0679] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ ppm 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.43 (m, 3H), 2.33 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 9H), 0.19 - 0.10 (m, 9H).

[0680] tert-부틸 3-시아노-3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트: LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 235.15, RT = 2.834분.

[0681] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ ppm 4.80 - 4.63 (br. m., 1H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 3.68 - 3.47 (m, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 9H).

[0682] 중간체: 메틸 3-히드록시피롤리딘-3-카르복실레이트

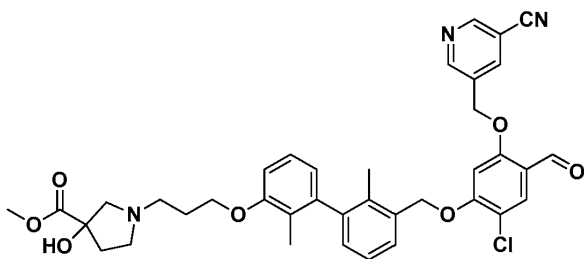


[0683]

[0684] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 3-시아노-3-((트리메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.5 g, 1.758 mmol) 및 tert-부틸 3-시아노-3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.373 g, 1.758 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4 N) (5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 농축 건조시켜 메틸 3-히드록시피롤리딘-3-카르복실레이트, HCl (0.6 g)을 수득하였다.

[0685] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 3.84 (s, 3H), 3.71 - 3.50 (m, 3H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.57 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H).

[0686] 중간체: 메틸 1-(3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-카르복실레이트

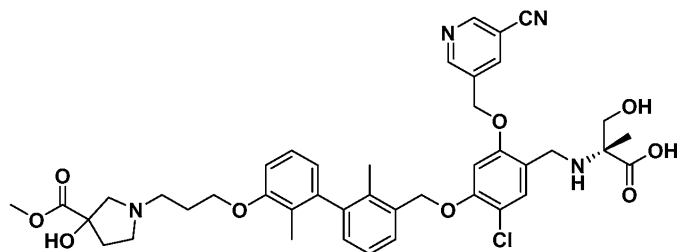


[0687]

[0688] DMF (2 mL) 중 5-((4-클로로-5-((3'-((3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.12 g, 0.209 mmol), 메틸 3-히드록시피롤리딘-3-카르복실레이트, HCl (0.057 g, 0.313 mmol), NaI (0.031 g, 0.209 mmol) 및 K_2CO_3 (0.086 g, 0.626 mmol)의 교반 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/hex에 이어서 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 메틸 1-(3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-카르복실레이트 (0.035 g, 0.051 mmol, 24.53% 수율)를 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 684.25$, RT = 3.646분.

[0689] 실시예 1046

[0690] (2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((3-히드록시-3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0691]

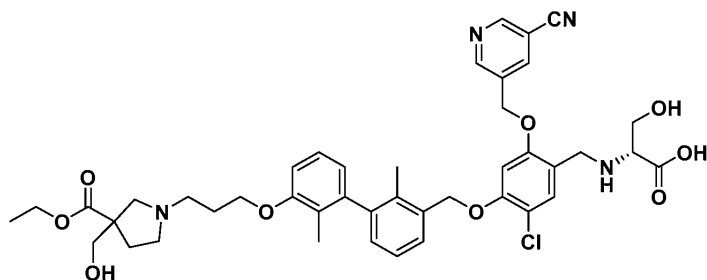
[0692] 실시예 1046을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트 니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 20-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 1.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는

97%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 787.3, RT = 2.127분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0693] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.25 (m, 4H), 4.05 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 4H), 3.53 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 5H), 1.23 (s, 3H).

[0694] 실시예 1047

[0695] (2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(에톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산

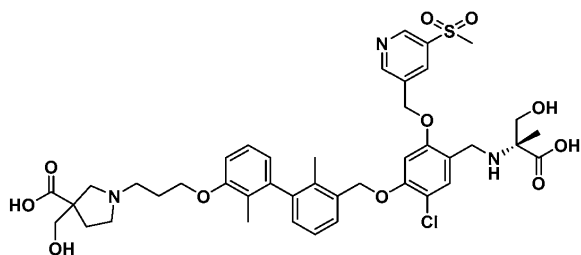


[0696]

[0697] 실시예 1047을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 25-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 801.1, RT = 2.13분.

[0698] 실시예 1048

[0699] 1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산



[0700]

[0701]

실시예 1048을 실시예 1032 및 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 840.1, RT = 1.779분.

[0702]

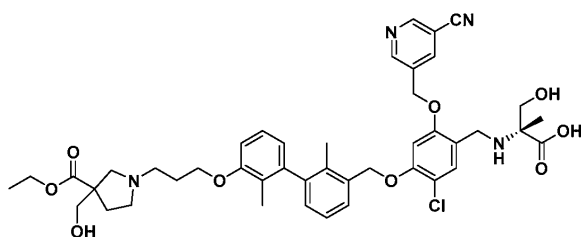
^{1} H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.35 - 5.22 (m, 4H), 4.05 (d, J=8.1 Hz, 4H), 3.94 (br. s., 2H), 3.60 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 5H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.93 (d, J=6.2 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.23 (s, 3H).

[0703]

실시예 1049

[0704]

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(에톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0705]

[0706]

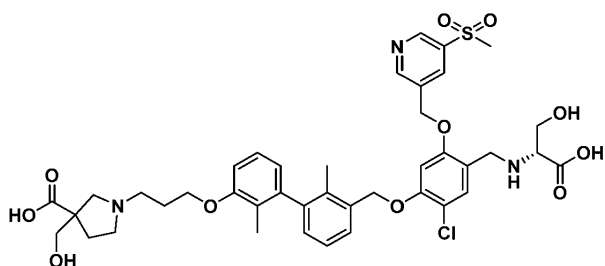
실시예 1049를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서

100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 815.3, RT = 1.743분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0707] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 4H), 4.10 - 4.02 (m, 4H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.64 - 3.44 (m, 4H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 5H), 1.83 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0708] 실시예 1050

[0709] 1-(3-(((3'-((4-(((R)-1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산

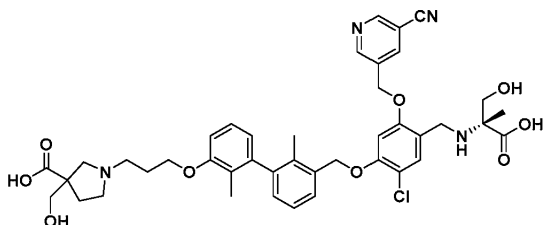


[0710]

[0711] 실시예 1050을 실시예 1032 및 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 826.3, RT = 1.619분.

[0712] 실시예 1051

[0713] 1-(3-(((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산



[0714]

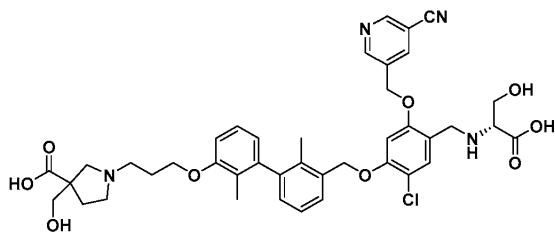
[0715] 실시예 1051을 실시예 1032 및 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 5-40% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B:

95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 787.3, RT = 1.443분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0716] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.08 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.37 - 5.27 (m, 2H), 4.05 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.61 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.82 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 5H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.23 (s, 3H).

[0717] 실시예 1052

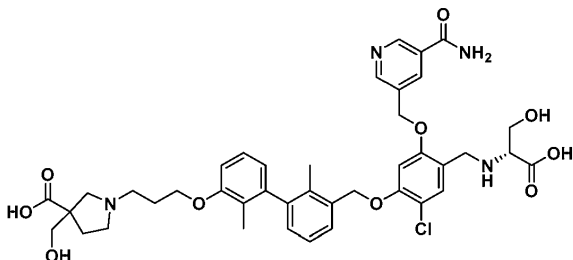
[0718] 1-(3-((3'-((4-(((R)-1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산



[0719]

[0720] 실시예 1053

[0721] 1-(3-((3'-((5-((5-카르바미도피리딘-3-일)메톡시)-4-(((R)-1-카르복시-2-히드록시에틸)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산



[0722]

[0723] 실시예 1052 및 실시예 1053을 실시예 1032 및 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 실시예 1052: LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 773.3, RT = 1.424분.

[0724] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (d, J=5.1 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4

Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.40 - 5.25 (m, 4H), 4.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 4H), 3.09 (t, J=5.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 5H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H)

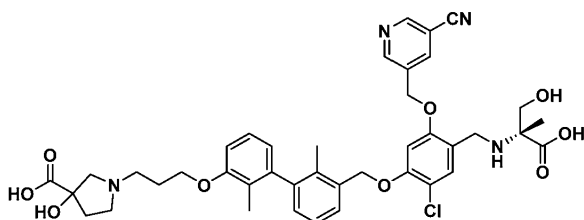
[0725] 실시예 1053

[0726] LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 791.36, RT = 3.199분.

[0727] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 9.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 4H), 4.32 (q, J=13.3 Hz, 2H), 4.17 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.99 (dd, J=11.9, 3.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=6.9, 3.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 3H), 1.90 (s, 3H).

[0728] 실시예 1054

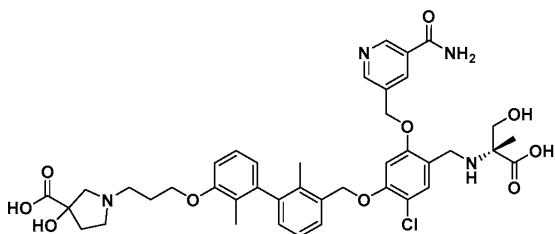
[0729] 1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-카르복실산



[0730]

[0731] 실시예 1057

[0732] 1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-카르복실산



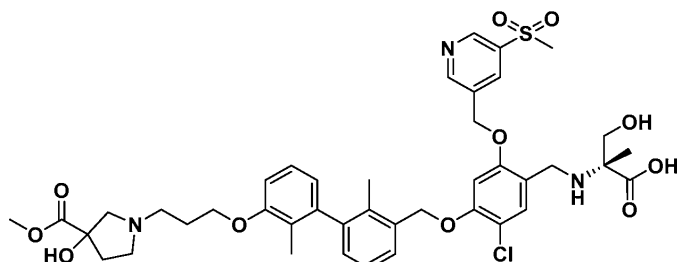
[0733]

[0734] 실시예 1054 및 실시예 1057을 실시예 1032 및 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 실시예 1054: LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 773.3, RT = 1.454분. 실시예 1057: LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 791.36, RT = 3.308분.

[0735] 실시예 1055

[0736]

(2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0737]

[0738]

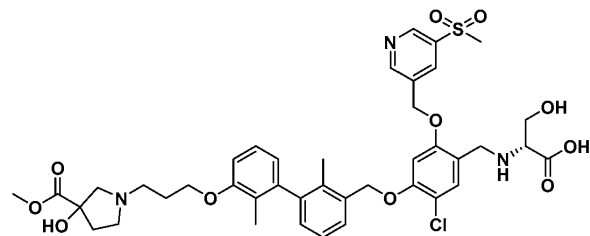
실시에 1055를 실시에 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 84%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 840.3, RT = 1.667분.

[0739]

실시에 1056

[0740]

(2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[0741]

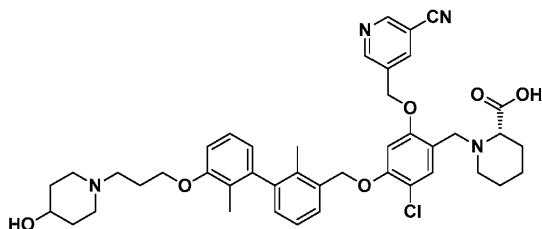
[0742]

실시에 1056을 실시에 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 30분에 걸쳐 5-40% B, 이어서 100% B에서 7-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량:

1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 826.3, RT = 1.646분.

[0743] 실시예 1058

[0744] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

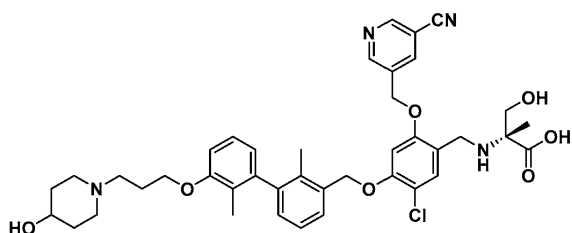


[0745]

[0746] 실시예 1058을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 753.3, RT = 1.586분.

[0747] 실시예 1059

[0748] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



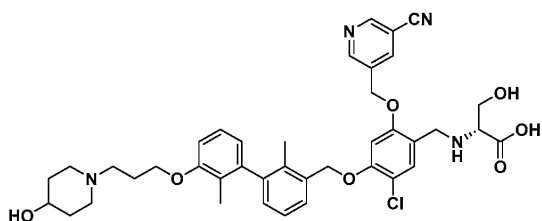
[0749]

[0750] 실시예 1059를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상

B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 743.1, RT = 1.629분.

[0751] 실시예 1060

[0752] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산

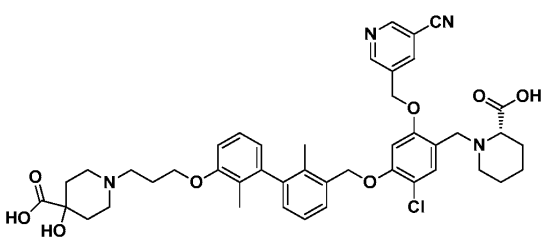


[0753]

[0754] 실시예 1060을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 729.3, RT = 1.615분.

[0755] 실시예 1061

[0756] (S)-1-(4-((3'-(3-(4-카복시-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카복실산



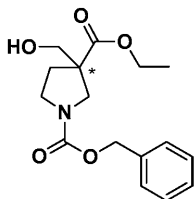
[0757]

[0758] 실시예 1061을 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 0.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0

mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 797.3$, RT = 1.516분.

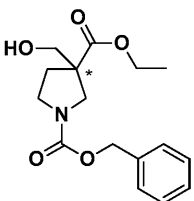
[0759] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 9.00 - 8.91 (m, 2H), 8.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.45 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.90 (d, J=18.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 6H), 2.12 - 2.05 (m, 3H), 1.91 (d, J=4.9 Hz, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 6H).

[0760] 중간체: 1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (거울상이성질체 1, 키랄 HPLC 상에서 제1 용리됨)



[0761]

[0762] 중간체: 1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (거울상이성질체 2, 키랄 HPLC 상에서 제2 용리됨)

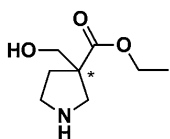


[0763]

[0764] 에테르 (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트, HCl (0.48 g, 2.289 mmol) 및 Na_2CO_3 (0.631 g, 5.95 mmol)의 교반 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 벤질 카르보노클로리데이트 (0.523 mL, 3.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 단리된 조 물질을 실리카 겔 (0-100% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트를 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+Na]^+ = 330.1$, RT = 3.28분.

[0765] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ ppm 7.43 - 7.30 (m, 5H), 5.19 - 5.09 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 2H), 2.46 (dt, J=16.8, 6.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 1.91 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 3H). 라세미체를 하기 조건에 따라 분해하였다: 키랄팩 AD-H, 30 x 250mm, 5 μm ; 이동상: 30% EtOH / 70% CO_2 ; 압력: 150 bar; 온도: 40°C; 유량: 80 mL/분; UV: 205 nm. 거울상이성질체 1 (1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트)이 3.15 - 5.00분에 용리되었다. 거울상이성질체 2 (1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트)는 5.75 - 8.50분에 용리되었다.

[0766] 중간체: 에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트 (거울상이성질체 1)

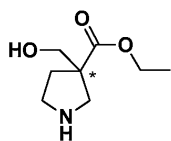


[0767]

[0768] 메탄올 (2 mL) 중 거울상이성질체 1 (1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트) (0.18 g, 0.586 mmol) 및 Pd-C (0.062 g, 0.059 mmol)의 교반 혼합물을 H_2 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응

혼합물을 규조토 (셀라이트®)의 플러그를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 농축시켜 거울상이성질체 1, 에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트 (0.1 g, 0.577 mmol, 99% 수율)를 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+ = 174.15$, RT = 0.413분.

[0769] 중간체: 에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트 (거울상이성질체 2)

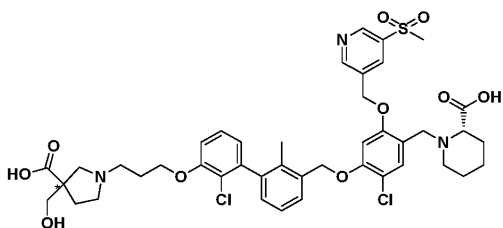


[0770]

[0771] 메탄올 (2 mL) 중 거울상이성질체 2 (1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트) (0.17 g, 0.553 mmol) 및 Pd-C (0.059 g, 0.055 mmol)의 교반 혼합물을 H_2 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트®)의 플러그를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 농축시켜 목적 생성물 에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트 (0.077 g, 0.445 mmol, 80% 수율)를 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+ = 174.15$, RT = 0.413분.

[0772] 실시예 1062

[0773] (2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (부분입체이성질체 1)

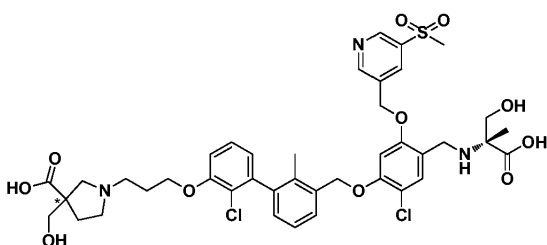


[0774]

[0775] 실시예 1062를 1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (거울상이성질체 1, 키랄 HPLC 상에서 제1 용리됨)로부터 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+ = 870.25$, RT = 3.368분.

[0776] 실시예 1063

[0777] 1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산 (부분입체이성질체 1)



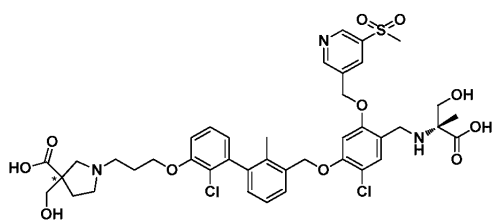
[0778]

[0779] 실시예 1063을 1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (거울상이성질체 1, 키랄 HPLC 상에서 제1 용리됨)로부터 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+ = 860.25$, RT = 3.318분.

[0780] 실시예 1064

[0781] 1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술포닐)피리딘-

3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2'-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산 (부분입체이성질체 2)



[0782]

[0783]

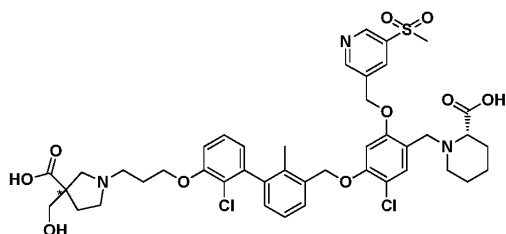
실시예 1064를 1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (거울상이성질체 2, 키랄 HPLC 상에서 제2 용리됨)로부터 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ = 860.2, RT = 1.34분.

[0784]

실시예 1065

[0785]

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (부분입체이성질체 2)



[0786]

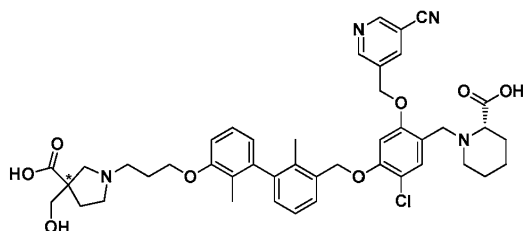
[0787]

실시예 1065를 1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (거울상이성질체 2, 키랄 HPLC 상에서 제2 용리됨)로부터 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분;

검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 870.3$, RT = 1.327분.

[0788] 실시예 1066

[0789] (2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (부분입체이성질체 1)



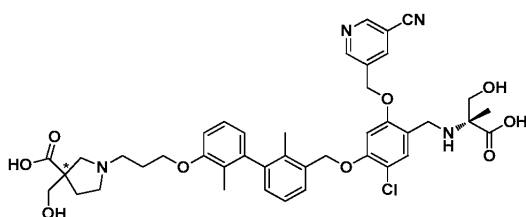
[0790]

[0791] 실시예 1066을 1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (거울상이성질체 1, 키랄 HPLC 상에서 제1 용리됨)로부터 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0792] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 797.3$, RT = 1.474분.

[0793] 실시예 1067

[0794] (2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (부분입체이성질체 1)



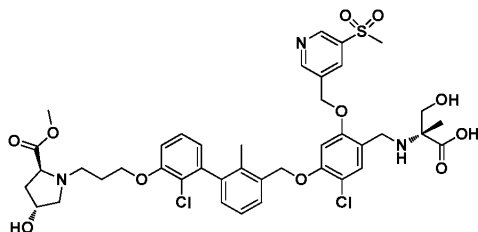
[0795]

[0796] 실시예 1067을 1-벤질 3-에틸 3-(히드록시메틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (거울상이성질체 1, 키랄 HPLC 상에서 제1 용리됨)로부터 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서

0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 787.2$, $RT = 1.332$ 분.

[0797] 실시예 1068

[0798] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((2S,4R)-4-히드록시-2-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산

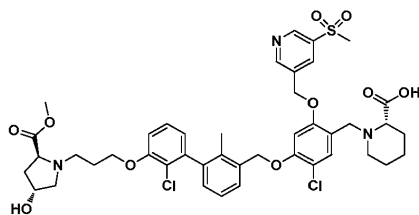


[0799]

[0800] 실시예 1068을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+ = 860.25$, $RT = 3.038$ 분.

[0801] 실시예 1069

[0802] (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((2S,4R)-4-히드록시-2-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

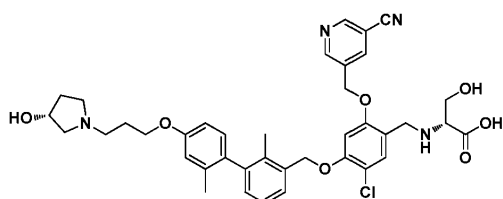


[0803]

[0804] 실시예 1069를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+Na]^+ = 892.25$, $RT = 3.043$ 분.

[0805] 실시예 1070

[0806] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((4'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[0807]

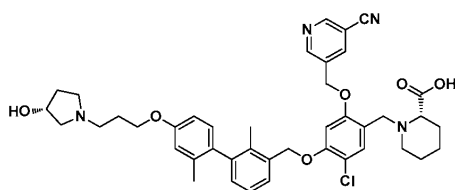
[0808] 실시예 1070을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 91%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상

B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 715.3$, RT = 1.356분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0809] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.02 (d, J=5.9 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 4H), 4.21 (br. s., 1H), 4.07 - 3.97 (m, 4H), 3.71 (dd, J=11.0, 4.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.77 (dd, J=9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 4H), 2.42 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 3H), 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 3H), 1.58 (br. s., 1H).

[0810] 실시예 1071

[0811] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((4'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

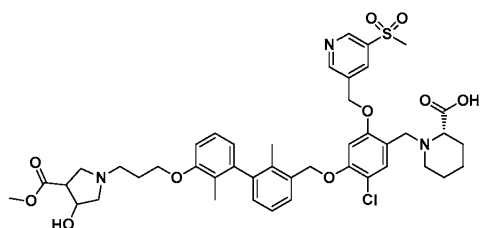


[0812]

[0813] 실시예 1071을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 739.3$, RT = 1.447분.

[0814] 실시예 1072

[0815] (2S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



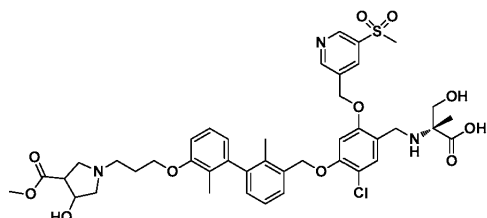
[0816]

[0817] 실시예 1072를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스-루나, 30 x 100 mm S10; 이동상 A: 10:90 MeOH: 물, 0.1%

TFA 포함; 이동상 B: 90:10 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-80% B; 유량: 40 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (2S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+ = 850.35$, RT = 3.369분.

실시예 1073

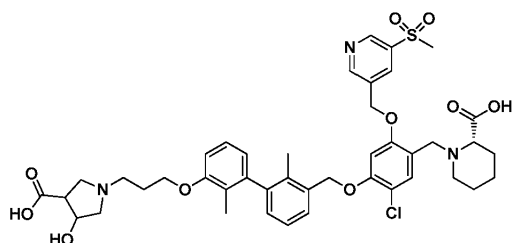
(2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



실시예 1073을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스-루나, 30 x 100 mm S10; 이동상 A: 10:90 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-80% B; 유량: 40 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산을 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+ = 840.35$, RT = 3.4분.

실시예 1074

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



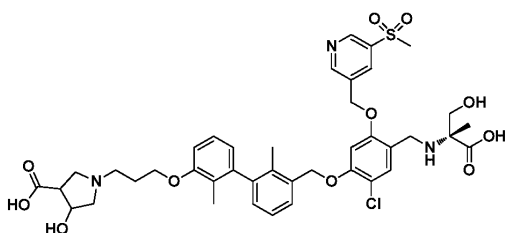
실시예 1074를 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 836.2$, RT = 1.336분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 - 9.02 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.46 (s,

1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.31 - 5.20 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.05 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.83 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.68 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 2.33 (br. s., 1H), 2.06 - 1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.71 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 3H), 1.35 (br. s., 1H).

[0827] 실시예 1075

[0828] 1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피롤리딘-3-카르복실산



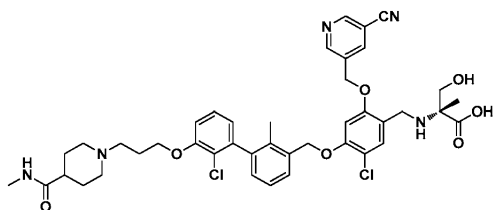
[0829]

[0830] 실시예 1075를 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 826.2$, RT = 1.351분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0831] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 - 9.05 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.36 - 5.25 (m, 2H), 4.34 (br. s., 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.62 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

[0832] 실시예 1076

[0833] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(4-(메틸카르바모일)피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



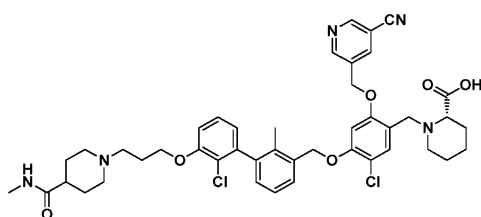
[0834]

[0835] 실시예 1076을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배:

20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 804.2$, RT = 1.423분.

[0836] 실시예 1077

[0837] (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(4-(메틸카르바모일)피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

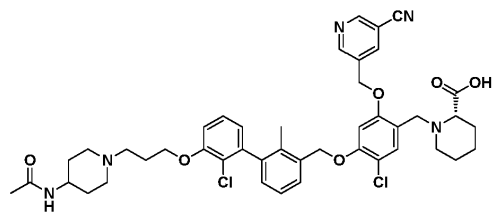


[0838]

[0839] 실시예 1077을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 814.2$, RT = 1.469분.

[0840] 실시예 1078

[0841] (S)-1-(4-((3'-(3-(4-아세트아미도피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



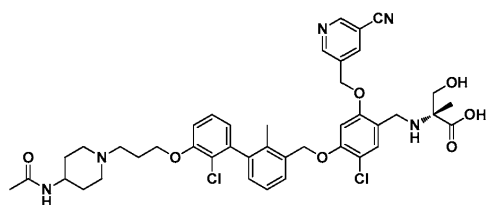
[0842]

[0843] 실시예 1078을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토

니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 814.2$, RT = 1.488분.

[0844] 실시예 1079

[0845] (R)-2-((4-((3'-(3-(4-아세트아미도피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



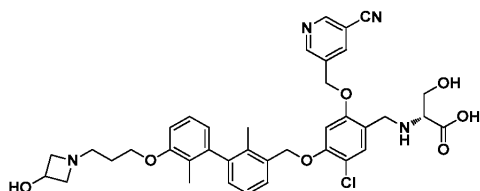
[0846]

[0847] 실시예 1079를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 804.2$, RT = 1.448분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0848] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.06 - 8.99 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.39 - 5.26 (m, 4H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 3H), 2.80 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 4H), 1.80 - 1.75 (m, 3H), 1.70 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.20 (s, 3H).

[0849] 실시예 1080

[0850] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시아세티딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[0851]

[0852]

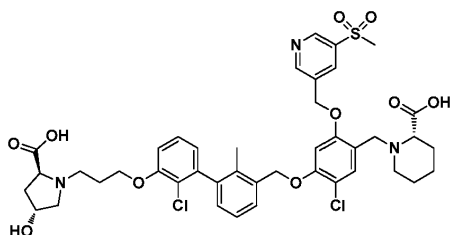
실시예 1080을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 701.2$, RT = 1.384분.

[0853]

실시예 1081

[0854]

(S)-1-(4-((3'-(3-((2S,4R)-2-카르복시-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0855]

[0856]

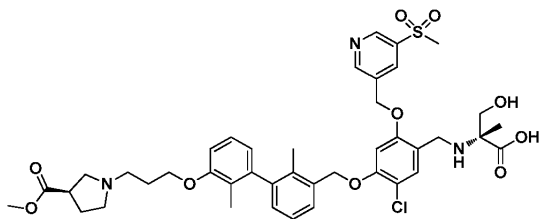
실시예 1081을 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 70°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 CSH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 70°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 856.23$, RT = 1.271분.

[0857]

실시예 1082

[0858]

(R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0859]

[0860]

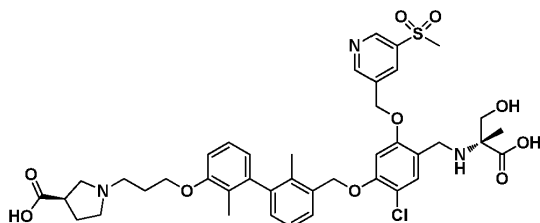
실시에 1082를 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 페노메넥스-루나, 30 x 100 mm S10; 이동상 A: 10:90 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 MeOH: 물, 0.1% TFA 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-80% B; 유량: 40 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-(메톡시카르보닐)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산을 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+ = 824.35$, RT = 3.188분.

[0861]

실시예 1083

[0862]

(R)-1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-(5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-카르복실산



[0863]

[0864]

실시에 1083을 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 810.2$, RT = 1.708분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0865]

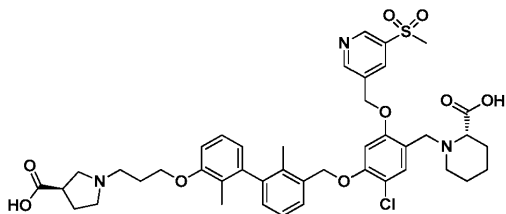
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (dd, J=3.9, 2.0 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 2H), 5.35 - 5.28 (m, 2H), 4.06 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.93 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 5H), 2.05 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

[0866]

실시예 1084

[0867]

(S)-1-(4-((3'-(3-((R)-3-카르복시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0868]

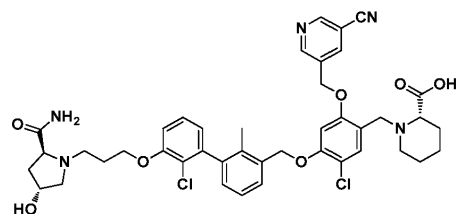
[0869]

실시에 1084를 실시예 1033에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 1.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 LCMS를 사용하여 순도를 결정하였다. 주입1: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0x50mm, 1.7 μ m; 이동상 A: 5:95 ACN:H₂O, 10 mM NH₄OAc 포함; 이동상 B: 95:5 ACN:H₂O, 10mM NH₄OAc 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분. 주입 2: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m; 이동상 A: 5:95 MeOH:H₂O, 10 mM NH₄OAc 포함; 이동상 B: 95:5 MeOH:H₂O, 10 mM NH₄OAc 포함; 온도: 50℃; 구배: 3.5분에 걸쳐 0-100%B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분. LC/MS (Cond. 주입 1 조건): $[M+H]^+ = 820.2$, RT = 1.739분.

[0870]

[0871]

(S)-1-(4-((3'-(3-((2S,4R)-2-카르바모일-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0872]

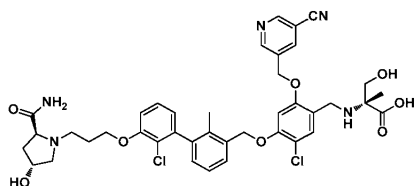
[0873]

실시에 1085를 실시에 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트 니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트 산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 802.2$, RT = 1.918분.

[0874]

[0875]

(R)-2-((4-((3'-(3-((2S,4R)-2-카르바모일-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[0876]

[0877]

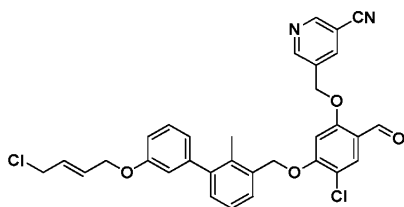
실시에 1086을 실시에 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+ = 792.2$, $RT = 1.875$ 분. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

[0878]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (dd, $J=9.5, 1.8$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.98 (br. s., 1H), 6.85 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.39 - 5.24 (m, 4H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.06 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

[0879]

중간체: (E)-5-((4-클로로-5-((3'-((4-클로로부트-2-엔-1-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[0880]

[0881]

아세톤 (6 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-히드록시-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.1 g, 0.206 mmol)의 용액에 (E)-1,4-디클로로부트-2-엔 (0.130 mL, 1.237 mmol) 및 K_2CO_3 (0.034 g, 0.247 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 유기 상을 포화 $NaHCO_3$, 물, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (E)-5-((4-클로로-5-((3'-((4-클로로부트-2-엔-1-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.03 g, 0.052 mmol, 25.4% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+ 573.25$, $RT = 4.56$ 분.

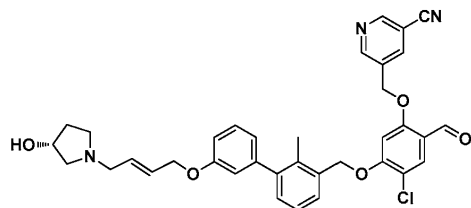
[0882]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ ppm 10.31 (s, 1H), 9.01 - 8.88 (m, 2H), 8.12 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (t, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=4.3$ Hz, 2H), 6.99 - 6.81 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.11 - 6.00 (m, 2H), 5.27 (d, $J=3.8$ Hz, 4H), 4.62 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 4.21 - 4.02 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 3H).

[0883]

중간체: (R,E)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-((4-(3-히드록시피롤리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)옥시)-2-메틸-

[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[0884]

[0885]

DMF (2 mL) 중 (E)-5-((4-클로로-5-((3'-((4-클로로부트-2-엔-1-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.03 g, 0.052 mmol), (R)-피롤리딘-3-올 (5.47 mg, 0.063 mmol) 및 K_2CO_3 (8.68 mg, 0.063 mmol), NaI (7.84 mg, 0.052 mmol)의 교반 혼합물을 76°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가한 다음, 유기 상을 물, 포화 NaCl로 세척하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), (R,E)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-((4-(3-히드록시피롤리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.033 g, 0.053 mmol, 101% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0886]

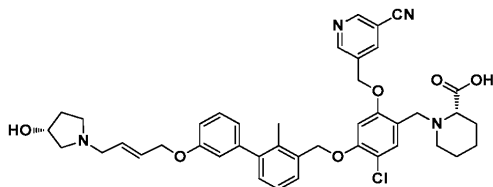
^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.33 - 10.27 (m, 1H), 8.96 - 8.87 (m, 2H), 8.10 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J=4.3 Hz, 2H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 5.95 (d, J=3.5 Hz, 2H), 5.28 - 5.13 (m, 4H), 4.58 (d, J=3.8 Hz, 2H), 4.38 (ddt, J=7.1, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.79 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=10.4, 5.1 Hz, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.26 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H). LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ = 626.25, RT = 3.719분.

[0887]

실시예 1087

[0888]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피롤리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((E)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0889]

[0890]

실시예 1087을 실시예 1003에 기재된 환원성 아미노화 조건에 따라 제조하였다. 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 40분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 92%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 737.31, RT = 1.498분.

[0891]

하기 LC-MS 방법을 실시예 1088 내지 실시예 1119에 대해 사용하였다.

[0892]

조건 N-1:

[0893]

칼럼 = 페노메덱스, 2.0 X 50 mm, 3 μ m

[0894]

출발 %B = 0; 최종 %B = 100

[0895]

구배 시간 = 4분; 정지 시간 = 5분

[0896] 유량 = 0.8 mL/분; 파장 = 220 nm

[0897] 용매 A = 10% 메탄올/90% 물 중 0.1% TFA

[0898] 용매 B = 90% 메탄올/10% 물 중 0.1% TFA

[0899] 오븐 온도 = 40℃

[0900] 주입 1 조건:

[0901] 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자;

[0902] 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함;

[0903] 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함;

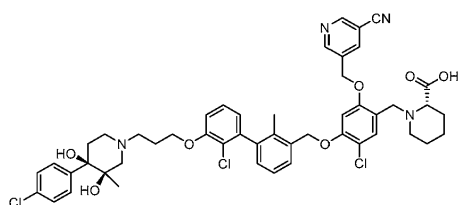
[0904] 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B;

[0905] 유량: 1.0 mL/분;

[0906] 검출: UV, 220 nm.

[0907] 실시예 1088

[0908] (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((3R,4R)-4-(4-클로로페닐)-3,4-디히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

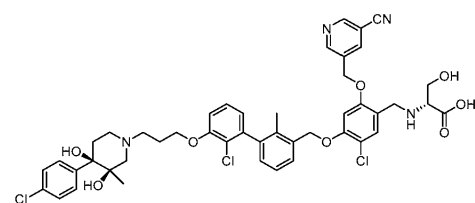


[0909]

[0910] 실시예 1088을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): [M+H]⁺ 913.1, RT = 2.3 분.

[0911] 실시예 1089

[0912] (5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((3R,4R)-4-(4-클로로페닐)-3,4-디히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)-D-세린

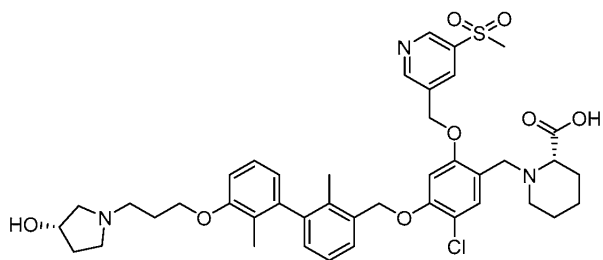


[0913]

[0914] 실시예 1089를 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): [M+H]⁺ 889.1, RT = 1.944분.

[0915] 실시예 1090

[0916] (S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

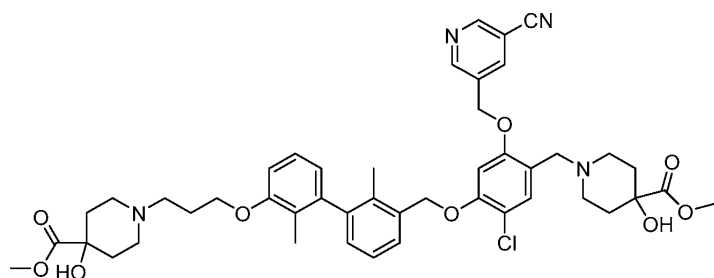


[0917]

[0918] 실시예 1090을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 792.1, RT = 1.78 분.

[0919] 실시예 1091

[0920] 메틸 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-히드록시-4-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트

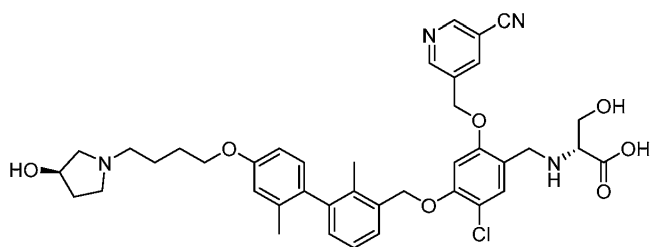


[0921]

[0922] 실시예 1091을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 841.2, RT = 1.92 분.

[0923] 실시예 1092

[0924] (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((4'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-D-세린

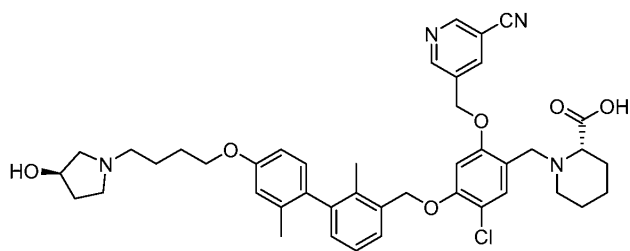


[0925]

[0926] 실시예 1092를 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 792.2, RT = 1.395분.

[0927] 실시예 1093

[0928] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((4'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[0929]

[0930]

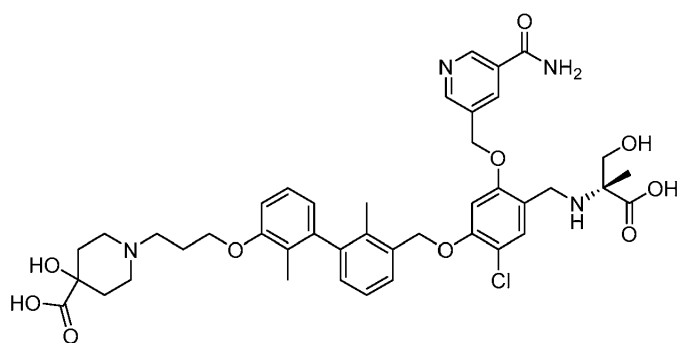
실시에 1093을 실시에 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 753.2, RT = 1.45 분.

[0931]

실시예 1094

[0932]

(R)-1-(3-((3'-(5-(5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



[0933]

[0934]

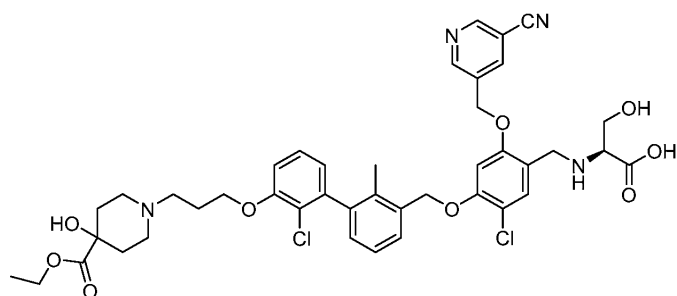
실시에 1094를 실시에 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 805.2, RT = 1.4 분.

[0935]

실시예 1095

[0936]

(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(4-(에톡시카르보닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)-L-세린



[0937]

[0938]

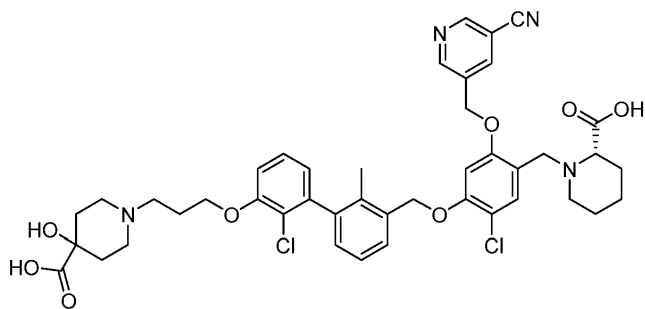
실시에 1095를 실시에 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 822.1, RT = 1.495분.

[0939]

실시예 1097

[0940]

(S)-1-(4-((3'-(3-(4-카르복시-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

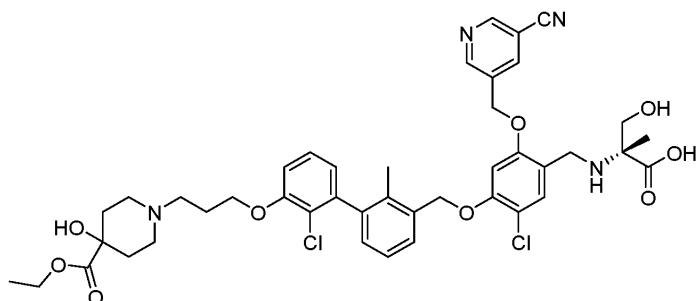


[0941]

[0942] 실시예 1097을 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 817.4, RT = 1.38 분.

[0943] 실시예 1098

[0944] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(4-(에톡시카르보닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



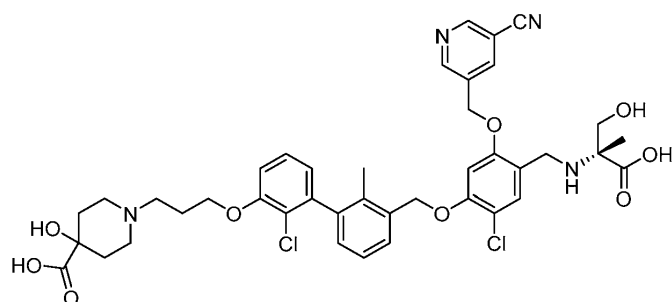
[0945]

[0946] 실시예 1098을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 835.4, RT = 3.046 분. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 835.2, RT = 1.52분.

[0947] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 3H), 6.90 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J=13.1 Hz, 4H), 4.33 - 4.19 (m, 6H), 4.03 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.64 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 2.41 - 2.21 (m, 4H), 2.17 - 2.09 (m, 3H), 2.02 (d, J=14.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 3H).

[0948] 실시예 1099

[0949] (R)-1-(3-((3'-((4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



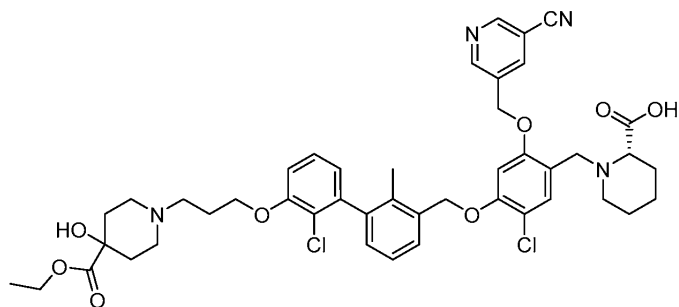
[0950]

[0951] 실시예 1099를 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 807.3, RT = 1.24

분.

[0952] 실시예 1100

[0953] (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(4-(에톡시카르보닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

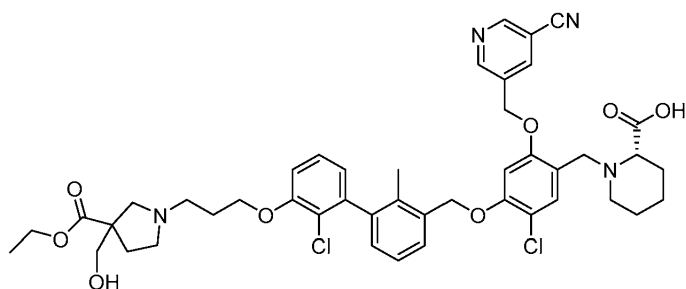


[0954]

[0955] 실시예 1100을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): $[M+H]^+$ 845.4, RT = 3.286 분.

[0956] 실시예 1101

[0957] (2S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-(에톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

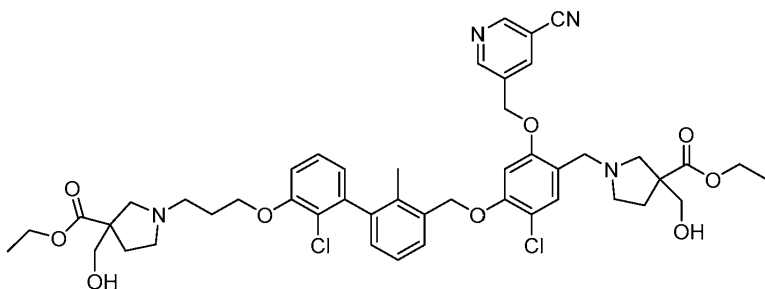


[0958]

[0959] 실시예 1101을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 845.2, RT = 1.596분.

[0960] 실시예 1102

[0961] 에틸 1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(에톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트

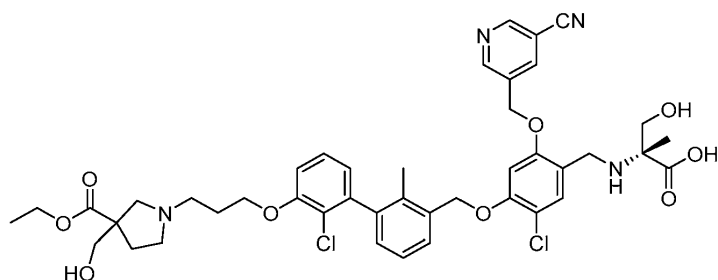


[0962]

[0963] 실시예 1102를 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 889.2, RT = 1.967분.

[0964] 실시예 1103

[0965] (2R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-(에톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산

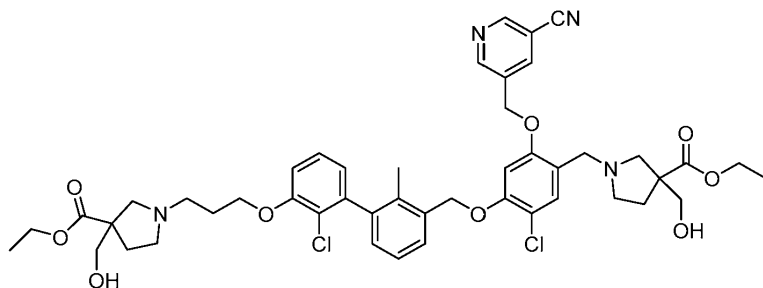


[0966]

[0967] 실시예 1103을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 835.0, RT = 1.67 분.

[0968] 실시예 1104

[0969] 에틸 1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(에톡시카르보닐)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트

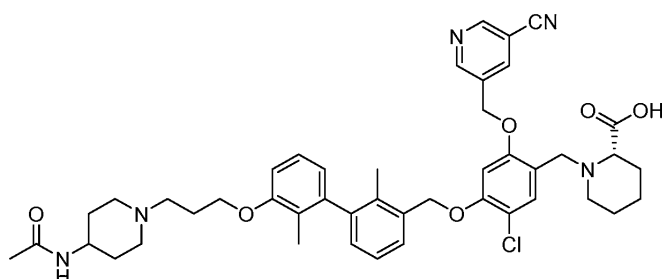


[0970]

[0971] 실시예 1104를 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 889.0, RT = 2.27 분.

[0972] 실시예 1105

[0973] (S)-1-(4-((3'-(3-(4-아세트아미도피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

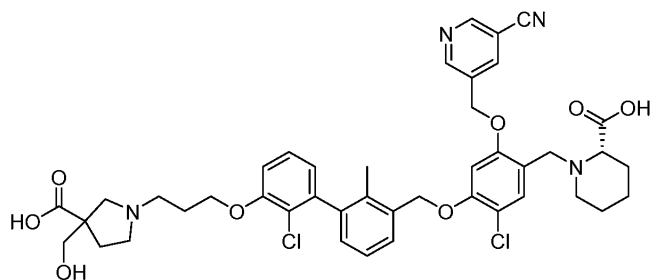


[0974]

[0975] 실시예 1105를 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 794.1, RT = 1.56 분.

[0976] 실시예 1106

[0977] (2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

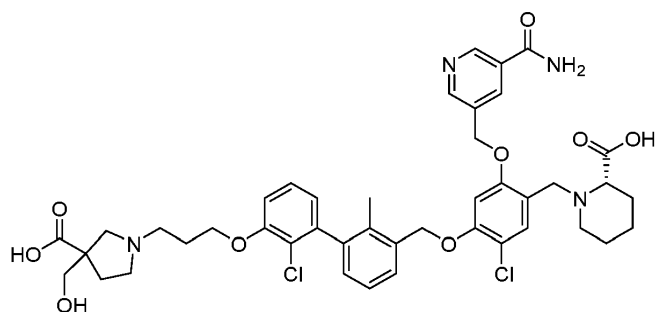


[0978]

[0979] 실시예 1106을 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 817.0, RT = 1.36 분.

[0980] 실시예 1107

[0981] (2S)-1-(2-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-카르복시-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로벤질)피페리딘-2-카르복실산

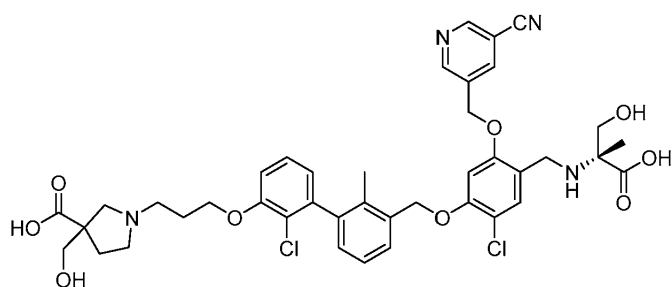


[0982]

[0983] 실시예 1107을 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 835.0, RT = 1.2 분.

[0984] 실시예 1108

[0985] 1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산

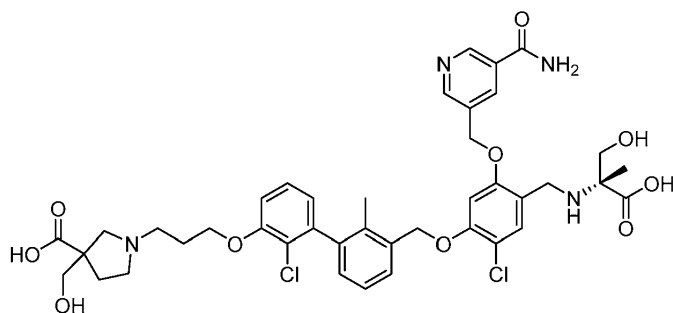


[0986]

[0987] 실시예 1108을 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 807.0, RT = 1.3 분.

[0988] 실시예 1109

[0989] 1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산

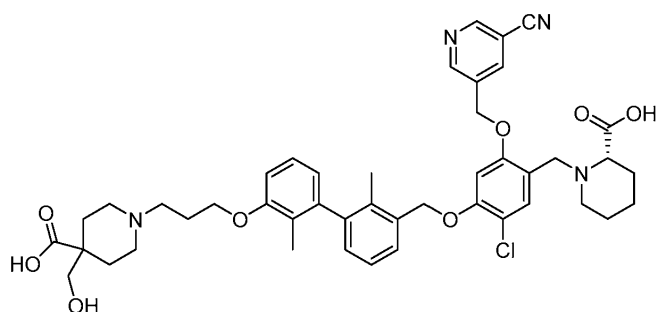


[0990]

[0991] 실시예 1109를 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 825.0, RT = 1.24 분.

[0992] 실시예 1110

[0993] (S)-1-(4-((3'-(3-(4-카르복시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

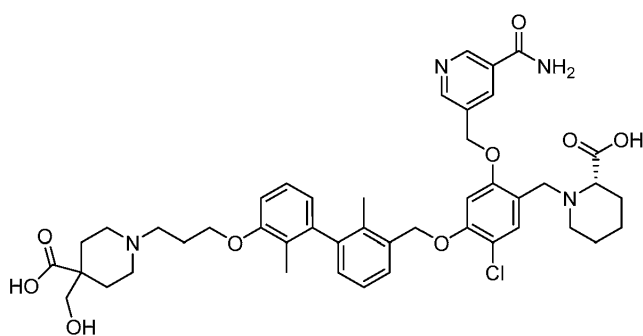


[0994]

[0995] 실시예 1110을 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 811.3, RT = 1.35 분.

[0996] 실시예 1111

[0997] (S)-1-(2-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-카르복시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로벤질)피페리딘-2-카르복실산

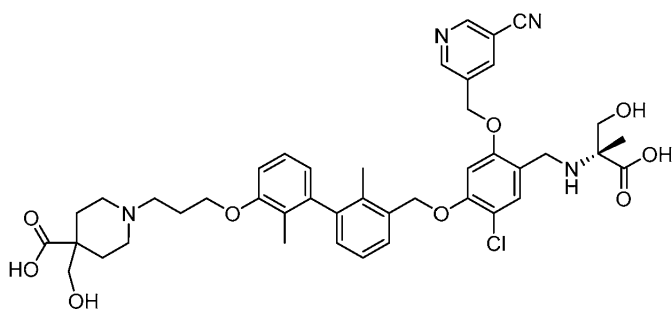


[0998]

[0999] 실시예 1111을 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 829.2, RT = 1.26 분.

[1000] 실시예 1112

[1001] (R)-1-(3-((3'-((4-((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-카르복실산

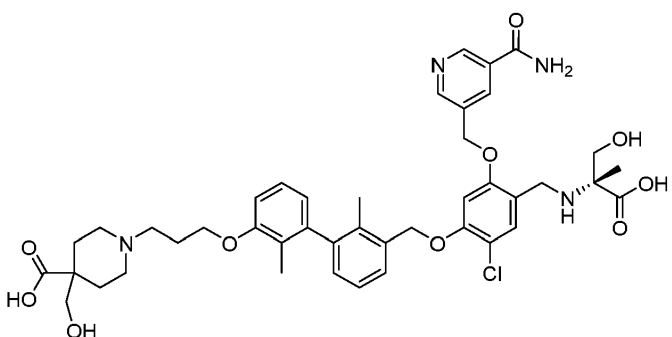


[1002]

[1003] 실시예 1112를 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 801.3, RT = 1.3 분.

[1004] 실시예 1113

[1005] (R)-1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-카르복실산

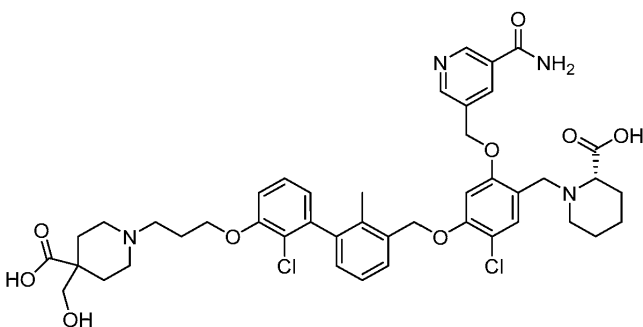


[1006]

[1007] 실시예 1113을 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 819.2, RT = 1.2 분.

[1008] 실시예 1114

[1009] (S)-1-(2-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((3'-((3-(4-카르복시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로벤질)피페리딘-2-카르복실산

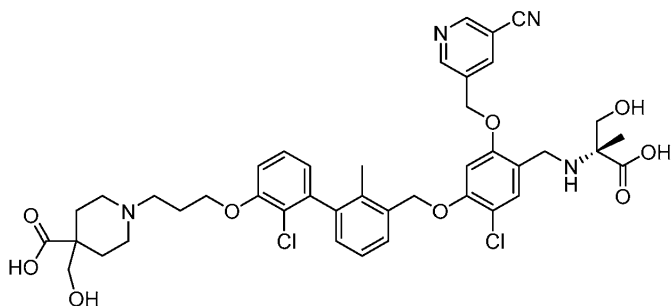


[1010]

[1011] 실시예 1114를 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 849.3, RT = 1.2 분.

[1012] 실시예 1115

[1013] (R)-1-(3-((3'-((4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-카르복실산

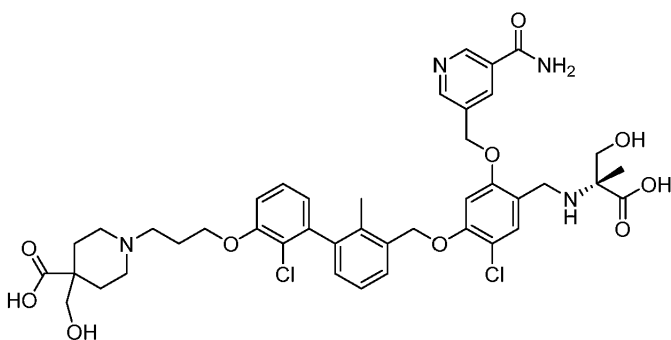


[1014]

[1015] 실시예 1115를 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 821.1, RT = 1.28 분.

[1016] 실시예 1116

[1017] (R)-1-(3-((3'-((5-((5-카르바모일피리딘-3-일)메톡시)-4-(((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-카르복실산

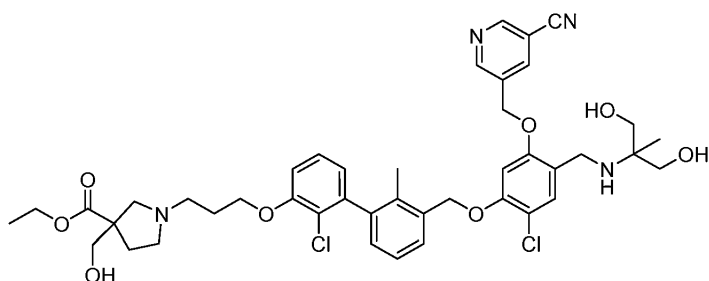


[1018]

[1019] 실시예 1116을 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 839.1, RT = 1.17 분.

[1020] 실시예 1117

[1021] 에틸 1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트

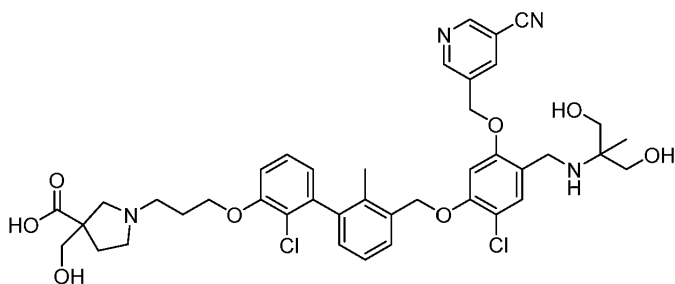


[1022]

[1023] 실시예 1117을 실시예 1003에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (Cond. N-1): m/z 821.2, RT = 3.0분.

[1024] 실시예 1118

[1025] 1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-3-카르복실산

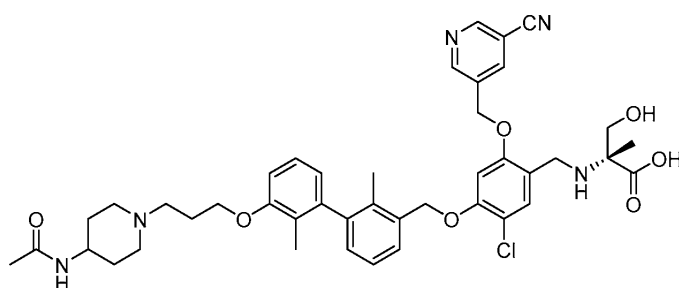


[1026]

[1027] 실시예 1118을 실시예 1057에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 793.0, RT = 1.37 분.

[1028] 실시예 1119

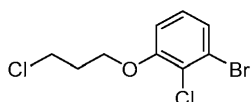
[1029] (R)-2-((4-((3'-(3-(4-아세트아미도피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1030]

[1031] 실시예 1119를 실시예 1105와 유사한 방식으로 제조하였다. LC/MS (주입 1 조건): $[M+H]^+$ 784.1, RT = 1.50분.

[1032] 중간체: 1-브로모-2-클로로-3-(3-클로로프로폭시)벤젠

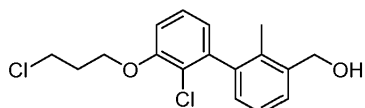


[1033]

[1034] 건조 DMF (36.0 ml) 중 3-브로모-2-클로로페놀 (3.730 g, 17.98 mmol) 및 1-브로모-3-클로로프로판 (2.123 ml, 21.58 mmol)의 교반 용액을 무수 탄산칼륨 (2.98 g, 21.58 mmol)으로 처리하고, 슬러리를 가열 (40°C 오일 조) 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에테르 및 물로 희석하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 생성물 (4.71 g, 16.59 mmol, 92% 수율)을 투명한 이동성 오일로서 수득하였다.

[1035] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.19 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.30 (quin, J=6.0 Hz, 2H). (이 물질은 대략 10%의 브로모프로폭시 부산물을 함유함.)

[1036] 중간체: (2'-클로로-3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올



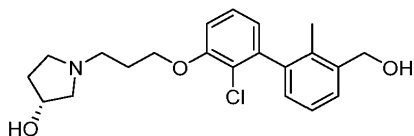
[1037]

[1038] 테트라히드로푸란 (75 mL) 및 0.5 M 수성 삼염기성 인산칼륨 (83 mL, 41.5 mmol) 중 1-브로모-2-클로로-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 (4.71 g, 16.59 mmol) 및 (2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (4.20 g, 16.92 mmol)의 혼합물을 질소 폭기 하에 15분 동안 교반한 다음, 제2 세대 XPhos 전촉매 (0.290 g, 0.369 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 폭기한 다음, 질소 하에 16시간 동안 교반하였다.

반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 녹색 오일을 수득하였다. 잔류물을 바이오타지 칼럼 크로마토그래피 (프리미엄 220 g SiO_2 , 헥산 중 10-60% (20 CV) 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 폴링하고, 감압 하에 농축시켜 생성물 (5.29 g, 16.27 mmol, 98% 수율)을 연녹색 점성 오일로서 수득하였으며, 이를 정치하여 결정화하였다.

[1039] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.33 (quin, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.11 (s, 3H). (생성물은 일부 브로모프로폭시 부산물을 함유함.)

[1040] 중간체: (R)-1-(3-((2-클로로-3'-(히드록시메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-올



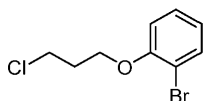
[1041]

[1042] 건조 N,N-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 중 (2'-클로로-3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (0.061 g, 0.188 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-올 (0.028 g, 0.321 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (0.031 g, 0.225 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.028 g, 0.188 mmol)으로 처리한 다음, 혼합물을 16시간 동안 가열하였다 (70°C 오일 조). 반응물을 냉각시키고, 여과하고 (0.45 μm 시린지 팁 필터), 조 물질을 정제용 LCMS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 생성물 (0.0664 g, 0.177 mmol, 94% 수율)을 수득하였다. 추정 순도는 100%였다 (조건 ACN-AA, ES+) M+H = 376.0, 1.27분, 계산된 정확한 질량 = 375.15.

[1043] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.22 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.17 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 2.70 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.43 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J=9.5$, 3.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 7H), 1.58 - 1.48 (m, 1H).

[1044] 조건 ACN-AA: 칼럼 위터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 이들 조건을 실시예 1120 및 실시예 1121에 대한 또한 사용하였다.

[1045] 중간체: 1-브로모-2-(3-클로로프로폭시)벤젠

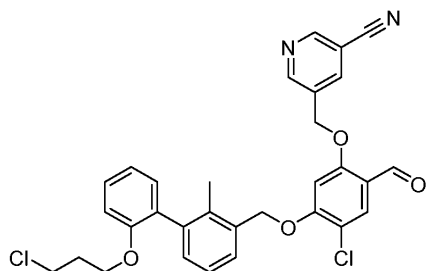


[1046]

[1047] 건조 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 2-브로모페놀 (0.303 g, 1.751 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (0.359 g, 2.60 mmol)에 이어서 1-브로모-3-클로로프로판 (0.190 mL, 1.912 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (2 x 30 mL) 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 칼럼 크로마토그래피 (레디셉 12 g SiO_2 , 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (30 CV), 25% (2 CV) 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 폴링하고, 감압 하에 농축시켜 생성물 (0.420 g, 1.683 mmol, 96% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1048] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (dd, $J=7.8$, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J=8.4$, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=8.3$, 1.5 Hz, 1H), 6.85 (td, $J=7.6$, 1.4 Hz, 1H), 4.19 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H). (이 물질은 브로모프로폭시 부산물을 함유하였고, 추가 정제 없이 하기 단계에 사용하였음.)

[1049] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



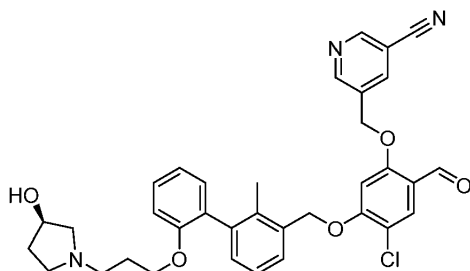
[1050]

[1051] THF (8.18 ml) 중 1-브로모-2-(3-클로로프로폭시)벤젠 (0.200 g, 0.802 mmol) 및 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.297 g, 0.573 mmol)의 용액을 삼염기성 인산칼륨, 0.5 M 수성 용액 (2.86 ml, 1.431 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 15 분 동안 질소 폭기하였다. 이어서, 혼합물을 제2 세대 Xphos 전촉매 (0.023 g, 0.029 mmol)로 처리하고, 5분 동안 추가로 폭기한 다음, 마개를 막고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류 물을 바이오타지 (레디셉 12 g SiO₂, 핵산 중 0% (3 CV), 0-100% (15 CV), 100% (2 CV) 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 풀링하고, 감압 하에 농축시켜 생성물 (0.270 g, 0.481 mmol, 84% 수율)을 수득하였다.

[1052] LCMS (ES+) M+Na = 583.2.

[1053] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.29 (s, 1H), 8.93 (d, J=2.0 Hz, 2H), 8.11 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (dd, J=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.2, 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.33 - 5.18 (m, 4H), 4.18 - 3.99 (m, 2H), 3.38 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (quin, J=6.0 Hz, 2H).

[1054] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1055]

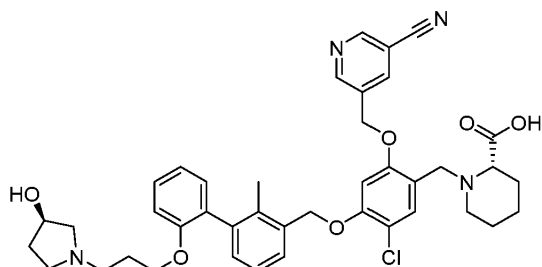
[1056] 건조 N,N-디메틸포름아미드 (5.0 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.270 g, 0.481 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-올 (0.071 g, 0.818 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (0.080 g, 0.577 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (7.21 mg, 0.048 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 16시간 동안 가열하였다 (70°C 오일 조). 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 물 (2 x 25 mL) 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리한 다음, 진공 펌프 하에 건조시켰다. 물질은 하기 단계로 진행시키기에 충분히 순수하였다. 작은 샘플을 바이오타지 (24 g SiO₂, 범용 칼럼, 디클로로메탄 중 0-30% (20 CV) 메탄올)에 의해 정제하여 생성물 36 mg을 수득하였다. 총 단리된 생성물 (0.180 g, 0.294 mmol, 61.1% 수율).

[1057] LCMS (ES+) M+H = 612.0.

[1058] 실시예 1120

[1059]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[1060]

[1061]

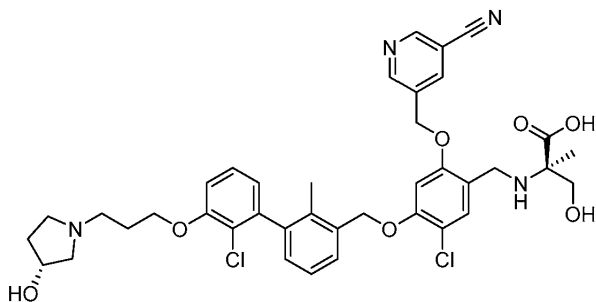
건조 N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.050 g, 0.082 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (0.026 g, 0.204 mmol)의 용액을 아세트산 (0.023 mL, 0.408 mmol)으로 처리하고, 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.013 g, 0.204 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 3일 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물 (0.0036 g, 4.96 μ mol, 6.08% 수율)을 수득하였다. 추정 순도는 100%였다 (조건 ACN-AA, ES+) M+H = 725.1, 1.57분, 계산된 정확한 질량 = 724.30.

[1062]

실시예 1121

[1063]

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1064]

[1065]

(R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.102 g, 0.158 mmol) 및 (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (0.056 g, 0.473 mmol)의 용액을 아세트산 (0.045 mL, 0.789 mmol)으로 처리하고, 45분 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.030 g, 0.473 mmol)로 처리하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 (0.45 μ m 시린지-팁 필터), 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물 (0.0036 g, 4.71 μ mol, 3.0% 수율)을 수득하였다. LCMS 분석에 의한 추정 순도는 98%였다.

[1066] LCMS (조건 ACN-AA, ES+) M+H = 749.1, 1.44분, 계산된 정확한 질량 = 748.24.

[1067] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 9.03 (s, 1H), 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.31 (br. s., 2H), 4.42 (br. s., 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.79 - 3.50 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 6H), 2.17 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (d, J=11.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H).

[1068] 실시예 1501 내지 1528을 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1069] LC-MS 조건:

[1070] 방법 P-1:

[1071] 출발 % B = 0, 최종 % B = 100

[1072] 구매 시간 = 2분, 유량 = 1 ml/분, 파장 = 254 nm

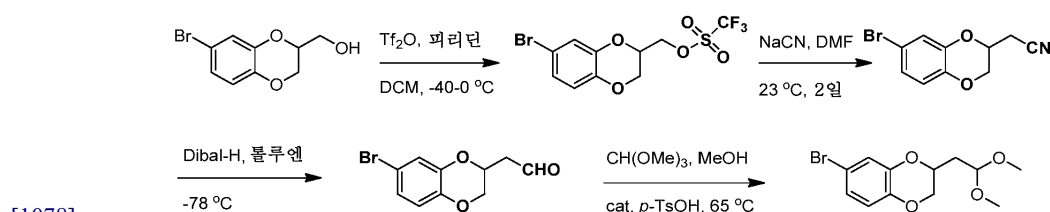
[1073] 용매 쌍 = 아세토니트릴: 물: 아세트산암모늄

[1074] 용매 A = 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10mM 아세트산암모늄

[1075] 용매 B = 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10mM 아세트산암모늄

[1076] 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 30x2, 3u, 오븐 온도 = 40

[1077] 중간체의 제조:



[1079] 순수한 트리플루오로메탄술포산 무수물 (2.68 mL, 15.91 mmol)을 DCM (50 mL) 중 (7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)메탄올 (3.0 g, 12.24 mmol, 참고문헌: [Henning, R., Lattrell, R., Gerhards, H. J., Leven, M. J. Med. Chem. 1987, 30, 814-819.]에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 피리딘 (1.287 mL, 15.91 mmol)의 차가운 (-40°C) 교반 용액에 첨가하고, 혼합물이 실온으로 가온되도록 하였다 (~2시간). 반응 혼합물을 DCM (25 mL)으로 희석하고, 차가운 1N HCl, 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 증발시켜 (7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)메틸 트리플루오로메탄술포네이트를 담황색 점성 오일 (4.7 g)로서 수득하였다. 조 트리플레이트를 DMF (10 mL) 중에 용해시키고, 시안화나트륨 (0.150 g, 3.06 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 조 생성물을 수성 후처리에 의해 단리시키고, 실리카 겔 FCC (DCM 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)아세토니트릴을 투명한 오일 (2.15 g)로서 수득하였다.

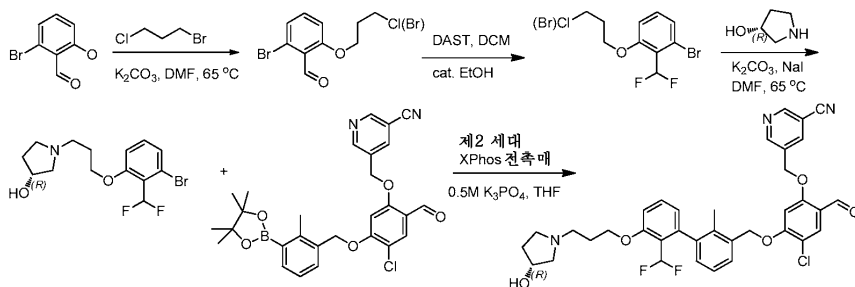
[1080] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.34 (dd, J=11.5, 2.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=11.5, 7.3 Hz, 1H).

[1081] THF 중 DIBAL-H의 용액 (4.72 mL, 4.72 mmol)을 톨루엔 (12 mL) 중 2-(7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)아세토니트릴 (1.0 g, 3.94 mmol)의 교반된 차가운 (-78°C) 용액에 질소 하에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 소듐 칼륨 타르테이트 용액 (6 mL)으로 킨칭하고, 실온으로 가온되도록 한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)아세트알데히드 (0.4 g, ~40%)를 수득하였다.

[1082] MeOH (10 mL) 중 트리메틸 오르토포스페이트 (2 mL, 18.09 mmol), 2-(7-브로모-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥

신-2-일)아세트알데히드 (1 g, 3.89 mmol) 및 4-메틸벤젠설폰산 (0.033 g, 0.194 mmol)의 교반 용액을 65℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, EtOAc에 녹이고, 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 7-브로모-2-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (1.1 g, 3.63 mmol, 93% 수율)을 점성 오일로서 수득하였다.

[1083] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.09 - 7.01 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.81 - 6.71 (m, 2H), 4.68 (dd, J=7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 3H), 3.91 (dd, J=11.4, 7.5 Hz, 2H), 3.40 (d, J=16.6 Hz, 6H), 2.05 - 1.83 (m, 3H).

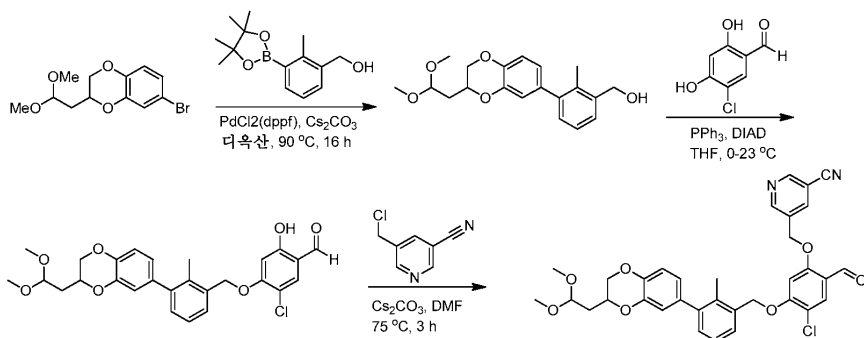


[1084]

[1085] 탄산칼륨 (0.722 g, 5.22 mmol)을 DMF (10 mL) 중 2-브로모-6-히드록시벤즈알데히드 (0.875 g, 4.35 mmol) 및 1-브로모-3-클로로프로판 (0.857 mL, 8.71 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 65℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에테르로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여, 2-브로모-6-(3-클로로프로폭시)벤즈알데히드 및 2-브로모-6-(3-브로모프로폭시)벤즈알데히드의 ~7:3 비의 혼합물을 투명한 점성 오일 (~1.1 g)로서 수득하였다.

[1086] 순수한 DAST (0.491 mL, 3.72 mmol)를 an. DCM (5 mL) 중 2-브로모-6-(3-클로로프로폭시)벤즈알데히드 (0.43 g, 1.549 mmol) 및 EtOH (0.063 μ l, 1.085 μ mol)의 차가운 (-20°C) 교반 용액에 첨가하고, 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 얼음으로 켄칭하고, 포화 NaHCO₃으로 중화시켰다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고, 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (=FCC) (0-10% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-(디플루오로메틸)벤젠 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-(디플루오로메틸)벤젠의 ~7:3 비의 혼합물을 투명한 오일 (0.394 g, 1.315 mmol, 85% 수율)로서 수득하였으며, 이를 DMF (3 mL) 중에 용해시키고, (R)-피롤리딘-3-올 (0.174 g, 2.0 mmol), 탄산칼륨 (0.3 g, 2.2 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (30 mg, 0.2 mmol)을 첨가하고, 65°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 실리카 겔 FCC (0-20% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-브로모-2-(디플루오로메틸)페녹시) 프로필)피롤리딘-3-올 (0.42 g, 91%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1087] THF (2 mL) 및 0.5 M 수성 삼염기성 인산칼륨 (1.272 mL, 0.636 mmol) 중 (R)-1-(3-(3-브로모-2-(디플루오로메틸)페녹시)프로필)피롤리딘-3-올 (0.074 g, 0.210 mmol) 및 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.11 g, 0.212 mmol)의 혼합물을 N₂ 폭기 하에 15분 동안 교반한 다음, 제2 세대 XPhos 전촉매 (5.0 mg, 6.36 μmol)를 첨가하고, 폭기를 추가로 10분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 16시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하고, 실리카 겔 FCC (0-25% EtOAc-DCM)에 의해 정제하여 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2'-(디플루오로메틸)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.1 g, 0.164 mmol, 77% 수율)을 수득하였다.



[1088]

[1089]

순수한 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.367 g, 0.501 mmol)를 질소로 10-15분 동안 폭기된 디옥산 (25 mL) 및 물 (15 mL) 중 (2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (2.488 g, 10.03 mmol), 7-브로모-2-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (3.2 g, 10.03 mmol) 및 Cs_2CO_3 (8.17 g, 25.07 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 조 단리물을 실리카 겔 FCC (10-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸페닐)메탄올 (3.23 g, 9.38 mmol, 94% 수율)을 점성 오일로서 수득하였다.

[1090]

LC-MS (방법 P-1): 체류 시간 0.98분; m/z 327 ($\text{M}-\text{OH}$)⁺.

[1091]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.38 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=7.6$, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1H), 4.78 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.72 (dd, $J=7.3$, 4.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 3.98 (dd, $J=11.2$, 7.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.94 (ddd, $J=14.3$, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 1.70 (t, $J=5.4$ Hz, 1H).

[1092]

순수한 DIAD (0.373 mL, 1.916 mmol)를 THF (9 mL) 중 (3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸페닐)메탄올 (0.66 g, 1.916 mmol), 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (0.331 g, 1.916 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.503 g, 1.916 mmol)의 교반된 차가운 (0°C) 용액에 적가하였다. 생성된 황색 용액을 밤새 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 과량의 용매를 회전 증발기에 의해 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 FCC (헥산 중 0-45% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 5-클로로-4-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-히드록시벤즈알데히드 (0.68 g, 71%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1093]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 11.47 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=6.1$, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=8.2$, 2.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.73 (dd, $J=7.2$, 4.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 3.99 (dd, $J=11.4$, 7.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 2H).

[1094]

순수한 탄산세슘 (0.435 g, 1.335 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.017 g, 0.111 mmol)을 DMF (6 mL) 중 5-클로로-4-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-히드록시벤즈알데히드 (0.555 g, 1.112 mmol) 및 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (0.221 g, 1.446 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 75°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 조 단리물을 실리카 겔 FCC (DCM 중 10-20% EtOAc)에 의해 정제하여 5-((4-클로로-5-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.715 g, 1.116 mmol, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

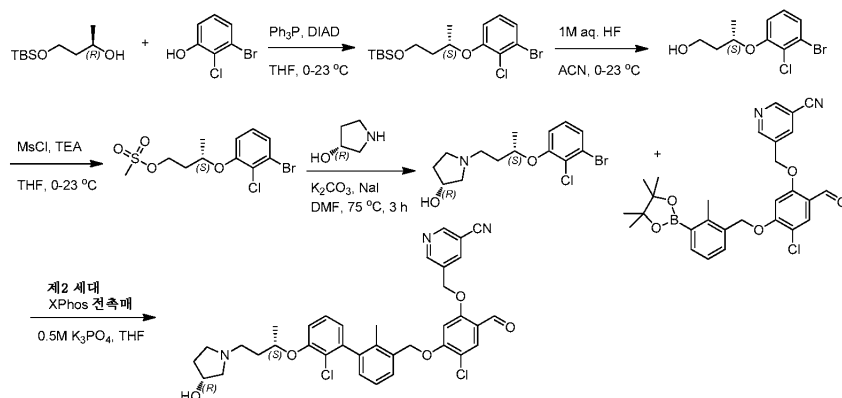
[1095]

LC-MS (방법 P-1): R_t 1.20분, ($\text{M}-\text{OMe}$)⁺ 583.2.

[1096]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.28 (s, 1H), 8.91 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 8.10 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=6.1$, 3.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=2.0$ Hz,

1H), 6.78 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.71 (dd, J=7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.98 (dd, J=11.3, 7.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (td, J=7.1, 4.0 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J=14.3, 7.2, 5.0 Hz, 1H).



[1097]

[1098]

순수한 DIAD (0.583 mL, 3.00 mmol)를 THF (6 mL) 중 (R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄-2-올 (0.613 g, 3.0 mmol), 3-브로모-2-클로로페놀 (0.622 g, 3.00 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.787 g, 3.00 mmol)의 교반된 차가운 (0℃) 용액에 적가하였다. 생성된 황색 용액을 밤새 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 과량의 용매를 회전 증발기에 의해 증발시키고, 40 g 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하고, 헥산 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리시켜, (S)-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)부톡시)(tert-부틸)디메틸실란을 투명한 오일 (0.82 g, 69%)로서 수득하였다.

[1099]

1M 수성 HF를 아세토니트릴 (15 mL) 중 (S)-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)부톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (1.14 g, 2.89 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴을 증발시키고, 수성 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 (S)-3-(3-브로모-2-클로로페녹시)부탄-1-올 (0.754 g, 2.70 mmol, 93% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1100]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.25 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.39 (d, J=6.0 Hz, 3H).

[1101]

순수한 메탄술포닐 클로라이드 (0.107 mL, 1.374 mmol)를 THF (5 mL) 중 (S)-3-(3-브로모-2-클로로페녹시)부탄-1-올 (0.32 g, 1.145 mmol) 및 TEA (0.191 mL, 1.374 mmol)의 차가운 (-20℃) 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 물, 차가운 1N HCl, 물, 염수로 연속적으로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 증발시켜 (S)-3-(3-브로모-2-클로로페녹시)부틸 트리플루오로메탄술포네이트를 투명한 오일 (0.42 g, 100%)로서 수득하였다.

[1102]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.11 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.3 Hz, 3H).

[1103]

DMF (3 mL) 중 조 메실레이트 (0.42 g)의 교반 용액에 (R)-피롤리딘-3-올 (0.120 g, 1.374 mmol), 탄산칼륨 (0.190 g, 1.374 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.172 g, 1.145 mmol)을 첨가한 다음, 65℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 (R)-1-((S)-3-(3-브로모-2-클로로페녹시)부틸)피롤리딘-3-올 (0.36 g, 1.033 mmol, 90% 수율)을 투명한 점성 오일로서 수득하였다.

[1104]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.22 (dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.72 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.63 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.53 (dd, J=10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.41 (br. s., 1H), 2.31 (td, J=8.8, 6.4 Hz, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.0 Hz, 3H).

[1105] THF (3 mL) 및 0.5 M 수성 삼염기성 인산칼륨 (1.191 mL, 0.596 mmol) 중 (R)-1-((S)-3-(3-브로모-2-클로로페녹시)부틸)피롤리딘-3-올 (0.104 g, 0.298 mmol) 및 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.103 g, 0.199 mmol)의 혼합물을 N₂ 폭기 하에 15분 동안 교반한 다음, 제2 세대 XPhos 전촉매 (4.7 mg, 5.96 μmol)를 첨가하고, 폭기를 추가로 10분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 16시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 단리물을 실리카 겔 FCC (0-20% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(((S)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.104 g, 0.157 mmol, 79% 수율)을 수득하였다.

[1106] LC-MS (방법 P-1): Rt 0.89분, m/z 660.1.

[1107] HPLC 정제 조건:

[1108] 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

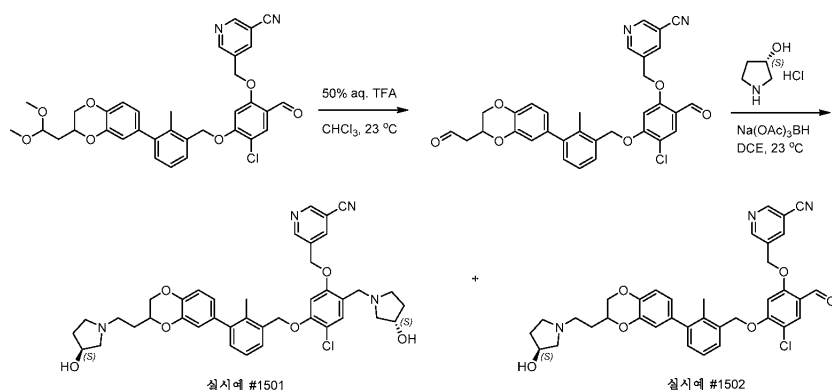
[1109] LC-MS 조건 1:

[1110] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[1111] LC-MS 조건 2:

[1112] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[1113] 실시예 1501 & 실시예 1502



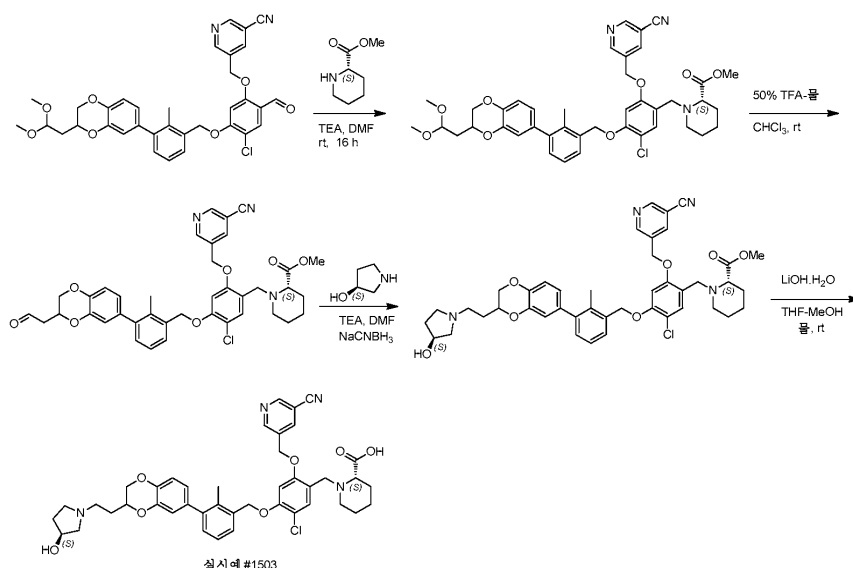
[1114]

[1115] 순수한 TFA를 클로로포름 및 물 중 5-((4-클로로-5-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (25 mg, 0.041 mmol)의 2상 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 재-추출하고, 합한 추출물을 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 목적 알데히드 생성물 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(3-(2-옥소에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴을 점성 오일로서 수득하였다.

[1116] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.30 (s, 1H), 9.95 - 9.88 (m, 1H), 8.92 (dd, J=6.3, 1.8 Hz, 2H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 6.68 - 6.60 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.38 (dd, J=11.3, 2.3 Hz, 1H), 4.06 (dd, J=11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.97 (ddd, J=17.5, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J=17.5, 5.8, 1.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

- [1117] 상기 디-알데히드 중간체를 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, (S)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (20 mg, 0.163 mmol) 및 아세트산나트륨 (14 mg, 0.163 mmol)에 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (35 mg, 0.163 mmol) 및 한 방울의 AcOH를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (2 mL)으로 켄칭하고, 유기 층을 분리하고, 물 (2 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 5-((4-클로로-5-((3-(3-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 1501): LCMS (조건 2): Rt 2.71분, m/z 709.6 [M+H]⁺ 및 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3-(3-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 1502): LCMS (조건 1): Rt 1.822분, m/z 640.0 [M+H]⁺을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

- [1118] 실시예 1503



- [1119]

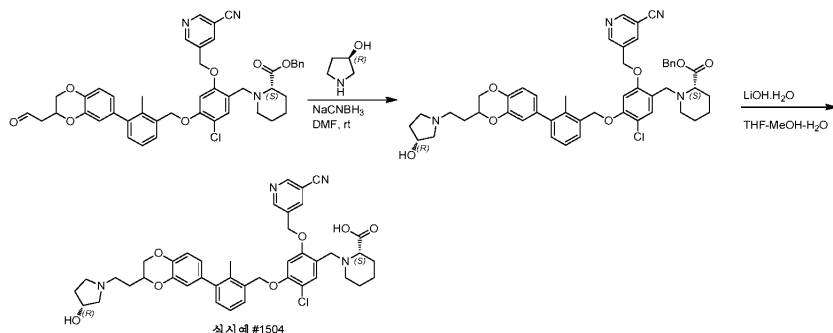
- [1120] (S)-메틸 피페리딘-2-카르복실레이트, HCl (66.6 mg, 0.371 mmol) 및 TEA (0.052 mL, 0.371 mmol)를 DMF (2 mL) 중 5-((4-클로로-5-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (76 mg, 0.124 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. AcOH (0.021 mL, 0.371 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로히드라이드 (24 mg, 0.371 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고, 실리카 겔 FCC (DCM 중 10-20% EtOAc)에 의해 정제하여 (2S)-메틸 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (56 mg, 58.0% 수율)를 점성 오일로서 수득하였다.

- [1121] 물 (4 mL) 중 50% TFA를 CHCl₃ (4 mL) 중 (2S)-메틸 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (56 mg, 0.074 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2x)으로 재추출하고, 합한 추출물을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 목적 알데히드 생성물을 투명한 필름 (46 mg)으로서 수득하였다. DMF (1 mL) 중 알데히드의 용액에 (S)-피롤리딘-3-올, HCl (27.5 mg, 0.222 mmol) 및 TEA (0.031 mL, 0.222 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, AcOH (0.013 mL, 0.222 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (14 mg, 0.222 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5% TFA로 켄칭하고, 증발 건조시켜 (2S)-메틸 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(3-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트를 수득하였으며, 이를 비누화하여 (LiOH·H₂O, THF-MeOH-H₂O) (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(3-(2-

((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1122] LC-MS (조건 2): Rt 2.44 분 753.2 (MH⁺).

[1123] 실시예 1504



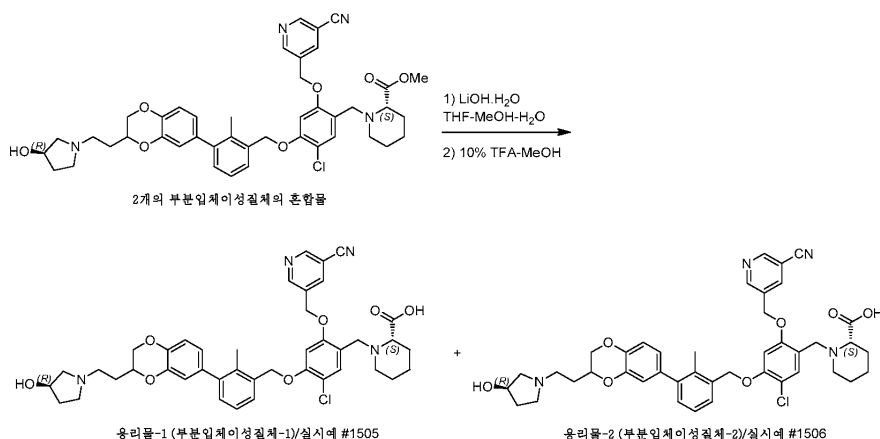
[1124]

[1125] AcOH (10 μ l, 0.162 mmol)를 DMF (1 mL) 중 (2S)-벤질 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(3-(2-옥소에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (25 mg, 0.032 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-올 (9 mg, 0.097 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (6.10 mg, 0.097 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5% TFA로 킨칭하고, 증발 건조시켜 (2S)-벤질 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(3-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트를 수득하였으며, 이를 비누화하여 (LiOH·H₂O, THF-MeOH-H₂O)

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(3-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1126] LC-MS (조건 2): Rt 2.46 분 753.3 (MH⁺).

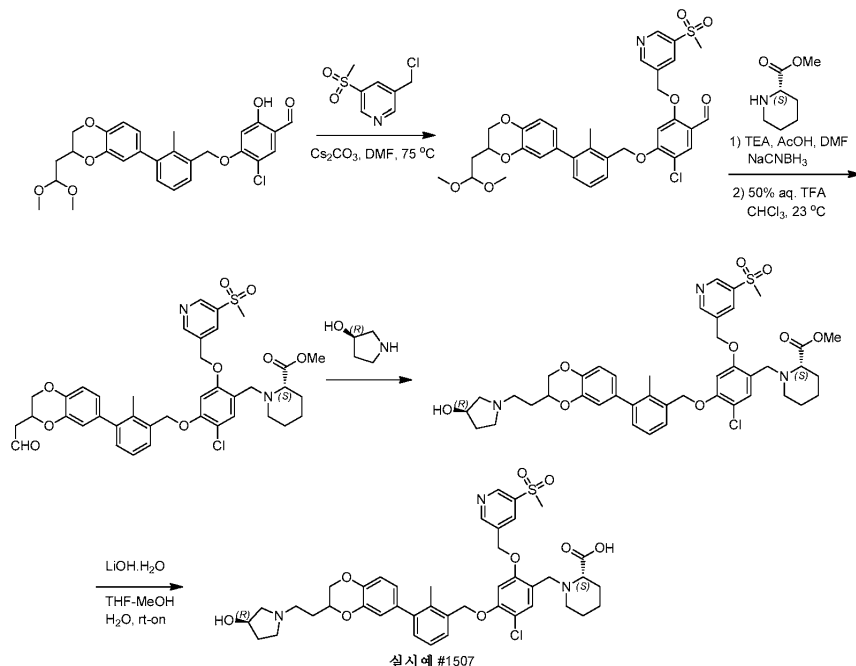
[1127] 실시예 1505 & 실시예 1506



[1128]

[1129] THF (1 mL), MeOH (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 (2S)-메틸 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3-(3-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (69 mg, 0.090 mmol) 및 수산화리튬 일수화물 (38 mg, 0.899 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TFA로 중화시키고, 증발 건조시켰다. 조 부분입체이성질체 혼합물을 정제하고, 키랄 정제용 HPLC에 의해 분해하여, 부분입체이성질체-1/용리물-1: LCMS (조건 1): Rt 1.310분, m/z 753.29 [M+H]⁺ 및 부분입체이성질체-2/용리물-2: LCMS (조건 1): Rt 1.408분, m/z 753.30 [M+H]⁺를 수득하였다.

[1130] 실시예 1507



[1131]

[1132] 탄산세슘 (0.307 g, 0.942 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (7.84 mg, 0.052 mmol)을 DMF (4 mL) 중 5-클로로-4-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-히드록시벤즈알데히드 (0.131 g, 0.262 mmol) 및 3-(클로로메틸)-5-(메틸술폰닐)피리딘, HCl (0.114 g, 0.471 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 75°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고, 실리카 겔 FCC (DCM 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-4-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.167 g, 96%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1133] LC-MS (조건 P-1): m/z 636 (M-OMe)⁺.

[1134] 순수한 (S)-메틸 피페리딘-2-카르복실레이트, HCl (0.076 g, 0.425 mmol) 및 TEA (0.059 mL, 0.425 mmol)를 DMF (2 mL) 중 5-클로로-4-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (0.167 g, 0.250 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. ~1시간 후 AcOH (0.036 mL, 0.625 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.039 g, 0.625 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 조 단리물을 실리카 겔 FCC (DCM 중 5-10% MeOH)에 의해 정제하여 (2S)-메틸 1-(5-클로로-4-((3-(3-(2,2-디메톡시에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (0.166 g, 0.209 mmol, 84% 수율)을 점성 오일로서 수득하였다.

[1135] LC-MS (조건 P-1): Rt 2.168분, m/z 795.25 [M+H]⁺. 상기 아세트알 (0.166 g)을 DCM (12 mL) 중에 용해시키고, 50% 수성 TFA (6 mL)와 함께 실온에서 밤새 교반하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 층을 재추출하고 (2x), 합한 DCM 추출물을 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 (2S)-메틸 1-(5-클로로-4-((2-메틸-3-(3-(2-옥소에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (0.145 g, 0.194 mmol, 77% 수율)를 투명한 점성 오일로서 수득하였다.

[1136] LC-MS (조건 P-1): Rt 1.89분, m/z 749.2 [M+H]⁺.

[1137] TEA (0.027 mL, 0.192 mmol)를 DMF (1 mL) 중 (2S)-메틸 1-(5-클로로-4-((2-메틸-3-(3-(2-옥소에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)-2-((5-(메틸술폰닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레

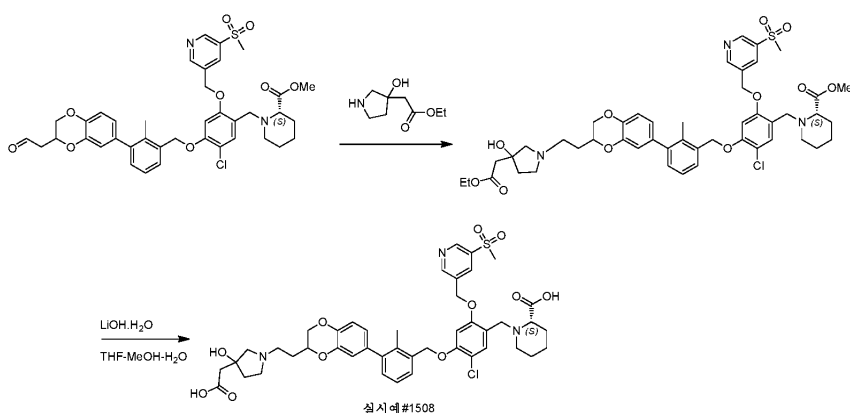
이트 (48 mg, 0.064 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-올, HCl (24 mg, 0.192 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 아세트산 (0.011 mL, 0.192 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (12.08 mg, 0.192 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고, 실리카 겔 FCC (DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 (2S)-메틸 1-(5-클로로-4-((3-(3-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트를 점성 오일, LC-MS (조건 P-1): Rt 1.924분, m/z 820.25 [M+H]⁺로서 수득하였고, 이를 비누화하고 (LiOH.H₂O, THF-MeOH-H₂O, rt-16시간) 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (2S)-1-(5-클로로-4-((3-(3-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1138]

LCMS (조건 1): Rt 1.471분, m/z 806.1 [M+H]⁺.

[1139]

실시예 1508



[1140]

[1141]

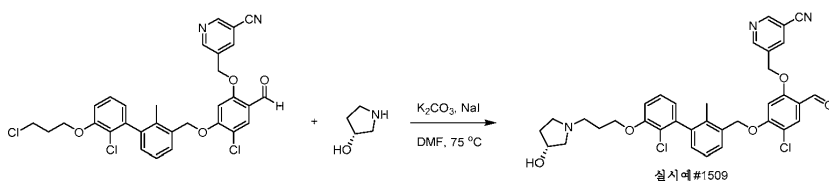
순수한 TEA (0.023 mL, 0.166 mmol)를 DMF (1 mL) 중 (2S)-메틸 1-(5-클로로-4-((2-메틸-3-(3-(2-옥소에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (41.4 mg, 0.055 mmol) 및 에틸 2-(3-히드록시피롤리딘-3-일)아세테이트, TFA (48 mg, 0.166 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 아세트산 (9.49 μ l, 0.166 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (10.42 mg, 0.166 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃으로 중화시키고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시키고, 실리카 겔 FCC (DCM 중 5-10% MeOH)에 의해 정제하여 (2S)-메틸 1-(5-클로로-4-((3-(3-(2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트를 점성 오일로서 수득하였고, 이를 비누화하고 (LiOH.H₂O, THF-MeOH-H₂O, rt-16시간) 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (2S)-1-(4-((3-(3-(2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-5-클로로-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1142]

LCMS (조건 1): Rt 1.265분, m/z 864.1 [M+H]⁺.

[1143]

실시예 1509



[1144]

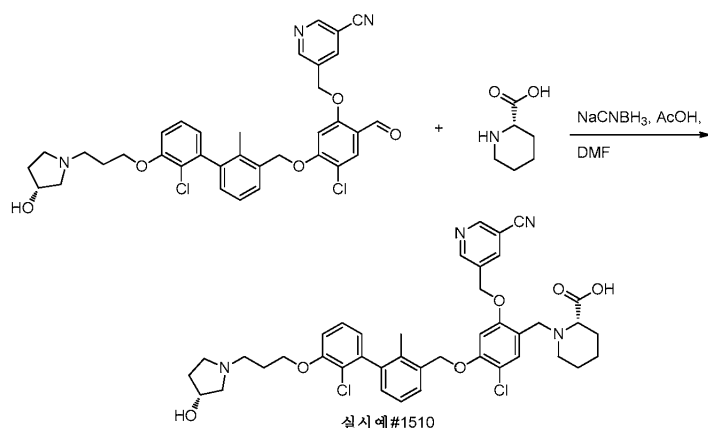
[1145]

DMF (2 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르

밀폐녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.163 g, 0.274 mmol), (R)-피롤리딘-3-올 (0.029 g, 0.328 mmol) 및 K_2CO_3 (0.045 g, 0.328 mmol), 아이오딘화나트륨 (0.041 g, 0.274 mmol)의 교반 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시키고, 실리카 겔 FCC (0-20% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.12 g, 63%)을 베이지색 발포성 고체로서 수득하였다.

[1146] LCMS (조건 2): Rt 2.123분, m/z 646.2 [M+H]⁺.

[1147] 실시예 1510

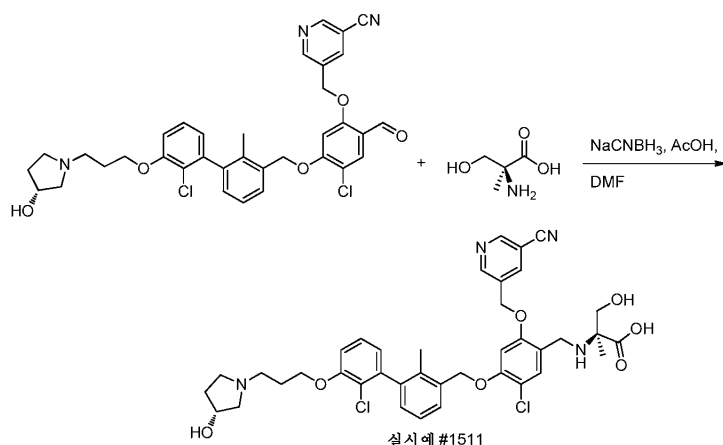


[1148]

[1149] 순수한 아세트산 (0.014 mL, 0.250 mmol)을 DMF (1 mL) 중 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (32.3 mg, 0.050 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (22.58 mg, 0.175 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (10.99 mg, 0.175 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

[1150] LCMS (조건 1): Rt 1.425분, m/z 759.2 [M+H]⁺.

[1151] 실시예 1511



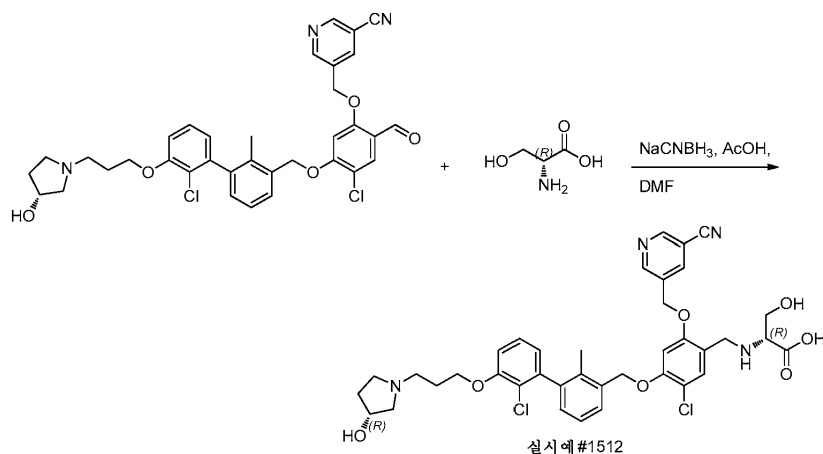
[1152]

[1153] 순수한 아세트산 (0.017 mL, 0.292 mmol)을 DMF (1 mL) 중 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시 피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (37.7 mg, 0.058 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (24.31 mg, 0.204 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (10.99 mg, 0.175 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여

(S)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산을 수득하였다.

[1154] LCMS (조건 1): Rt 1.391분, m/z 749.2 [M+H]⁺.

[1155] 실시예 1512

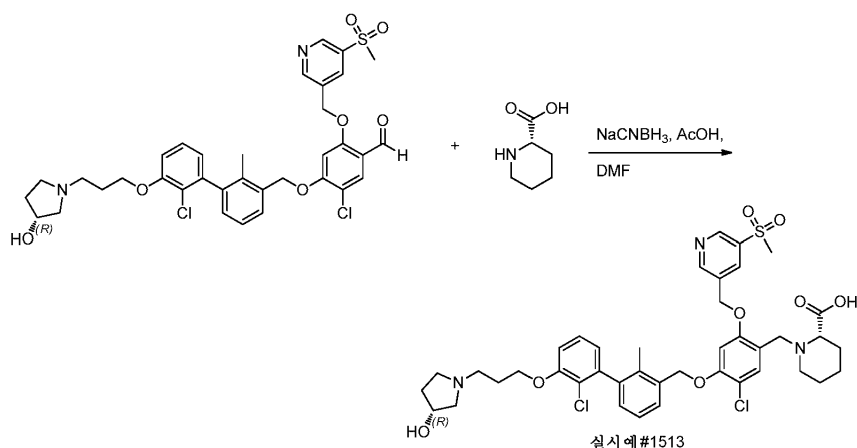


[1156]

[1157] 순수한 아세트산 (0.018 mL, 0.310 mmol)을 DMF (1 mL) 중 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노이트릴 (40.1 mg, 0.062 mmol) 및 D-세린 (22.8 mg, 0.217 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (11 mg, 0.175 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산을 수득하였다.

[1158] LCMS (조건 1): Rt 1.369분, m/z 735.1 [M+H]⁺.

[1159] 실시예 1513

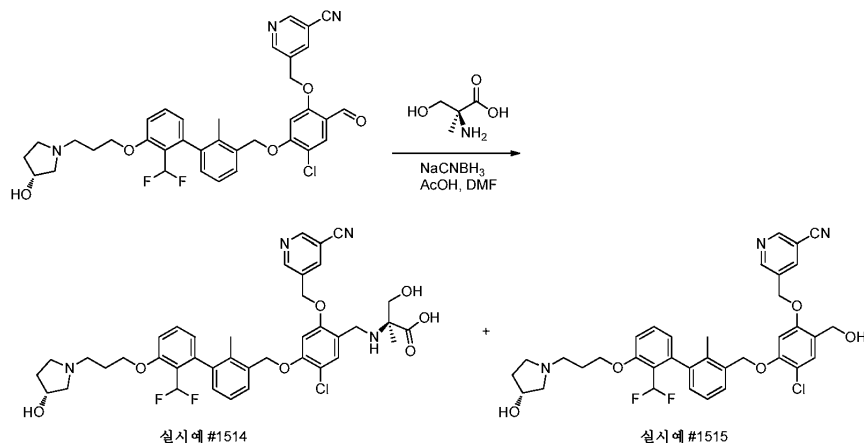


[1160]

[1161] 순수한 아세트산 (0.015 mL, 0.261 mmol)을 DMF (1 mL) 중 (R)-5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-((메틸술폰)피리딘-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (36.5 mg, 0.052 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (23.6 mg, 0.183 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (11.5 mg, 0.183 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-((메틸술폰)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

[1162] LCMS (조건 1): Rt 1.428분, m/z 811.9 [M+H]⁺.

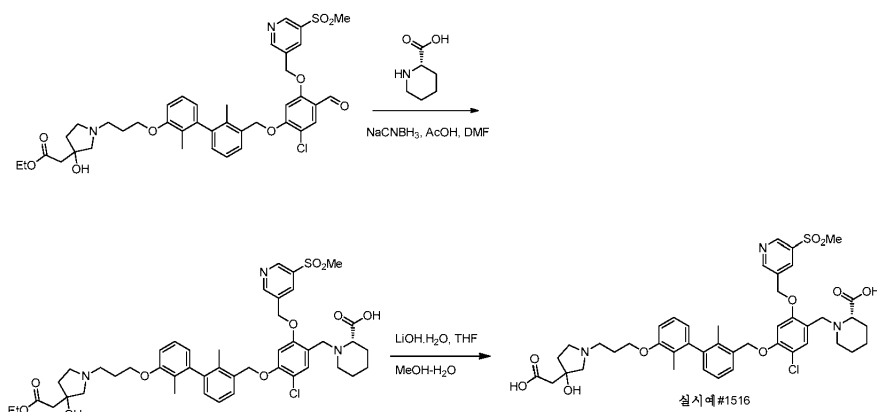
[1163] 실시예 1514 & 실시예 1515



[1164]

[1165] 순수한 아세트산 (0.024 mL, 0.415 mmol)을 DMF (1 mL) 중 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-(디플루오로메틸)-3'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (55 mg, 0.083 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (29.7 mg, 0.249 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (10.99 mg, 0.175 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2'-(디플루오로메틸)-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 1514): LCMS (조건 1): Rt 1.391분, m/z 765.1 [M+H]⁺ 및 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-(디플루오로메틸)-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 1515): LCMS (조건 1): Rt 1.689분, m/z 664.1 [M+H]⁺를 수득하였다.

[1166] 실시예 1516

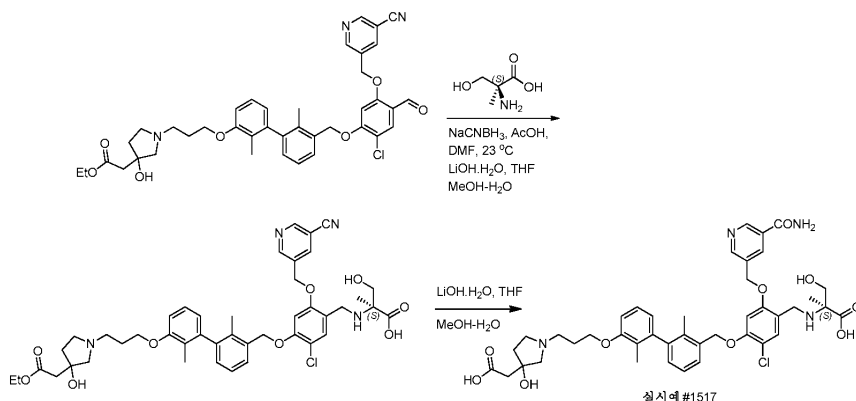


[1167]

[1168] 순수한 아세트산 (0.021 mL, 0.359 mmol)을 DMF (1 mL) 중 에틸 2-(1-(3-((3'-(2-클로로-4-포르밀-5-((5-메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-일)아세테이트 (55 mg, 0.072 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카복실산 (32.5 mg, 0.252 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (16 mg, 0.252 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 환원성 아미노화 생성물을 수성 후처리에 의해 분리하고, 비누화하고 (LiOH.H₂O, THF-MeOH-H₂O), 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (2S)-1-(4-((3'-(3-(3-(카복시메틸)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카복실산을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1169] LCMS (조건 1): Rt 1.455분, m/z 850.0 [M+H]⁺.

[1170] 실시예 1517

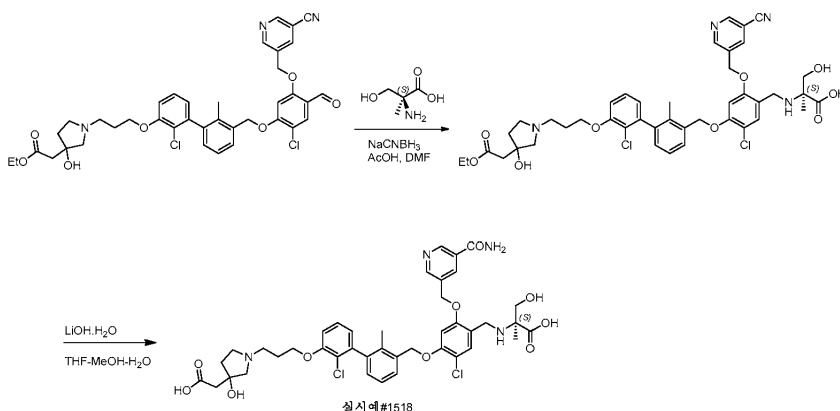


[1171]

[1172] 순수한 아세트산 (0.014 mL, 0.253 mmol)을 DMF (1 mL) 중 에틸 2-(1-(3-((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-일)아세테이트 (45 mg, 0.063 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (15.05 mg, 0.126 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로히드라이드 (11.91 mg, 0.190 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 환원성 아미노화 생성물을 수성 후처리에 의해 단리하고, 비누화하고 (LiOH.H₂O, THF-MeOH-H₂O), 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (2S)-2-((4-((3'-(3-(3-(카르복시메틸)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1173] LCMS (조건 1): Rt 1.437분, m/z 787.1 [M+H]⁺.

[1174] 실시예 1518

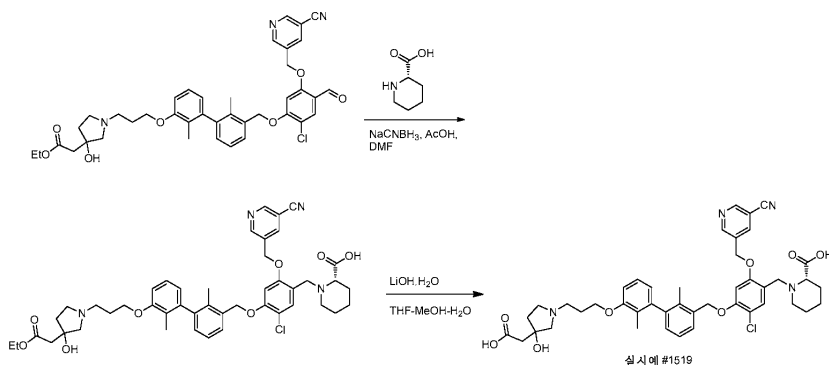


[1175]

[1176] 순수한 아세트산 (0.021 mL, 0.375 mmol)을 DMF (1 mL) 중 에틸 2-(1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-일)아세테이트 (55 mg, 0.075 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (26.8 mg, 0.225 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로히드라이드 (10.99 mg, 0.175 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭한 다음, 증발 건조시켜 목적 환원성 아미노화 생성물을 수득하였으며, 이를 비누화하였다 (LiOH.H₂O, THF-MeOH-H₂O, rt-16시간). 반응 혼합물을 MeOH 중 10% AcOH로 산성화시키고, 증발 건조시킨 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (2S)-2-((2-((5-카르바미도피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(카르복시메틸)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산을 수득하였다.

[1177] LCMS (조건 1): Rt 1.287분, m/z 825.0 [M+H]⁺.

[1178] 실시예 1519

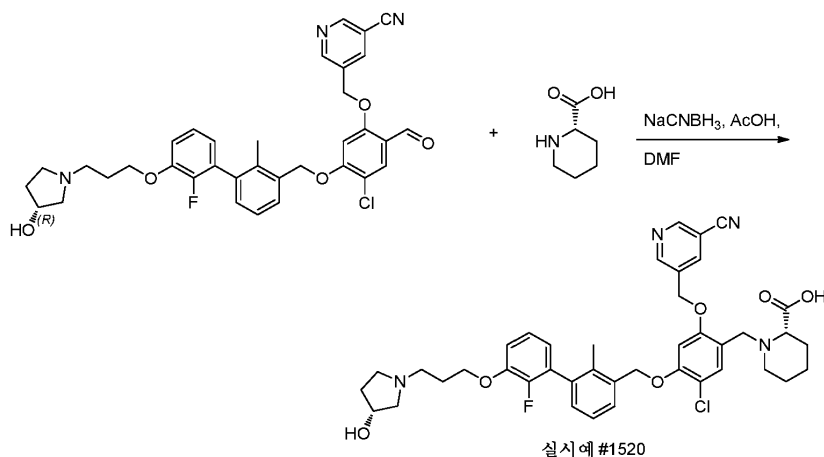


[1179]

[1180] 순수한 아세트산 (0.017 mL, 0.302 mmol)을 DMF (1 mL) 중 에틸 2-(1-(3-((3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-3-히드록시피롤리딘-3-일)아세테이트 (43 mg, 0.060 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (27.3 mg, 0.211 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로히드라이드 (13.28 mg, 0.211 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃으로 켄칭하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 부분임체이성질체의 혼합물로서 수득하였으며, 이를 비누화하고 (LiOH·H₂O, THF-MeOH-H₂O, 23°C) 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (2S)-1-(4-((3'-(3-(3-(카르복시메틸)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 부분임체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1181] LCMS (조건 1): Rt 1.134분, m/z 815.2 [M+H]⁺.

[1182] 실시예 1520

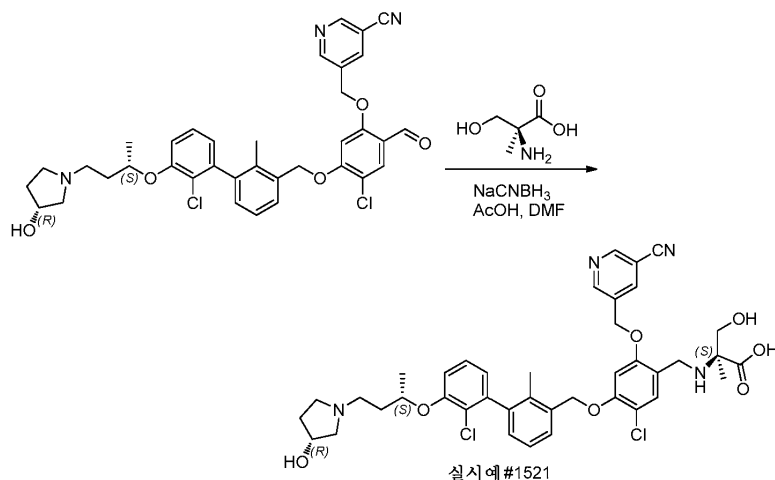


[1183]

[1184] 순수한 아세트산 (0.025 mL, 0.428 mmol)을 DMF (1 mL) 중 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-플루오로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (54 mg, 0.086 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (33.2 mg, 0.257 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (16.2 mg, 0.257 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2'-플루오로-3'-(3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

[1185] LCMS (조건 1): Rt 1.360분, m/z 743.1 [M+H]⁺.

[1186] 실시예 1521

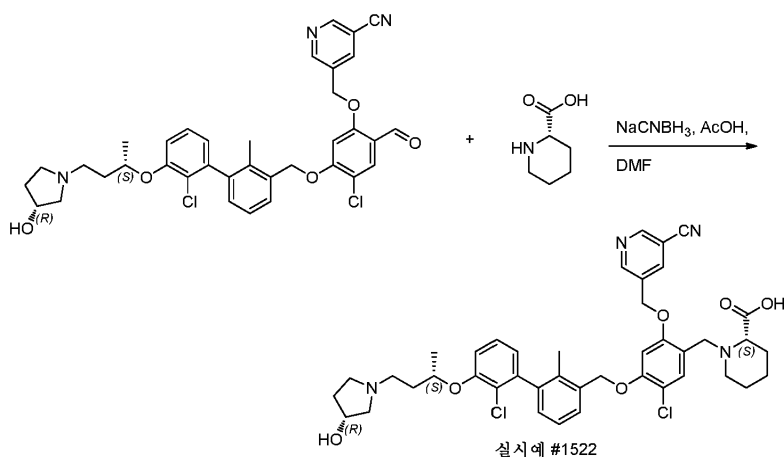


[1187]

[1188] 순수한 아세트산 (0.018 mL, 0.318 mmol)을 DMF (1 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-((S)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (42 mg, 0.064 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (22.72 mg, 0.191 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (10.99 mg, 0.175 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-((S)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산을 수득하였다.

[1189] LCMS (조건 1): Rt 1.570분, m/z 763.2 [M+H]⁺.

[1190] 실시예 1522

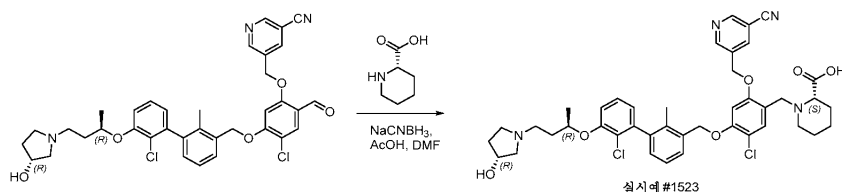


[1191]

[1192] 순수한 아세트산 (0.014 mL, 0.252 mmol)을 DMF (1 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-((S)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (33.3 mg, 0.050 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (19.53 mg, 0.151 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (9.50 mg, 0.151 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-((S)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

[1193] LCMS (조건 1): Rt 1.584분, m/z 773.0 [M+H]⁺.

[1194] 실시예 1523

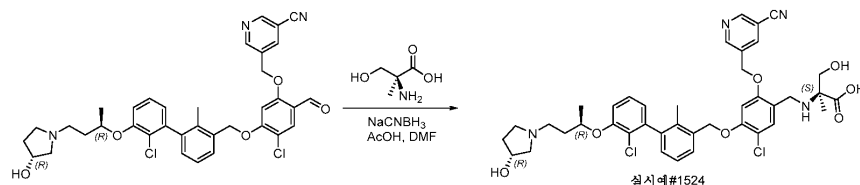


[1195]

[1196] 순수한 아세트산 (0.018 mL, 0.319 mmol)을 DMF (1 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-((R)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (42.1 mg, 0.064 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (24.69 mg, 0.191 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (12.02 mg, 0.191 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석한 다음, 정제하였다.

[1197] LCMS (조건 1): Rt 1.575분, m/z 773.1 [M+H]⁺.

[1198] 실시예 1524

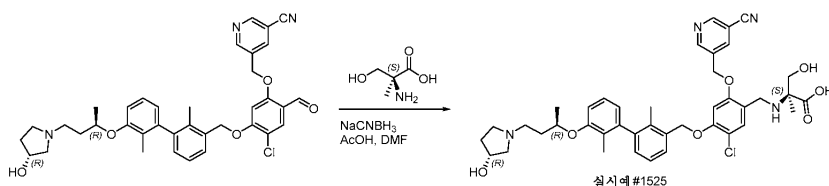


[1199]

[1200] 순수한 아세트산 (0.018 mL, 0.322 mmol)을 DMF (1 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-((R)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (42.5 mg, 0.064 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (22.99 mg, 0.193 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (10.99 mg, 0.175 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석한 다음, 정제하였다.

[1201] LCMS (조건 1): Rt 1.547분, m/z 763.1 [M+H]⁺.

[1202] 실시예 1525

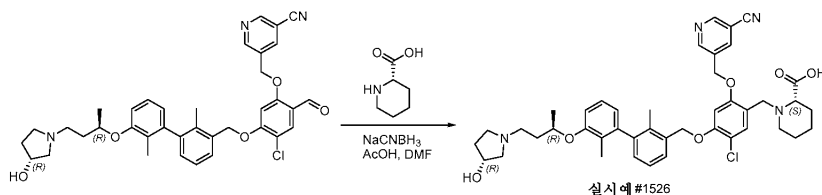


[1203]

[1204] 순수한 아세트산 (0.023 mL, 0.401 mmol)을 DMF (1 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-((R)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (51.3 mg, 0.080 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (28.6 mg, 0.240 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (11 mg, 0.175 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((R)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산을 수득하였다.

[1205] LCMS (조건 1): Rt 1.661분, m/z 743.2 [M+H]⁺.

[1206] 실시예 1526

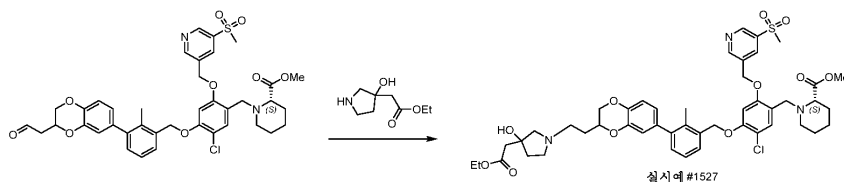


[1207]

[1208] 순수한 아세트산 (0.032 mL, 0.553 mmol)을 DMF (1 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-((R)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (70.8 mg, 0.111 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (42.9 mg, 0.332 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (20.85 mg, 0.332 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 5%TFA로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((R)-4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부탄-2-일)옥시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

[1209] LCMS (조건 1): Rt 1.721분, m/z 753.2 [M+H]⁺.

[1210] 실시예 1527

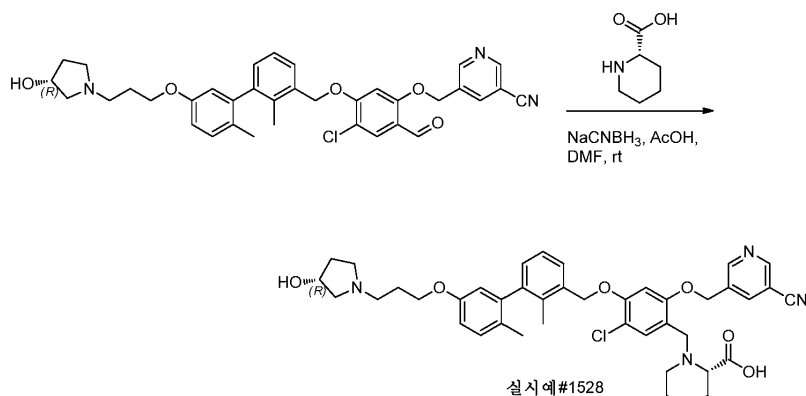


[1211]

[1212] 순수한 TEA (0.044 mL, 0.316 mmol)를 DMF (1 mL) 중 (2S)-메틸 1-(5-클로로-4-((2-메틸-3-(3-(2-옥소에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (79 mg, 0.105 mmol) 및 에틸 2-(3-히드록시피롤리딘-3-일)아세테이트, HCl (66.3 mg, 0.316 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 아세트산 (0.018 mL, 0.316 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (20 mg, 0.316 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Mg2SO₄), 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (2S)-메틸 1-(5-클로로-4-((3-(3-(2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸벤질)옥시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트를 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1213] LC-MS (조건 2): Rt 2.428분; m/z 906.1 [M+H]⁺.

[1214] 실시예 1528



[1215]

[1216] 순수한 아세트산 (0.028 mL, 0.487 mmol)을 DMF (1 mL) 중 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((5'-(3-(3-히드록시

피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.061 g, 0.097 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (0.044 g, 0.341 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.021 g, 0.341 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 MeOH 중 5%TFA로 켄칭하고, 조 단리물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피롤리딘-3-일)메톡시)-4-((5'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (26 mg)을 수득하였다.

[1217] LCMS (조건 1): Rt 1.870분, m/z 739.1 [M+H]⁺

[1218] 실시예 1529 내지 실시예 1535를 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

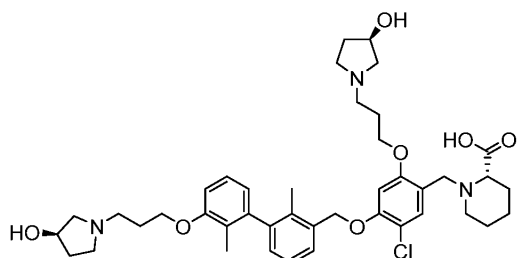
[1219] LCMS 데이터를 하기 조건을 사용하여 수득하였다.

[1220] LC-MS 조건 1:

[1221] 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[1222] 실시예 1529

[1223] (S)-1-(5-클로로-2-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

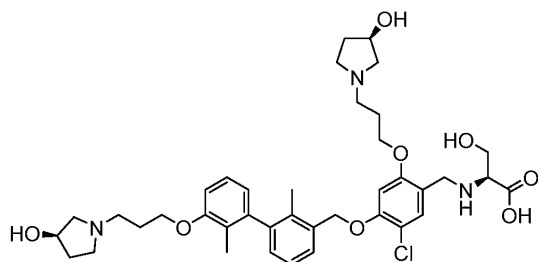


[1224]

[1225] LCMS (조건 1): Rt = 1.313분, m/z = 750.2 [M+H]⁺.

[1226] 실시예 1530

[1227] (5-클로로-2-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-세린

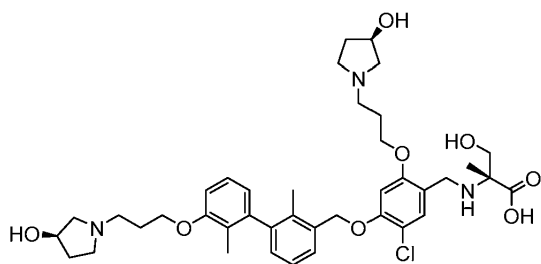


[1228]

[1229] LCMS (조건 1): Rt = 1.223분, m/z = 726.3 [M+H]⁺.

[1230] 실시예 1531

[1231] (R)-2-((5-클로로-2-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산

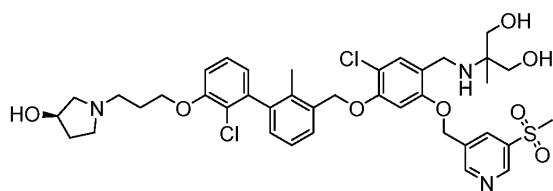


[1232]

[1233] LCMS (조건 1): $R_t = 1.463$ 분, $m/z = 740.2$ $[M+H]^+$.

[1234] 실시예 1532

[1235] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올

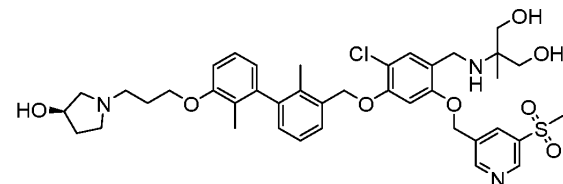


[1236]

[1237] LCMS (조건 1): $R_t = 1.588$ 분, $m/z = 788.1$ $[M+H]^+$.

[1238] 실시예 1533

[1239] (R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-(메틸술포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올

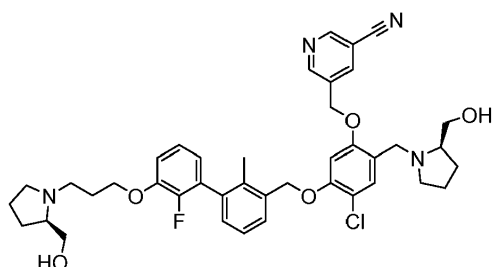


[1240]

[1241] LCMS (조건 1): $R_t = 1.345$ 분, $m/z = 768.2$ $[M+H]^+$.

[1242] 실시예 1534

[1243] 5-((4-클로로-5-((2'-플루오로-3'-(3-((R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴

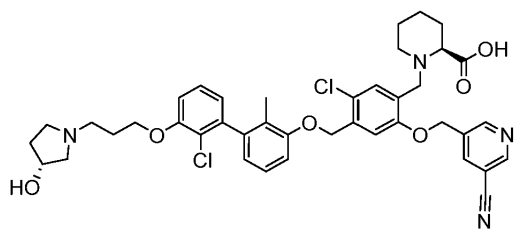


[1244]

[1245] LCMS (조건 1): $R_t = 1.524$ 분, $m/z = 729.1$ $[M+H]^+$.

[1246] 실시예 1535

[1247] (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)메틸)피페리딘-2-카르복실산



[1248]

[1249] LCMS (조건 1): $R_t = 1.482$ 분, $m/z = 759.1$ $[M+H]^+$.

[1250] 실시예 2001 내지 2034 및 실시예 2201 내지 2277을 하기 기재된 바와 같이 제조하였고, 이들 실시예에 사용된 HPLC LC/MS 조건을 이하에 열거하였다:

[1251] LC/MS 조건 A:

[1252] 칼럼 = 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m

[1253] 출발 %B = 2; 최종 %B = 98

[1254] 구배 시간 = 1.5분; 정지 시간 = 2 또는 2.5분

[1255] 유량 = 0.8 mL/분; 파장 = 220 nm 또는 254 nm

[1256] 용매 A = 100% 물 / 0.05% TFA

[1257] 용매 B = 100% ACN / 0.05% TFA (ACN = 아세토니트릴)

[1258] 오븐 온도 = 40°C

[1259] LC/MS 조건 B:

[1260] 칼럼 = 페노메덱스-루나 C18, 2.0 X 50 mm, 3 μ m

[1261] 출발 %B = 0; 최종 %B = 100

[1262] 구배 시간 = 4분; 정지 시간 = 5 또는 6분

[1263] 유량 = 0.8 mL/분; 파장 = 220 nm 또는 254 nm

[1264] 용매 A = 5% ACN / 95% 물 / 10 mM NH_4OAc

[1265] 용매 B = 95% ACN / 5% 물 / 10 mM NH_4OAc

[1266] 오븐 온도 = 40°C

[1267] LC/MS 조건 C:

[1268] 칼럼 = 페노메덱스-루나 C18, 2.0 X 50 mm, 3 μ m

[1269] 출발 %B = 0; 최종 %B = 100

[1270] 구배 시간 = 4분; 정지 시간 = 5 또는 6분

[1271] 유량 = 0.8 mL/분; 파장 = 220 nm 또는 254 nm

[1272] 용매 A = 10% MeOH / 90% H_2O / 0.1% TFA

[1273] 용매 B = 90% MeOH / 10% H_2O / 0.1% TFA

[1274] 오븐 온도 = 40°C

[1275] LC/MS 조건 D:

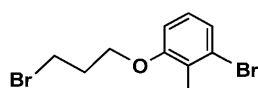
[1276] 칼럼 = 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m

[1277] 출발 %B = 2; 최종 %B = 98

- [1278] 구배 시간 = 1.5분; 정지 시간 = 1.6분
- [1279] 유량 = 0.8 mL/분; 파장 = 220 nm 또는 254 nm
- [1280] 용매 A = 100% 물 / 0.05% TFA
- [1281] 용매 B = 100% ACN / 0.05% TFA
- [1282] 오븐 온도 = 50℃

- [1283] LC/MS 조건 E:
- [1284] 칼럼 = 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm
- [1285] 출발 %B = 0; 최종 %B = 100
- [1286] 구배 시간 = 3분; 정지 시간 = 3.75분
- [1287] 유량 = 1.0 mL/분; 파장 = 220 nm
- [1288] 용매 A = 5% ACN / 95% 물 / 10 mM NH₄OAc
- [1289] 용매 B = 95% ACN / 5% 물 / 10 mM NH₄OAc
- [1290] 오븐 온도 = 50℃

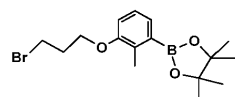
- [1291] LC/MS 조건 F:
- [1292] 칼럼 = 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm
- [1293] 출발 %B = 0; 최종 %B = 100
- [1294] 구배 시간 = 3분; 정지 시간 = 3.75분
- [1295] 유량 = 1.0 mL/분; 파장 = 220 nm
- [1296] 용매 A = 5% ACN / 95% 물 / 0.1% TFA
- [1297] 용매 B = 95% ACN / 5% 물 / 0.1% TFA
- [1298] 오븐 온도 = 50℃
- [1299] 중간체: 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠



- [1300]
- [1301] 아세톤 (200 mL) 중 1,3-디브로모프로판 (61 g, 302 mmol) 및 3-브로모-2-메틸페놀 (5.00 g, 26.7 mmol)의 자기 교반 용액을 탄산칼륨 (9.8 g, 70.9 mmol)으로 처리하였다. 실온에서 7일 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 아세톤 (800 mL)으로 세척하고, 여과물을 진공 하에 건조시킨 다음, 고진공 하에 두어 과량의 1,3-디브로모프로판을 제거하였다. 조 액체를 330 g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고 (일부 헥산, 대부분의 헥산과 혼합된 매우 소량의 DCM을 적용에 사용함), 바이오타지에 의해 10 col vol (칼럼 부피)에 걸쳐 100% 헥산에서 100% CH₂Cl₂의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 증발시킨 다음, 고진공 하에 건조시켜 순수한 표제 화합물을 무색 액체 13.35 g (92%)으로서 수득하였다.

- [1302] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.18 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.64 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.36 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

- [1303] 중간체: 2-(3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

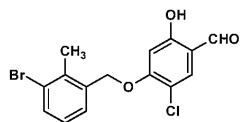


- [1304]

[1305] 오븐 건조된 150 mL 압력 병에 2-(3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (5.30 g, 17.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (7.3 g, 28.7 mmol), 및 아세트산칼륨 (5.3 g, 54.0 mmol)을 채웠다. 디옥산 (100 mL)을 첨가하고, 10분 동안 아르곤 하에 버블링하고, [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (825 mg, 1.128 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 80℃ 오일 조에서 21시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (300 mL) 및 EtOAc (250 L)로 처리하고, 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과하여 일부 암색 고체를 제거하였다. 패드를 에틸 아세테이트 (300 mL)로 세척하고, 층을 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 암색 유성 고체로 증발시켰다. CH₂Cl₂/ hex (헥산) 중 330 g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 바이오타지에 의해 11 col vol에 걸쳐 100% 헥산에서 100% CH₂Cl₂의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 표제 화합물을 백색 고체 4.36 g (71%)으로서 수득하였다.

[1306] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.38 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.11 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.66 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 12H).

[1307] 중간체: 4-((3-브로모-2-메틸벤질)옥시)-5-클로로-2-히드록시벤zal데히드



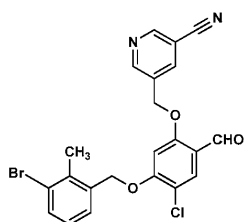
[1308]

[1309] (E)-디이소프로필 디아젠-1,2-디카복실레이트 (3.02 g, 14.92 mmol)를 THF (80 mL) 중 (3-브로모-2-메틸페닐)메탄올 (3.00 g, 14.92 mmol), 5-클로로-2,4-디히드록시벤zal데히드 (2.57 g, 14.92 mmol) 및 트리페닐포스핀 (3.91 g, 14.92 mmol)의 자기 교반 용액에 N₂ 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 황색 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 질소 하에 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물 (아주 약간 탁함)을 농축시키고, 잔류물을 차가운 THF로 연화처리하고, 여과하여 순수한 표제 화합물을 백색 고체 2.49 g, 45%로서 수집하였다.

[1310] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 11.44 (s, 1H), 9.71 (d, J=0.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

[1311] LCMS: M-1 = 353, 355, 357. LC/MS 조건 B: ret time 3.68분; m/e =353, 355 (M-H)⁻. (ret time = 체류 시간)

[1312] 중간체: 5-((5-((3-브로모-2-메틸벤질)옥시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

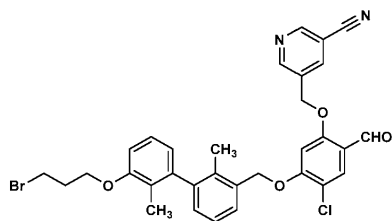


[1313]

[1314] 건조 DMF (25 mL) 중 4-((3-브로모-2-메틸벤질)옥시)-5-클로로-2-히드록시벤zal데히드 (2.48 g, 6.97 mmol), 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (1.277 g, 8.37 mmol) 및 탄산세슘 (2.73 g, 8.37 mmol), 아이오딘화나트륨 (0.105 g, 0.697 mmol)의 자기 교반 혼합물을 N₂ 하에 75℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙수 150 ml에 붓고, 20분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 케이크를 최소량의 차가운 EtOAc로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체 3.17 g, 96%로서 수득하였다:

[1315] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.03 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 2H), 8.54 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). LC/MS 조건 B: 체류 시간 3.71분; m/e =471, 473 (M+H)⁺.

[1316] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

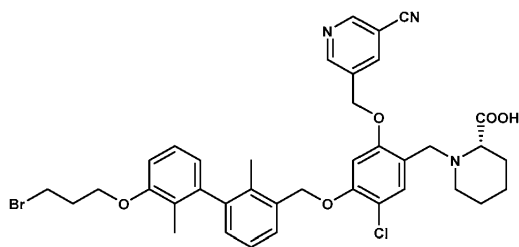


[1317]

[1318] 새로이 증류된 THF (15 mL) 중 2-(3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 자기 교반 용액 (0.403 g, 1.134 mmol)을 실온에서 N₂ 하에 5-((5-((3-브로모-2-메틸벤질)옥시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.5 g, 1.060 mmol), 탈기된 삼염기성 인산칼륨 0.5 M (2.12 mL, 1.060 mmol), 및 제2 세대 XPhos 전촉매 (0.042 g, 0.053 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 N₂로 2분 동안 플러싱하고, 반응 플라스크를 밀봉하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, EtOAc 및 물로 세척하였다. 합한 여과물을 EtOAc/수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 중탄산나트륨 및 염수로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 10 mL를 사용하여 초음파처리하고, 침전물을 수집하여 표제 화합물을 담황색 고체 0.15 g로서 수득하였다. 추가의 표제 화합물 0.37 g을 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오타지 호리즌 시스템; 레디셈Rf 80 40 24 12 g 칼럼; EtOAc/헥산, 구배: 0% ~ 50%)에 의해 수득하여 총 0.52 g (79%)을 수득하였다.

[1319] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.29 (s, 1H), 8.92 (dd, J=3.6, 2.1 Hz, 2H), 8.11 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.25 (d, J=14.8 Hz, 4H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.67 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.25 (s, 2H) LCMS: M+1 = 619. LC/MS 조건 B: 체류 시간 4.13분; m/e =619, 621 (M+H)⁺.

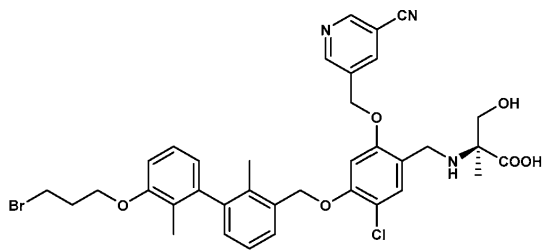
[1320] 중간체: (2S)-1-(4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[1321]

[1322] 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 및 에탄올 (7 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.3 g, 0.484 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산/L-피페콜린산 (0.125 g, 0.968 mmol)의 혼합물에 아세트산 (0.055 mL, 0.968 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. THF (3 mL)로 희석된 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.968 mL, 0.968 mmol, THF 중 1.0 M)를 시린지를 통해 16시간에 걸쳐 첨가하였다. LCMS (M+1 = 732.1)는 ~38%의 순도를 갖는 목적 생성물을 나타내었다. 조 반응 혼합물을 세분하여 실시예 2202 및 다른 유사한 유도체의 제조에 사용하였다. LC/MS 조건 D: 체류 시간 1.03분; m/e =732.1 (M+H)⁺.

[1323] 중간체: (2S)-2-(4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산

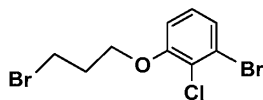


[1324]

[1325] 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 및 EtOH (10 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.3 g, 0.484 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산/2-메틸-L-세린 (0.115 g, 0.968 mmol)의 혼합물에 아세트산 (0.055 mL, 0.968 mmol)을 첨가하고, 4A 분자체 ~0.05 g을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. THF (2.5 mL)로 희석된 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.581 mL, 0.581 mmol, THF 중 1.0 M)을 시린지를 통해 18시간에 걸쳐 첨가하였다. LCMS는 목적 생성물과 일치하는, $M+1 = 722$ 를 갖는 ~18%의 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 세분하여 실시예 2260 및 다른 유사한 유도체의 제조에 사용하였다. LC/MS 조건 D: 체류 시간 0.98분; $m/e = 722 (M+H)^+$.

[1326] 중간체: 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로벤젠

[1327]

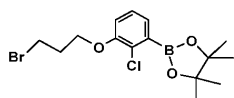


[1328] 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠의 제조에 대해 본원에 기재된 동일한 방법을 사용하여, 3-브로모-2-클로로페놀 (10 g, 48.2 mmol) 및 1,3-디브로모프로판 (166 g, 822 mmol)을 사용하여 순수한 표제 화합물을 무색 액체 13.3 g (84%)으로서 제조하였다.

[1329] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.11 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.2$, 1.2 Hz, 1H), 4.20 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.39 (quin, $J=6.0$ Hz, 2H).

[1330] 중간체: 2-(3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[1331]

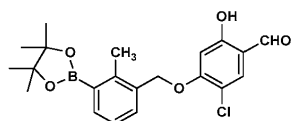


[1332] 2-(3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 제조에 대해 본원에 기재된 동일한 방법을 사용하여, 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로벤젠 (11.30 g, 34.4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (14.9 g, 58.7 mmol), 및 아세트산칼륨 (10.5 g, 107 mmol)을 사용하여 순수한 표제 화합물을 무색 고체 7.4 g (57%)으로서 제조하였다.

[1333] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 4.18 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.37 (quin, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.40 (s, 12H).

[1334] 중간체: 5-클로로-2-히드록시-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드

[1335]

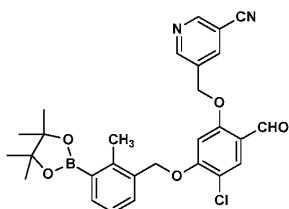


[1336] 새로이 증류된 무수 THF (250 mL) 중 (2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (8.0 g, 32.2 mmol), 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (5.56 g, 32.2 mmol), 및 트리페닐포스핀 (11.4 g, 43.5 mmol)의 자기 교반 용액을 빙수조에서 냉각시키고, DIAD (8.0 mL, 41.1 mmol)로 천천히 (30분에 걸쳐) 처리하였다. 반응물을 Ar로 플러싱하고, 밀봉하고, 실온으로 천천히 가온되도록 하면서 밤새 교반되도록 하였다.

반응물을 농후한 오일로 진공 하에 증발시킨 다음, CH₂Cl₂/ hex 중 120 g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 바이오타지에 의해 12 칼럼 부피에 걸쳐 100% 헥산에서 40% EtOAc의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 표제 화합물을 백색 고체 5.5 g (42%)으로서 수득하였다.

[1337] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 11.43 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

[1338] 중간체: 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴

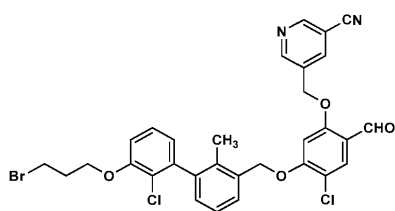


[1339]

[1340] 무수 DMF (40 mL) 중 5-클로로-2-히드록시-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (2.76 g, 6.85 mmol)의 자기 교반 용액에 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (1.26 g, 8.26 mmol)에 이어서 탄산세슘 (3.35 g, 10.28 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 잘 플러싱하고, 단단히 마개를 막고, 75°C 오일 조 내에 두었다. 2.75시간 후, 반응물을 냉각시키고, EtOAc (200 mL) 및 물 (150 mL)을 사용하여 분배하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (15 mL) 중에 용해시키고, 80 g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 바이오타지에 의해 8 칼럼 부피에 걸쳐 100% CH₂Cl₂에서 25% EtOAc/CH₂Cl₂의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 증발시킨 다음, 고진공 하에 건조시켜 순수한 표제 화합물을 회백색 고체 1.92 g (54%)으로서 수득하였다.

[1341] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.29 (s, 1H), 8.91 (dd, J=11.7, 2.1 Hz, 2H), 8.07 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (dd, J=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

[1342] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

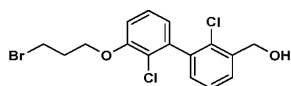


[1343]

[1344] 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴의 제조에 대해 본원에 기재된 방법을 사용하여, 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (1.92 g, 3.70 mmol) 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로벤젠 (1.3 g, 3.96 mmol)을 사용하여 순수한 표제 화합물을 무색 고체 2.0 g (84%)으로서 제조하였다:

[1345] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.29 (s, 1H), 8.92 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 2H), 8.09 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.02 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.36 - 5.26 (m, 2H), 5.23 - 5.16 (m, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.71 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.43 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H). LC/MS 조건 C: 체류 시간 5.00분; m/e = 639 (M+H)⁺.

[1346] 중간체: (3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올

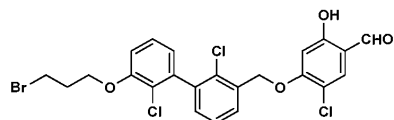


[1347]

[1348] 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴의 제조에 대해 본원에 기재된 방법을 사용하여, 2-(3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (2.56 g, 6.82 mmol) 및 (3-브로모-2-클로로페닐)메탄올 (1.510 g, 6.82 mmol)을 사용하여 순수한 표제 화합물을 점성 오일 2.44 g (92%)으로서 제조하였다:

[1349] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.25 (td, J=5.8, 2.4 Hz, 2H), 3.71 (td, J=6.4, 1.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.33 (m, 2H), 2.01 (t, J=6.4 Hz, 1H).

[1350] 중간체: 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드

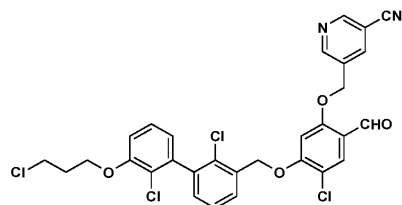


[1351]

[1352] 연속 아르곤 플러싱 하에 새로이 증류된 무수 THF (50 mL) 중 (3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (1.33 g, 3.41 mmol), 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (0.588 g, 3.41 mmol) 및 트리페닐포스핀 (985 mg, 3.76 mmol)의 자기 교반 용액을 빙조에서 냉각시켰다. 천천히, 2시간에 걸쳐, DIAD (690 μL , 3.55 mmol)를 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 120 g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 바이오타지에 의해 12 col vol에 걸쳐 100% 헥산에서 100% CH_2Cl_2 의 구배를 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 증발시킨 다음, 고진공 하에 건조시켜 순수한 표제 화합물을 백색 고체 950 mg (51%)으로서 수득하였다:

[1353] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 11.43 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.04 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.26 (td, J=5.8, 2.6 Hz, 2H), 3.71 (td, J=6.3, 1.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H). LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.59분; $m/e = 545$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1354] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-클로로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



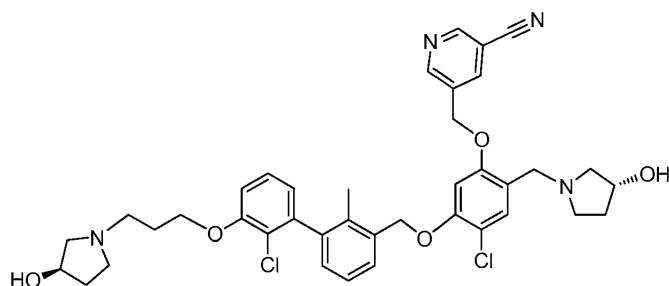
[1355]

[1356] 건조 DMF (mL) 중 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (580 mg, 1.07 mmol), 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (195 mg, 1.28 mmol) 및 탄산세슘 (520 mg, 1.60 mmol)의 자기 교반 혼합물을 N_2 하에 75°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙수 100 mL에 붓고, 20분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 케이크를 최소량의 차가운 EtOAc로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 지방족 클로로 및 브로모 유사체 (우세하게 클로로)의 혼합물로서 연황색 고체 465 mg (96%)으로서 수득하였다:

[1357] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.29 (s, 1H), 8.91 (dd, $J=7.7$, 2.1 Hz, 2H), 8.06 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, $J=8.2$, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=7.6$, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.54 - 5.43 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.84 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 2H). LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.54분; $m/e = 617$ (M+H) $^+$.

[1358] 실시예 2001

[1359] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1360]

[1361] DCE (0.75 mL) 및 EtOH (1.5 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (50 mg, 0.078 mmol), 및 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드록로라이드 (30 mg, 0.243 mmol)의 용액에 아세트산 (9 μL , 0.157 mmol) 및 4A 분자체 (2 조각)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로히드라이드, THF 중 1.0 M (156 μL , 0.156 mmol)로 (15분에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 밤새 서서히 교반하였다. 용매를 N_2 의 스트림 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL) 중에 재용해시켰다. 생성된 용액을 (R)-3-히드록시피롤리딘 HCl (103 mg, 0.833 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (225 μL , 1.288 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 단단히 마개를 막고, 10초 동안 초음파처리하고, 18시간 동안 진탕시키면서 65°C 모래조에 두었다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물: (11.2 mg, 18%)을 수득하였다.

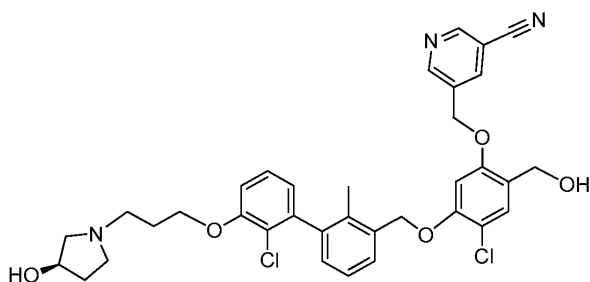
[1362] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.85 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (br d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.57 (br s, 4H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.32 (td, $J=9.2$, 3.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 8H), 1.54 (br s, 2H)

[1363] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.52분; $m/e = 717$ (M+H) $^+$.

[1364] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.37분; $m/e = 717$ (M+H) $^+$.

[1365] 실시예 2002

[1366] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((R)-3-히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1367]

[1368]

실시예 2001로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 순수한 표제 화합물: (12.4 mg, 25%)을 수득하였다.

[1369]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 - 8.92 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 4H), 2.70 (dd, J=9.9, 6.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 3H), 2.43 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=9.5, 3.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 1H).

[1370]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.68분; $m/e = 648$ (M+H) $^+$.

[1371]

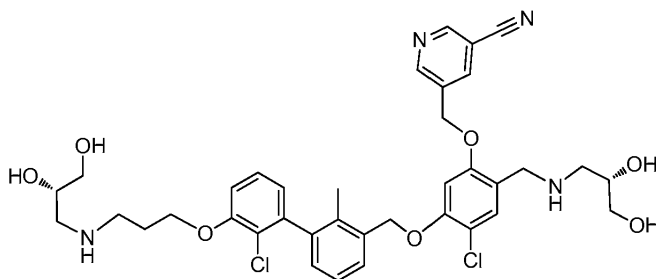
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.64분; $m/e = 648$ (M+H) $^+$.

[1372]

실시예 2003

[1373]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1374]

[1375]

(S)-3-아미노프로판-1,2-디올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 2001에 기재된 것과 같은 일반적 절차에 따라, 상기 생성물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 순수한 표제 화합물: (35.7 mg, 59%)을 수득하였다.

[1376]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.35분; $m/e = 725$ (M+H) $^+$.

[1377]

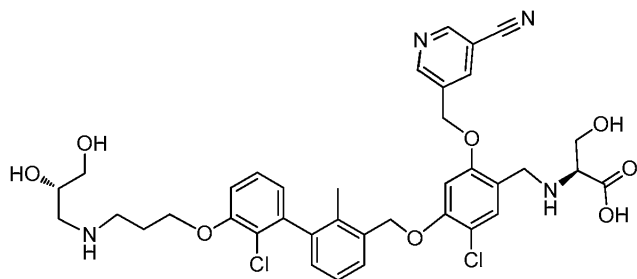
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.38분; $m/e = 725$ (M+H) $^+$.

[1378]

실시예 2004

[1379]

(S)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[1380]

[1381]

DCE (0.8 mL) 및 EtOH (1.6 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (50 mg, 0.078 mmol), 및 L-세린 (24 mg, 0.228 mmol)의 용액에 아세트산 (9 μ L, 0.157 mmol) 및 4A 분자체 (2 조각)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (156 μ L, 0.156 mmol)로 (40분에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 밤새 서서히 교반하였다. 용매를 N₂의 스트림 하에 대부분 제거하고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL) 중에 재용해시켰다. 생성된 용액을 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올, (120 mg, 1.32 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (250 μ L, 1.43 mmol)으로 처리하고, 28시간 동안 교반하면서 65°C 오일조에 두었다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물을 TFA 염: (1.3 mg, 1.7%)으로서 수득하였다.

[1382]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.70분; m/e = 739 (M+H)⁺.

[1383]

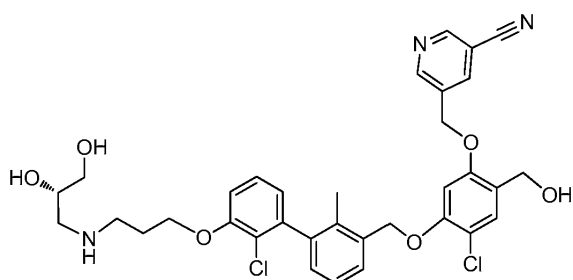
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.88분; m/e = 739 (M+H)⁺.

[1384]

실시예 2005

[1385]

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1386]

[1387]

실시예 2004로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 단리하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물 (3.8 mg, 5.3%)을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1388]

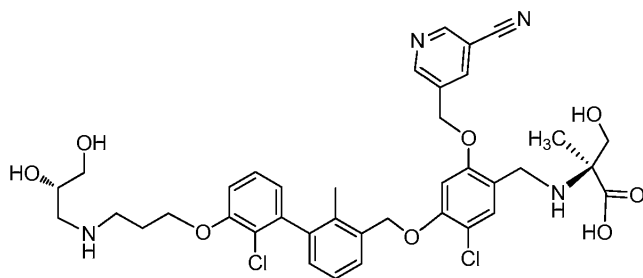
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.6분; m/e = 652 (M+H)⁺.

[1389]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.59분; m/e = 652 (M+H)⁺.

[1390] 실시예 2006

[1391] (S)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1392]

[1393] DCE (0.8 mL) 및 EtOH (1.6 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-((3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (50 mg, 0.078 mmol), 및 2-메틸-L-세린 (27 mg, 0.227 mmol)의 용액에 아세트산 (9 μ L, 0.157 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 다음 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (156 μ L, 0.156 mmol)로 (40분에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 밤새 서서히 교반하였다. 용매를 N₂의 스트림 하에 대부분 제거하고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL) 중에 재용해시켰다. 생성된 용액을 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올, (120 mg, 1.32 mmol) 및 N,N-다이소프로필에틸아민 (250 μ L, 1.43 mmol)으로 처리하고, 28시간 동안 교반하면서 65°C 오일조에 두었다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물을 TFA 염: (1.9 mg, 2.5%)으로서 수득하였다.

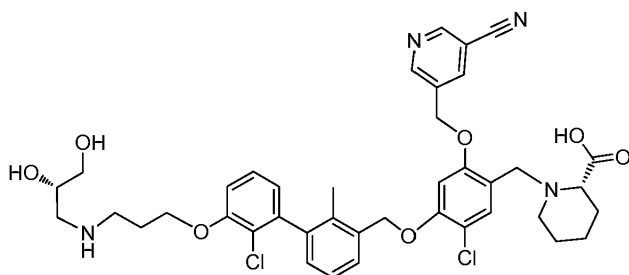
[1394] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 3H), 6.88 (dd, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 5.38 - 5.34 (m, 2H), 5.32 (br d, J=3.3 Hz, 2H), 4.32 - 3.68 (m, 6H), 3.38 - 2.70 (m, 8H), 2.17 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

[1395] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.32분; m/e = 753 (M+H)⁺.

[1396] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.32분; m/e = 753 (M+H)⁺.

[1397] 실시예 2007

[1398] (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카복실산



[1399]

[1400] DCE (0.8 mL) 및 EtOH (1.6 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-((3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (50 mg, 0.078 mmol), 및 L-피페콜산 (30 mg, 0.232 mmol)의 용액에 아세트산 (9 μ L, 0.157 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서

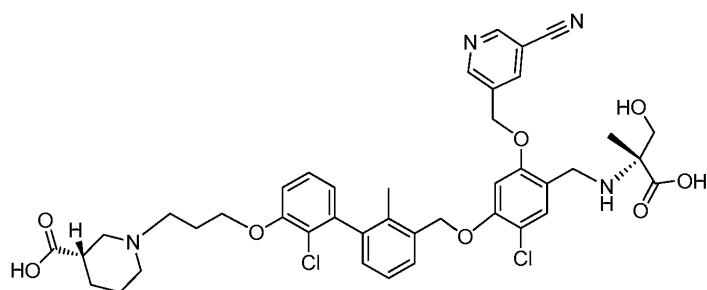
2.5시간 동안 교반한 다음 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (156 μ L, 0.156 mmol)로 (40분에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 밤새 서서히 교반하였다. 용매를 N₂의 스트림 하에 대부분 제거하고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL) 중에 재용해시켰다. 생성된 용액을 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올, (120 mg, 1.32 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (250 μ L, 1.43 mmol)로 처리하고, 28시간 동안 교반하면서 65°C 오일조에 두었다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (10.7 mg, 16.5%)을 수득하였다.

[1401] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.38분; m/e = 763 (M+H)⁺.

[1402] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.46분; m/e = 763 (M+H)⁺.

[1403] 실시예 2008

[1404] (S)-1-(3-((3'-((4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산



[1405]

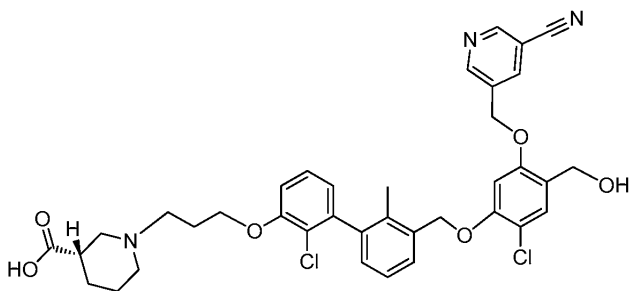
[1406] DCE (0.75 mL) 및 EtOH (1.5 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-((3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (50 mg, 0.078 mmol), 및 2-메틸-D-세린 (30 mg, 0.252 mmol)의 용액에 아세트산 (9 μ L, 0.157 mmol) 및 4A 분자체 (2 조각)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 75분 동안 교반한 다음 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (156 μ L, 0.156 mmol)로 (4.5 시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 밤새 서서히 교반하였다. 용매를 N₂의 스트림 하에 대부분 제거하고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL) 중에 재용해시켰다. 생성된 용액을 (S)-(+)-니페코트산 (90 mg, 0.697 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (250 μ L, 1.43 mmol)으로 처리하고, 28시간 동안 진탕시키면서 65°C 모래조에 두었다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.7 mg, 2.5%)을 수득하였다.

[1407] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.36분; m/e = 791 (M+H)⁺.

[1408] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.4분; m/e = 791 (M+H)⁺.

[1409] 실시예 2009

[1410] (S)-1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산



[1411]

[1412]

실시에 2008로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 분리하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물 (5.4 mg 9.7%)을 수득하였다.

[1413]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.62분; $m/e = 690 (M+H)^+$.

[1414]

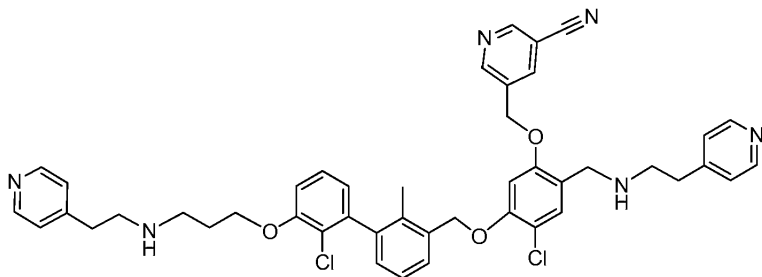
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.68분; $m/e = 690 (M+H)^+$.

[1415]

실시에 2010

[1416]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-((2-(피리딘-4-일)에틸)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2-(피리딘-4-일)에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1417]

[1418]

4-(2-아미노에틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시에 2001에 기재된 것과 같은 일반적 절차에 따라, 상기 생성물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 순수한 표제 화합물: (21 mg, 33.3%)을 수득하였다.

[1419]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=5.1$ Hz, 5H), 7.52 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (d, $J=3.7$ Hz, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 9H), 1.91 (s, 6H).

[1420]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.65분; $m/e = 787 (M+H)^+$.

[1421]

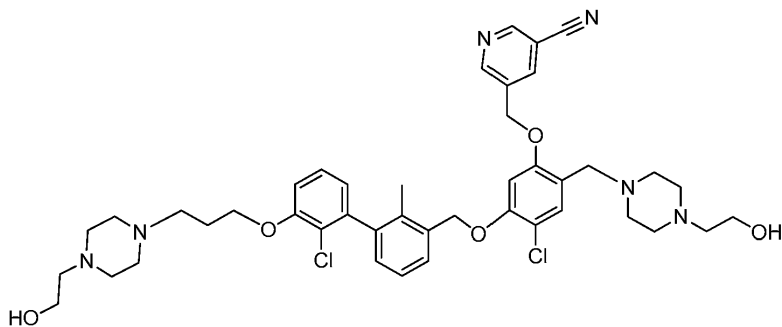
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.17분; $m/e = 787 (M+H)^+$.

[1422]

실시에 2011

[1423]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1424]

[1425]

N-(2-히드록시에틸)피페라진을 사용하는 것을 제외하고 실시예 2001에 기재된 것과 같은 일반적 절차에 따라, 상기 생성물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 순수한 표제 화합물: (33.8 mg, 77%)을 수득하였다.

[1426]

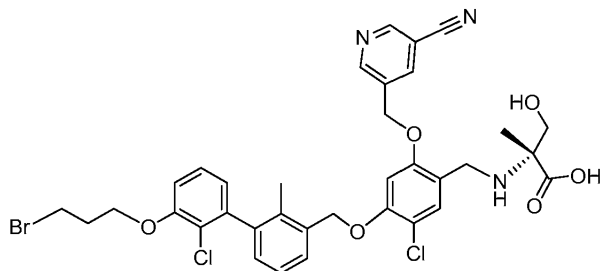
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.64분; $m/e = 803 (M+H)^+$.

[1427]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.20분; $m/e = 803 (M+H)^+$.

[1428]

중간체: (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1429]

[1430]

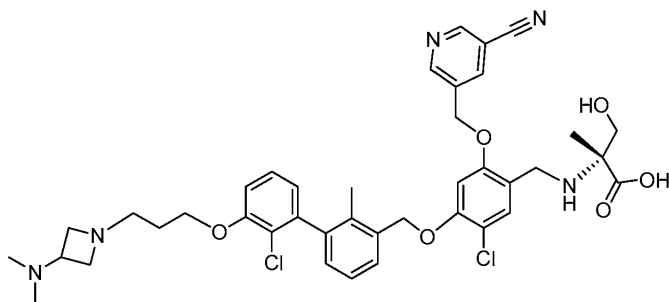
DCE (6.4 mL) 및 EtOH (12.8 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (400 mg, 0.625 mmol), 및 2-메틸-D-세린 (225 mg, 1.89 mmol)의 용액에 아세트산 (72 μ L, 1.26 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 소듐 시아노보로히드라이드, THF 중 1.0 M (1.25 mL, 1.25 mmol)로 (5시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 밤새 서서히 교반하였다. 반응물을 추가의 소듐 시아노보로히드라이드, THF 중 1.0 M (150 μ L, 0.125 mmol)로 1.5시간에 걸쳐 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 N_2 의 스트림 하에 제거하고, 조 생성물을 후속 실시예에서 정제 없이 "그 자체로" 직접 사용하였다. LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.21분; $m/e = 742 (M+H)^+$.

[1431]

실시예 2013

[1432]

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1433]

[1434]

MeOH (1.2 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (11.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 N,N-디메틸아제티딘-3-아민, 2 HCl (30 mg, 0.173 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (80 μ L, 0.458 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (7.5 mg)을 수득하였다.

[1435]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.83분; m/e = 762 (M+H)⁺.

[1436]

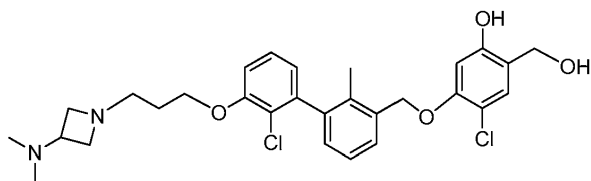
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.72분; m/e = 762 (M+H)⁺.

[1437]

실시예 2014

[1438]

4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페놀



[1439]

[1440]

실시예 2013으로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 분리하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물 (7.1 mg)을 수득하였다.

[1441]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.11 (q, J=6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.78 (br s, 3H), 2.59 (br t, J=7.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.78 (br t, J=6.8 Hz, 2H)

[1442]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.98분; m/e = 545 (M+H)⁺.

[1443]

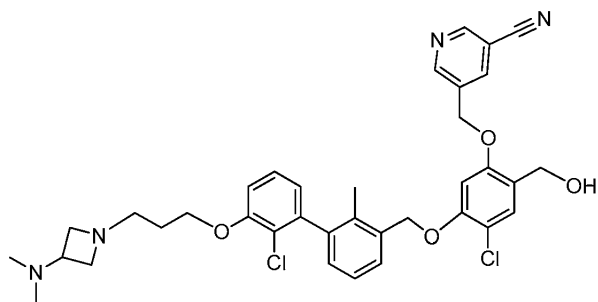
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.80분; m/e = 545 (M+H)⁺.

[1444]

실시예 2015

[1445]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1446]

[1447]

실시에 2013으로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 분리하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물 (7.1 mg)을 수득하였다.

[1448]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.77분; $m/e = 661$ (M+H)⁺.

[1449]

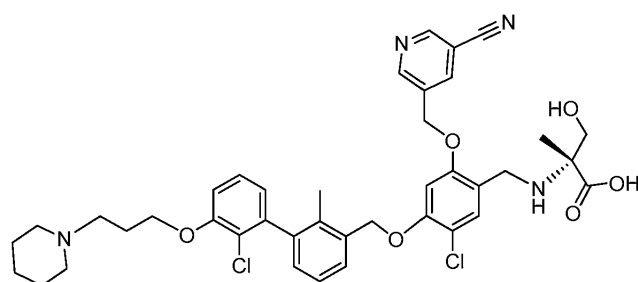
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.49분; $m/e = 661$ (M+H)⁺.

[1450]

실시에 2016

[1451]

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1452]

[1453]

MeOH (1.2 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (11.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 피페리딘 (18 mg, 0.211 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (5.7 mg)을 수득하였다.

[1454]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.85 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.45 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.36 (br s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.50 (quin, J=5.5 Hz, 4H), 1.39 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H).

[1455]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.5분; $m/e = 747$ (M+H)⁺.

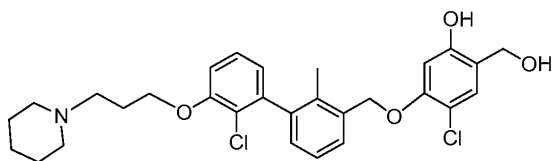
[1456]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.44분; $m/e = 747$ (M+H)⁺.

[1457]

실시에 2017

[1458] 4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페놀



[1459]

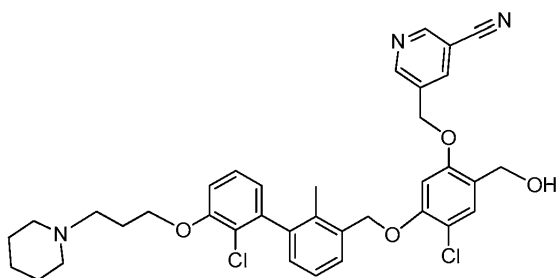
[1460] 실시예 2016으로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 분리하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물 (3.2 mg)을 수득하였다.

[1461] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.67분; $m/e = 530 (M+H)^+$.

[1462] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.6분; $m/e = 530 (M+H)^+$.

[1463] 실시예 2018

[1464] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1465]

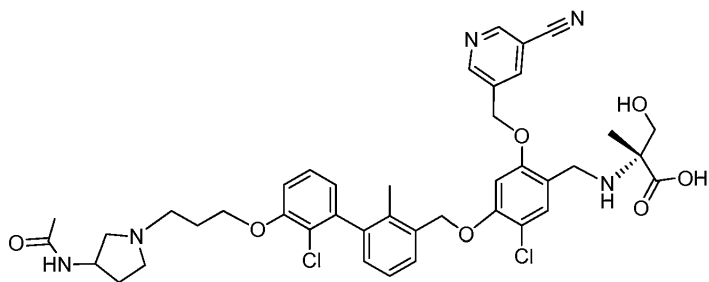
[1466] 실시예 2016으로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 분리하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물 (9.1 mg)을 수득하였다.

[1467] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.85분; $m/e = 646 (M+H)^+$.

[1468] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.75분; $m/e = 646 (M+H)^+$.

[1469] 실시예 2019

[1470] (2R)-2-((4-((3'-(3-(3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1471]

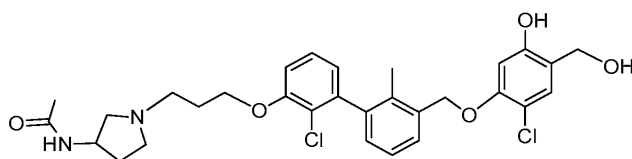
[1472] MeOH (1.2 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (11.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 3-아세트아미도피롤리딘 (27 mg, 0.211 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μ L, 0.086 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물 (8 mg, 64%)을 수득하였다.

[1473] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.42분; $m/e = 790$ ($M+H$)⁺.

[1474] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.37분; $m/e = 790$ ($M+H$)⁺.

[1475] 실시예 2020

[1476] N-(1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-히드록시-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드



[1477]

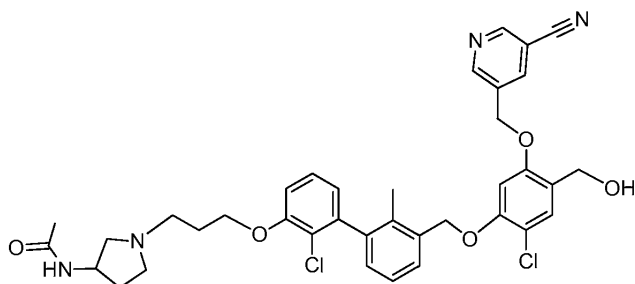
[1478] 실시예 2019로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 순수한 표제 화합물 (7.8 mg)을 수득하였다.

[1479] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.58분; $m/e = 573$ ($M+H$)⁺.

[1480] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.48분; m/e = 573 (M+H)⁺.

[1481] 실시예 2021

[1482] N-(1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드



[1483]

[1484] 실시예 2019로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm,

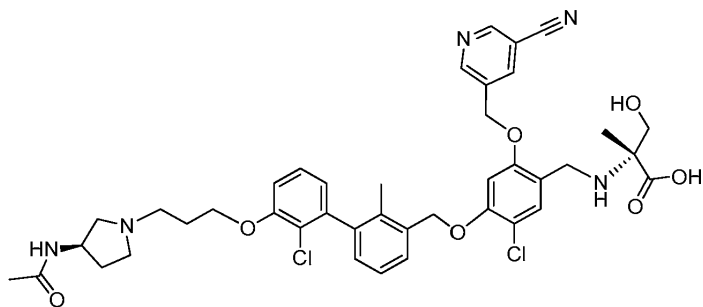
5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 순수한 표제 화합물 (11.8 mg)을 수득하였다.

[1485] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.76분; $m/e = 689 (M+H)^+$.

[1486] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.64분; $m/e = 689 (M+H)^+$.

[1487] 실시예 2022

[1488] (R)-2-((4-((3'-(3-((R)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1489]

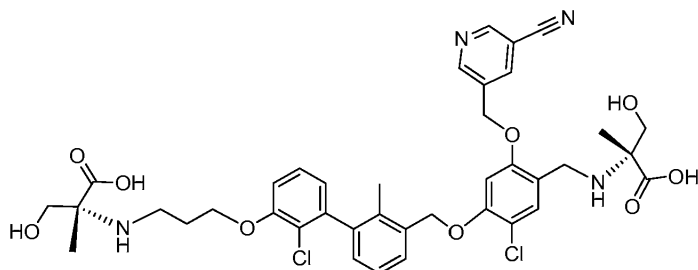
[1490] MeOH (1.2 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (11.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 (3R)-(+)-3-아세트아미도피롤리딘 (27 mg, 0.211 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μ L, 0.086 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리 지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (9.9 mg, 79%)을 수득하였다.

[1491] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.48분; $m/e = 790 (M+H)^+$.

[1492] LC/MS 조건 F: 체류 시간 2.83분; $m/e = 790 (M+H)^+$.

[1493] 실시예 2023

[1494] (R)-2-((3-((3'-(4-(((R)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1495]

[1496] MeOH (1.2 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (11.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 2-메틸-D-세린 (25 mg, 0.210 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μ L, 0.086 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리 지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분

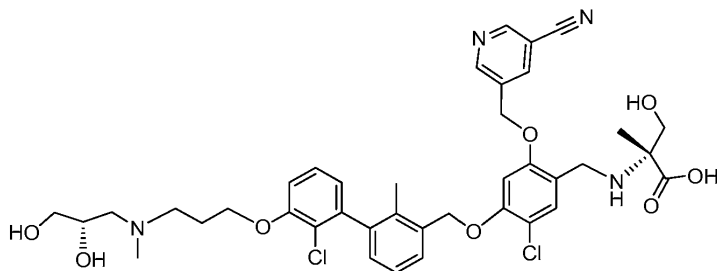
을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.3 mg, 8.6%)을 수득하였다.

[1497] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.67분; $m/e = 781$ (M+H)⁺.

[1498] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.73분; $m/e = 781$ (M+H)⁺.

[1499] 실시예 2024

[1500] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1501]

[1502] MeOH (1.2 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (11.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 (S)-3-(메틸아미노)프로판-1,2-디올 (22 mg, 0.209 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μ L, 0.086 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.4 mg, 19.8%)을 수득하였다.

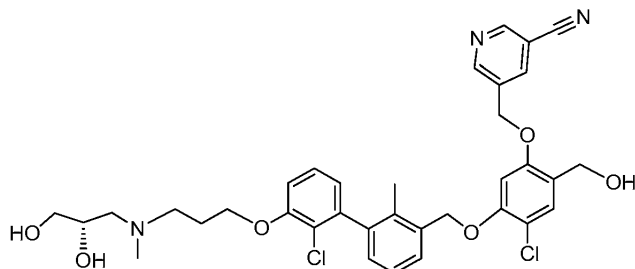
[1503] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.85 (dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.15 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 3.92 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 2.41 (dd, J=12.5, 5.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, J=12.8, 6.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (s, 9H), 1.23 (s, 3H).

[1504] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.73분; $m/e = 767$ (M+H)⁺.

[1505] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.73분; $m/e = 767$ (M+H)⁺.

[1506] 실시예 2025

[1507] (S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1508]

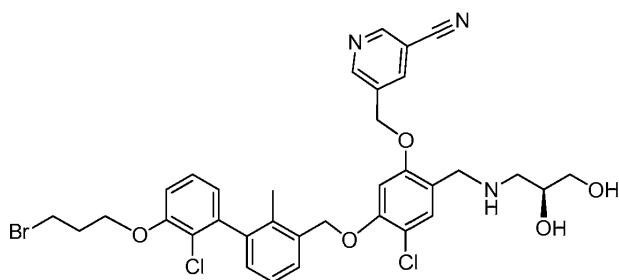
[1509] 실시예 2024로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 분리하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm,

5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물을 TFA 염 (9.1 mg)으로서 수득하였다.

[1510] LC/MS 조건 E: 체류 시간 2.00분; $m/e = 666$ (M+H)⁺.

[1511] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.99분; $m/e = 666$ (M+H)⁺.

[1512] 중간체: (S)-5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1513]

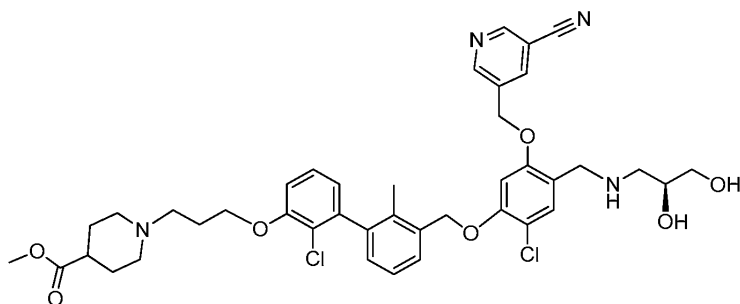
[1514] DCE (1.8 mL) 및 EtOH (3.6 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (120 mg, 0.187 mmol), 및 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (51 mg, 0.560 mmol)의 용액에 아세트산 (21.5 μ L, 0.376 mmol) 및 4A 분자체 (2 조각)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 75분 동안 교반한 다음 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (374 μ L, 0.374 mmol)로 (5시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 밤새 서서히 교반하였다. 용매를 N₂의 스트림 하에 제거하고, 조 생성물을 후속 실시예에서 정제 없이 "그 자체로" 직접 사용하였다.

LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.19분; $m/e = 714$ (M+H)⁺.

[1515] 실시예 2027

[1516] (S)-메틸

1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-4-카르복실레이트



[1517]

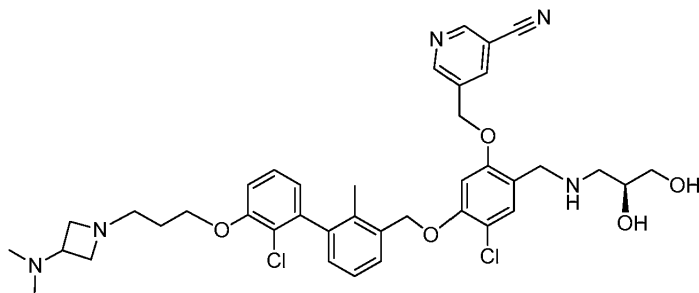
[1518] MeOH (1.2 mL) 중 (S)-5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (16.75 mg, 0.023 mmol)의 용액에 메틸 4-피페리딘카르복실레이트 (45.3 μ L, 0.335 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (20 μ L, 0.115 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (7.3 mg, 40%)을 수득하였다.

[1519] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.69분; $m/e = 777$ (M+H)⁺.

[1520] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.41분; $m/e = 777$ (M+H)⁺.

[1521] 실시예 2028

[1522] (S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-(디메틸아미노)아세트아미드-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1523]

[1524] MeOH (1.2 mL) 중 (S)-5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (16.75 mg, 0.023 mmol)의 용액에 3-(디메틸아미노)아세트아미드 디히드로클로라이드 (57 mg, 0.329 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (100 μ L, 0.573 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (9.1 mg, 51%)을 수득하였다.

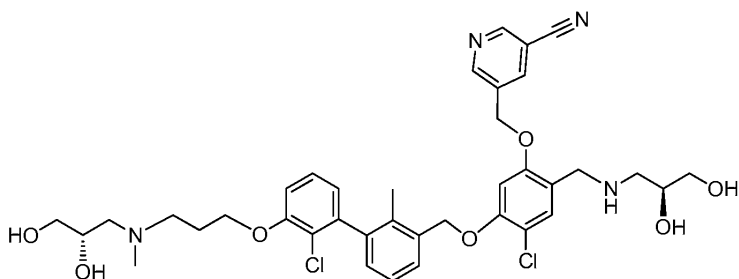
[1525] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (dd, J=17.4, 2.0 Hz, 2H), 8.46 - 8.37 (m, 1H), 7.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.85 (d, J=6.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.67 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 4H), 2.62 - 2.52 (m, 5H), 2.43 (dd, J=11.7, 7.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.77 (quin, J=6.6 Hz, 2H).

[1526] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.87분; m/e = 734 (M+H) $^+$.

[1527] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.69분; m/e = 734 (M+H) $^+$.

[1528] 실시예 2029

[1529] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1530]

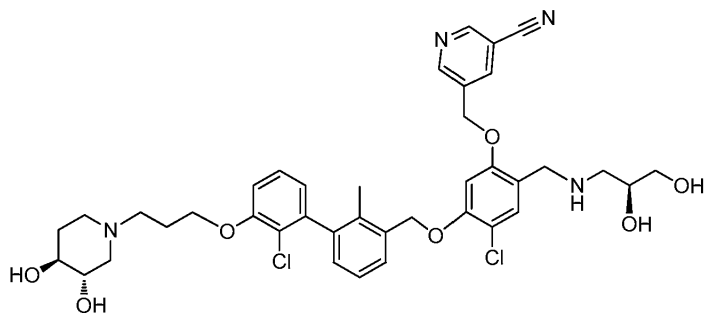
[1531] MeOH (1.2 mL) 중 (S)-5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (16.75 mg, 0.023 mmol)의 용액에 (S)-3-(메틸아미노)프로판-1,2-디올 (33 mg, 0.314 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (20 μ L, 0.115 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (6.1 mg, 35%)을 수득하였다.

[1532] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.83분; $m/e = 739 (M+H)^+$.

[1533] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.75분; $m/e = 739 (M+H)^+$.

[1534] 실시예 2030

[1535] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((3S,4S)-3,4-디히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1536]

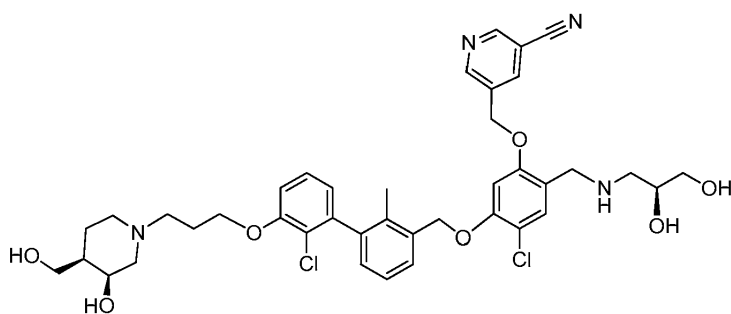
[1537] MeOH (1.2 mL) 중 (S)-5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (16.75 mg, 0.023 mmol)의 용액에 (3S,4S)-피페리딘-3,4-디올, HCl (49 mg, 0.319 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (100 μ L, 0.573 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (16.4 mg, 90%)을 수득하였다.

[1538] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.87분; $m/e = 751 (M+H)^+$.

[1539] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.76분; $m/e = 751 (M+H)^+$.

[1540] 실시예 2031

[1541] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1542]

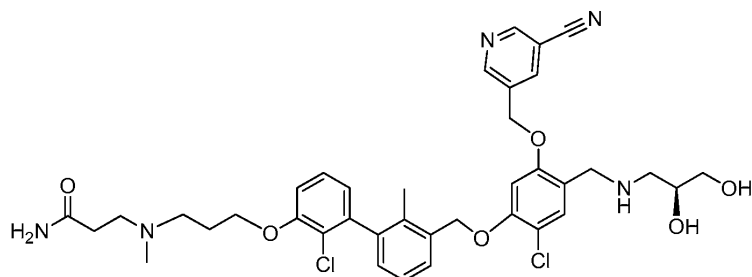
[1543] MeOH (1.2 mL) 중 (S)-5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (16.75 mg, 0.023 mmol)의 용액에 (3S,4R)-4-(히드록시메틸)피페리딘-3-올, HCl (53 mg, 0.316 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (100 μ L, 0.573 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (6.7 mg, 37%)을 수득하였다.

[1544] LC/MS 조건 E: 체류 시간 2.00분; $m/e = 765 (M+H)^+$.

[1545] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.33분; $m/e = 765 (M+H)^+$.

[1546] 실시예 2032

[1547] (S)-3-((3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)(메틸)아미노)프로판아미드



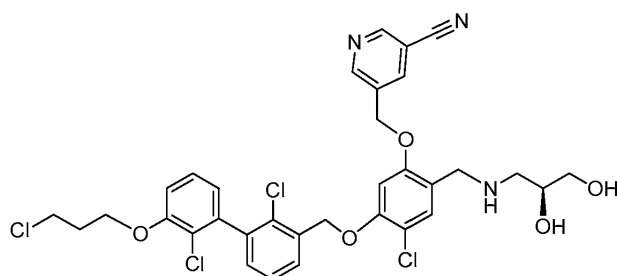
[1548]

[1549] MeOH (1.2 mL) 중 (S)-5-((5-((3'-((3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)니코티노니트릴 (16.75 mg, 0.023 mmol)의 용액에 3-(메틸아미노)프로판아미드 (35 mg, 0.343 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (22 μ L, 0.126 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 18 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (4.4 mg, 25%)을 수득하였다.

[1550] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.84분; $m/e = 736 (M+H)^+$.

[1551] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.79분; $m/e = 736 (M+H)^+$.

[1552] 중간체: (S)-5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-((3-클로로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



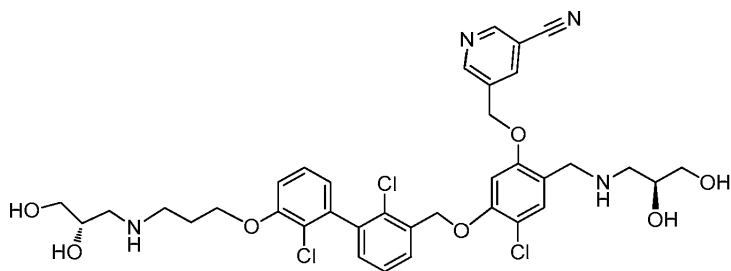
[1553]

[1554] DCE (1.0 mL) 및 EtOH (0.7 mL)의 혼합물 중 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-((3-클로로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (45 mg, 0.073 mmol), 및 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (23.8 mg, 0.261 mmol)의 용액에 아세트산 (14 μ L, 0.245 mmol) 및 3개의 4A 분자체를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 하에 실온에서 60분 동안 교반한 다음 소듐 시아노보로하이드라이드 (THF 중 1.0 M; 0.15 mL, 0.150 mmol)로 (2.75시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 질소의 스트림 하에 증발시켰다. 조 생성물을 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 이 물질의 절반을 실시예 2033 및 2034 각각에서 정제 없이 "그 자체로" 직접 사용하였다.

[1555] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.16분; $m/e = 690 (M+H)^+$.

[1556] 실시예 2033

[1557] 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-((3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1558]

[1559]

MeOH (1 mL) 중 (S)-5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-클로로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (25 mg, 0.023 mmol)의 용액에 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (55 mg, 0.604 mmol), 아이오딘화나트륨 (12 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (40 μ l, 0.229 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 24시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.7 mg, 6%)을 수득하였다.

[1560]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.59분; m/e = 745 (M+H)⁺.

[1561]

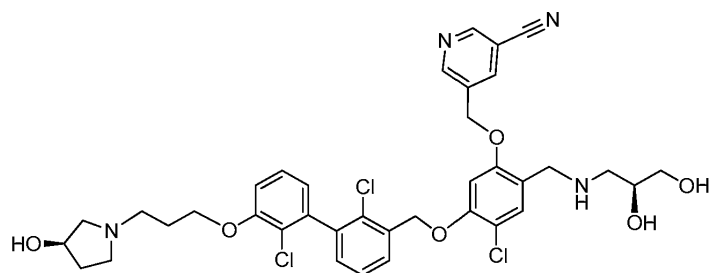
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.50분; m/e = 745 (M+H)⁺.

[1562]

실시예 2034

[1563]

5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1564]

[1565]

MeOH (1 mL) 중 (S)-5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-클로로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (25 mg, 0.023 mmol)의 용액에 (R)-피롤리딘-3-올, HCl (60 mg, 0.486 mmol), 아이오딘화나트륨 (12 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (90 μ l, 0.515 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 24시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (5.3 mg, 18%)을 수득하였다.

[1566]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.69-3.66 (m, 2H), 2.70 (dd, J=9.6, 6.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 6H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.32 (dd, J=9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.58 - 1.49 (m, 1H).

[1567]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.63분; m/e = 741 (M+H)⁺.

[1568]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.53분; m/e = 741 (M+H)⁺.

[1569]

실시예 2035 내지 2123 및 실시예 2278 내지 2385를 하기 기재된 바와 같이 제조하였다. 실시예 2001 내지 2034에 열거된 바와 같은 LC/MS 조건 A 내지 F 및 조건 G를 이들 실시예에 사용하였다.

[1570] LC/MS 조건 G:

[1571] 칼럼 = 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m

[1572] 출발 %B = 0; 최종 %B = 100

[1573] 구배 시간 = 2분; 정지 시간 = 3분

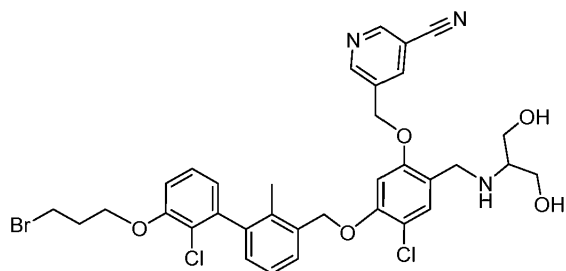
[1574] 유량 = 0.8 mL/분; 파장 = 220 nm 또는 254 nm

[1575] 용매 A = 10% MeOH / 90% 물 / 0.1% TFA

[1576] 용매 B = 90% MeOH / 10% 물 / 0.1% TFA

[1577] 오븐 온도 = 0°C

[1578] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



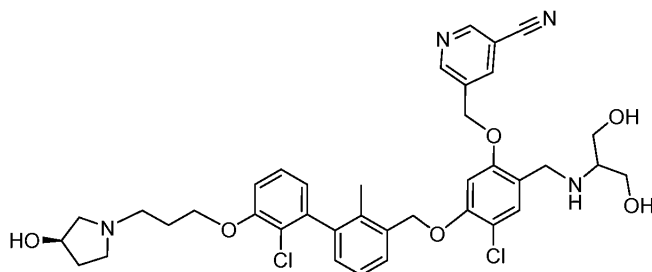
[1579]

[1580] N₂ 하의 건조 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (80 mg, 0.125 mmol), 2-아미노-1,3-프로판디올 (34 mg, 0.373 mmol), 1,2-디클로로에탄 (1.2 mL), EtOH (2.4 mL) 및 4A 체 2-3 조각을 첨가하였다. 반응물을 아세트산 (14.3 μ L, 0.250 mmol)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반되도록 한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (250 μ L, 0.250 mmol)로 (2.5시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반되도록 하고, 용매를 N₂의 스트림 하에 제거하였다. 조 생성물을 메탄올 (4.0 mL) 중에 용해시키고 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 직접 사용하였다.

[1581] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.19분; m/e = 714 (M+H)⁺.

[1582] 실시예 2035

[1583] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1584]

[1585] MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.25 mg, 0.031 mmol)의 용액에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (55 mg, 0.445 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (100 μ L, 0.573 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함;

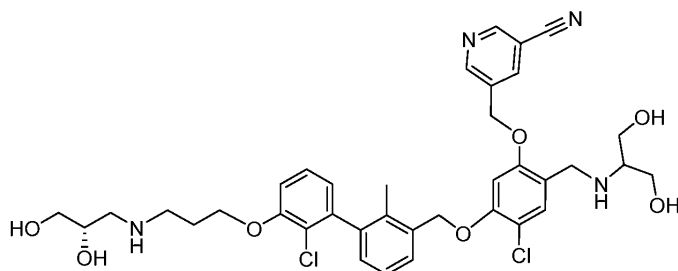
구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (16.1 mg, 71%)을 수득하였다.

[1586] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.45분; $m/e = 721$ (M+H)⁺.

[1587] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.64분; $m/e = 721$ (M+H)⁺.

[1588] 실시예 2036

[1589] (S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1590]

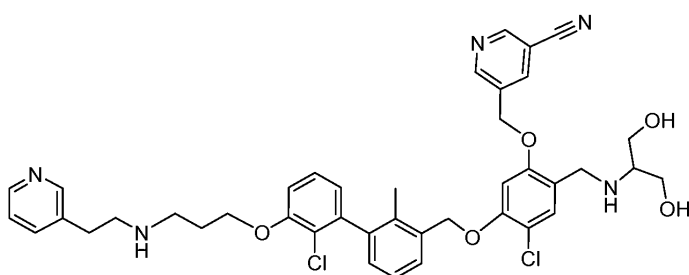
[1591] MeOH 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.25 mg, 0.031 mmol)의 용액에 (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (40 mg, 0.439 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (25 μ L, 0.143 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C 모래 조에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (8.9 mg, 39%)을 수득하였다.

[1592] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.38분; $m/e = 725$ (M+H)⁺.

[1593] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.58분; $m/e = 725$ (M+H)⁺.

[1594] 실시예 2037

[1595] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-((2-(피리딘-3-일)에틸)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1596]

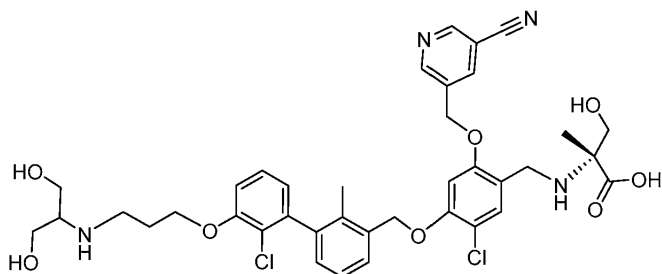
[1597] MeOH 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.25 mg, 0.031 mmol)의 용액에 3-(2-아미노에틸)피리딘 (55 μ L, 0.468 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (25 μ L, 0.143 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C 모래 조에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (16.6 mg, 68%)을 수득하였다.

[1598] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.52분; $m/e = 756 (M+H)^+$.

[1599] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.50분; $m/e = 756 (M+H)^+$.

[1600] 실시예 2038

[1601] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1602]

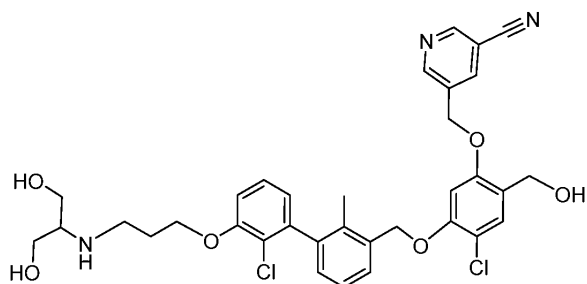
[1603] MeOH (1.1 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (11.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 2-아미노-1,3-프로판디올 (22 mg, 0.241 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (20 μ L, 0.115 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 TFA 염 (2.7 mg, 17%)으로서 수득하였다.

[1604] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.33분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[1605] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.57분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[1606] 실시예 2039

[1607] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1608]

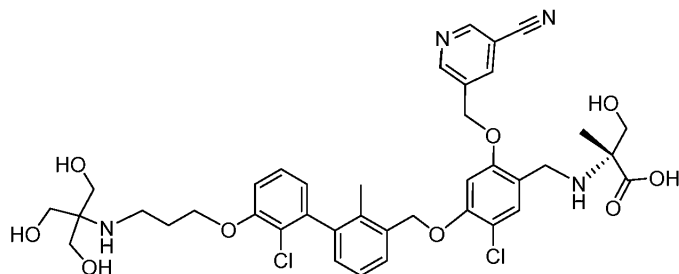
[1609] 실시예 2038로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 표제 화합물 (6.1 mg, 58%)을 수득하였다.

[1610] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.62분; $m/e = 652 (M+H)^+$.

[1611] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.60분; $m/e = 652 (M+H)^+$.

[1612] 실시예 2040

[1613] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1614]

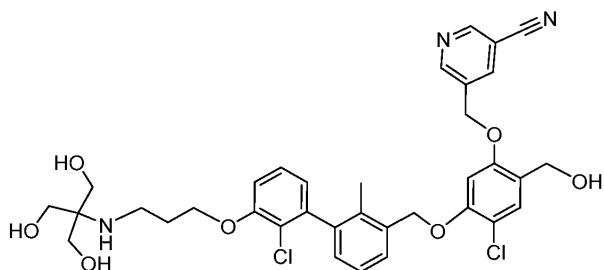
[1615] MeOH 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (11.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (24 μ L, 0.267 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (20 μ L, 0.115 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 36시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분 (1.7 mg, 13%).

[1616] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.62분; $m/e = 652 (M+H)^+$.

[1617] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.60분; $m/e = 652 (M+H)^+$.

[1618] 실시예 2041

[1619] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1620]

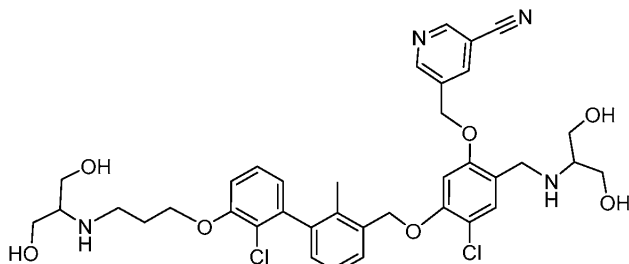
[1621] 실시예 2040으로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 표제 화합물 (8.6 mg, 77%)을 수득하였다.

[1622] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.60분; $m/e = 682 (M+H)^+$.

[1623] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.59분; $m/e = 682 (M+H)^+$.

[1624] 실시예 2042

[1625] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1626]

[1627]

MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.25 mg, 0.031 mmol)의 용액에 2-아미노-1,3-프로판디올 (40 mg, 0.439 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (25 μ L, 0.143 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (8.6 mg, 35%)을 수득하였다.

[1628]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.34분; m/e = 725 (M+H)⁺.

[1629]

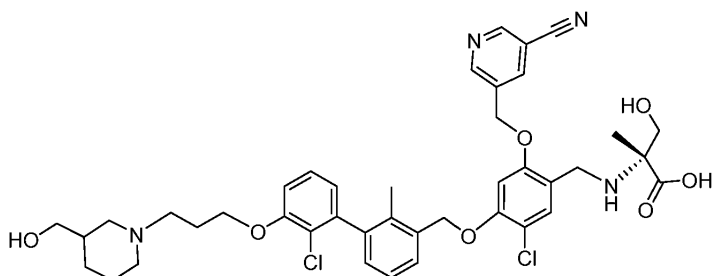
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.31분; m/e = 725 (M+H)⁺.

[1630]

실시예 2043

[1631]

(2R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1632]

[1633]

MeOH (1.1 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (11.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 3-피페리딘메탄올 (25 mg, 0.217 mmol)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (20 μ L, 0.115 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C 모래 조에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-80% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (9.4 mg, 70%)을 수득하였다.

[1634]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.41분; m/e = 777 (M+H)⁺.

[1635]

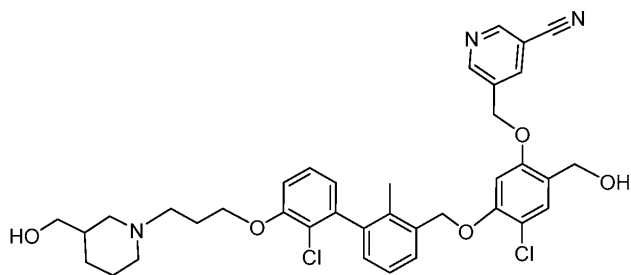
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.69분; m/e = 777 (M+H)⁺.

[1636]

실시예 2044

[1637]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1638]

[1639]

실시예 2043으로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-80% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 표제 화합물 (14.2 mg)을 수득하였다.

[1640]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.74분; $m/e = 676 (M+H)^+$.

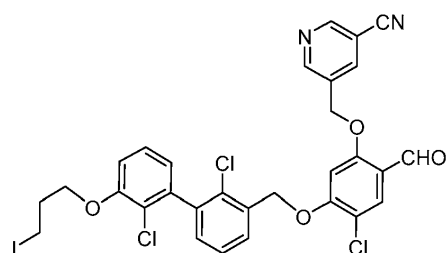
[1641]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 2.00분; $m/e = 676 (M+H)^+$.

[1642]

중간체:

5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1643]

[1644]

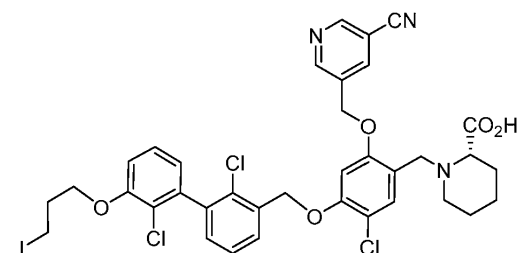
아세톤-d6 (2 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-클로로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (115 mg, 0.187 mmol)의 용액을 아이오딘화나트륨 (200 mg, 1.334 mmol)으로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반되도록 한 다음, 65°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 추가의 아이오딘화나트륨 (235 mg, 1.57 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 조에서 제거하고, 실온에서 80시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 65°C로 7시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 여과하고, N₂의 스트림 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹이고, 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (135 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1645]

LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.6분; $m/e = 707 (M+H)^+$.

[1646]

중간체: (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[1647]

[1648]

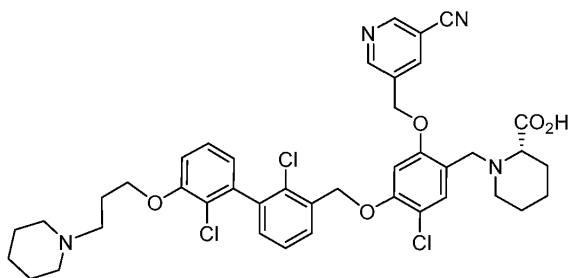
디클로로에탄 (2 mL) 및 에탄올 (1.4mL) 중 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (135 mg, 0.191 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카

르복실산 (50 mg, 0.387 mmol)의 혼합물을 빙초산 (20 μ l, 0.349 mmol), 4 A 활성화된 분자체로 처리하고, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 소듐 시아노보로히드라이드, THF 중 1 M (400 μ l, 0.400 mmol)로 (3시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 용매를 N₂의 완만한 스트림 하에 제거하고, 조 표제 화합물을 MeOH (4 mL) 중에 재용해시키고, 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 직접 사용하였다.

[1649] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.26분; m/e = 822 (M+H)⁺.

[1650] 실시예 2045

[1651] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[1652]

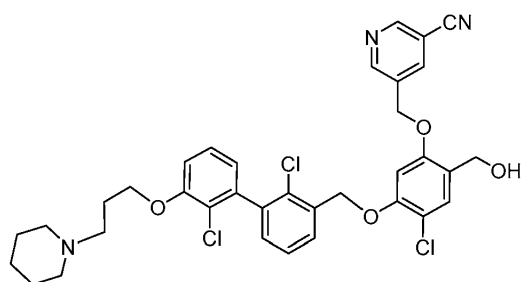
[1653] MeOH (1.0 mL) 중 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (37 mg, 0.045 mmol)의 용액에 피페리딘 (75 μ L, 0.759 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플리싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 75분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 28-78% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (8.4 mg, 22%)을 수득하였다.

[1654] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.49분; m/e = 777 (M+H)⁺.

[1655] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.62분; m/e = 777 (M+H)⁺.

[1656] 실시예 2046

[1657] 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1658]

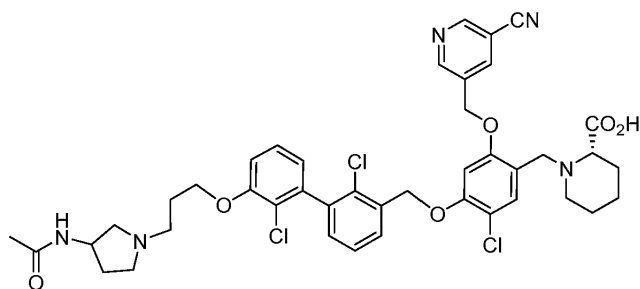
[1659] 실시예 2045로부터, 상기 생성물을 또한 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 28-78% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 분리하여 표제 화합물 (5.2 mg, 16%)을 수득하였다.

[1660] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.80분; m/e = 666 (M+H)⁺.

[1661] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.88분; m/e = 666 (M+H)⁺.

[1662] 실시예 2047

[1663] (2S)-1-(4-((3'-(3-(3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[1664]

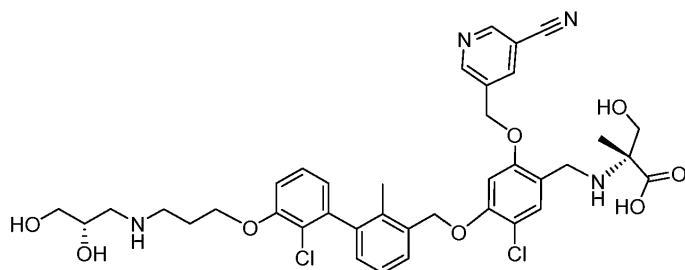
[1665] MeOH (1.0 mL) 중 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (37 mg, 0.045 mmol)의 용액에 N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드 (40 mg, 0.312 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (40 μ L, 0.229 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 3시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 22-62% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (10.9 mg, 28%)을 수득하였다.

[1666] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.43분; $m/e = 820 (M+H)^+$.

[1667] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.54분; $m/e = 820 (M+H)^+$.

[1668] 실시예 2048

[1669] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1670]

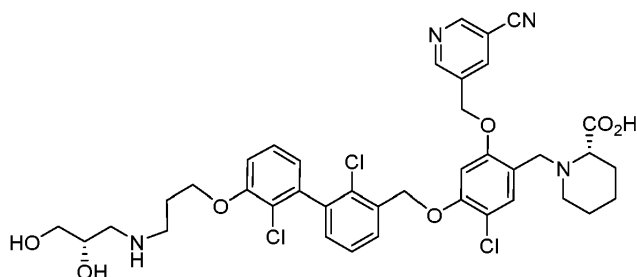
[1671] MeOH (1.1 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (29 mg, 0.039 mmol)의 용액에 (S)-3-아미노-1,2-프로판디올 (65 mg, 0.713 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (40 μ L, 0.229 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C 모래조에 8.75시간 동안 두었다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (7.4 mg, 23%)을 수득하였다.

[1672] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.47분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[1673] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.44분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[1674] 실시예 2049

[1675] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[1676]

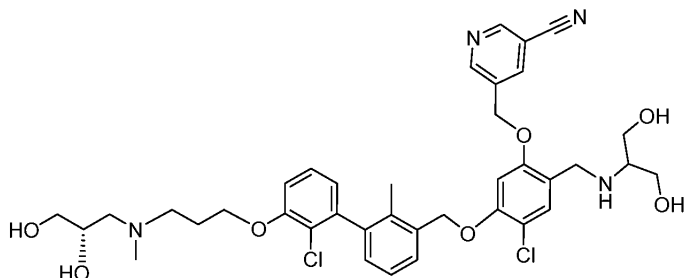
[1677] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (37 mg, 0.045 mmol), (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (35 mg, 0.384 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (40 μ l, 0.229 mmol)의 용액을 65℃에서 3.5시간 동안 가열한 다음, 45℃에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (5.6 mg, 15%)을 수득하였다.

[1678] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.91분; m/e = 783 (M+H)⁺.

[1679] LC/MS 조건 F: 체류 시간 2.12분; m/e = 783 (M+H)⁺.

[1680] 실시예 2050

[1681] (S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1682]

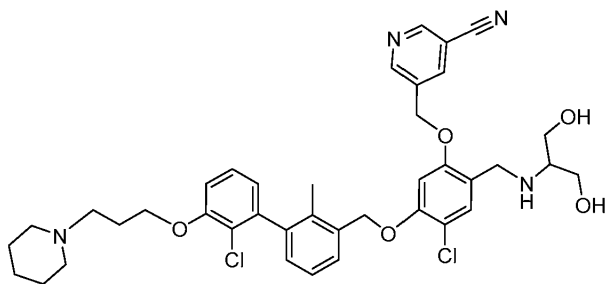
[1683] MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.3 mg, 0.031 mmol)의 용액에 (S)-3-(메틸아미노)프로판-1,2-디올 (45 mg, 0.428 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (25 μ L, 0.143 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 플러싱하고, 마개를 막고, 65℃에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물 (15.6 mg, 67%)을 수득하였다.

[1684] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.45분; m/e = 739 (M+H)⁺.

[1685] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.43분; m/e = 739 (M+H)⁺.

[1686] 실시예 2051

[1687] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1688]

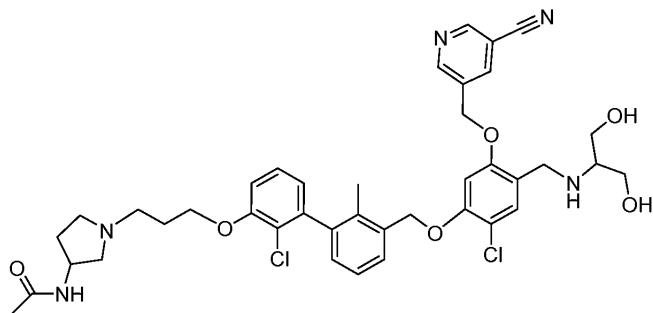
[1689] MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.3 mg, 0.031 mmol)의 용액에 피페리딘 (0.081 mL, 0.822 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 플러싱하고, 마개를 막고, 65℃에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (4.9 mg, 21%)을 수득하였다.

[1690] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.59분; $m/e = 719$ ($M+H$)⁺.

[1691] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.54분; $m/e = 719$ ($M+H$)⁺.

[1692] 실시예 2052

[1693] N-(1-(3-((2-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드



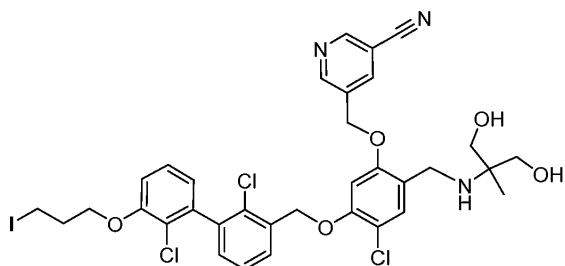
[1694]

[1695] MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.3 mg, 0.031 mmol)의 용액에 3-아세트아미도피롤리딘 (52 mg, 0.406 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (25 μ L, 0.143 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, $^{\circ}$ C에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (8.7 mg, 37%)을 수득하였다.

[1696] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.53분; $m/e = 762$ ($M+H$)⁺.

[1697] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.45분; $m/e = 762$ ($M+H$)⁺.

[1698] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1699]

[1700]

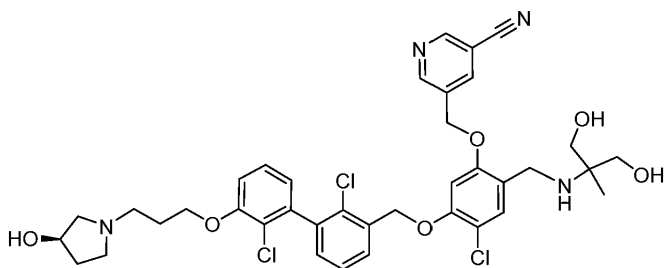
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (550 μL) 및 EtOH (385 μL)의 혼합물 중 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (50 mg, 0.071 mmol)의 용액에 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (24 mg, 0.228 mmol), 아세트산 (12 μL , 0.210 mmol) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (140 μL , 0.140 mmol)로 (4시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하고, 조 표제 화합물을 MeOH (4 mL) 중에 재용해시키고, 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 직접 사용하였다.

[1701]

LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.23분; $m/e = 796 (\text{M}+\text{H})^+$.

[1702]

실시예 2053 (R)-5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1703]

[1704]

메탄올 (1.0 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (28.2 mg, 0.035 mmol)의 용액에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (65 mg, 0.526 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (120 μL , 0.687 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 3시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (11.7 mg, 43%)을 수득하였다.

[1705]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.46분; $m/e = 755 (\text{M}+\text{H})^+$.

[1706]

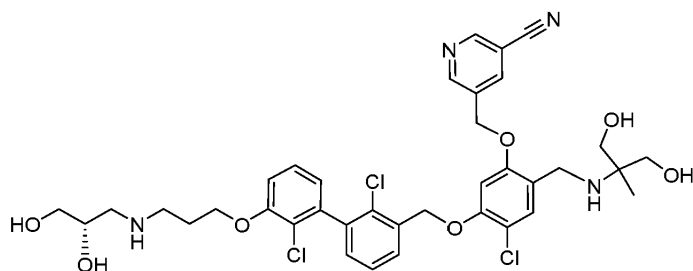
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.45분; $m/e = 755 (\text{M}+\text{H})^+$.

[1707]

실시예 2054

[1708]

(S)-5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1709]

[1710]

메탄올 (1.0 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (28.2 mg, 0.035 mmol)의 용액에 (S)-3-아미노-1,2-프로판디올 (45 mg, 0.494 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (30 μ L, 0.172 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C 오일 조에서 3시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (9.4 mg, 34%)을 수득하였다.

[1711]

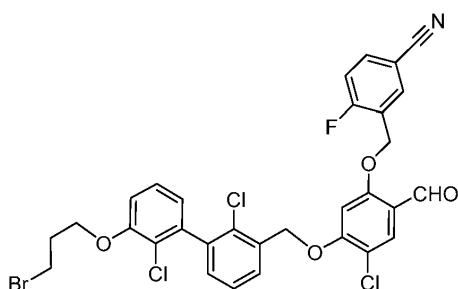
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.46분; $m/e = 755 (M+H)^+$.

[1712]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.45분; $m/e = 755 (M+H)^+$.

[1713]

중간체: 3-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)-4-플루오로벤조니트릴



[1714]

[1715]

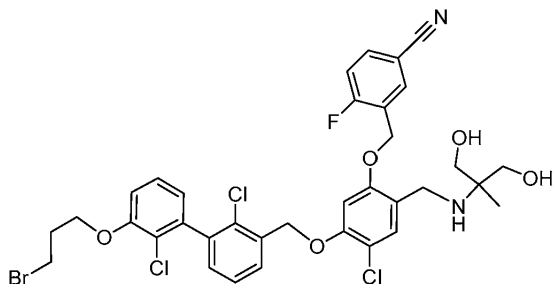
N_2 하에 건조 2-드랩 반응 바이알에 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (45 mg, 0.083 mmol), 탄산세슘 (54 mg, 0.166 mmol) 및 DMF (500 μ L)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 2분 동안 교반한 다음, 3-(브로모메틸)-4-플루오로벤조니트릴 (23 mg, 0.107 mmol)로 처리하였다. 반응물을 N_2 로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하고, 잔류물을 1,2-디클로로에탄으로 처리하였다. 불용성 고체를 여과하고, 표제 화합물을 함유하는 여과물을 후속 반응에서 정제 없이 "그 자 채로" 직접 사용하였다.

[1716]

LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.64분; $m/e = 676 (M+H)^+$.

[1717]

중간체: 3-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-4-플루오로벤조니트릴



[1718]

[1719]

1,2-디클로로에탄 (1.5 mL) 중 3-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)-4-플루오로벤조니트릴 (56 mg, 0.083 mmol)의 용액에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (26 mg, 0.247 mmol), 에탄올 (1.0 mL), 아세트산 (15 μ L, 0.262 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로히드라이드, THF 중 1.0M (216 μ L, 0.216 mmol)로 (2.75시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1720]

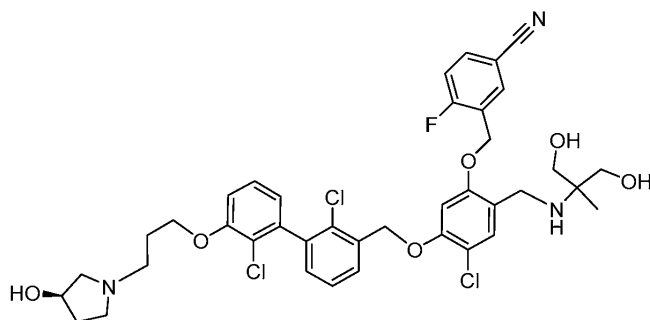
LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.26분; $m/e = 765 (M+H)^+$.

[1721]

실시예 2055

[1722]

(R)-3-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-4-플루오로벤조니트릴



[1723]

[1724]

MeOH 중 3-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-4-플루오로벤조니트릴의 용액에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (125 mg, 1.011 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (225 μ L, 1.288 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (41.4 mg, 64%)을 수득하였다.

[1725]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.57분; $m/e = 772 (M+H)^+$.

[1726]

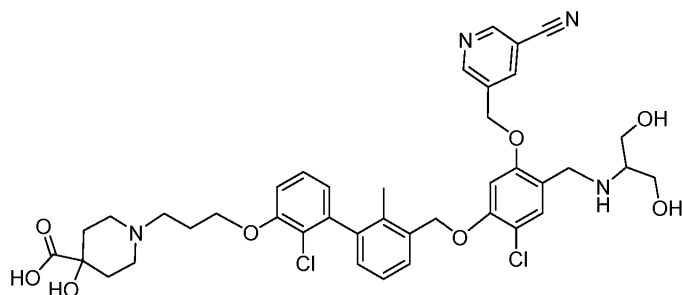
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.51분; $m/e = 772 (M+H)^+$.

[1727]

실시예 2056

[1728]

1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카복실산



[1729]

[1730]

MeOH (1.2 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.3 mg, 0.031 mmol)의 용액에 4-히드록시피페리딘-4-카르복실산 히드로클로라이드 (70 mg, 0.385 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (100 μ L, 0.573 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 3시간 동안 가열하였다. 추가량의 N,N-디이소프로필에틸아민 (35 μ L, 0.197 mmol), HPLC 등급 물 (150 μ L) 및 DMF (500 μ L)를 첨가하고, 반응물을 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 TFA 염 (3.4 mg, 14%)으로서 수득하였다.

[1731]

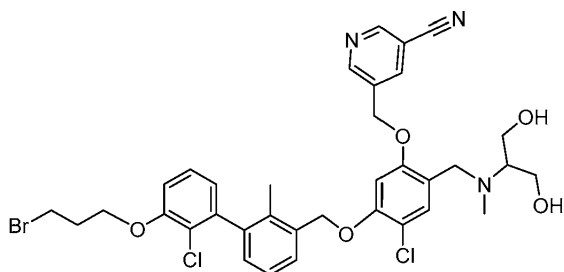
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.43분; $m/e = 779 (M+H)^+$.

[1732]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.40분; $m/e = 779 (M+H)^+$.

[1733]

중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1734]

[1735]

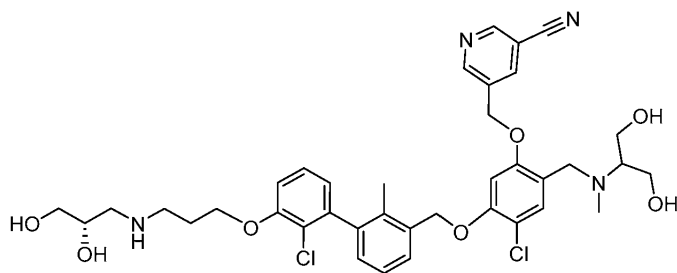
MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.3 mg, 0.031 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (22 μ L, 0.126 mmol)에 이어서 아이오도메탄 (4 μ L, 0.064 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 플라싱하고, 마개를 막고, 45°C에서 75분 동안 가열하였다. 추가량의 N,N-디이소프로필에틸아민 (11 μ L, 0.063 mmol) 및 아이오도메탄 (12 μ L, 0.192 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 1시간 동안 가열한 다음 실온에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하고, 조 표제 화합물을 후속 반응에서 추가 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1736]

LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.21분; $m/e = 728 (M+H)^+$.

[1737]

실시예 2057 (S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1738]

[1739]

MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.7 mg, 0.031 mmol)의 용액에 (S)-3-아미노-1,2-프로판디올 (35 mg, 0.384 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (30 μ L, 0.172 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 3시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (10.6 mg, 46%)을 수득하였다.

[1740]

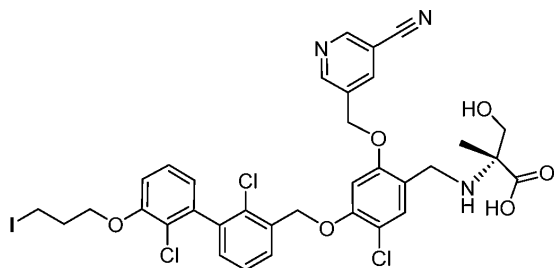
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.43분; $m/e = 739 (M+H)^+$.

[1741]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.37분; $m/e = 739 (M+H)^+$.

[1742]

중간체: (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1743]

[1744]

$ClCH_2CH_2Cl$ (2.7 mL) 및 에탄올 (5.4 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (182.2 mg, 0.257 mmol)의 용액에 2-메틸-D-세린 (92 mg, 0.772 mmol), 아세트산 (30 μ L, 0.524 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 잘 플라싱하고, 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로히드라이드, THF 중 1.0M (515 μ L, 0.515 mmol)로 (6.5시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 과정 동안, DMF (1.6 mL)를 반응물에 첨가하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 추가의 소듐 시아노보로히드라이드, THF 중 1.0 M (260 μ L, 0.260 mmol)로 (7시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거한 다음, 조 표제 화합물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1745]

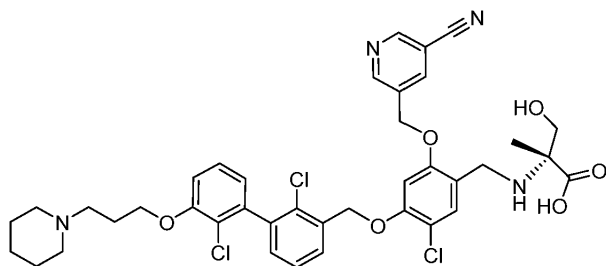
LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.23분; $m/e = 810 (M+H)^+$.

[1746]

실시예 2058

[1747]

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1748]

[1749]

MeOH (500 μ L) 중 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (26.1 mg, 0.032 mmol)의 용액에 피페리딘 (73.3 μ L, 0.740 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 45분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (5.6 mg, 22%)을 수득하였다.

[1750]

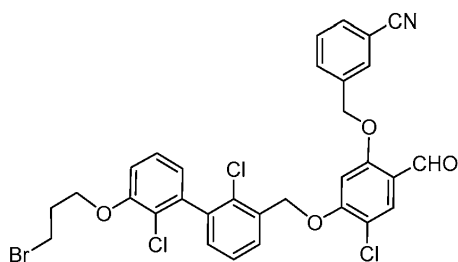
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.52분; $m/e = 767 (M+H)^+$.

[1751]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.51분; $m/e = 767 (M+H)^+$.

[1752]

중간체: 3-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)벤조니트릴



[1753]

[1754]

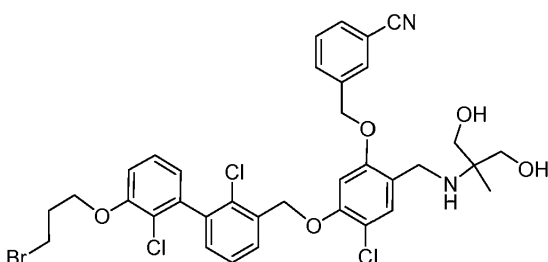
N_2 하에 건조 2-드랩 반응 바이알에 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (45 mg, 0.083 mmol), 탄산세슘 (54 mg, 0.166 mmol) 및 DMF (500 μ L)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 실온에서 2분 동안 교반하였다. 고체 3-시아노벤질 브로마이드 (21 mg, 0.107 mmol)를 단일 부분으로 첨가하고, 반응물을 다시 N_2 로 플라싱하고, 마개를 막고, 실온에서 90분 동안 교반되도록 하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하고, 조 생성물을 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중에 용해시키고, 45 μ 프릿을 통해 여과하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1755]

LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.65분; $m/e = 658 (M+H)^+$.

[1756]

중간체: 3-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴



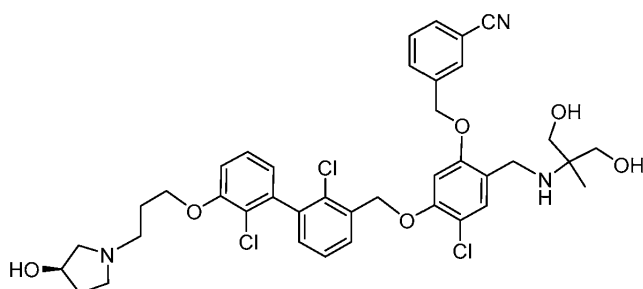
[1757]

[1758] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 및 에탄올 (1.0 mL) 중 3-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)벤조니트릴 (54.5 mg, 0.083 mmol)의 혼합물에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (26 mg, 0.247 mmol), 아세트산 (15 μL , 0.262 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간헐하게 플라싱하고, 마개를 막고, 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (216 μL , 0.216 mmol)로 (3시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1759] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.26분; $m/e = 747$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1760] 실시예 2059

[1761] (R)-3-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴



[1762]

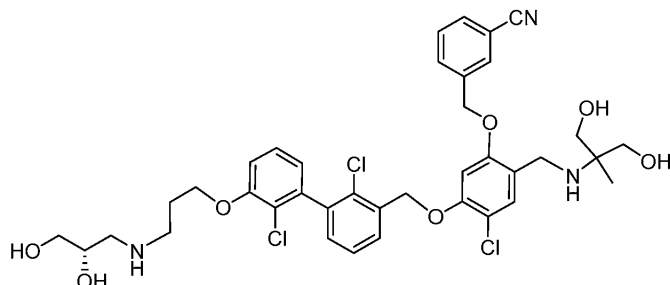
[1763] MeOH (1.1 mL) 중 3-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴 (30.95 mg, 0.041 mmol)의 현탁액에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (65 mg, 0.526 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (120 μL , 0.687 mmol) 및 DMF (100 μL)를 첨가하였다. 반응물을 마개를 막고, 65°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (6.6 mg, 21%)을 수득하였다.

[1764] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.58분; $m/e = 754$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1765] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.52분; $m/e = 754$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1766] 실시예 2060

[1767] (S)-3-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴



[1768]

[1769] MeOH (1.1 mL) 중 3-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴 (61.9 mg, 0.083 mmol)의 미세 현탁액에 (S)-3-아미노-1,2-프로판디올 (95 mg, 1.043 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (60 μL , 0.344 mmol), 및 DMF (100 μL)를 첨가하였다. 반응물을 마개를 막고, 65°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용

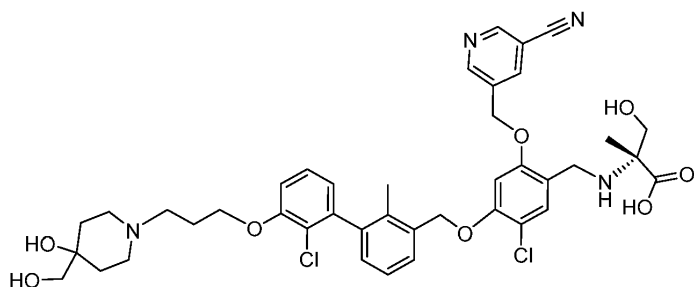
LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (6.1 mg, 10%)을 수득하였다.

[1770] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.50분; $m/e = 758 (M+H)^+$.

[1771] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.48분; $m/e = 758 (M+H)^+$.

[1772] 실시예 2061

[1773] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-(4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1774]

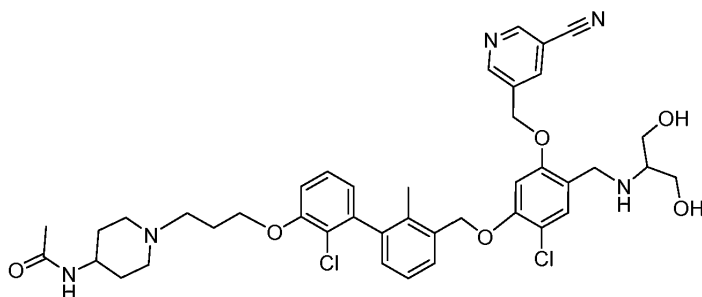
[1775] MeOH (1.1 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (29 mg, 0.039 mmol)의 용액에 4-히드록시-4-히드록시메틸피페리딘 히드록로라이드 (82 mg, 0.489 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (110 μ L, 0.630 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (7.6 mg, 24%)을 수득하였다.

[1776] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.47분; $m/e = 793 (M+H)^+$.

[1777] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.40분; $m/e = 793 (M+H)^+$.

[1778] 실시예 2062

[1779] N-(1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)아세트아미드



[1780]

[1781] MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.3 mg, 0.031 mmol)의 용액에 4-아세트아미도피페리딘 (55 mg, 0.387 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (30 μ L, 0.172 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 7.5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용

LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (22.8 mg, 94%)을 수득하였다.

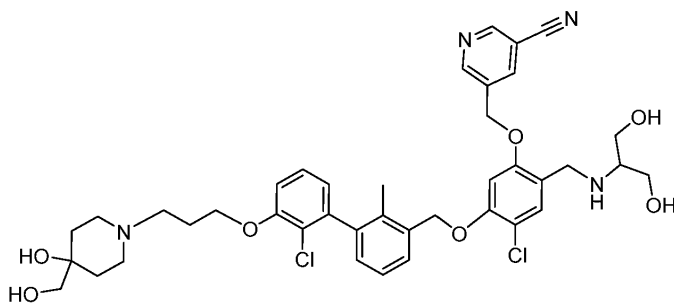
[1782] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.69분; $m/e = 776 (M+H)^+$.

[1783] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.38분; $m/e = 776 (M+H)^+$.

[1784] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (dd, $J=7.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 4H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.74 (dd, $J=11.7, 4.8$ Hz, 3H), 3.65 (dd, $J=11.7, 6.3$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.15 (br d, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.43 (br t, $J=11.3$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.61 (br d, $J=11.1$ Hz, 2H).

[1785] 실시예 2063

[1786] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1787]

[1788] MeOH (1.1 mL) 중 5-(((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.3 mg, 0.031 mmol)의 용액에 4-히드록시-4-히드록시메틸피페리딘 히드로클로라이드 (65 mg, 0.388 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (85 μ L, 0.487 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 7.5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 TFA 염 (34.2 mg, 99%)으로서 수득하였다.

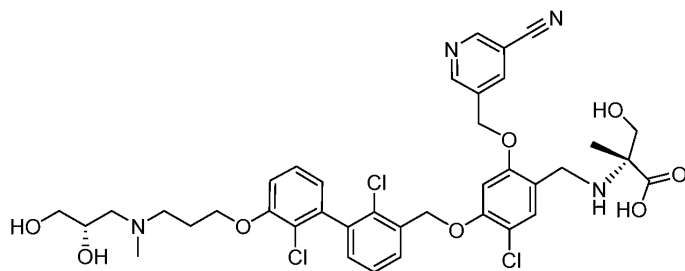
[1789] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.61분; $m/e = 765 (M+H)^+$.

[1790] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.38분; $m/e = 765 (M+H)^+$.

[1791] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.98 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.43 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.91 (dd, $J=7.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.73 (dd, $J=11.9, 6.4$ Hz, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.35 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.81 (br d, $J=14.5$ Hz, 2H).

[1792] 실시예 2064

[1793] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1794]

[1795]

MeOH (1.4 mL) 중 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (25.9 mg, 0.032 mmol)의 용액에 (S)-3-(메틸아미노)프로판-1,2-디올 (35 mg, 0.333 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (35 μ L, 0.200 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 65분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (4.2 mg, 16%)을 수득하였다.

[1796]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.52분; $m/e = 787 (M+H)^+$.

[1797]

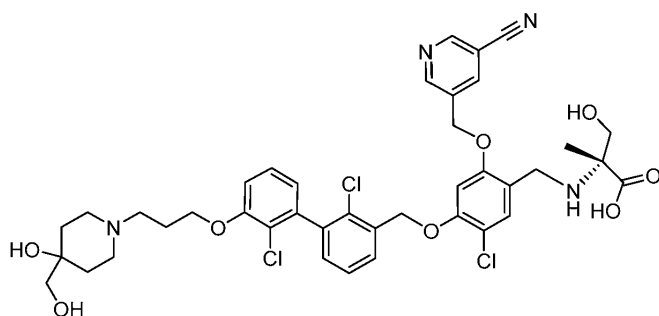
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.41분; $m/e = 787 (M+H)^+$.

[1798]

실시예 2065

[1799]

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1800]

[1801]

MeOH (1.4 mL) 중 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (26.1 mg, 0.032 mmol)의 용액에 4-히드록시-4-히드록시메틸피페리딘 히드로클로라이드 (55 mg, 0.328 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (80 μ L, 0.458 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 65분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (5 mg, 19%)을 수득하였다.

[1802]

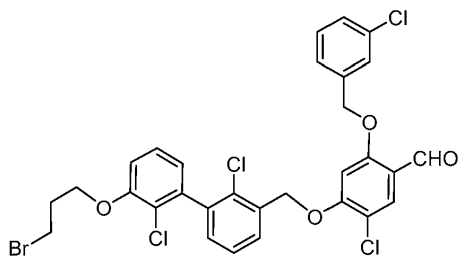
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.50분; $m/e = 813 (M+H)^+$.

[1803]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.42분; $m/e = 813 (M+H)^+$.

[1804]

중간체: 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((3-클로로벤질)옥시)벤즈알데히드



[1805]

[1806]

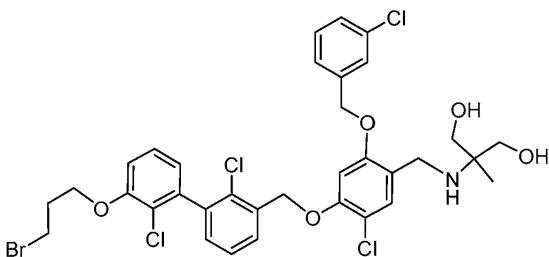
4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (29.6 mg, 0.054 mmol)가 들은 건조 2 mL 설파이드 바이알에 탄산세슘 (36 mg, 0.110 mmol) 및 3-클로로벤질 브로마이드 (9.58 μ L, 0.073 mmol)를 첨가한 다음, 즉시 DMF (500 μ L)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 Ar로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 90분 동안 교반하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 1,2-디클로로에탄 (2.5 mL) 중에 용해시키고, 45 μ 프릿을 통해 여과하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 추가 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1807]

LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.76분; $m/e = 667 (M+H)^+$.

[1808]

중간체: 2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((3-클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



[1809]

[1810]

1,2-디클로로에탄 (980 μ L) 및 EtOH (650 μ L)의 혼합물 중 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((3-클로로벤질)옥시)벤즈알데히드 (36.1 mg, 0.054 mmol)의 용액에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (17 mg, 0.162 mmol), 아세트산 (10 μ L, 0.175 mmol) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 3.5시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (140 μ L, 0.140 mmol)로 (수시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 밤새 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 추가 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1811]

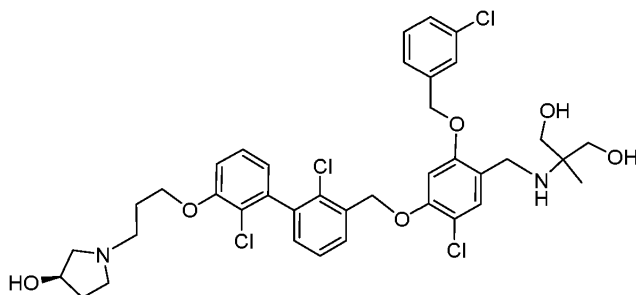
LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.33분; $m/e = 756 (M+H)^+$.

[1812]

실시예 2066

[1813]

(R)-2-((5-클로로-2-((3-클로로벤질)옥시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



[1814]

[1815]

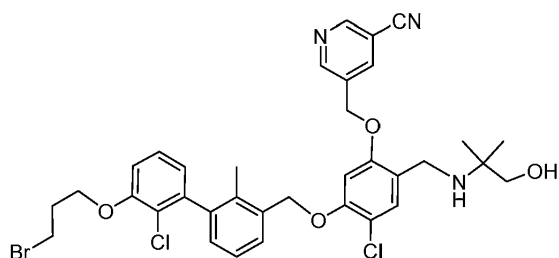
조 2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((3-클로로벤질)옥

시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올 (41.0 mg, 0.054 mmol)이 들은 바이알에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (80 mg, 0.647 mmol), MeOH (1.1 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (150 μ L, 0.859 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 4시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 79%)을 수득하였다.

[1816] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.91분; m/e = 763 (M+H)⁺.

[1817] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.63분; m/e = 763 (M+H)⁺.

[1818] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



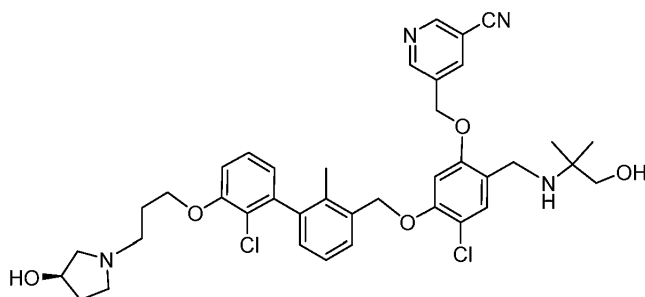
[1819]

[1820] 1,2-디클로로에탄 (0.8 mL) 및 EtOH (0.5 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (27 mg, 0.042 mmol)의 용액에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 (12.5 μ L, 0.130 mmol), 아세트산 (7 μ L, 0.122 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (90 μ L, 0.090 mmol)로 (2시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 50분 동안 교반하고, 용매를 N₂의 완만한 스트림 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1821] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.23분; m/e = 712 (M+H)⁺.

[1822] 실시예 2067

[1823] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1824]

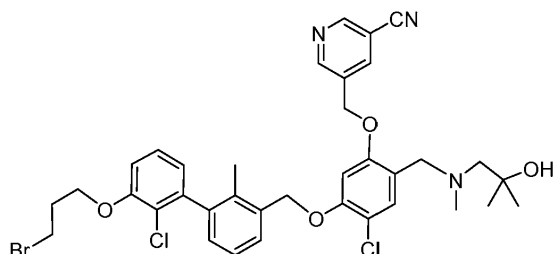
[1825] 조 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (30.0 mg, 0.042 mmol)이 들은 바이알에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (65 mg, 0.526 mmol), MeOH 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (125 μ L, 0.716 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 4시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함;

구배: 30분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 53%)을 수득하였다.

[1826] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.67분; $m/e = 719 (M+H)^+$.

[1827] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.48분; $m/e = 719 (M+H)^+$.

[1828] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



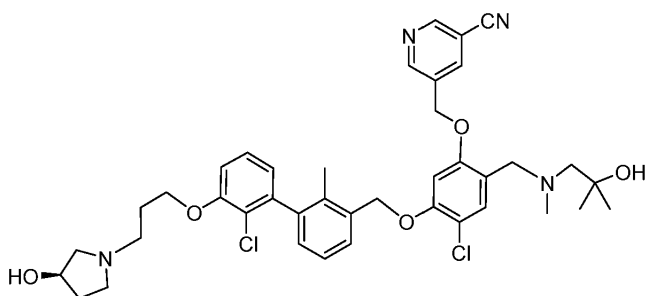
[1829]

[1830] 1,2-디클로로에탄 (0.8 mL) 및 EtOH (0.5 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (27 mg, 0.042 mmol)의 용액에 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-올 (13 mg, 0.126 mmol), 아세트산 (7 μ L, 0.122 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (90 μ L, 0.090 mmol)로 (3.5시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 50분 동안 교반하고, 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1831] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.26분; $m/e = 726 (M+H)^+$.

[1832] 실시예 2068

[1833] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1834]

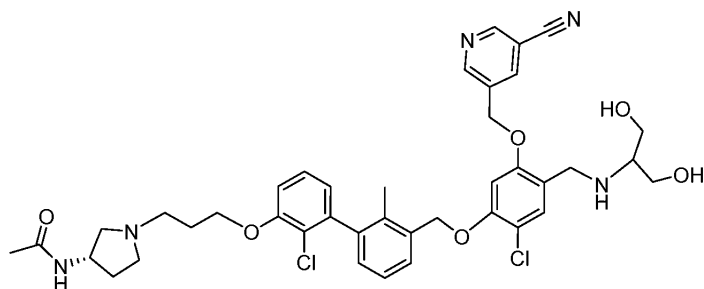
[1835] 조 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (30.6 mg, 0.042 mmol)이 들은 바이알에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (65 mg, 0.526 mmol), MeOH (1.1 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (120 μ L, 0.687 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (8.2 mg, 26%)을 수득하였다.

[1836] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.76분; $m/e = 733 (M+H)^+$.

[1837] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.39분; $m/e = 733 (M+H)^+$.

[1838] 실시예 2069

[1839] (S)-N-(1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드



[1840]

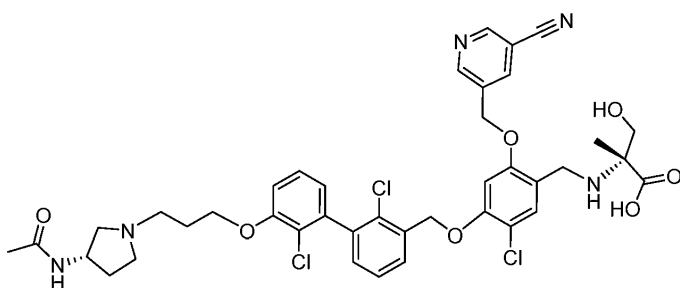
[1841] MeOH (1.1 mL) 중 MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.25 mg, 0.031 mmol)의 용액에 (S)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드, 1.0 HCl (55 mg, 0.334 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (90 μ L, 0.515 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 4.5시간 동안 가열한 다음, 45°C에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 추가로 65°C에서 수시간 더 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (14.8 mg, 60%)을 수득하였다.

[1842] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.42분; $m/e = 762 (M+H)^+$.

[1843] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.29분; $m/e = 762 (M+H)^+$.

[1844] 실시예 2070

[1845] (R)-2-((4-((3'-(3-((S)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1846]

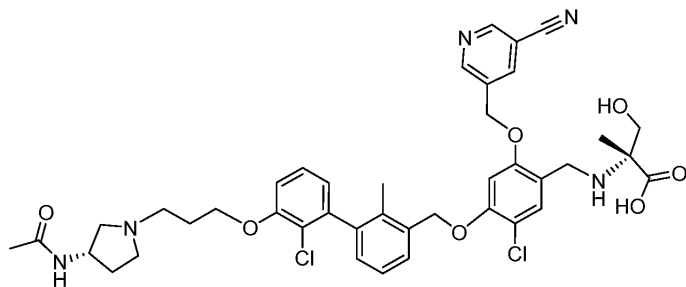
[1847] MeOH (1.1 mL) 중 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (25.9 mg, 0.032 mmol)의 용액에 (S)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드, 1.0 HCl (60 mg, 0.364 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (100 μ L, 0.573 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 4.5시간 동안 가열한 다음, 45°C에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (4.0 mg, 15%)을 수득하였다.

[1848] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.66분; $m/e = 790 (M+H)^+$.

[1849] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.44분; $m/e = 790 (M+H)^+$.

[1850] 실시예 2071

[1851] (R)-2-((4-((3'-(3-((S)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



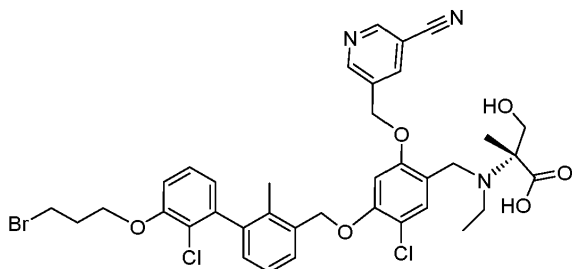
[1852]

[1853] MeOH (1.1 mL) 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (29 mg, 0.039 mmol)의 용액에 (S)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드, 1.0 HCl (70 mg, 0.425 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (100 μ L, 0.573 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 4.5시간 동안 가열한 다음, 45°C에서 18시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 18-58% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (3.8 mg, 11%)을 수득하였다.

[1854] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.66분; $m/e = 810 (M+H)^+$.

[1855] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.44분; $m/e = 810 (M+H)^+$.

[1856] 중간체: (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)(에틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



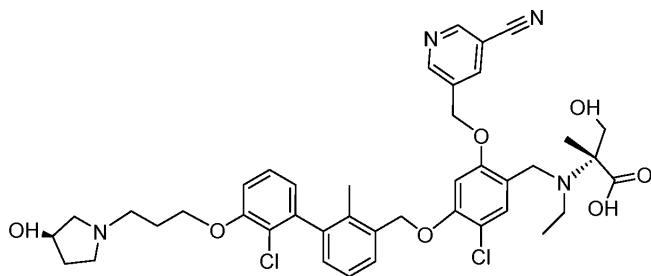
[1857]

[1858] (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (29 mg, 0.039 mmol)이 들은 바이알에 1,2-디클로로에탄올 (1.5 mL), EtOH (1.0 mL), 아세트알데히드 (22 μ L, 0.392 mmol) 및 아세트산 (7 μ L, 0.122 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (78 μ L, 0.078 mmol)로 (40분에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1859] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.25분; $m/e = 770(M+H)^+$.

[1860] 실시예 2072

[1861] (R)-2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)(에틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[1862]

[1863]

MeOH 중 (R)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)(에틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (30.1 mg, 0.039 mmol)의 용액에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (60 mg, 0.486 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (110 μ L, 0.630 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 6시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (7.2 mg, 23%)을 수득하였다.

[1864]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.43분; $m/e = 777 (M+H)^+$.

[1865]

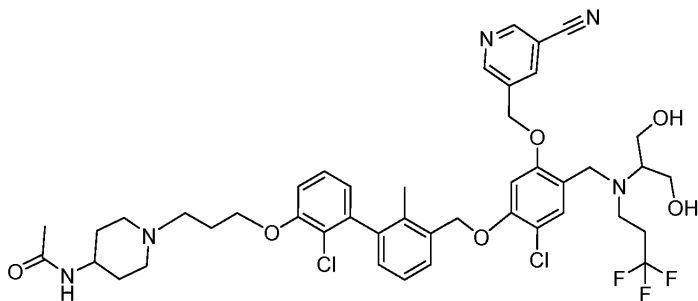
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.51분; $m/e = 777 (M+H)^+$.

[1866]

실시예 2073

[1867]

N-(1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)아세트아미드



[1868]

[1869]

1,2-디클로로에탄 (500 μ L) 및 EtOH (335 μ L) 중 N-(1-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)아세트아미드 (7.9 mg, 10.17 μ mol)의 용액에 3,3,3-트리플루오로프로판알 (9 μ L, 0.104 mmol), 아세트산 (2 μ L, 0.035 mmol) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (21 μ L, 0.021 mmol)로 (30분에 걸쳐) 적가 처리하였다. 첨가 완료 후, 반응물을 실온에서 75분 동안 교반한 다음 (이 시간 동안 추가의 3,3,3-트리플루오로프로판알 (5 mg, 0.04 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (여러 방울)을 첨가함), 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.2 mg, 13%)을 수득하였다.

[1870]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.91분; $m/e = 872 (M+H)^+$.

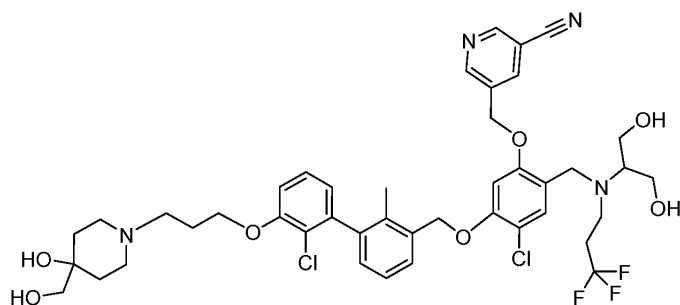
[1871]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.55분; $m/e = 872 (M+H)^+$.

[1872] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.93 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 2H), 8.34 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (dd, $J=7.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.29 - 5.23 (m, 4H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.93 (br d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.88 (br t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.68 (s, 4H), 2.33 - 2.18 (m, 4H), 2.15 - 2.07 (m, 6H), 1.91 (br s, 1H), 1.57 (br d, $J=10.1$ Hz, 2H).

[1873] 실시예 2074

[1874] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1875]

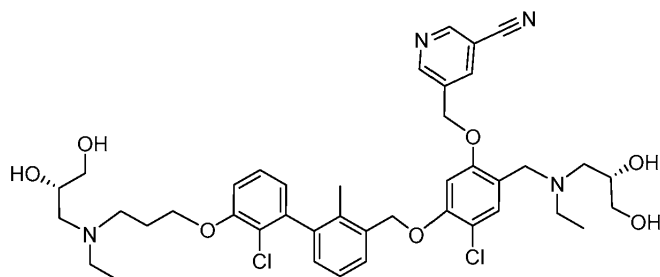
[1876] 1,2-디클로로에탄 (500 μL) 및 EtOH (330 μL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴, 3 TFA (8.0 mg, 7.22 μmol)의 용액에 3,3,3-트리플루오로프로판알 (12 mg, 0.107 mmol), 아세트산 (10 μL) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, THF 중 소듐시아노보로하이드라이드, 1.0M (20 μL)로 30분에 걸쳐 (30분에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.7 mg, 27%)을 수득하였다.

[1877] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.76분; $m/e = 861$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1878] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.48분; $m/e = 861$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1879] 실시예 2075

[1880] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(에틸)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1881]

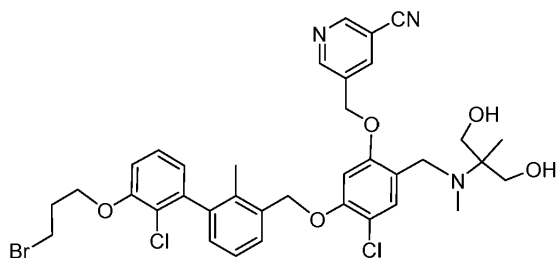
[1882] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (15 mg, 0.021 mmol)이 들은 바이알에 1,2-디클로로에탄 (600 μL), EtOH (400 μL), 아세트알데히드 (12 μL , 0.214 mmol), 아세트산 (4 μL , 0.070 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 소듐 시아

노보로히드라이드 (41 μ L, 0.041 mmol)로 (1시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아 세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트 산 포함; 구배: 21분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표 제 화합물 (2 mg, 10%)을 수득하였다.

[1883] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.55분; $m/e = 781 (M+H)^+$.

[1884] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.38분; $m/e = 781 (M+H)^+$.

[1885] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디 히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



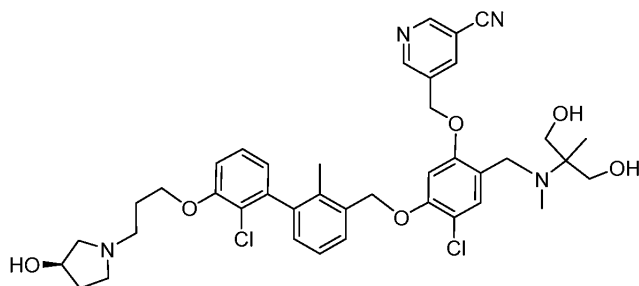
[1886]

[1887] MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.028 g, 0.039 mmol)의 용액 에 N,N-디이소프로필에틸아민 (45 μ L, 0.258 mmol)에 이어서 아이오도메탄 (15 μ L, 0.240 mmol)을 첨가하였 다. 반응물을 단단히 마개를 막고, 65°C에서 2시간 50분 동안 가열하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1888] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.18분; $m/e = 742(M+H)^+$.

[1889] 실시예 2076

[1890] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡 시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



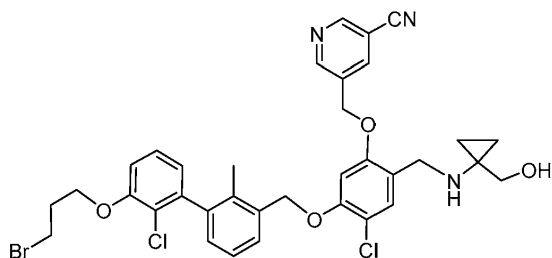
[1891]

[1892] MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (29.0 mg, 0.039 mmol)의 용액에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드록로라이드 (50 mg, 0.405 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (100 μ L, 0.573 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 3시간 동안 가열하고, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (14.7 mg, 46%)을 수득하였다.

[1893] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.56분; $m/e = 749 (M+H)^+$.

[1894] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.47분; $m/e = 749 (M+H)^+$.

[1895] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



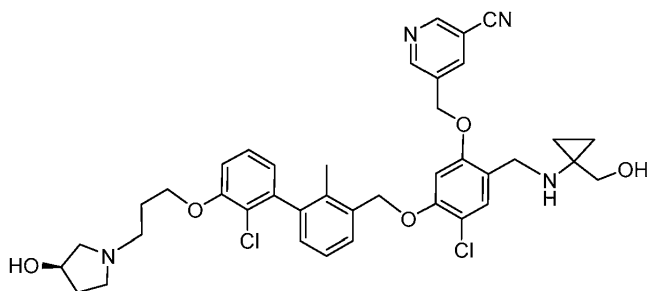
[1896]

[1897] 1,2-디클로로에탄 (0.8 mL) 및 EtOH (0.5 mL)의 혼합물 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (20 mg, 0.031 mmol)의 용액에 (1-아미노시클로프로필)메탄올, HCl (12 mg, 0.097 mmol), 아세트산 (3 μ L, 0.052 mmol), 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 90분 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (65 μ L, 0.065 mmol)로 (1시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 소듐 시아노보로하이드라이드 (15 μ L)를 적가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μ L)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1898] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.18분; $m/e = 710(M+H)^+$.

[1899] 실시예 2077

[1900] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1901]

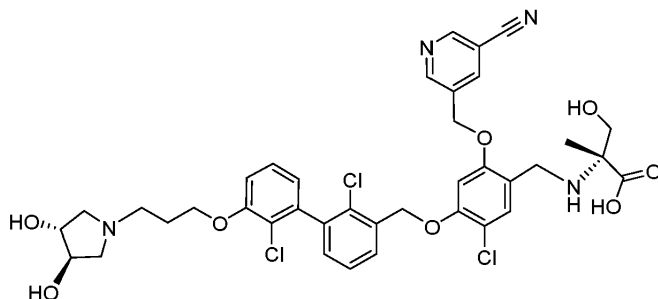
[1902] MeOH (1.1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.06 mg, 0.031 mmol)의 용액에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (40 mg, 0.324 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (80 μ L, 0.458 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 단단히 마개를 막고, 65°C에서 3시간 동안 두었다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 25분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.9 mg, 7%)을 수득하였다.

[1903] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.76분; $m/e = 717 (M+H)^+$.

[1904] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.48분; $m/e = 717 (M+H)^+$.

[1905] 실시예 2078

[1906] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



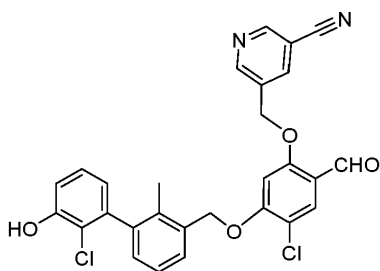
[1907]

[1908] N_2 하의 반응 바이알에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올, 1.0 TFA (80 mg, 0.368 mmol) 및 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (26.1 mg, 0.032 mmol) 및 MeOH (1.3 mL)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 플러싱하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (200 μ L, 1.145 mmol)으로 처리하고, N_2 로 다시 플러싱하고, 70°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (4.6 mg, 18%)을 수득하였다.

[1909] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.38분; $m/e = 785 (M+H)^+$.

[1910] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.41분; $m/e = 785 (M+H)^+$.

[1911] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-히드록시-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노이트릴



[1912]

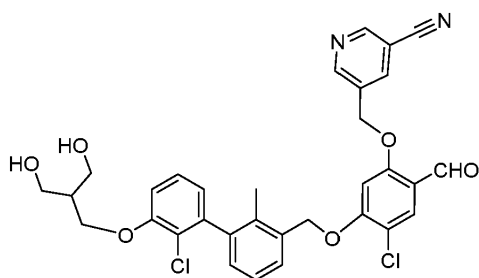
[1913] N_2 하의 건조 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노이트릴 (400 mg, 0.771 mmol), 3-브로모-2-클로로페놀 (170 mg, 0.819 mmol) 및 THF (20 mL)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱한 다음, 물 중 삼염기성 인산칼륨, 0.5 M (3.85 mL, 1.925 mmol)로 처리하였다. 반응물을 다시 아르곤으로 플러싱하고, 제2 세대 X-Phos 전촉매 (39 mg, 0.050 mmol)로 처리하고, 다시 아르곤으로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (25 mL), 1.0M HCl (5.2 mL) 및 EtOAc (200 mL)로 희석하였다. 수층의 pH를 포화 $NaHCO_3$ 을 첨가하여 pH ~7로 조정하였다. 유기 층을 물 (3 x 25 mL), 염수 (1 x 25 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발 건조시켰다. 조 물질을 CH_2Cl_2 (10 mL) 중에 용해시키고, 80g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 칼럼을 18 칼럼 부피에 걸쳐 100% CH_2Cl_2 에서 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 , 1 칼럼 부피 동안 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 에서 유지, 이어서 5 칼럼 부피에 걸쳐 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 에서 100% EtOAc의 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 증발 건조시켜 표

제 화합물 (123 mg, 31%)을 수득하였다.

[1914] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.29분; $m/e = 519(M+H)^+$.

[1915] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 2H), 9.04 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 8.56 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.20 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=7.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.46 - 5.39 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)

[1916] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



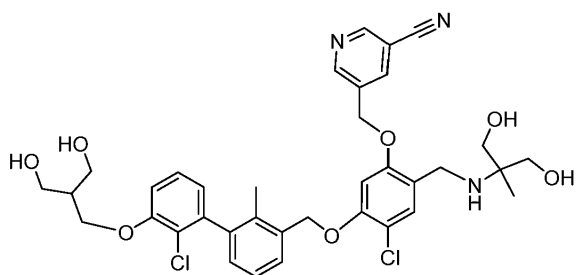
[1917]

[1918] THF (1.0 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (30 mg, 0.058 mmol), 2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 (20 mg, 0.188 mmol) 및 트리페닐포스핀 (31 mg, 0.118 mmol)의 현탁액에 DIAD (17 μ L, 0.087 mmol)를 1-2분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 Ar로 플러싱하고, 실온에서 90분 동안 교반하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하고, 잔류물을 1,2-디클로로에탄 중에 재용해시켰다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 다시 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1919] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.22분; $m/e = 607(M+H)^+$.

[1920] 실시예 2079

[1921] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



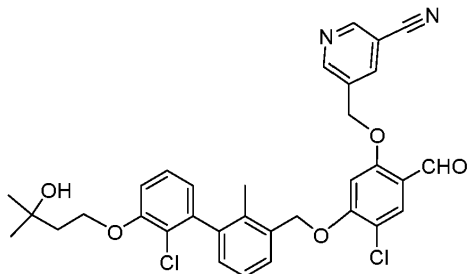
[1922]

[1923] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (35.1 mg, 0.058 mmol)이 들은 바이알에 1,2-디클로로에탄 (1.2 mL), EtOH (800 μ L), 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (20 mg, 0.190 mmol), 아세트산 (10 μ L, 0.175 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 잘 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 75분 동안 교반되도록 한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (145 μ L, 0.145 mmol)로 천천히 (1시간 45분에 걸쳐) 처리하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 25분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (14.8 mg, 35%)을 수득하였다.

[1924] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.54분; $m/e = 696 (M+H)^+$.

[1925] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.55분; $m/e = 696 (M+H)^+$.

[1926] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



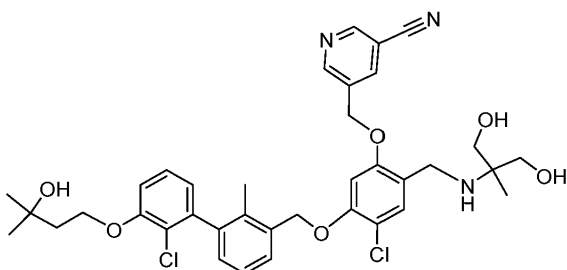
[1927]

[1928] N_2 하의 건조 반응 바이알에 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (30 mg, 0.058 mmol), 4-브로모-2-메틸부탄-2-올 (30 mg, 0.180 mmol) 및 무수 DMF (1.1 mL)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 용액을 탄산세슘 (95 mg, 0.292 mmol)으로 처리하고, N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하였다. 잔류물을 1,2-디클로로에탄에 녹이고, 45 μ 프릿을 통해 여과하고, 용매를 다시 N_2 의 완만한 스트림 하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1929] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.41분; $m/e = 605(M+H)^+$.

[1930] 실시예 2080

[1931] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1932]

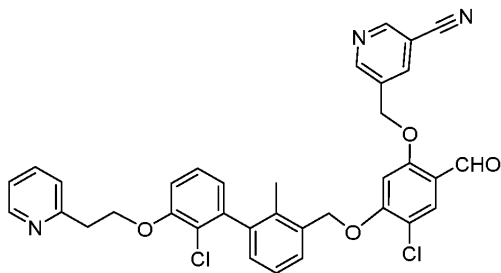
[1933] 1,2-디클로로에탄 (1.5 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (35.1 mg, 0.058 mmol)의 용액에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (20 mg, 0.190 mmol), 에탄올 (1.0 mL), 아세트산 (10 μ L, 0.175 mmol) 및 4A 체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 플러싱하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (150 μ L, 0.150 mmol)로 (1시간에 걸쳐) 적가 처리하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (31.4 mg, 59%)을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1934] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.93분; $m/e = 694 (M+H)^+$.

[1935] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.83분; $m/e = 694 (M+H)^+$.

[1936] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(2-(피리딘-2-일)에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르

밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1937]

[1938]

아세톤 (1.0 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2-((피리딘-2-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (30 mg, 0.058 mmol), 탄산세슘 (42 mg, 0.129 mmol)의 현탁액에 2-(2-브로모에틸)피리딘, 1.0 히드로브로마이드 (17 mg, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플러싱하고, 실온에서 18시간 동안 교반되게 하였다. 추가의 2-(2-브로모에틸)피리딘 (50 mg, 0.187 mmol) 및 Cs₂CO₃ (155 mg, 0.475 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 아세톤을 N₂의 완전한 스트림 하에 증발시키고, 잔류물을 무수 DMF (1.5 mL) 중에 재용해시켰다. 추가의 2-(2-브로모에틸)피리딘 (50 mg, 0.187 mmol) 및 Cs₂CO₃ (155 mg, 0.475 mmol)을 첨가하고, 반응물을 70℃에서 수시간 동안 가열한 다음, 실온에서 90시간 동안 교반하였다. 반응물을 45 μ 프릿을 통해 여과하고, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (13.6 mg, 37%)을 수득하였다.

[1939]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 2.45분; m/e = 624 (M+H)⁺.

[1940]

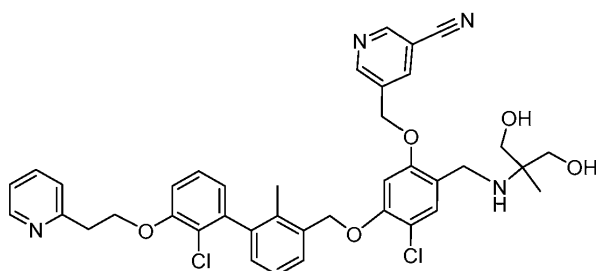
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.90분; m/e = 624 (M+H)⁺.

[1941]

실시예 2081

[1942]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(2-(피리딘-2-일)메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1943]

[1944]

1,2-디클로로에탄 (1 mL) 및 에탄올 (665 μL)의 혼합물 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-(2-(피리딘-2-일)메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (13.6 mg, 0.022 mmol)의 용액에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (15 mg, 0.143 mmol), 아세트산 (5 μL, 0.087 mmol) 및 4A 체를 첨가하였다. 반응물을 N₂로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (55 μL, 0.055 mmol)로 (45분에 걸쳐) 적가 처리한 다음, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (15.8 mg, 정량적)을 수득하였다.

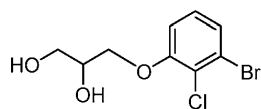
[1945]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.96분; m/e = 713 (M+H)⁺.

[1946]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.43분; m/e = 713 (M+H)⁺.

[1947] 중간체: 3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로판-1,2-디올

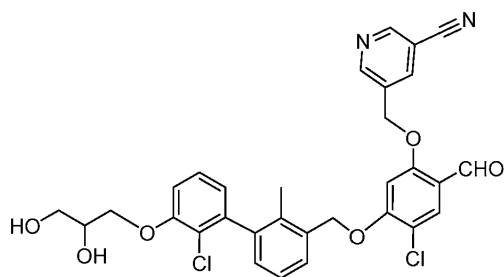


[1948]

[1949] 무수 DMF (8 mL) 중 3-브로모-2-클로로페놀 (500 mg, 2.410 mmol)의 용액에 탄산세슘 (4.0 g, 12.28 mmol)에 이어서 3-브로모-1,2-프로판디올 (650 μ L, 7.42 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 70°C로 3.5시간 동안 가열한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 3-브로모-1,2-프로판디올 (200 μ L, 2.284 mmol)을 첨가하고, 반응물을 70°C로 수시간 동안 가열하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (200 mL) 및 빙냉 수성 1N NaOH (20 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 유기 층을 물 (2 x 20 mL), 염수 (1 x 20 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (530 mg, 78%)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 추가 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[1950] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 3H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 2.74 (d, J=4.7 Hz, 1H), 2.11 (t, J=6.1 Hz, 1H)

[1951] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2,3-디히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



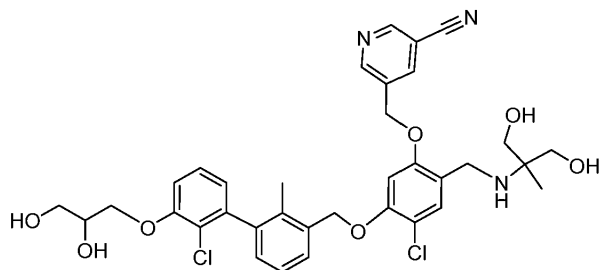
[1952]

[1953] N_2 하의 건조 반응 바이알에 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (100 mg, 0.193 mmol), 3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로판-1,2-디올 (60 mg, 0.213 mmol) 및 무수 THF (5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, 물 중 삼염기성 인산칼륨, 0.5 M (965 μ L, 0.483 mmol)에 이어서 제2 세대 X-phos 전촉매 (14 mg, 0.018 mmol)로 처리하였다. 반응물을 다시 Ar로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (175 mL) 및 물 (15 mL)로 희석하였다. 수층을 CH_2Cl_2 (25 mL)로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (1 x 20 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (5 mL) 중에 용해시키고, 12 g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 칼럼을 12 칼럼 부피에 걸쳐 100% CH_2Cl_2 에서 100% EtOAc, 7 칼럼 부피 동안 100% EtOAc에서 유지의 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (60 mg, 53%)을 수득하였다.

[1954] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.20분; $m/e = 593(M+H)^+$.

[1955] 실시예 2082

[1956] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2,3-디히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1957]

[1958]

1,2-디클로로에탄 (700 μ L) 및 EtOH (450 μ L)의 혼합물 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2,3-디히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (21 mg, 0.035 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (25 mg, 0.238 mmol)의 용액에 아세트산 (9 μ L, 0.157 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 플라싱하고, 실온에서 90분 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (90 μ L, 0.090 mmol)로 (1시간에 걸쳐) 적가 처리한 다음, 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (17.6 mg, 73%)을 수득하였다.

[1959]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.64분; $m/e = 682$ (M+H)⁺.

[1960]

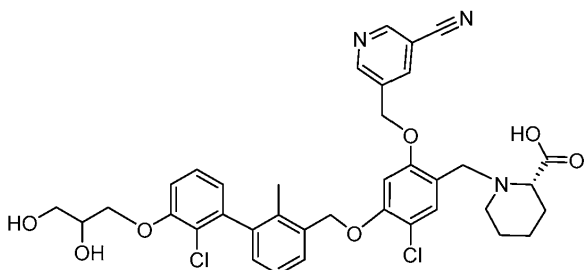
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.52분; $m/e = 682$ (M+H)⁺.

[1961]

실시예 2083

[1962]

(2S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(2,3-디히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[1963]

[1964]

1,2-디클로로에탄 (1.3 mL) 및 EtOH (870 μ L)의 혼합물 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2,3-디히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (39 mg, 0.066 mmol) 및 L-피페콜산 (57 mg, 0.441 mmol)의 용액에 아세트산 (16 μ L, 0.279 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 실온에서 90분 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (90 μ L, 0.090 mmol)로 (1시간에 걸쳐) 적가 처리한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (18.2 mg, 39%)을 수득하였다.

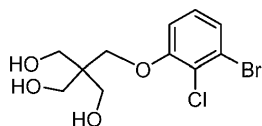
[1965]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.59분; $m/e = 706$ (M+H)⁺.

[1966]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.57분; $m/e = 706$ (M+H)⁺.

[1967] 중간체: 2-((3-브로모-2-클로로페녹시)메틸)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올



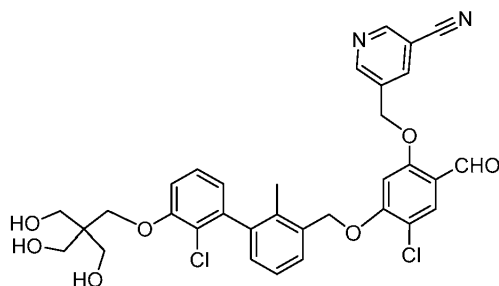
[1968]

[1969] 무수 THF (8 mL) 중 3-브로모-2-클로로페놀 (500 mg, 2.410 mmol), 펜타에리트리톨 (1 mL, 7.35 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.3 g, 4.96 mmol)의 용액에 디아미드 (625 mg, 3.63 mmol)를 첨가하였다. 반응물은 밝은 황색으로 변화하였다. 반응물을 N₂로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 추가의 TMAD (155 mg, 0.9 mmol) 및 트리페닐포스핀 (250 mg, 0.95 mmol)으로 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 백색 고체를 일회용 프릿을 통해 여과하고, THF로 세척하고, 여과물을 진공 하에 증발 건조시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (35 mL) 중에 용해시키고, 80 g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하였다. 칼럼을 12 칼럼 부피에 걸쳐 100% CH₂Cl₂에서 100% EtOAc의 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 폴링하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (194 mg, 25%)을 수득하였다.

[1970] LC/MS 조건 A: 체류 시간 0.920분; m/e = 325(M+H)⁺.

[1971] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.27 (dd, J=8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.76 (s, 6H)

[1972] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2,2-비스(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



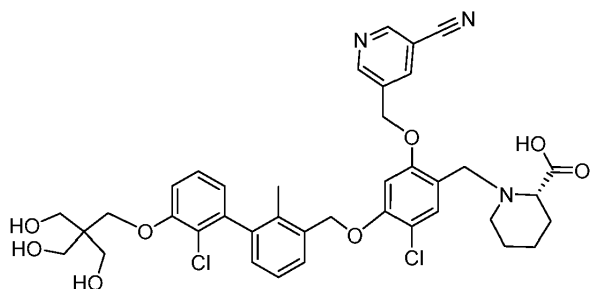
[1973]

[1974] N₂ 하의 건조 반응 바이알에 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (100 mg, 0.193 mmol), 2-((3-브로모-2-클로로페녹시)메틸)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올 (70 mg, 0.215 mmol) 및 THF (5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, 물 중 삼염기성 인산칼륨, 0.5 M (965 μL, 0.483 mmol)에 이어서 제2 세대 X-Phos 전촉매 (8 mg, 10.17 μmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 Ar로 다시 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 42시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 CH₂Cl₂ (200 mL) 및 물 (25 mL)로 희석하고, 수층을 추가의 CH₂Cl₂ (25 mL)로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (52.7 mg, 39%)을 수득하였다.

[1975] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.22분; m/e = 637(M+H)⁺.

[1976] 실시예 2084

[1977] (S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2,2-비스(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[1978]

[1979]

1,2-디클로로에탄 (800 μ L) 및 EtOH (530 μ L)의 혼합물 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2,2-비스(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (26.4 mg, 0.041 mmol) 및 L-피페콜산 (32 mg, 0.248 mmol)의 용액에 아세트산 (10 μ L, 0.175 mmol) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (105 μ L, 0.105 mmol)로(수시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 18-48% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (9.2 mg, 30%)을 수득하였다.

[1980]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.49분; $m/e = 750$ (M+H)⁺.

[1981]

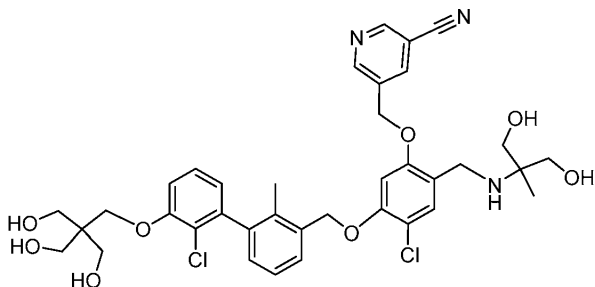
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.55분; $m/e = 750$ (M+H)⁺.

[1982]

실시예 2085

[1983]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2,2-비스(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1984]

[1985]

1,2-디클로로에탄 (800 μ L) 및 EtOH (530 μ L)의 혼합물 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시-2,2-비스(히드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (26.4 mg, 0.041 mmol) 및 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (30 mg, 0.285 mmol)의 용액에 아세트산 (10 μ L, 0.175 mmol) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (105 μ L, 0.105 mmol)로 (수시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 수시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (26.2 mg, 84%)을 수득하였다.

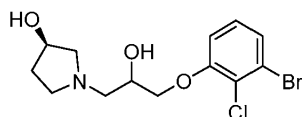
[1986]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.56분; $m/e = 726$ (M+H)⁺.

[1987]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.49분; $m/e = 726$ (M+H)⁺.

[1988] 중간체: (3R)-1-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)피롤리딘-3-올



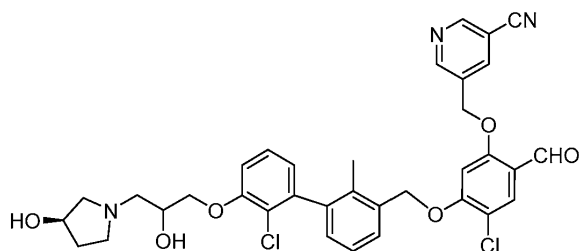
[1989]

[1990] 3-브로모-2-클로로페놀 (494 mg, 2.381 mmol) 및 탄산세슘 (1.9 g, 5.83 mmol)의 혼합물에 건조 DMF (4 mL)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, 1,3-디브로모프로판-2-올 (1.16 g, 5.32 mmol)로 처리하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 DMF (4.5 mL)로 희석하고, (R)-피롤리딘-3-올, HCl (1.58 g, 12.79 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (2.4 mL, 13.74 mmol)으로 처리하고, 65°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 및 1 N 수성 NaOH (20 mL)를 사용하여 분배하였다. 유기 층을 1 N 수성 NaOH (10 mL), 물 (3 x 20 mL) 및 염수 (50 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 50 x 250 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 5-60% B, 이어서 100% B에서 7-분 유지; 유량: 100 mL/분으로 정제하여 표제 화합물 (64 mg, 8%)을 수득하였다.

[1991] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.32분; m/e = 350 (M+H)⁺.

[1992] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.18분; m/e = 350 (M+H)⁺.

[1993] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2-히드록시-3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[1994]

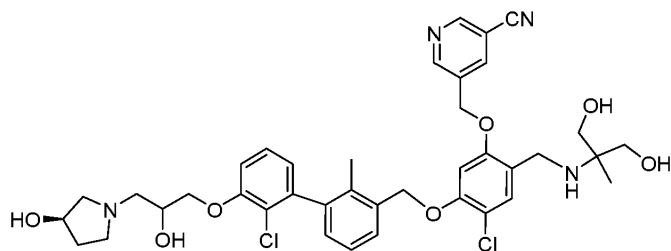
[1995] THF (4 mL) 중 (3R)-1-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)-2-히드록시프로필)피롤리딘-3-올 (64 mg, 0.183 mmol) 및 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (95 mg, 0.183 mmol)의 용액에 아르곤 하에 물 중 삼염기성 인산칼륨 0.5 M (0.95 mL, 0.475 mmol)에 이어서 제2 세대 X-Phos 전촉매 (9.8 mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 66시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 추가의 제2 세대 X-Phos 전촉매 (8 mg, 0.01 mmol)로 처리하고, 아르곤으로 플러싱하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (40 mL) 및 물 (20 mL)을 사용하여 분배하였다. 유기 층을 염수로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (7.3 mg, 6%)을 수득하였다.

[1996] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.80분; m/e = 662 (M+H)⁺.

[1997] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.83분; m/e = 662 (M+H)⁺.

[1998] 실시예 2086

[1999] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2-히드록시-3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2000]

[2001]

1,2-디클로로에탄 (500 μ L) 및 에탄올 (330 μ L)의 혼합물 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(2-히드록시-3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (7.3 mg, 0.011 mmol)의 용액에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (9.1 mg, 0.087 mmol), 아세트산 (2.5 μ L, 0.044 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (30 μ L, 0.030 mmol)로 (30분에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 추가의 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (6 mg, 0.06 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (10 μ L, 0.010 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 7-47% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.2 mg, 23%)을 수득하였다.

[2002]

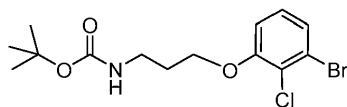
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.58분; $m/e = 751 (M+H)^+$.

[2003]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.32분; $m/e = 751 (M+H)^+$.

[2004]

중간체: tert-부틸 (3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로필)카르바메이트



[2005]

[2006]

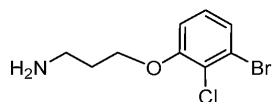
아르곤 하의 DMF (25 mL) 중 tert-부틸 (3-브로모프로필)카르바메이트 (4.29 g, 18.02 mmol) 및 3-브로모-2-클로로페놀 (3.74 g, 18.02 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (5 g, 36.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50 - 55°C에서 19 시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc (600 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물 (4 x 150 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (6.5 g, 94%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[2007]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.26 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.3, 1.1$ Hz, 1H), 5.17(br.s., 1H), 4.13 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.40 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[2008]

중간체: 3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로판-1-아민



[2009]

[2010]

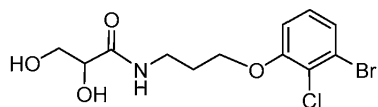
무수 CH_2Cl_2 (50 mL) 중 tert-부틸 (3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로필)카르바메이트 (750 mg, 2.057 mmol)의 용액에 TFA (15 mL, 195 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 정치하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (425 mL) 중에 용해시켰다. 유기 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ (3 x 30 mL), 물 (1 x 30 mL), 염수 (1 x 30 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (530 mg, 97%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[2011]

LC/MS 조건 A: 체류 시간 0.805분; $m/e = 264(M+H)^+$.

[2012] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 4.15 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.85 (quin, J=6.5 Hz, 2H)

[2013] 중간체: N-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로필)-2,3-디히드록시프로판아미드

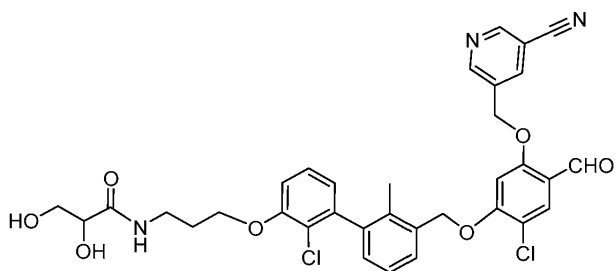


[2014]

[2015] 무수 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로판-1-아민 (125 mg, 0.473 mmol)의 현탁액에 물 중 DL-글리세르산, 20% (~ 2 mol/L) (2.0 g, 3.77 mmol), 및 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (110 mg, 0.808 mmol)을 첨가하였다. 생성된 2-상 반응을 N_2 로 간략하게 플러싱한 다음, EDC (360 mg, 1.878 mmol)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (500 μL , 2.86 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 N_2 로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 DL-글리세르산 (500 mg, 0.943 mmol), EDC (50 mg, 0.26 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (150 μL , 0.859 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 수시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (450 mL)로 희석하였다. 유기 층을 수성 1.0 M HCl (1 x 20 mL), 수성 포화 NaHCO_3 (1 x 20 mL), 물 (1 x 20 mL) 및 염수 (2 x 15 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 추가 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[2016] LC/MS 조건 A: 체류 시간 0.905분; $m/e = 352$ (M+H) $^+$.

[2017] 중간체: N-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-2,3-디히드록시프로판아미드



[2018]

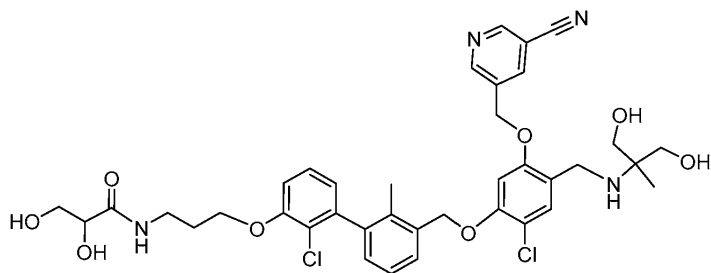
[2019] THF (7 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (61 mg, 0.118 mmol) 및 N-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로필)-2,3-디히드록시프로판아미드 (41.6 mg, 0.118 mmol)의 용액에 물 중 삼염기성 인산칼륨, 0.5M (590 μL , 0.295 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 매우 잘 퍼징한 다음, 제2 세대 X-Phos 전촉매 (5 mg, 6.35 μmol)로 처리하였다. 반응물을 아르곤으로 다시 퍼징하고, 마개를 막고, 실온에서 66시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 유기 층을 물 (2 x 20 mL), 염수 (1 x 10 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (13.8 mg, 16%)을 수득하였다.

[2020] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.92분; $m/e = 664$ (M+H) $^+$.

[2021] LC/MS 조건 F: 체류 시간 2.01분; $m/e = 664$ (M+H) $^+$.

[2022] 실시예 2088

[2023] N-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-2,3-디히드록시프로판아미드



[2024]

[2025]

N-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-2,3-디히드록시프로판아미드 (13.8 mg, 0.021 mmol)가 들은 바이알에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (16 mg, 0.152 mmol), 1,2-디클로로에탄 (600 μ L), 에탄올 (400 μ L), 아세트산 (5 μ L, 0.087 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (60 μ L, 0.060 mmol)로 (1.5시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 83%)을 수득하였다.

[2026]

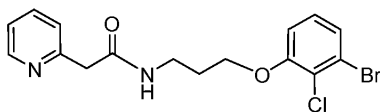
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.63분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[2027]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.47분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[2028]

중간체: N-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로필)-2-(피리딘-2-일)아세트아미드



[2029]

[2030]

무수 CH_2Cl_2 (8 mL) 중 3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로판-1-아민 (125 mg, 0.473 mmol) 및 2-(피리딘-2-일)아세테이트, 1.0 리튬 염 (300 mg, 2.097 mmol)의 용액에 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (100 mg, 0.735 mmol)에 이어서 물 중 HCl, 1.0 M (2.1 mL, 2.100 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱한 다음, EDC (410 mg, 2.139 mmol)로 처리하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 (225 mL)로 희석하고, 유기 층을 수성 포화 $NaHCO_3$ (2 x 20 mL), 염수 (1 x 10 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 28-68% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (129 mg, 71%)을 수득하였다.

[2031]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.83분; $m/e = 385 (M+H)^+$.

[2032]

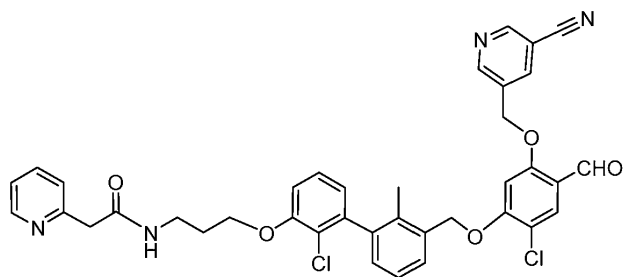
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.27분; $m/e = 385 (M+H)^+$.

[2033]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.50 - 8.44 (m, 1H), 7.65 (td, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (ddd, $J=7.5, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.54 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H)

[2034]

중간체: N-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-2-(피리딘-2-일)아세트아미드



[2035]

[2036]

THF (5 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (50 mg, 0.096 mmol) 및 N-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로필)-2-(피리딘-2-일)아세트아미드 (40 mg, 0.104 mmol)의 용액에 물 중 삼염기성 인산칼륨, 0.5M (485 μ L, 0.243 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, 제2 세대 X-Phos 전촉매 (5 mg, 6.35 μ mol)로 처리하고, 아르곤으로 다시 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 X-Phos 전촉매 (10 mg, 0.013 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 Ar로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (125 mL)로 희석하고, 유기 층을 물 (1 x 40 mL)로 추출하였다. 수층을 EtOAc (1 x 50 mL)로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (1 x 40 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (9.4 mg, 14%)을 수득하였다.

[2037]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 2.19분; m/e = 695 (M+H)⁺.

[2038]

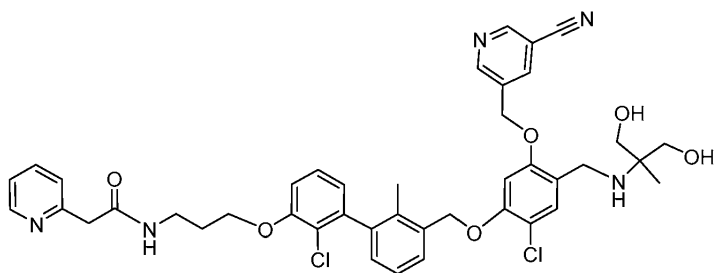
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.94분; m/e = 695 (M+H)⁺.

[2039]

실시예 2089

[2040]

N-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-2-(피리딘-2-일)아세트아미드



[2041]

[2042]

1,2-디클로로에탄 (600 μ L) 및 EtOH (400 μ L)의 혼합물 중 N-(3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-2-(피리딘-2-일)아세트아미드 (9.4 mg, 0.014 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (10 mg, 0.095 mmol)의 용액에 아세트산 (4 μ L, 0.070 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (35 μ L, 0.035 mmol)로 적가 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.3 mg, 14%)을 수득하였다.

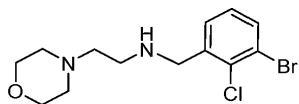
[2043]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.75분; m/e = 784 (M+H)⁺.

[2044]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.40분; m/e = 784 (M+H)⁺.

[2045] 중간체: N-(3-브로모-2-클로로벤질)-2-모르폴리노에탄-1-아민



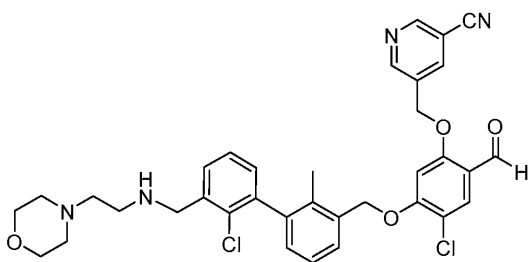
[2046]

[2047] N₂ 하의 건조 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-브로모-2-클로로벤즈알데히드 (300 mg, 1.367 mmol), 4-(2-아미노에틸)모르폴린 (215 mg, 1.651 mmol), 1,2-디클로로에탄 (20 mL), EtOH (13 mL), 아세트산 (200 μ L, 3.49 mmol) 및 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0 M (3.0 mL, 3.00 mmol)로 (1시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 40분 동안 교반하고, N₂의 완만한 스트림 하에 용매를 제거하였다. 조 물질을 역상 크로마토그래피를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD 50 x 300 mm S10; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배 30분에 걸쳐 10-100% B; 유량 = 150 mL/분, λ = 220 nm. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (163 mg, 36%)을 수득하였다.

[2048] LC/MS 조건 A: 체류 시간 0.640분; m/e = 333 (M+H)⁺.

[2049] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.57 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 4H)

[2050] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2051]

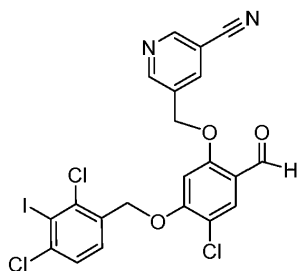
[2052] THF (6 mL) 중 N-(3-브로모-2-클로로벤질)-2-모르폴리노에탄아민 (50 mg, 0.150 mmol), 및 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (82 mg, 0.158 mmol)의 용액에 물 중 삼염기성 인산칼륨, 0.5M (750 μ L, 0.375 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 Ar로 플러싱하고, 제2 세대 X-Phos 전촉매 (12 mg, 0.015 mmol)로 처리하고, 마개를 막고, 실온에서 66시간 동안 교반하였다. 반응물에 추가의 촉매 (4.5 mg, 0.006 mmol)를 채우고, 아르곤으로 플러싱하고, 마개를 막고, 45 $^{\circ}$ C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하고, 유기 층을 염수 (1 x 10 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[2053] LC/MS 조건 A: 체류 시간 0.940분; m/e = 645 (M+H)⁺.

[2054] 실시예 2092

[2055] 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-2-메틸-3'-((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴

[2064] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2,4-디클로로-3-아이오도벤질)옥시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

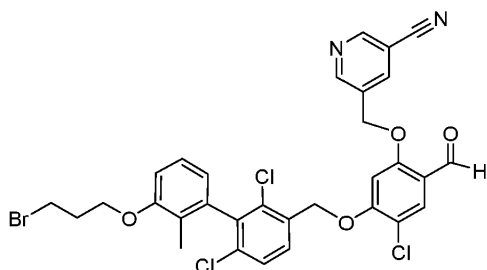


[2065]

[2066] N₂ 하의 건조 바이알에 (2,4-디클로로-3-아이오도페닐)메탄올 (150 mg, 0.495 mmol), 5-클로로-2,4-디히드록시 벤즈알데히드 (85 mg, 0.495 mmol), 트리페닐포스핀 (136 mg, 0.519 mmol) 및 THF (2.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, DIAD (100 μ L, 0.514 mmol)로 처리하고, 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물에 추가의 PPh₃ (27 mg, 0.103 mmol) 및 DIAD (20 μ L, 0.103 mmol)를 채우고, 아르곤으로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 트리페닐포스핀 (170 mg, 0.648 mmol), 5-(히드록시메틸)니코티노니트릴 (83 mg, 0.619 mmol), TMAD (107.3 mg, 0.617 mmol), THF (4.5 mL)로 처리하였다. 혼합물을 N₂로 플러싱하고, 마개를 막고, 오일 조에서 65°C에서 2시간, 이어서 실온에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 증발 건조시켰다. 잔류물을 40g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 칼럼을 15 칼럼 부피에 걸쳐 100% 헥산에서 100% EtOAc의 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (91.5 mg, 32%)을 수득하였다.

[2067] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.31 (s, 1H), 8.93 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (s, 2H).

[2068] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,6-디클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2069]

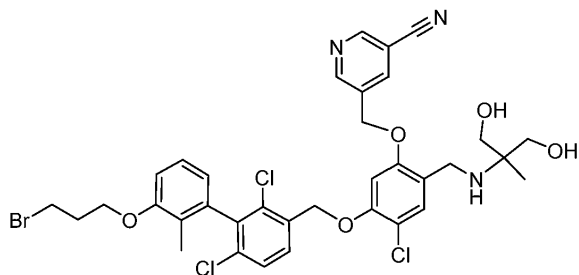
[2070] THF (6.3 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2,4-디클로로-3-아이오도벤질)옥시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (90 mg, 0.157 mmol) 및 2-(3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (61.3 mg, 0.173 mmol)의 현탁액에 물 중 삼염기성 인산칼륨, 0.5M (785 μ L, 0.393 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, 제2 세대 X-Phos 전촉매 (12 mg, 0.015 mmol)로 처리하고, 아르곤으로 다시 플러싱하고, 마개를 막고, 45°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하고, 유기 층을 염수 (1 x 10 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 24g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 칼럼을 15 칼럼 부피에 걸쳐 100% 헥산에서 100% EtOAc의 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (72.4 mg, 68%)을 수득하였다.

[2071] LC/MS 조건 G: 체류 시간 1.65분; m/e = 673 (M+H)⁺.

[2072] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.31 (s, 1H), 8.93 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.67

(t, J=6.4 Hz, 1H), 3.43 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.40 (dt, J=19.8, 6.2 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H).

[2073] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,6-디클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



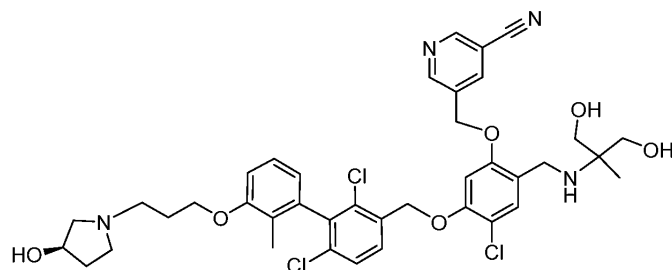
[2074]

[2075] 1,2-디클로로에탄 (800 μ L) 및 EtOH (500 μ L)의 혼합물 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,6-디클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (36.2 mg, 0.054 mmol) 및 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 (17 mg, 0.162 mmol)의 용액에 아세트산 (12.5 μ L, 0.218 mmol) 및 4A 분자체 (활성화됨)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 35분 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드, THF 중 1.0M (185 μ L, 0.185 mmol)로 (1.5시간에 걸쳐) 적가 처리함 다음, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 추가 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[2076] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.10분; $m/e = 762 (M+H)^+$.

[2077] 실시예 2093

[2078] 5-((4-클로로-5-((2,6-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2079]

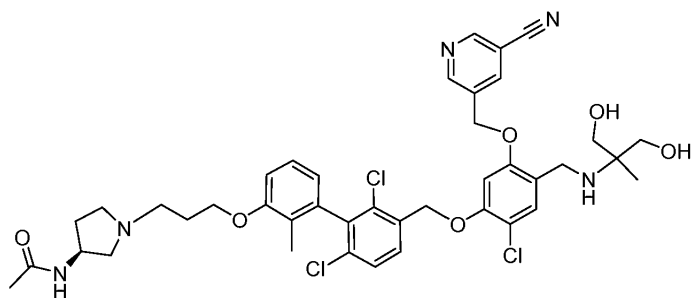
[2080] MeOH (2 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,6-디클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (20.63 mg, 0.027 mmol)의 용액에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (50 mg, 0.405 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (120 μ L, 0.687 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플러싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (7.7 mg, 36%)을 수득하였다.

[2081] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.62분; $m/e = 769 (M+H)^+$.

[2082] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.43분; $m/e = 769 (M+H)^+$.

[2083] 실시예 2094

[2084] N-((3S)-1-(3-((2',6'-디클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드



[2085]

[2086]

MeOH (2 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,6-디클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (20.63 mg, 0.027 mmol)의 용액에 (S)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드 히드로클로라이드 (67 mg, 0.407 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (120 μ L, 0.687 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 간략하게 플라싱하고, 마개를 막고, 65°C에서 5시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (15.3 mg, 59%)을 수득하였다.

[2087]

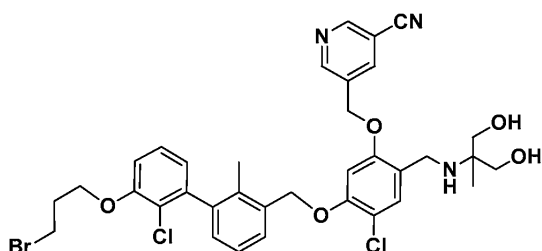
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.75분; $m/e = 810$ ($M+H$)⁺.

[2088]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.41분; $m/e = 810$ ($M+H$)⁺.

[2089]

중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2090]

[2091]

$ClCH_2CH_2Cl$ (1 mL) 및 에탄올 (0.7 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (82 mg, 0.128 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (47 mg, 0.447 mmol)의 혼합물을 아세트산 (22 μ L, 0.384 mmol)으로 처리하고, 아르곤 하에 2분 동안 교반하였다. 혼합물에 4 A 활성화된 분자체를 첨가하고, 실온에서 50분 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 THF 중 1 M (0.25 mL, 0.250 mmol)을 교반하면서 3.5시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 몇시간 후, 용매를 N_2 스트림 하에 매우 천천히 밤새 증발시키고, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 조 혼합물을 세분하여 실시예 2097 및 다른 유사한 유도체의 제조에 사용하였다.

[2092]

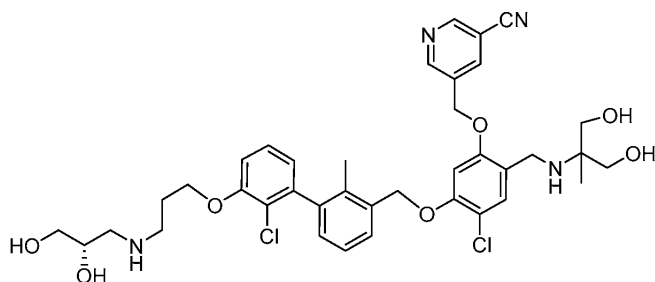
LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.20분; $m/e = 730$ ($M+H$)⁺.

[2093]

실시예 2097

[2094]

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2095]

[2096]

MeOH (1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (23 mg, 0.032 mmol), (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (62 mg, 0.681 mmol), 및 휘니그 염기 (30 μ l, 0.172 mmol)의 용액을 모래 조 진탕기에서 65°C에서 밤새 가열하였다. 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물을 그의 TFA 염 (10.7 mg, 29%)으로서 수득하였다.

[2097]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.56분; $m/e = 739$ (M+H)⁺.

[2098]

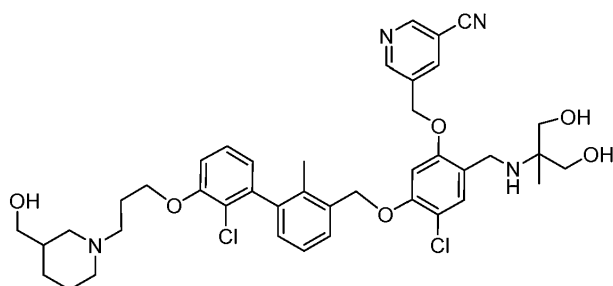
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.55분; $m/e = 739$ (M+H)⁺.

[2099]

실시예 2098

[2100]

5-((4-클로로-5-((2'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2101]

[2102]

MeOH (1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (23 mg, 0.032 mmol), 피페리딘-3-일메탄올 (64 mg, 0.556 mmol), 및 휘니그 염기 (50 μ l, 0.286 mmol)의 용액을 모래 조 진탕기에서 65°C에서 밤새 가열하였다. 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물을 그의 TFA 염 (10.8 mg, 31%)으로서 수득하였다.

[2103]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.82분; $m/e = 763$ (M+H)⁺.

[2104]

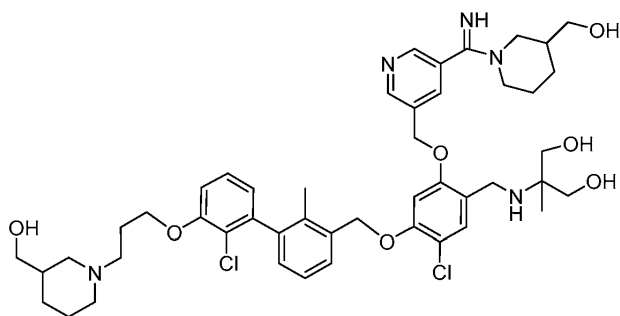
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.57분; $m/e = 763$ (M+H)⁺.

[2105]

실시예 2099

[2106]

2-((5-클로로-4-((2'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-((3-히드록시메틸)피페리딘-1-일)(이미노)메틸)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



[2107]

[2108]

실시에 2098의 물질의 정제 동안, 순수한 표제 화합물을 또한 그의 TFA 염 (13.1 mg, 30%)으로서 수득하였다.

[2109]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.64분; $m/e = 878 (M+H)^+$.

[2110]

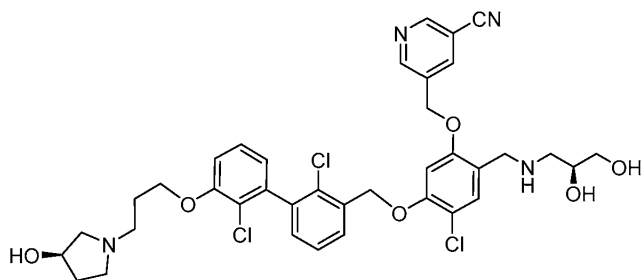
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.39분; $m/e = 878 (M+H)^+$.

[2111]

실시에 2100

[2112]

5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2113]

[2114]

메탄올 (1 mL) 중 (S)-5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-클로로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (25 mg, 0.036 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (60 mg, 0.486 mmol), 아이오딘화나트륨 (2 mg, 0.013 mmol) 및 휘니그 염기 (90 μ l, 0.515 mmol)의 용액을 모래 조 진탕기에서 65°C에서 밤새 가열하였다. 추가량의 (R)-피롤리딘-3-올, HCl (24 mg), 휘니그 염기 (50 μ l), 및 아이오딘화나트륨 (10 mg)을 첨가하고, 가열을 65°C에서 24시간 동안 계속하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (5.3 mg, 18%)을 수득하였다.

[2115]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.69-3.66 (m, 2H), 2.70 (dd, $J=9.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 6H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.32 (dd, $J=9.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.58 - 1.49 (m, 1H).

[2116]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.63분; $m/e = 741 (M+H)^+$.

[2117]

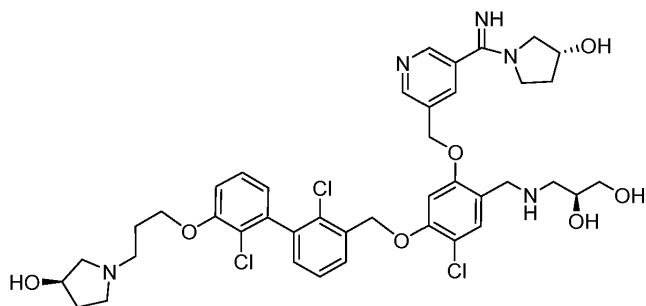
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.53분; $m/e = 741 (M+H)^+$.

[2118]

실시에 2101

[2119]

(S)-3-((5-클로로-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(이미노)메틸)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,2-디올



[2120]

[2121]

실시에 2100의 물질의 정제 동안, 순수한 표제 화합물을 또한 수득하였다 (2.4 mg, 7%).

[2122]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.41분; $m/e = 828 (M+H)^+$.

[2123]

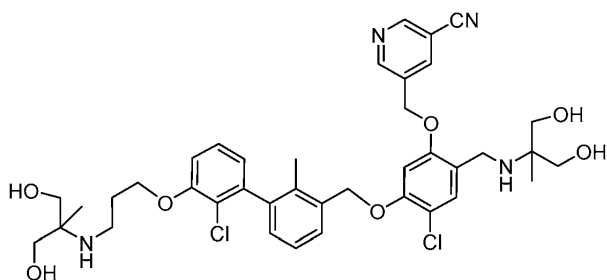
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.34분; $m/e = 828 (M+H)^+$.

[2124]

실시에 2102

[2125]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2126]

[2127]

MeOH (1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (23 mg, 0.032 mmol), 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (63.6 mg, 0.605 mmol), 및 휘니그 염기 (50 μ l, 0.286 mmol)의 용액을 모래 조 진탕기에서 65°C에서 24시간 동안 가열하였다. 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물을 그의 TFA 염 (8.0 mg, 23%)으로서 수득하였다.

[2128]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.63분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[2129]

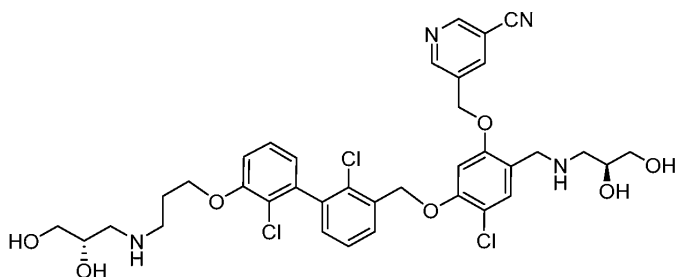
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.54분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[2130]

실시에 2103

[2131]

5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2132]

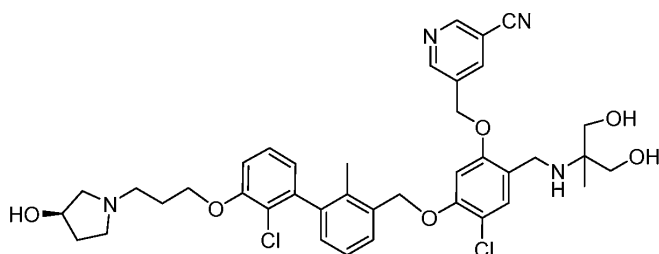
[2133] MeOH (1 mL) 중 (S)-5-((4-클로로-5-((2,2'-디클로로-3'-(3-클로로프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (25 mg, 0.036 mmol), (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (55 mg, 0.604 mmol), 아이오딘화나트륨 (12 mg), 및 휘니그 염기 (40 μ l, 0.229 mmol)의 용액을 모래 조 진탕기에서 65°C에서 48시간 동안 가열하였다. 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물을 그의 TFA 염 (1.7 mg, 4%)으로서 수득하였다.

[2134] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.56분; m/e = 745 (M+H)⁺.

[2135] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.50분; m/e = 745 (M+H)⁺.

[2136] 실시예 2104

[2137] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2138]

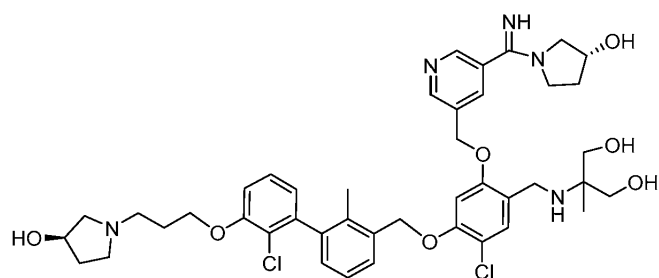
[2139] MeOH (1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (23 mg, 0.032 mmol), (R)-피롤리딘-3-올 (50 mg, 0.574 mmol), 및 휘니그 염기 (90 μ l, 0.515 mmol)의 용액을 모래 조 진탕기에서 65°C에서 밤새 가열하였다. 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물을 그의 TFA 염 (15.0 mg, 43%)으로서 수득하였다.

[2140] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.74분; m/e = 735 (M+H)⁺.

[2141] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.54분; m/e = 735 (M+H)⁺.

[2142] 실시예 2105

[2143] 2-((5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)(이미노)메틸)피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



[2144]

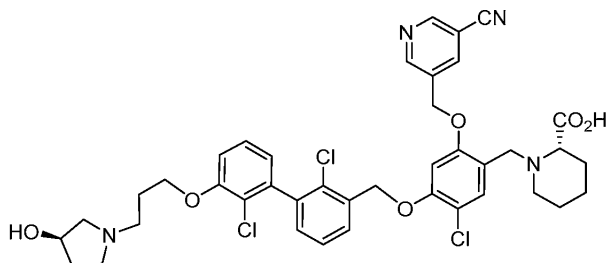
[2145] 실시예 2104의 물질의 정제 동안, 순수한 표제 화합물을 또한 수득하였다 (6.9 mg, 17%).

[2146] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.50분; m/e = 822 (M+H)⁺.

[2147] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.34분; $m/e = 822 (M+H)^+$.

[2148] 실시예 2106

[2149] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



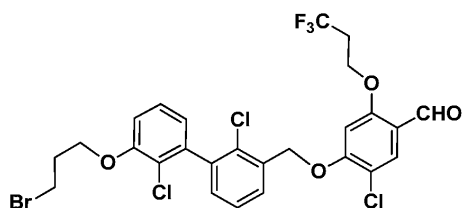
[2150]

[2151] 메탄올 (1 mL) 중 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-아이오도프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (37 mg, 0.045 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (58 mg, 0.469 mmol), 및 휘니그 염기 (90 μ l, 0.515 mmol)의 용액을 모래 조 진탕기에서 65°C에서 3.5시간 동안 가열한 다음, 45°C에서 밤새 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (10.3 mg, 27%)을 수득하였다.

[2152] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.97분; $m/e = 779 (M+H)^+$.

[2153] LC/MS 조건 F: 체류 시간 2.18분; $m/e = 779 (M+H)^+$.

[2154] 중간체: 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈알데히드

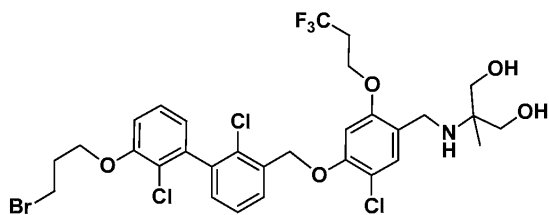


[2155]

[2156] 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (44 mg, 0.081 mmol) 및 탄산세슘 (102 mg, 0.313 mmol)의 혼합물을 아르곤 플러싱 하에 건조 DMF (0.5 mL)로 처리하였다. 즉시 생성된 황색 용액을 실온에서 2-3분 동안 교반하고, 순수한 3,3,3-트리플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트 (60 μ L, 0.434 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 다음, N_2 하에 밤새 증발시켰다. 잔류물에 3 mL 1,2-디클로로에탄을 첨가하고, 0.45 uM 프릿을 통해 여과하고, 생성된 생성물, 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈알데히드를 직접 다음 반응에 사용하였다.

[2157] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.64분; $m/e = 641 (M+H)^+$.

[2158] 중간체: 2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



[2159]

[2160]

CH₂Cl₂ (1.5 mL) 및 에탄올 (1 mL) 중 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈알데히드 (50 mg, 0.078 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (25 mg, 0.238 mmol)의 혼합물을 아르곤 플러싱 하에 아세트산 (14 μ l, 0.245 mmol)으로 처리하고, 3개의 4 A 분자체를 첨가하고, 밀봉된 바이알에서 아르곤 하에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 천천히 2.5 시간에 걸쳐 교반하면서, 혼합물에 THF 중 소듐 시아노트리히드로보레이트 1M (0.2 mL, 0.200 mmol)을 첨가하였다. 용매를 N₂ 스트림 하에 증발시키고, 잔류물을 실시예 2107에서 직접 사용하였다.

[2161]

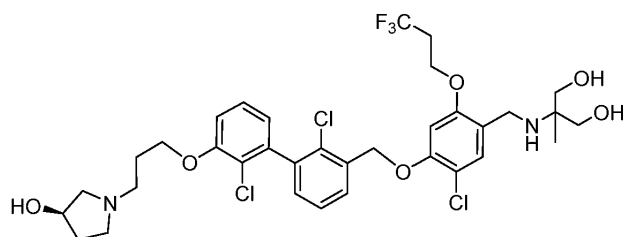
LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.26분; m/e = 730 (M+H)⁺.

[2162]

실시예 2107

[2163]

(R)-2-((5-클로로-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



[2164]

[2165]

메탄올 (3 mL) 중 2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올 (57 mg, 0.078 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (163 mg, 1.319 mmol), 및 휘니그 염기 (260 μ l, 1.489 mmol)의 용액을 오일 중에서 65°C에서 24시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (24.6 mg, 39%)을 수득하였다.

[2166]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.55분; m/e = 735 (M+H)⁺.

[2167]

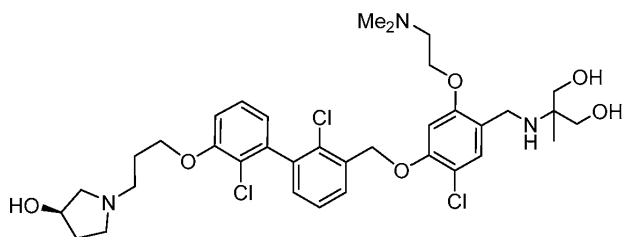
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.56분; m/e = 735 (M+H)⁺.

[2168]

실시예 2108

[2169]

(R)-2-((5-클로로-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



[2170]

[2171]

2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-(2-(디메틸아미노)에

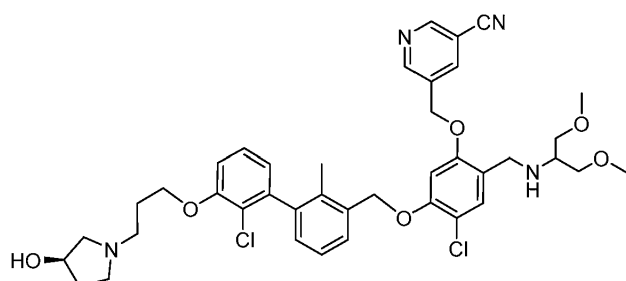
톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올 (50 mg, 0.071 mmol)을, 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈알데히드를 2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올로 변환시키는 것에 대해 상기 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. 2-(디메틸아미노)에톡시 출발 물질을 메탄올 (3 mL) 중 (R)-피롤리딘-3-올, HCl (162 mg, 1.311 mmol) 및 휘니그 염기 (250 μ l, 1.431 mmol)로 처리하고, 65°C에서 밤새 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.3 mg, 2.5%)을 수득하였다.

[2172] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.36분; $m/e = 710$ (M+H)⁺.

[2173] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.21분; $m/e = 710$ (M+H)⁺.

[2174] 실시예 2109

[2175] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2176]

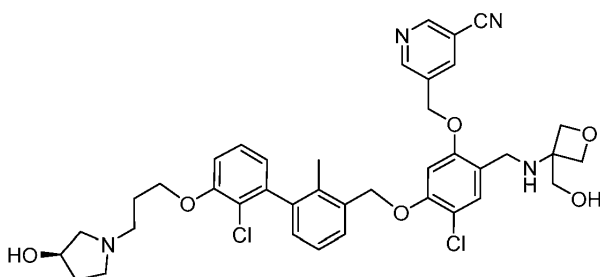
[2177] 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디메톡시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (30 mg, 0.040 mmol)을 2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올에 대해 상기 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하고, 이를 메탄올 (1 mL) 중 (R)-피롤리딘-3-올, HCl (70 mg, 0.566 mmol) 및 휘니그 염기 (100 μ l, 0.573 mmol)로 처리하고, 65°C에서 밤새 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 8.4 mg, 28%를 수득하였다.

[2178] LC/MS 조건 E: 체류 시간 2.00분; $m/e = 749$ (M+H)⁺.

[2179] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.55분; $m/e = 749$ (M+H)⁺.

[2180] 실시예 2110

[2181] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



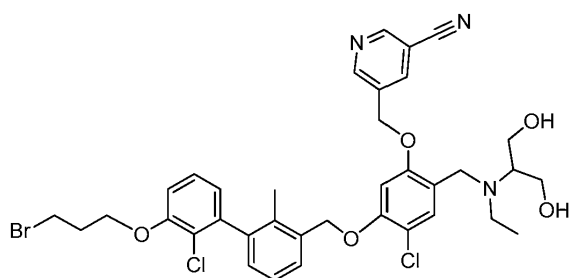
[2182]

[2183] 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (30 mg, 0.041 mmol)을 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (27 mg, 0.042 mmol)로부터 상기 기재된 프로토콜을 사용하여 유사한 방식으로 제조하고, 이를 메탄올 (1 mL) 중 (R)-피롤리딘-3-올, HCl (70 mg, 0.566 mmol), 및 휘니그 염기 (100 μ l, 0.573 mmol)로 처리하고, 혼합물을 65°C에서 6시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 16.3 mg, 52%)을 수득하였다.

[2184] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.75분; m/e = 733 (M+H)⁺.

[2185] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.41분; m/e = 733 (M+H)⁺.

[2186] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



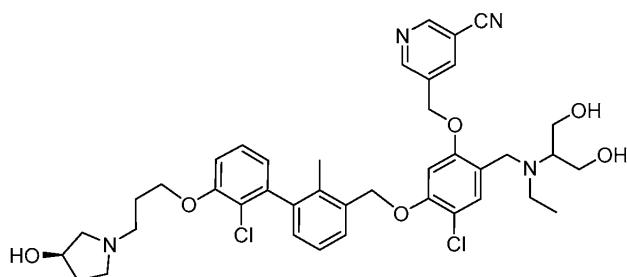
[2187]

[2188] 메탄올 (1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22.3 mg, 0.031 mmol)의 용액을 아이오도에탄 (20 μ l, 0.247 mmol) 및 휘니그 염기 (30 μ l, 0.172 mmol)로 처리하고, 65°C에서 밤새 가열하였다. 추가량의 아이오도에탄 (20 μ l) 및 휘니그 염기 (40 μ l)를 첨가하고, 반응물을 65 μ l로 5시간 동안 유지시켰다. 용매를 증발시키고, 조 생성물, 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)(에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴을 실시예 2111에서 하기 기재된 바와 같이 직접 사용하였다.

[2189] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.22분; m/e = 744 (M+H)⁺.

[2190] 실시예 2111

[2191] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)(에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2192]

[2193] 실시예 2035에 기재된 절차를 사용하여, 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)(에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (22 mg, 0.030 mmol)을 조 표제 화합물로 변환시켰고, 이를 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량:

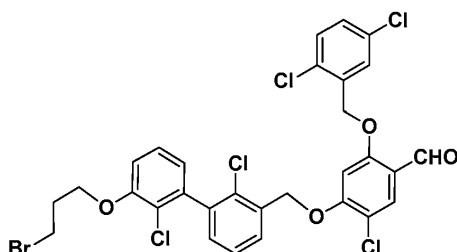
20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 5.0 mg, 22%)을 수득하였다.

[2194] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.78분; $m/e = 749$ (M+H)⁺.

[2195] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.46분; $m/e = 749$ (M+H)⁺.

[2196] 중간체:

4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((2,5-디클로로벤질)옥시)벤즈알데히드

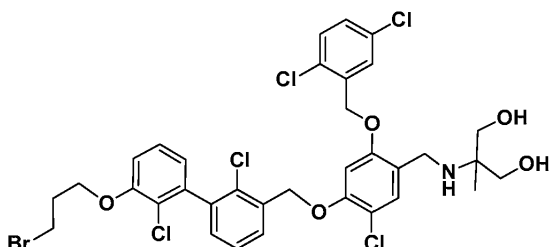


[2197]

[2198] 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (30.8 mg, 0.057 mmol), 2-(브로모메틸)-1,4-디클로로벤젠 (20 mg, 0.083 mmol), 및 탄산세슘 (84 mg, 0.258 mmol)의 혼합물을 아르곤 플러싱 하에 건조 DMF (0.5 mL)로 처리하였다. 즉시 생성된 황색 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, N₂ 하에 밤새 증발시켰다. 디클로로에탄 (3 mL)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 여과하였다. 여과물을 N₂의 스트림 하에 약 1/2 부피만큼 증발시킨 다음, 조 생성물을 하기 기재된 바와 같이 직접 사용하였다.

[2199] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.83분; $m/e = 703$ (M+H)⁺.

[2200] 중간체: 2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((2,5-디클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



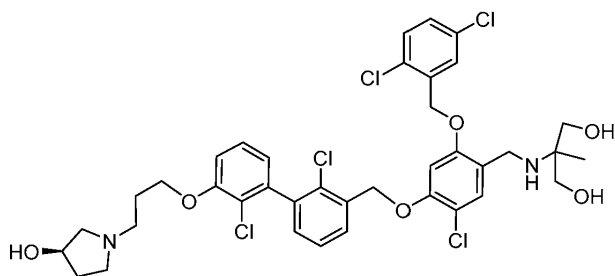
[2201]

[2202] CH₂Cl₂ (1.5 mL) 및 에탄올 (1 mL) 중 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((2,5-디클로로벤질)옥시)벤즈알데히드 (39 mg, 0.055 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (22 mg, 0.209 mmol)의 혼합물을 아르곤 플러싱 하에 아세트산 (8 μ l, 0.140 mmol)으로 처리하고, 3개의 4 A 분자체를 첨가하고, 아르곤 하에 실온에서 55분 동안 교반하였다. THF 중 소듐 시아노트리히드로보레이트 1M (0.12 mL, 0.120 mmol)을 교반 하에 혼합물에 시린지를 통해 1시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 용매를 N₂의 스트림 하에 밤새 증발시켰다. 조 2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((2,5-디클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올을 실시예 2112에 직접 사용하였다.

[2203] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.35분; $m/e = 792$ (M+H)⁺.

[2204] 실시예 2112

[2205] (R)-2-((5-클로로-4-((2,2'-디클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2,5-디클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



[2206]

[2207]

실시예 2035에 기재된 절차를 사용하여, 2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((2,5-디클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1-올을 사용하여, 3-디올 (43 mg, 0.054 mmol)을 조 표제 화합물로 변환시켰고, 이를 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (18.3 mg, 42%)을 수득하였다.

[2208]

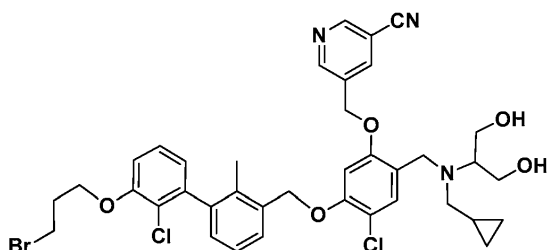
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.97분; $m/e = 797 (M+H)^+$.

[2209]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.67분; $m/e = 797 (M+H)^+$.

[2210]

중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((시클로프로필메틸)(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2211]

[2212]

1,2-디클로로에탄(1.5 mL) 및 에탄올 (1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (26.1 mg, 0.041 mmol) 및 2-아미노프로판-1,3-디올 (13.2 mg, 0.145 mmol)의 혼합물을 아세트산 (7 μ l, 0.122 mmol)으로 처리하고, 아르곤 하에 2분 동안 교반하였다. 3개의 4 A 활성화된 분자체를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, THF 중 소듐 시아노트리히드로보레이트 1M (0.09 mL, 0.090 mmol)을 교반 하에 혼합물에 시린지를 통해 30분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 시클로프로판카르브알데히드 (35 μ l, 0.468 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 5분 동안 교반한 다음, 추가량의 소듐 시아노보로히드라이드 THF 중 1 M (0.20 mL)을 1시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 용매를 N_2 의 스트림 하에 밤새 증발시켰다. 조 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((시클로프로필메틸)(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴을 실시예 2113에 직접 사용하였다.

[2213]

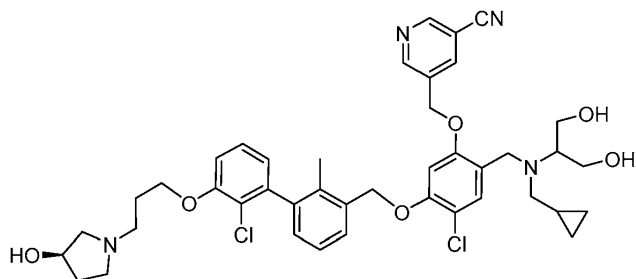
LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.63분; $m/e = 770 (M+H)^+$.

[2214]

실시예 2113

[2215]

(R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((시클로프로필메틸)(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2216]

[2217]

실시예 2035에 기재된 절차를 사용하여, 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((시클로프로필메틸)(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (30 mg, 0.039 mmol)을 조 표제 화합물로 변환시켰고, 이를 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (15.4 mg, 51%)을 수득하였다.

[2218]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.73분; $m/e = 775 (M+H)^+$.

[2219]

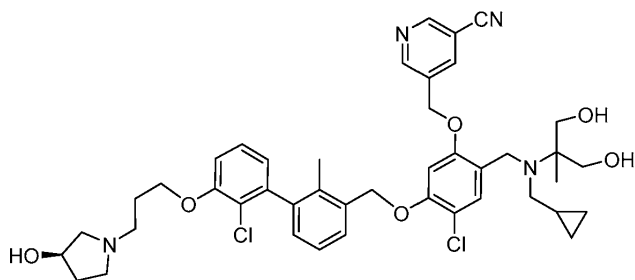
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.42분; $m/e = 775 (M+H)^+$.

[2220]

실시예 2114

[2221]

(R)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((시클로프로필메틸)(1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2222]

[2223]

실시예 2113의 화합물의 제조에 사용된 동일한 탠덤 이중 환원성 아미노화 및 알킬화 방법을 사용하여 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (26.1 mg, 0.041 mmol)을 목적 표제 화합물로 전환시켰다. 실시예 2113에 사용된 것과 동일한 방법에 의해 정제한 후, 순수한 표제 화합물을 수득하였다 (7.0 mg, 22%).

[2224]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.64분; $m/e = 789 (M+H)^+$.

[2225]

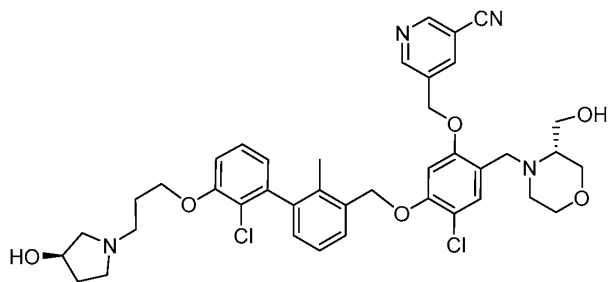
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.50분; $m/e = 789 (M+H)^+$.

[2226]

실시예 2115

[2227]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((R)-3-(히드록시메틸)모르폴리노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2228]

[2229]

실시예 2113의 화합물의 제조에 사용된 동일한 환원성 아미노화 및 알킬화 방법을 사용하여 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (27 mg, 0.042 mmol)을 목적 표제 화합물로 전환시켰다. 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제한 후 순수한 표제 화합물을 TFA 염 (0.9 mg, 2%)으로서 수득하였다.

[2230]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.72분; $m/e = 747$ (M+H)⁺.

[2231]

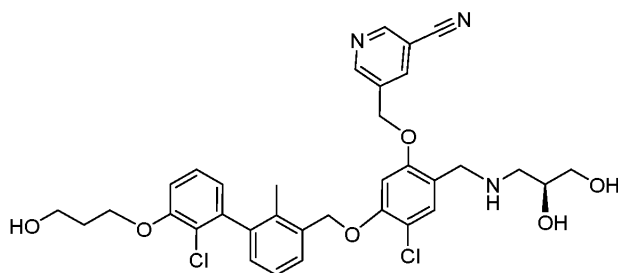
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.44분; $m/e = 747$ (M+H)⁺.

[2232]

실시예 2116

[2233]

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2234]

[2235]

메탄올 중 (S)-5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (16.7 mg, 0.023 mmol)의 용액을 N₂ 하에 증발 건조시킨 다음, 고체 아세트산칼륨 (70 mg, 0.713 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하고, 65°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 용매를 N₂ 하에 밤새 증발시키고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (26 mg, 0.188 mmol) 및 물 (180 mg)로 처리하고, 65°C에서 25분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산 암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.2 mg, 14%)을 수득하였다.

[2236]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.66분; $m/e = 652$ (M+H)⁺.

[2237]

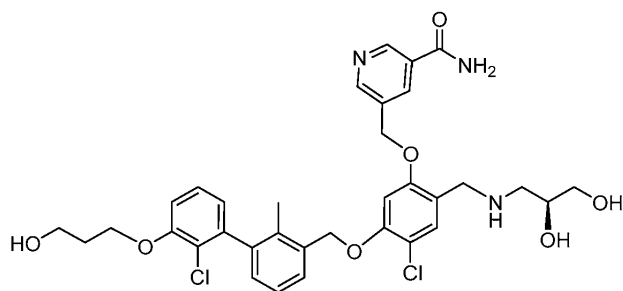
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.65분; $m/e = 652$ (M+H)⁺.

[2238]

실시예 2117

[2239]

(S)-5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(3-히드록시프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2,3-디히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코틴아미드



[2240]

[2241]

실시에 2116의 생성물의 정제 동안, 상기 표제 화합물을 또한 수득하였다 (5.1 mg, 32%).

[2242]

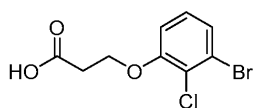
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.40분; $m/e = 670 (M+H)^+$.

[2243]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.41분; $m/e = 670 (M+H)^+$.

[2244]

중간체: 3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로판산



[2245]

[2246]

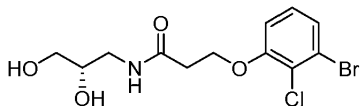
물 (23 mL) 중 3-브로모프로판산 (2.25 g, 14.71 mmol) 및 3-브로모-2-클로로페놀 (3.00 g, 14.46 mmol)의 교반 현탁액에 고체 수산화나트륨 (1.21 g, 30.3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 105°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 1 N HCl (27 mL, 27 mmol)로 처리하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (1.22g, 30%)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 사용하였다.

[2247]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.10 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

[2248]

중간체: (S)-3-(3-브로모-2-클로로페녹시)-N-(2,3-디히드록시프로필)프로판아미드



[2249]

[2250]

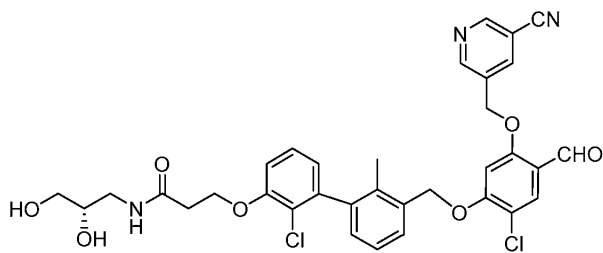
CH_2Cl_2 (5 mL) 중 3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로판산 (204 mg, 0.730 mmol), (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (90 mg, 0.988 mmol), 및 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (33.5 mg, 0.246 mmol)의 혼합물에 EDC (175 mg, 0.913 mmol)를 첨가하고, 이어서 1분 후 휘니그 염기 (250 μ l, 1.431 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 75분 동안 교반하고, 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-40% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (44.2 mg, 17%)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 사용하였다.

[2251]

LC/MS 조건 B: 체류 시간 2.24분; $m/e = 352 (M-H)^-$.

[2252]

중간체: (S)-3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-N-(2,3-디히드록시프로필)프로판아미드



[2253]

[2254]

아르곤 하에 THF (6 mL) 중 (S)-3-(3-브로모-2-클로로페녹시)-N-(2,3-디히드록시프로필)프로판아미드 (44.2 mg, 0.125 mmol) 및 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (66.4 mg, 0.128 mmol)의 용액에 물 중 삼염기성 인산칼륨 0.5 M (640 μ l, 0.320 mmol)을 첨가하고, 제2 세대 X-phos 전촉매 (5 mg, 6.35 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 플러싱하고, 마개를 막고, 실온에서 45시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (40 mL) 및 물 (20 mL)을 사용하여 분배하고, 유기 층을 염수로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (19.1 mg, 16%)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 사용하였다.

[2255]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.97분; $m/e = 664 (M+H)^+$.

[2256]

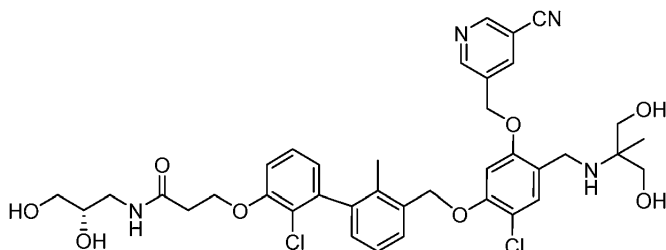
LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.93분; $m/e = 664 (M+H)^+$.

[2257]

실시예 2118

[2258]

(S)-3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-N-(2,3-디히드록시프로필)프로판아미드



[2259]

[2260]

CH_2Cl_2 (1 mL) 및 에탄올 (0.7 mL) 중 (S)-3-((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-N-(2,3-디히드록시프로필)프로판아미드 (19.1 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (12 mg, 0.114 mmol)의 용액에 아세트산 (5 μ L, 0.087 mmol) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 간략하게 플러싱하고, 실온에서 45분 동안 교반한 다음, THF 중 소듐 시아노트리히드로보레이트 1 M (0.08 mL, 0.080 mmol)로 (3시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (12.3 mg, 57%)을 수득하였다.

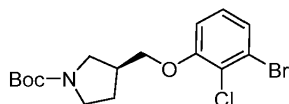
[2261]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.56분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[2262]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.46분; $m/e = 753 (M+H)^+$.

[2263] 중간체: tert-부틸 (S)-3-((3-브로모-2-클로로페녹시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

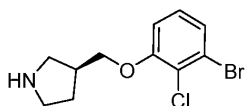


[2264]

[2265] 아르곤의 완만한 스트림 하에 테트라히드로푸란 (12 mL) 중 (R)-3-히드록시메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (500 mg, 2.48 mmol), 3-브로모-2-클로로페놀 (532 mg, 2.56 mmol), 및 트리페닐포스핀 (841 mg, 3.21 mmol)의 혼합물에 고체 TMAD (500 mg, 2.90 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마개를 막고, 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 45℃에서 2.5시간 동안 가열한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물에 추가의 트리페닐포스핀 (420 mg, 1.6 mmol) 및 TMAD (250 mg, 1.45 mmol)를 채우고, 실온에서 94시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 증발 건조시키고, 조 생성물을 80 g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하였다. 칼럼을 12 col vol에 걸쳐 선형 구배 100% 헥산에서 100% EtOAc를 사용하여 용리시키고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (830 mg, 86%)을 수득하였다.

[2266] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.27 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=8.2$, 1.1 Hz, 1H), 3.99 (br dd, $J=14.3$, 6.5 Hz, 2H), 3.74 - 3.35 (m, 3H), 3.27 (br d, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.13 (br d, $J=6.1$ Hz, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

[2267] 중간체: (S)-3-((3-브로모-2-클로로페녹시)메틸)피롤리딘

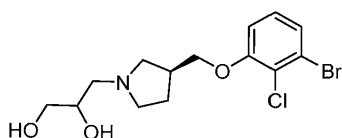


[2268]

[2269] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-((3-브로모-2-클로로페녹시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (530 mg, 1.357 mmol)의 용액을 TFA (10mL)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 정치한 다음, N_2 의 완만한 스트림 하에 천천히 증발시켜 표제 화합물 (589 mg, 정량적)을 TFA 염으로서 수득하였다.

[2270] LC/MS 조건 A: 체류 시간 0.85분; $m/e = 290$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2271] 중간체: 3-((S)-3-((3-브로모-2-클로로페녹시)메틸)피롤리딘-1-일)프로판-1,2-디올



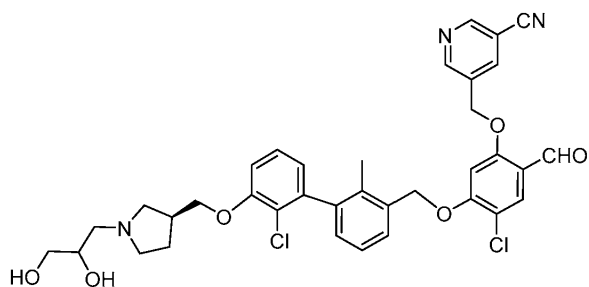
[2272]

[2273] 아르곤 하에 건조 DMF (1.5 mL) 중 (S)-3-((3-브로모-2-클로로페녹시)메틸)피롤리딘, TFA (147.7 mg, 0.365 mmol) 및 3-브로모프로판-1,2-디올 (200 mg, 1.290 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기를 첨가하고, 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반한 다음, 40℃로 48시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 8-48% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (91.2 mg, 51%)을 TFA 염으로서 수득하였으며, 이를 후속 반응에 사용하였다.

[2274] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.27분; $m/e = 364$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2275] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.24분; $m/e = 364$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2276] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-((3S)-1-(2,3-디히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2277]

[2278]

아르곤 하에 THF (6 mL) 중 3-((S)-3-((3-브로모-2-클로로페녹시)메틸)피롤리딘-1-일)프로판-1,2-디올, TFA (91.2 mg, 0.191 mmol) 및 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (100 mg, 0.193 mmol)의 용액에 물 중 삼염기성 인산칼륨 0.5 M (950 μ l, 0.475 mmol), 제2 세대 xphos 전촉매 (29 mg, 0.037 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 66시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (40 mL) 및 물 (20 mL)을 사용하여 분배하고, 유기 층을 염수로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (54.8 mg, 33%)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 사용하였다.

[2279]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 2.00분; $m/e = 676 (M+H)^+$.

[2280]

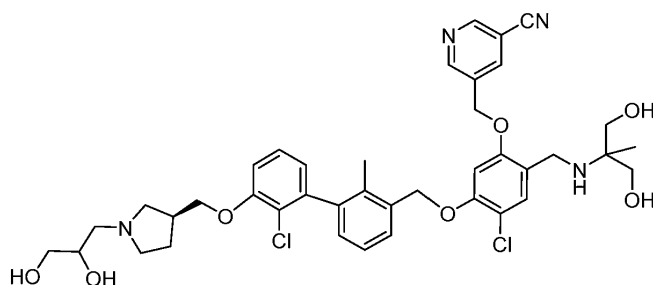
LC/MS 조건 F: 체류 시간 2.53분; $m/e = 676 (M+H)^+$.

[2281]

실시예 2119

[2282]

5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(((3S)-1-(2,3-디히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2283]

[2284]

CH_2Cl_2 (1 mL) 및 에탄올 (0.7 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(((3S)-1-(2,3-디히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (15.1 mg, 0.022 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (11.5 mg, 0.109 mmol)의 용액에 아세트산 (5 μ L, 0.087 mmol) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 간략하게 플러싱하고, 실온에서 40분 동안 교반하고, THF 중 소듐 시아노트라이히드로보레이트 1 M (0.07 mL, 0.070 mmol)로 (3시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (5.5 mg, 32%)을 수득하였다.

[2285]

LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.56분; $m/e = 765 (M+H)^+$.

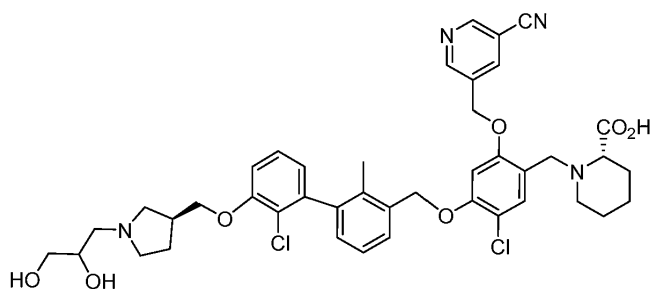
[2286]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.51분; $m/e = 765 (M+H)^+$.

[2287]

실시예 2120

[2288] (2S)-1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(((3S)-1-(2,3-디히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



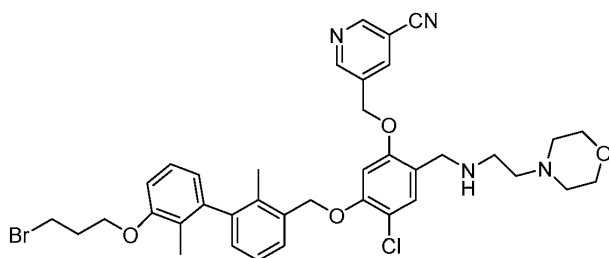
[2289]

[2290] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 및 에탄올 (1 mL) 중 5-((4-클로로-5-((2'-클로로-3'-(((3S)-1-(2,3-디히드록시프로필)피롤리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (39.6 mg, 0.059 mmol) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (32.6 mg, 0.252 mmol)의 용액에 아세트산 (12 μL , 0.210 mmol) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 간략하게 플러싱하고, 실온에서 70분 동안 교반하고, THF 중 소듐 시아노트리히드로보레이트 1 M (0.15 mL, 0.150 mmol)로 (3.5시간에 걸쳐) 적가 처리하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (3.7 mg, 8%)을 수득하였다.

[2291] LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.36분; $m/e = 789$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2292] LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.34분; $m/e = 789$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2293] 중간체: 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



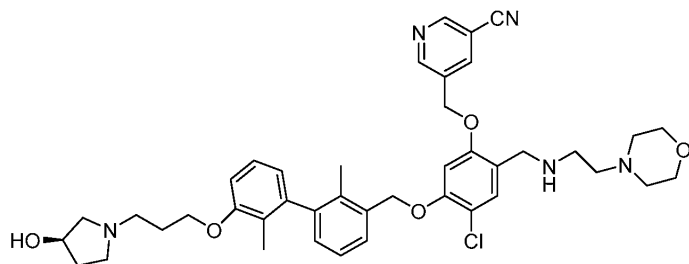
[2294]

[2295] DCE (1.5 mL) 및 에탄올 (1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (79 mg, 0.127 mmol) 및 2-모르폴리노에탄아민 (48 mg, 0.369 mmol)의 용액에 아세트산 (23 μL , 0.402 mmol) 및 활성화된 4A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 간략하게 플러싱하고, 실온에서 20분 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드 THF 중 1 M (0.39 mL, 0.390 mmol)로 (3시간에 걸쳐) 적가 처리한 다음, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하고, 조 표제 화합물을 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[2296] LC/MS 조건 A: 체류 시간 1.00분; $m/e = 733$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2297] 실시예 2122

[2298] (R)-5-((4-클로로-5-((3'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2299]

[2300]

MeOH (4 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (94 mg, 0.128 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-올, HCl (170 mg, 1.376 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (350 μ l, 2.004 mmol)를 첨가하고, 반응물을 65°C로 66시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (34.8 mg, 34%)을 수득하였다.

[2301]

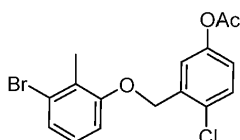
LC/MS 조건 E: 체류 시간 1.61분; m/e = 740 (M+H)⁺.

[2302]

LC/MS 조건 F: 체류 시간 1.27분; m/e = 740 (M+H)⁺.

[2303]

중간체: 3-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-4-클로로페닐 아세테이트



[2304]

[2305]

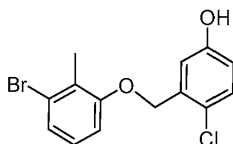
3-(브로모메틸)-4-클로로페닐 아세테이트 (880 mg, 3.34 mmol), 3-브로모-2-메틸페놀 (631 mg, 3.37 mmol), 및 탄산세슘 (2.21 g, 6.78 mmol)의 혼합물에 아세톤 (30 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조 물질을 80g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 칼럼을 9 칼럼 부피에 걸쳐 100% 헥산에서 100% CH₂Cl₂의 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (150 mg, 12%)을 수득하였다.

[2306]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[2307]

중간체: 3-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-4-클로로페놀



[2308]

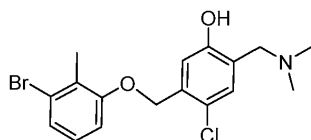
[2309]

MeOH (17 mL) 중 3-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-4-클로로페닐 아세테이트 (137.1 mg, 0.371 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (151 mg, 1.09 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 24g 텔레다인 이스코 실리카 플래쉬 칼럼의 헤드에 적용하고, 칼럼을 12 칼럼 부피에 걸쳐 100% CH₂Cl₂에서 100% 에틸 아세테이트의 선형 구배를 사용하여 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (120 mg, 99%)을 수득하였다.

[2310]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.5, 3.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

[2311] 중간체: 5-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-4-클로로-2-((디메틸아미노)메틸)페놀

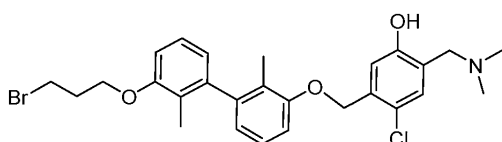


[2312]

[2313] N_2 하의 압력 바이알에 3-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-4-클로로페놀 (15 mg, 0.046 mmol), 물 중 디메틸아민, 40% (7.8 μ L, 0.062 mmol), 물 중 포름알데히드, 37% (4.0 μ L, 0.054 mmol), 물 (400 μ L) 및 MeOH (400 μ L)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 추가의 물 중 디메틸아민, 40% (78 μ L) 및 포름알데히드 (40 μ L)로 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 80°C로 2.5 시간 동안 가열하고, 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[2314] LC/MS 조건 B: 체류 시간 3.95분; $m/e = 384 (M+H)^+$.

[2315] 중간체: 5-(((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)메틸)-4-클로로-2-((디메틸아미노)메틸)페놀



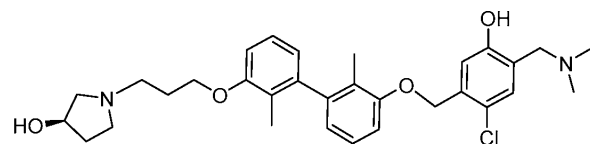
[2316]

[2317] 무수 THF (600 μ L) 중 5-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-4-클로로-2-((디메틸아미노)메틸)페놀 (17.6 mg, 0.046 mmol) 및 2-(3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (16.5 mg, 0.046 mmol)의 용액에 물 중 삼염기성 인산칼륨, 0.5M (241 μ L, 0.121 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르콘으로 잘 퍼징한 다음, 제2 세대 X-Phos 진촉매 (2.5 mg, 3.18 μ mol)로 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 추가의 촉매 (4.5 mg, 0.006 mmol)로 처리하고, 40°C에서 3시간, 이어서 실온에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 N_2 의 완만한 스트림 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에서 정제 없이 "그 자체로" 사용하였다.

[2318] LC/MS 조건 B: 체류 시간 4.64분; $m/e = 534(M+H)^+$.

[2319] 실시예 2123

[2320] (R)-1-(3-((3'-(2-클로로-4-((디메틸아미노)메틸)-5-히드록시벤질)옥시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-올



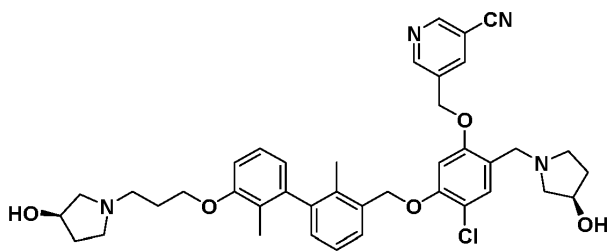
[2321]

[2322] 메탄올 (1.0 mL) 중 5-(((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)메틸)-4-클로로-2-((디메틸아미노)메틸)페놀 (24 mg, 0.045 mmol)의 용액에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (55 mg, 0.445 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (175 μ L, 1.002 mmol)을 첨가하고, 반응물을 70°C에서 24시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물 (0.3 mg)을 수득하였다.

[2323] LC/MS 조건 A: 체류 시간 0.872분; $m/e = 539 (M+H)^+$.

[2324] 실시예 2201

[2325] 5-((4-클로로-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



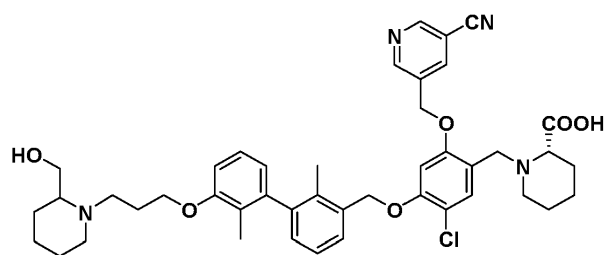
[2326]

[2327] 디클로로에탄 (0.3 mL) 및 에탄올 (0.7 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (40 mg, 0.065 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (15.95 mg, 0.129 mmol)의 혼합물에 아세트산 (7.39 μ l, 0.129 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.129 mL, 0.129 mmol)를 시린지를 통해 16시간에 걸쳐 첨가하였다. 추가량의 (R)-피롤리딘-3-올 (60 mg, 0.50 mmol) 및 이어서 DIPEA (0.113 mL, 0.645 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65°C에서 18시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (9.4 mg, 20%)을 수득하였다.

[2328] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.19 (br. s., 2H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 6H), 2.89 (s, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 6H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.54 (d, J=5.1 Hz, 2H). LC/MS 조건 E: RT (체류 시간) = 1.48분; m/e = 697.1 (M+H) $^+$.

[2329] 실시예 2202

[2330] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2331]

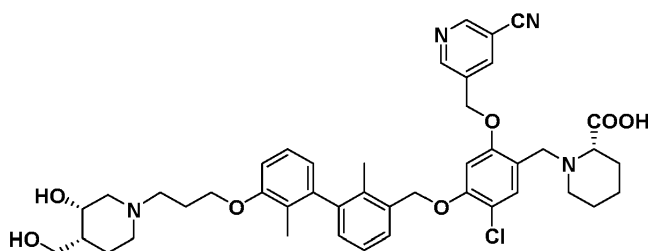
[2332] DCE (0.2 mL)/EtOH(0.5 mL)/THF(0.2 mL) 중 (S)-1-(4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (20 mg, 0.027 mmol)의 용액에 피페리딘-2-일메탄올 (31.4 mg, 0.273 mmol) 및 DIPEA (0.048 mL, 0.273 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (9.2 mg, 39%)을 수득하였다.

[2333] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d,

J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.02 (br. s., 2H), 3.81 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.50 (d, J=11.7 Hz, 6H), 3.12 (br. s., 1H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.83 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.28 (br. s., 2H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.42 - 1.21 (m, 6H), 0.87 (br. s., 1H). 지방족 영역의 HNMR은 일부 불순물을 나타내었다. LC/MS 조건 E: RT = 1.56분; m/e = 767.2 (M+H)⁺.

[2334] 실시예 2203

[2335] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

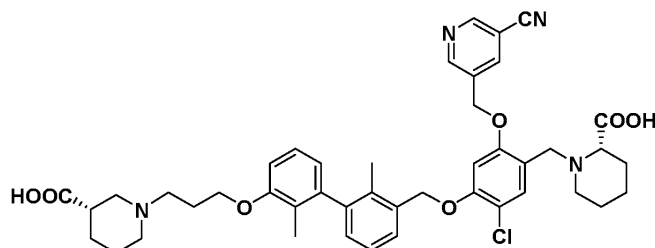


[2336]

[2337] DCE(0.2 ml)/EtOH(0.5 ml)/THF(0.2 ml) 중 (S)-1-(4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (25 mg, 0.034 mmol)의 용액에 (3S,4R)-4-(히드록시메틸)피페리딘-3-올 (44.7 mg, 0.341 mmol) 및 DIPEA (0.060 mL, 0.341 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (17.2 mg, 60%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.41분; m/e = 783.2 (M+H)⁺.

[2338] 실시예 2204

[2339] (2S)-1-(4-((3'-(3-((S)-3-카르복시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

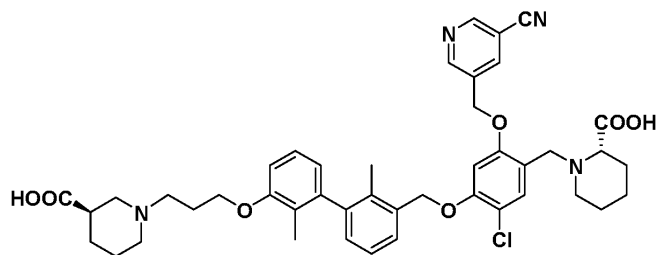


[2340]

[2341] DCE(0.2 ml)/EtOH(0.5 ml)/THF(0.2 ml) 중 (S)-1-(4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (25 mg, 0.034 mmol)의 용액에 (S)-피페리딘-3-카르복실산 (44.0 mg, 0.341 mmol) 및 DIPEA (0.060 mL, 0.341 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (9.6 mg, 36%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.40분; m/e = 781.2 (M+H)⁺.

[2342] 실시예 2205

[2343] (2S)-1-(4-((3'-(3-((R)-3-카르복시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2344]

[2345]

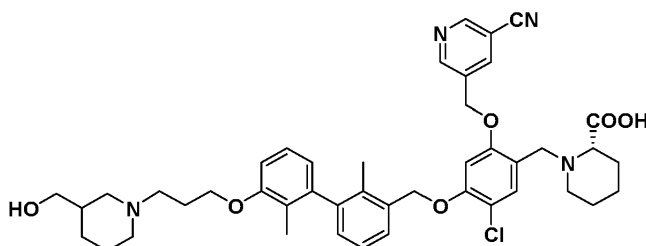
DCE(0.2 ml)/EtOH(0.5 ml)/THF(0.2 ml) 중 (R)-1-(4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (25 mg, 0.034 mmol)의 용액에 (S)-피페리딘-3-카르복실산 (44.0 mg, 0.341 mmol) 및 DIPEA (0.060 mL, 0.341 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (10.1 mg, 38%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.50분; m/e = 781.2 (M+H)⁺.

[2346]

실시예 2206

[2347]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2348]

[2349]

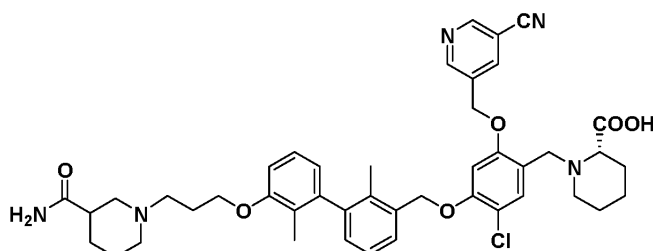
실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.1 mg, 34%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.54분; m/e = 767.1 (M+H)⁺.

[2350]

실시예 2207

[2351]

(2S)-1-(4-((3'-(3-(3-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2352]

[2353]

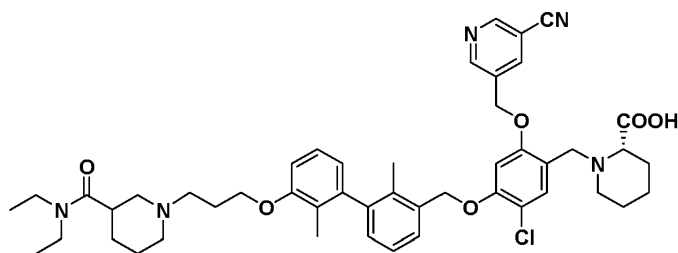
실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.8 mg, 36%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.47분; m/e = 780.2 (M+H)⁺.

[2354]

실시예 2208

[2355]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(디에틸카르바모일)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2356]

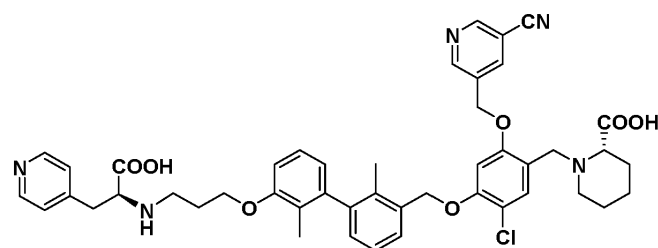
[2357] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (19.0 mg, 67%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.63분; m/e = 836.3 (M+H)⁺.

[2358]

실시예 2209

[2359]

(2S)-1-(4-((3'-(3-((S)-1-carboxy-2-(pyridin-4-yl)ethylamino)propoxy)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)methoxy)-5-chloro-2-((5-cyano-2-pyridyl)methoxy)phenyl)piperidin-2-carboxylic acid



[2360]

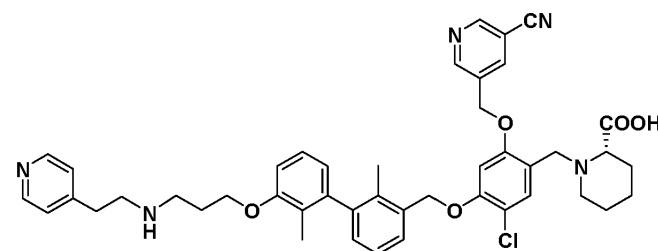
[2361] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (1.9 mg, 7%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.49분; m/e = 818.2 (M+H)⁺.

[2362]

실시예 2210

[2363]

(2S)-1-(5-chloro-2-((5-cyano-2-pyridyl)methoxy)-4-((2,2'-dimethyl-3'-(3-(2-(pyridin-4-yl)ethylamino)propoxy)bi-phenyl-3-yl)methoxy)phenyl)piperidin-2-carboxylic acid



[2364]

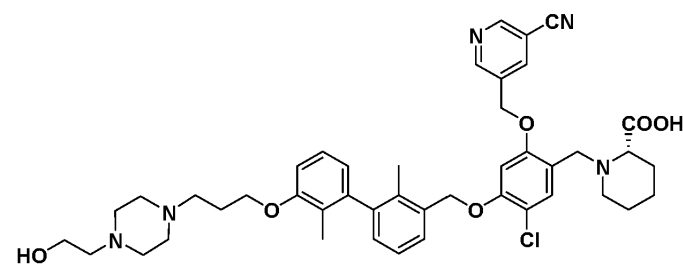
[2365] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (4.4 mg, 17%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.47분; m/e = 774.2 (M+H)⁺.

[2366]

실시예 2211

[2367]

(2S)-1-(5-chloro-2-((5-cyano-2-pyridyl)methoxy)-4-((3'-(3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)propoxy)-2,2'-dimethylbiphenyl-3-yl)methoxy)phenyl)piperidin-2-carboxylic acid

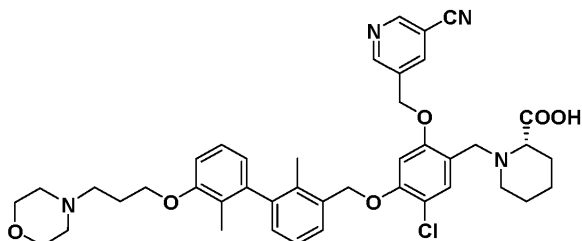


[2368]

[2369] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (22.0 mg, 66%)을
수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.52분; m/e = 782.1 (M+H)⁺.

[2370] 실시예 2212

[2371] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)비페닐-3-
일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

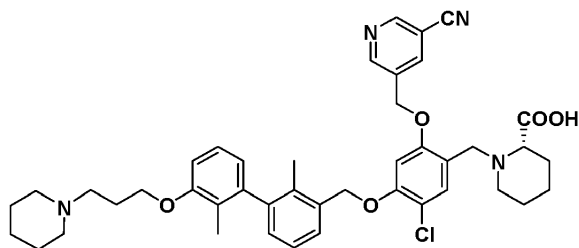


[2372]

[2373] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (15.8 mg, 52%)을
수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.62분; m/e = 739.2 (M+H)⁺.

[2374] 실시예 2213

[2375] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)비페닐-
3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

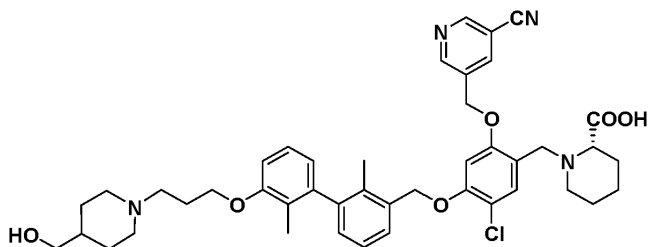


[2376]

[2377] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.3 mg, 37%)을
수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.64분; m/e = 737.2 (M+H)⁺.

[2378] 실시예 2214

[2379] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-
2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

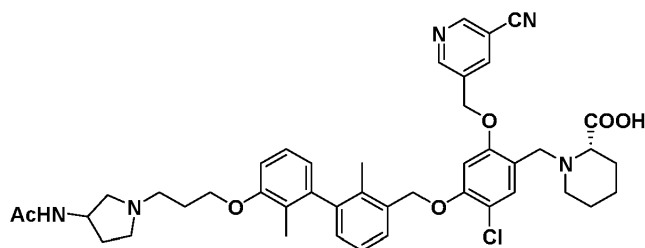


[2380]

[2381] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (7.6 mg, 29%)을
수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.50분; m/e = 767.2 (M+H)⁺.

[2382] 실시예 2215

[2383] (2S)-1-(4-((3'-(3-(3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-
((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2384]

[2385]

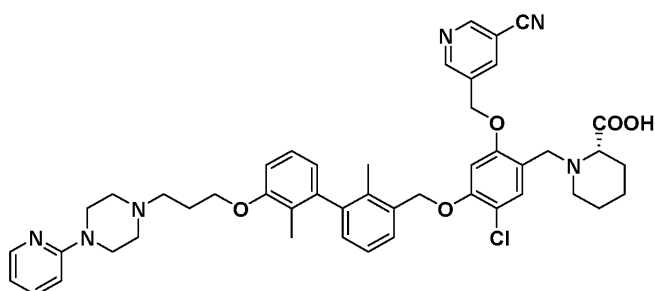
실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (12.4 mg, 47%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.58분; m/e = 780.2 (M+H)⁺.

[2386]

실시예 2216

[2387]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2388]

[2389]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (2.4, 47%)을 수득하였다.

[2390]

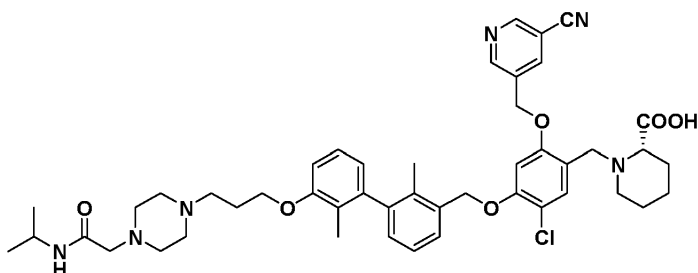
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 4H), 4.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.78 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J=4.4 Hz, 4H), 3.37 (br. s., 4H), 3.12 (br. s., 1H), 2.89 (br. s., 1H), 2.27 (br. s., 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.48 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.48분; m/e = 815.2 (M+H)⁺.

[2391]

실시예 2217

[2392]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2393]

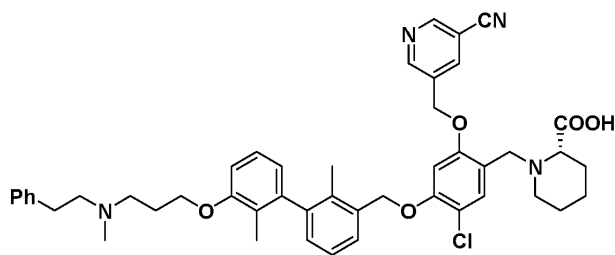
[2394]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (10.9 mg, 38%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.59분; m/e = 837.4 (M+H)⁺.

[2395]

실시예 2218

[2396] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(메틸(페네틸)아미노)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

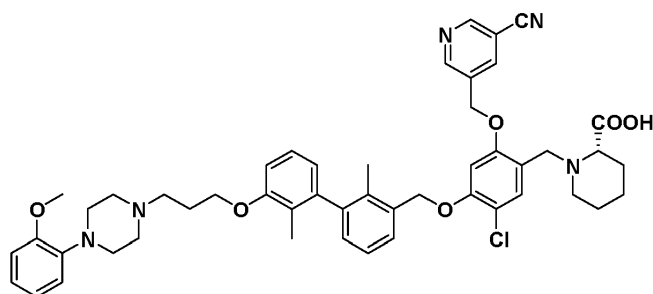


[2397]

[2398] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (4.2 mg, 16%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.78분; m/e = 787.2 (M+H)⁺.

[2399] 실시예 2219

[2400] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

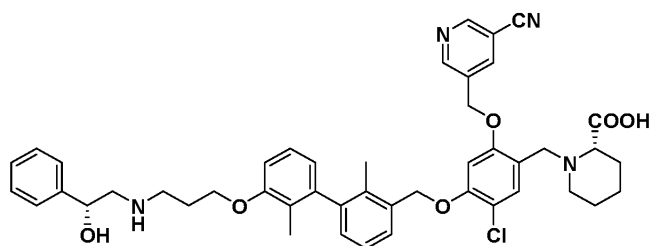


[2401]

[2402] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (6.4 mg, 22%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.68분; m/e = 844.2 (M+H)⁺.

[2403] 실시예 2220

[2404] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-2-히드록시-2-페닐에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

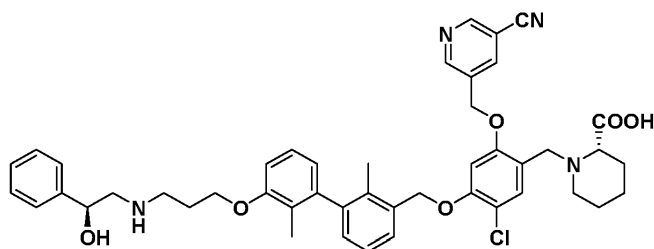


[2405]

[2406] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (6.6 mg, 25%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.65분; m/e = 789.2 (M+H)⁺.

[2407] 실시예 2221

[2408] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2-히드록시-2-페닐에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2409]

[2410]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5.6 mg, 20%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.70분; m/e = 789.1 (M+H)⁺.

[2411]

실시예 2222

[2412]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(2-히드록시-2-(피리딘-2-일)에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

[2413]

[2414]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.6 mg, 30%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.60분; m/e = 790.4 (M+H)⁺.

[2415]

실시예 2223

[2416]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

[2417]

[2418]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (10.9 mg, 32%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.59분; m/e = 753.2 (M+H)⁺.

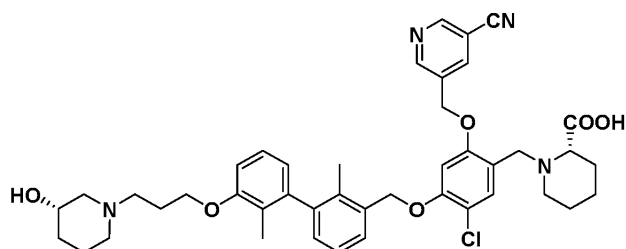
[2419]

실시예 2224

[2420]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

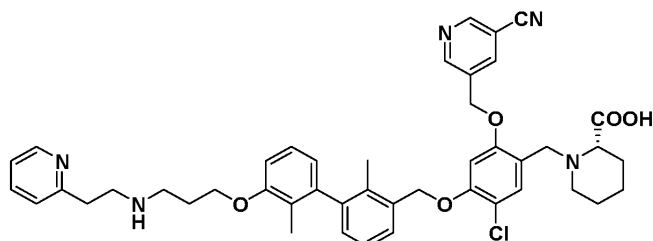
[2421]



[2422] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (13.3 mg, 51%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.57분; m/e = 753.1 (M+H)⁺.

[2423] 실시예 2225

[2424] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(2-(피리딘-2-일)에틸아미노)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2425]

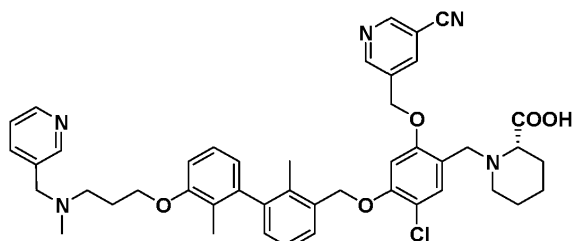
[2426] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (4.3 mg, 16%)을 수득하였다.

[2427] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, J=11.7 Hz, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.77 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.41 - 5.26 (m, 4H), 4.23 - 4.05 (m, 4H), 3.22 (br. s., 3H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.94 (br. s., 1H), 2.74 (s, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (d, J=2.9 Hz, 3H), 1.79 - 1.39 (m, 5H).

[2428] LC/MS 조건 E: RT = 1.61분; m/e = 774.2 (M+H)⁺.

[2429] 실시예 2226

[2430] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(메틸(피리딘-3-일메틸)아미노)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2431]

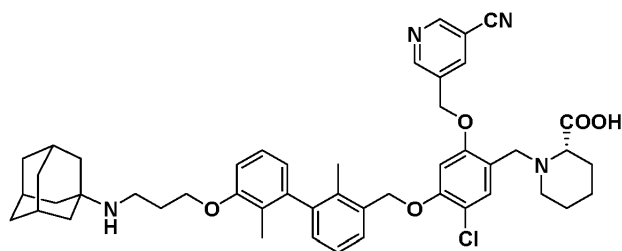
[2432] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (2.2 mg, 8%)을 수득하였다.

[2433] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.37 - 5.21 (m, 4H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.81 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.65 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.55 (br. s., 1H), 3.16 (br. s., 1H), 2.90 (s, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 1H), 1.76 - 1.66 (m, 3H), 1.49 (br. s., 2H), 1.37 (br. s., 1H)

[2434] LC/MS 조건 E: RT = 1.43분; m/e = 774.2 (M+H)⁺.

[2435] 실시예 2227

[2436] (S)-1-(4-((3'-(3-((3s,5s,7s)-아다만탄-1-일아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

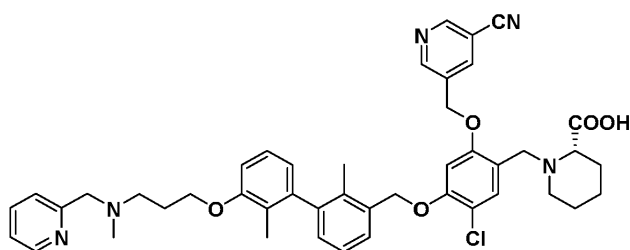


[2437]

[2438] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5.3 mg, 19%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.78분; m/e = 803.2 (M+H)⁺.

[2439] 실시예 2228

[2440] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(메틸(피리딘-2-일메틸)아미노)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



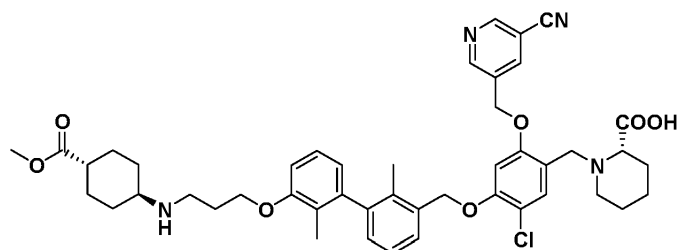
[2441]

[2442] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.6 mg, 31%)을 수득하였다.

[2443] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=7.7 Hz, 2H), 8.49 - 8.41 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 4H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.79 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.90 (s, 1H), 2.30 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.79 (br. s., 1H), 1.68 - 1.67 (m, 1H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.85분; m/e = 774.2 (M+H)⁺.

[2444] 실시예 2229

[2445] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((1r,4r)-4-(메톡시카르보닐)시클로헥실아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2446]

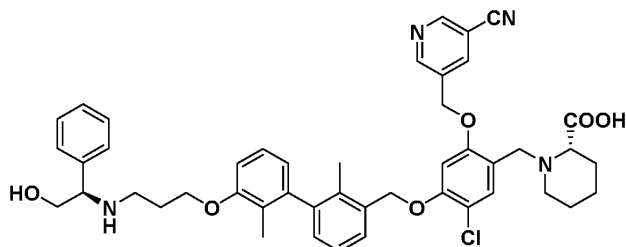
[2447] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5.0 mg, 18%)을 수득하였다.

[2448] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.96 (d, J=15.0 Hz, 2H), 8.41 (br. s., 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 4H), 4.86 (br. s., 1H), 4.45 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.20 (br.

s., 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (br. s., 1H), 3.17 (t, J=11.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.39 (t, J=11.9 Hz, 1H), 2.25 (br. s., 5H), 2.15 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (d, J=7.7 Hz, 3H), 1.81 (br. s., 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.61 - 1.37 (m, 6H). LC/MS 조건 E: RT = 1.64분; m/e = 809.2 (M+H)⁺.

[2449] 실시예 2230

[2450] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

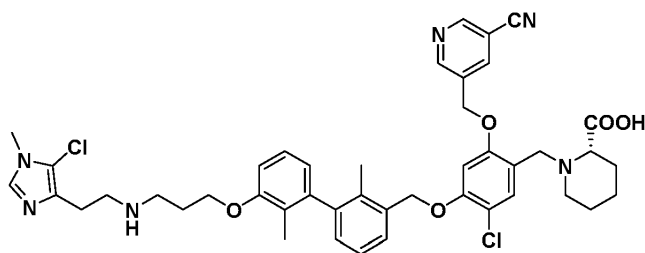


[2451]

[2452] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.3 mg, 28%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.78분; m/e = 789.1 (M+H)⁺.

[2453] 실시예 2231

[2454] (2S)-1-(5-클로로-2-((3'-(3-(2-(5-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



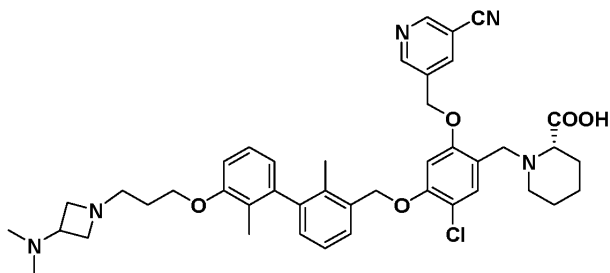
[2455]

[2456] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (2.4 mg, 8%)을 수득하였다.

[2457] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.45 (br. s., 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.35 - 5.23 (m, 4H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 3.79 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=12.8, 6.6 Hz, 1H), 3.09 (br. s., 1H), 2.80 (q, J=7.5 Hz, 4H), 2.59 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.25 (br. s., 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 5H), 1.79 (d, J=10.3 Hz, 4H), 1.72 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.60분; m/e = 811.1 (M+H)⁺.

[2458] 실시예 2232

[2459] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(디메틸아미노)아세트딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2460]

[2461]

실시에 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (4.4 mg, 16%)을 수득하였다.

[2462]

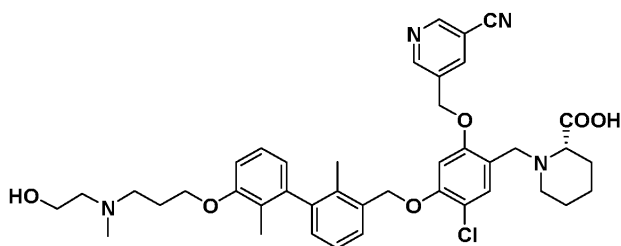
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.22 (m, 4H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.81 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.13 (br. s., 1H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.30 (br. s., 1H), 1.99 (s, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.85 - 1.68 (m, 7H), 1.49 (br. s., 3H), 1.37 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.40분; m/e = 752.1 (M+H)⁺.

[2463]

실시예 2233

[2464]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2465]

[2466]

실시에 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.5 mg, 38%)을 수득하였다.

[2467]

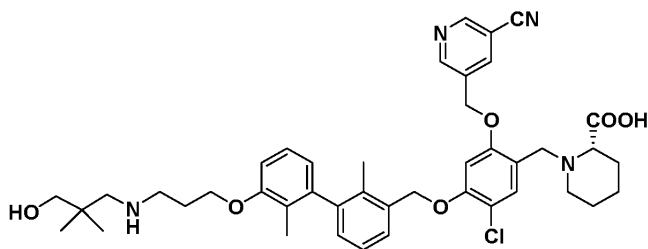
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 2H), 5.28 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.86 (br. s., 1H), 3.74 (br. s., 3H), 3.31 - 3.11 (m, 4H), 2.94 (br. s., 1H), 2.83 (s, 3H), 2.18 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (d, J=4.0 Hz, 4H), 1.73 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 3H), 1.38 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.45분; m/e = 727.2 (M+H)⁺.

[2468]

실시예 2234

[2469]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2470]

[2471]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.6 mg, 35%)을 수득하였다.

[2472]

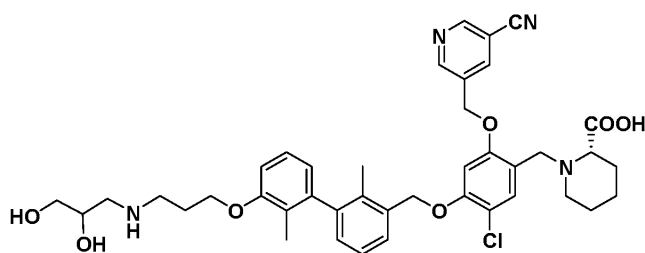
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.45 (br. s., 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.34 - 5.23 (m, 4H), 4.06 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.84 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.20 (s, 2H), 3.10 (br. s., 1H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.81 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.30 (br. s., 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.89 (s, 12H), 1.80 (d, J=7.7 Hz, 4H), 1.71 (br. s., 2H), 1.49 (br. s., 4H), 1.35 (br. s., 1H), 0.83 (s, 6H). LC/MS 조건 E: RT = 1.53분; m/e = 755.2 (M+H) $^+$.

[2473]

실시예 2235

[2474]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(2,3-디히드록시프로필아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2475]

[2476]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (4.7 mg, 19%)을 수득하였다.

[2477]

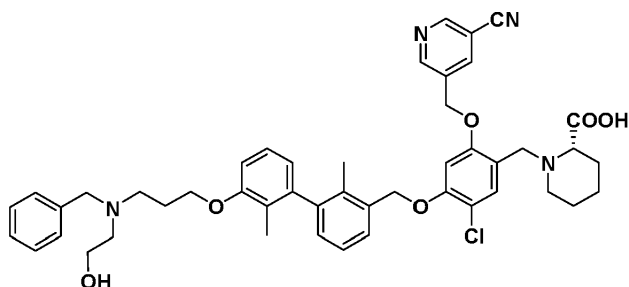
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.22 (m, 4H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.85 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.78 (br. s., 1H), 3.70 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.33 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.37 (br. s., 1H), 2.14 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (d, J=4.4 Hz, 4H), 1.72 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 3H), 1.37 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.42분; m/e = 743.1 (M+H) $^+$.

[2478]

실시예 2236

[2479]

(2S)-1-(4-((3'-(3-(벤질(2-히드록시에틸)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2480]

[2481]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5.2 mg, 19%)을 수득하였다.

[2482]

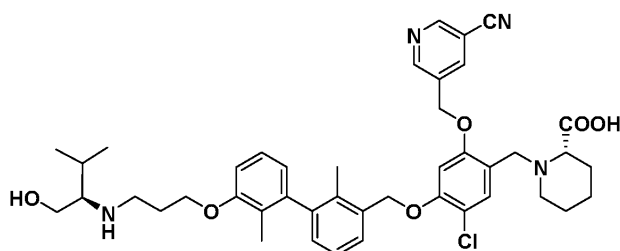
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.55 (br. s., 2H), 7.50 (s, 2H), 7.44 (d, $J=5.1$ Hz, 3H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.22 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 4H), 4.40 (br. s., 2H), 4.08 (dd, $J=11.6$, 6.1 Hz, 4H), 3.77 (br. s., 2H), 3.34 - 3.07 (m, 5H), 2.65 (br. s., 1H), 2.24 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.74 (d, $J=2.2$ Hz, 4H), 1.60 (br. s., 3H), 1.45 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 2.01분; m/e = 803.2 (M+H) $^+$.

[2483]

실시예 2237

[2484]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2485]

[2486]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (4.6 mg, 18%)을 수득하였다.

[2487]

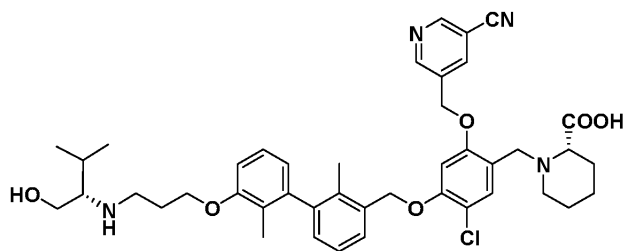
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 - 8.96 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.36 - 5.23 (m, 4H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.79 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.90 (s, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.29 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 5H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H), 0.87 - 0.81 (m, 6H). LC/MS 조건 E: RT = 1.57분; m/e = 755.2 (M+H) $^+$.

[2488]

실시예 2238

[2489]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2490]

[2491]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (7.6 mg, 28%)을 수득하였다.

[2492]

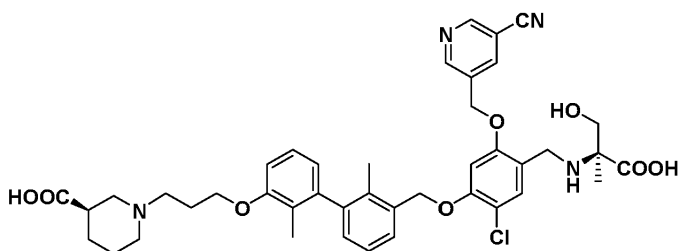
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 - 8.96 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.36 - 5.23 (m, 4H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.79 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.90 (s, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.29 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 5H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H), 0.87 - 0.81 (m, 6H). LC/MS 조건 E: RT = 1.58분; m/e = 755.2 (M+H) $^+$.

[2493]

실시예 2239

[2494]

(3R)-1-(3-(3'-((4-((S)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산



[2495]

[2496]

1,2-디클로로에탄 (0.4 mL) 및 에탄올 (0.6 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.06 g, 0.097 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (2-메틸-L-세린) (0.023 g, 0.194 mmol)의 혼합물에 아세트산 (0.011 mL, 0.194 mmol) 및 4A 분자체 ~0.03 g을 첨가하였다. THF (0.2 mL)로 희석된 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.194 mL, 0.194 mmol)를 시린지를 통해 24시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물에 (R)-피페리딘-3-카르복실산 (0.125 g, 0.968 mmol) 및 DIPEA (0.169 mL, 0.968 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 20-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (7.7mg, 10%)을 수득하였다.

[2497]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (d, J=2.9 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 4H), 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.78 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.27 (br. s., 2H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.19 (br. s., 2H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.74 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.34 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.41분; m/e = 771.2 (M+H) $^+$.

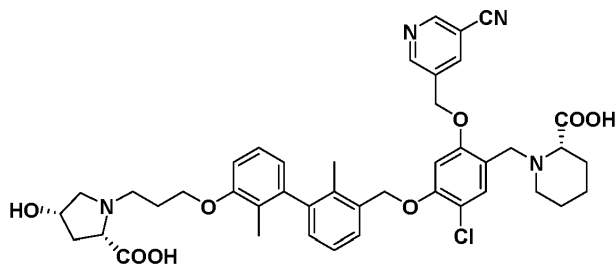
[2498]

실시예 2240

[2499]

(2S)-1-(4-((3'-(3-((2S,4S)-2-카르복시-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-

5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2500]

[2501]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.3 mg, 28%)을 수득하였다.

[2502]

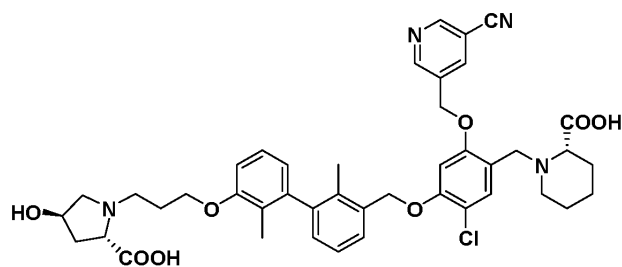
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (d, $J=9.5$ Hz, 2H), 8.46 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.40 - 5.26 (m, 4H), 4.38 (br. s., 1H), 4.27 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 4H), 3.59 (br. s., 1H), 3.37 (br. s., 1H), 3.30 (br. s., 1H), 3.20 (br. s., 1H), 3.12 (br. s., 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.57 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (br. s., 1H), 1.83 (d, $J=12.8$ Hz, 3H), 1.72 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 1.59 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.43분; m/e = 783.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2503]

실시예 2241

[2504]

(2S)-1-(4-((3'-(3-((2S,4R)-2-카르복시-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2505]

[2506]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (3.8 mg, 13%)을 수득하였다.

[2507]

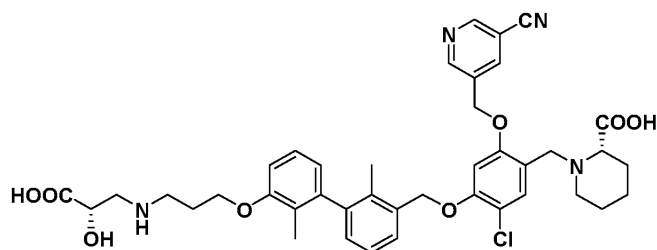
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 - 8.99 (m, 2H), 8.46 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 4H), 4.36 (br. s., 1H), 4.20 - 3.99 (m, 5H), 3.71 (dd, $J=11.9$, 5.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.26 (br. s., 1H), 3.12 (br. s., 1H), 3.01 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (br. s., 1H), 1.81 (d, $J=17.6$ Hz, 4H), 1.72 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 1.59 (br. s., 3H), 1.44 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.42분; m/e = 783.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2508]

실시예 2242

[2509]

(2S)-1-(4-((3'-(3-((S)-2-카르복시-2-히드록시에틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2510]

[2511]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (2.9 mg, 10%)을 수득하였다.

[2512]

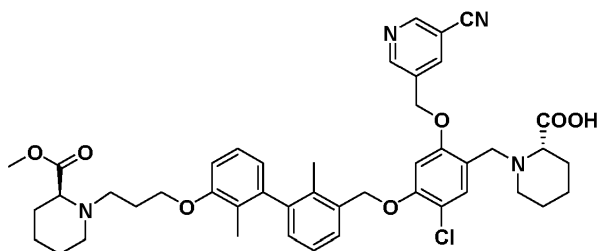
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.16 (br. s., 1H), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.39 – 5.27 (m, 4H), 4.33 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 2H), 3.97 (br. s., 1H), 3.36 – 3.28 (m, 3H), 3.23 – 2.97 (m, 5H), 2.15 (br. s., 2H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (br. s., 1H), 1.84 (d, $J=4.0$ Hz, 3H), 1.72 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.49분; m/e = 757.2 (M+H) $^+$.

[2513]

실시예 2243

[2514]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2-(메톡시카르보닐)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2515]

[2516]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (1.7 mg, 8%)을 수득하였다.

[2517]

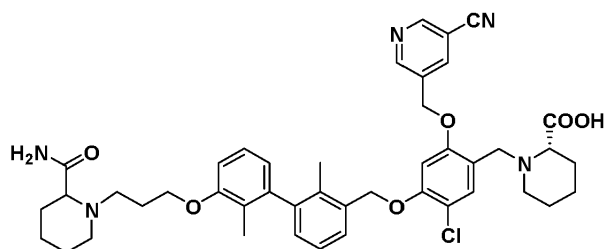
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.36 – 5.24 (m, 4H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.78 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.96 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.89 – 2.85 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.43 (dd, $J=12.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.67 (d, $J=13.6$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 1.36 (br. s., 2H). LC/MS 조건 E: RT = 2.21분; m/e = 795.2 (M+H) $^+$.

[2518]

실시예 2244

[2519]

(2S)-1-(4-((3'-(3-(2-카르바모일피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



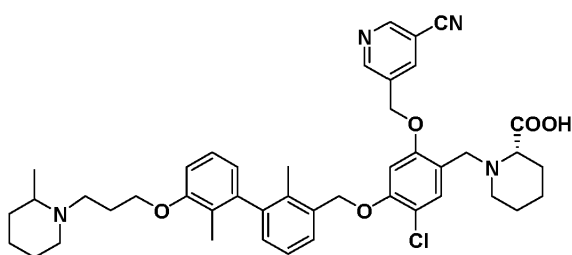
[2520]

[2521] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (3.4 mg, 10%)을 수득하였다.

[2522] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 3H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.91 (br. s., 1H), 6.67 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.81 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.06 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.59 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.39 (m, 7H), 1.34 (br. s., 1H), 1.22 (d, $J=13.2$ Hz, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.52분; m/e = 780.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2523] 실시예 2245

[2524] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(2-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



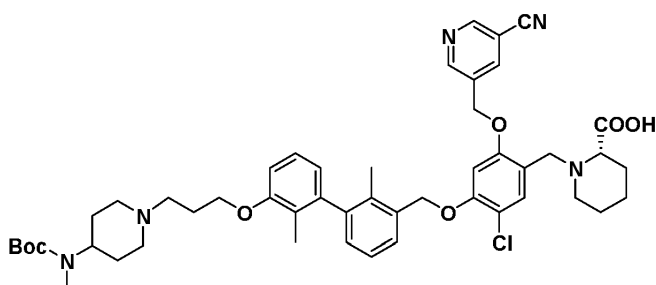
[2525]

[2526] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (13 mg, 32%)을 수득하였다.

[2527] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J=9.5$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.14 (br. s., 1H), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.21 - 4.04 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.23 (br. s., 2H), 2.93 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J=19.1$ Hz, 1H), 2.16 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (d, $J=3.7$ Hz, 6H), 1.71 (br. s., 4H), 1.51 (br. s., 5H), 1.39 (br. s., 1H), 1.28 (br. s., 4H). LC/MS 조건 E: RT = 1.63분; m/e = 751.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2528] 실시예 2246

[2529] (2S)-1-(4-((3'-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2530]

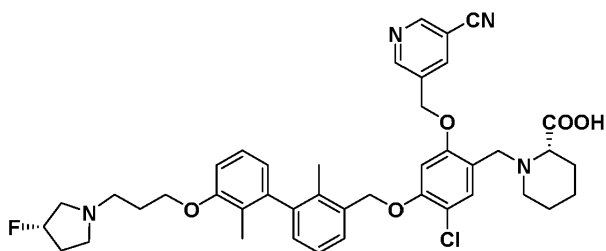
[2531] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (15.3 mg, 42%)을 수득하였다.

[2532] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.1$

Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.04 (d, J=10.3 Hz, 3H), 3.76 (br. s., 11H), 3.56 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.05 (br. s., 1H), 2.94 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.47 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.21 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.76 (d, J=5.5 Hz, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 4H), 1.48 (br. s., 5H), 1.39 (s, 9H), 1.37 - 1.31 (m, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 2.08분; m/e = 866.3 (M+H)⁺.

[2533] 실시예 2247

[2534] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



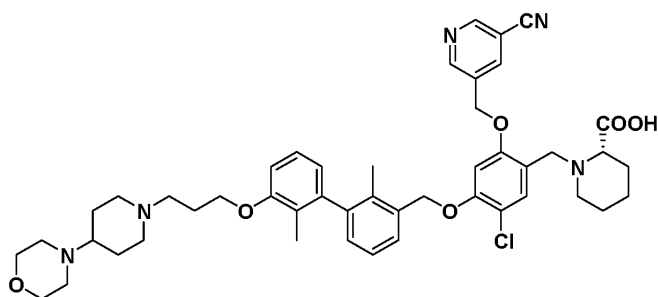
[2535]

[2536] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.0 mg, 26%)을 수득하였다.

[2537] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=7.7 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 4H), 5.25 - 5.10 (m, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.79 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.60 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.09 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.56분; m/e = 741.2 (M+H)⁺.

[2538] 실시예 2248

[2539] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

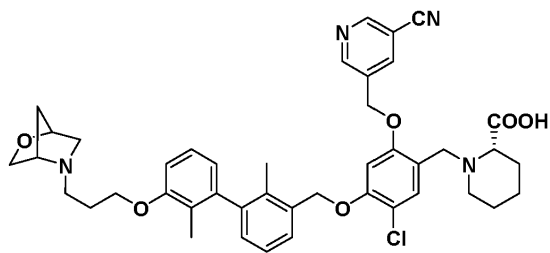


[2540]

[2541] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (12.1 mg, 25%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.35분; m/e = 822.3 (M+H)⁺.

[2542] 실시예 2249

[2543] (2S)-1-(4-((3'-(3-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2544]

[2545]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (10.4 mg, 30%)을 수득하였다.

[2546]

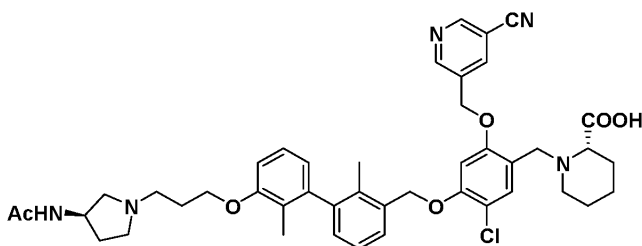
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 - 8.98 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 3H), 3.64 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.80 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.40 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.31 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88 - 1.83 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (d, J=9.2 Hz, 3H), 1.56 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.49 (br. s., 4H), 1.35 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.64 분; m/e = 751.2 (M+H) $^+$.

[2547]

실시예 2250

[2548]

(2S)-1-(4-((3'-(3-((R)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2549]

[2550]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (12.9 mg, 40%)을 수득하였다.

[2551]

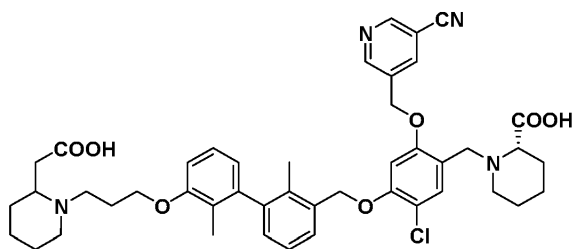
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 3H), 3.79 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.27 (br. s., 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.72 (br. s., 1H), 1.58 - 1.43 (m, 5H), 1.36 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.55분; m/e = 780.2 (M+H) $^+$.

[2552]

실시예 2251

[2553]

(2S)-1-(4-((3'-(3-(2-(2-((R)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2554]

[2555]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (2.2 mg, 7%)을 수득하였다.

[2556]

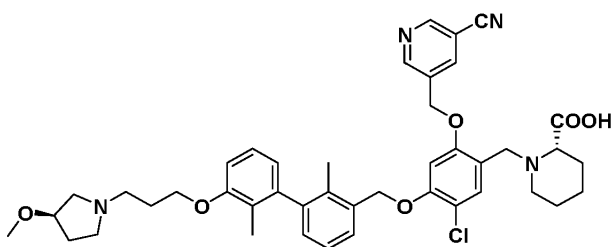
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 - 8.97 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (br. s., 2H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.84 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.98 (br. s., 3H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 2.22 (dd, J=15.4, 6.6 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (br. s., 2H), 1.81 (d, J=3.3 Hz, 4H), 1.70 (br. s., 2H), 1.61 - 1.30 (m, 10H). LC/MS 조건 E: RT = 1.57분; m/e = 795.2 (M+H) $^+$.

[2557]

실시예 2252

[2558]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2559]

[2560]

실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (4.2 mg, 10%)을 수득하였다.

[2561]

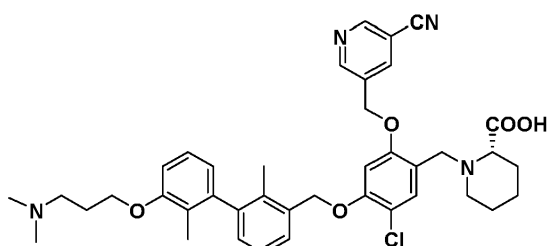
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.38 (d, J=4.4 Hz, 2H), 5.31 (br. s., 2H), 4.19 - 4.04 (m, 5H), 3.48 (br. s., 6H), 3.35 (br. s., 3H), 3.26 (s, 3H), 3.17 (br. s., 2H), 2.17 (br. s., 2H), 2.04 (s, 5H), 1.85 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.78 - 1.44 (m, 5H). LC/MS 조건 E: RT = 1.53분; m/e = 753.2 (M+H) $^+$.

[2562]

실시예 2253

[2563]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2564]

[2565]

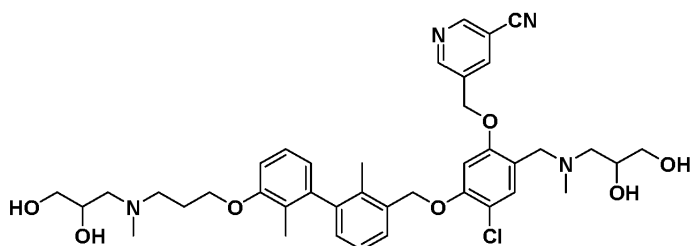
실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5.9 mg, 15%)을

수득하였다.

[2566] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 - 9.00 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 2H), 5.29 (s, 2H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.94 (br. s., 1H), 3.84 (br. s., 1H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.01 (br. s., 1H), 2.83 (s, 6H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (br. s., 1H), 1.85 (d, J=2.6 Hz, 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 3H), 1.41 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.51분; m/e = 697.2 (M+H) $^+$.

[2567] 실시예 2254

[2568] 5-((4-클로로-2-(((2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



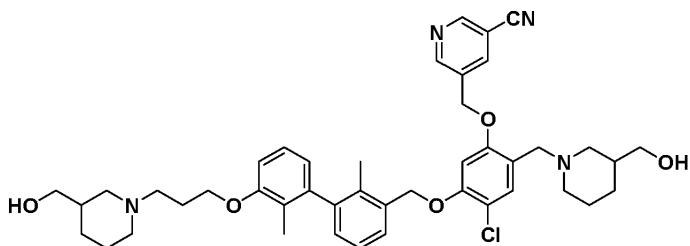
[2569]

[2570] DCE (0.3 mL) 및 EtOH (0.7 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.03 g, 0.048 mmol) 및 3-메틸아미노-1,2-프로판디올(10.18 mg, 0.097 mmol)의 혼합물에 아세트산 (5.54 μ l, 0.097 mmol) 및 4A 분자체 ~0.01 g 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.073 mL, 0.073 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 8 당량의 3-메틸아미노-1,2-프로판디올 (40mg, 0.4 mmol) 및 DIPEA (0.085 mL, 0.484 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (18.6 mg, 52%)을 수득하였다.

[2571] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.05 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 4H), 2.61 (br. s., 2H), 2.44 (dd, J=12.5, 5.1 Hz, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (br. s., 2H), 1.83 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.35분; m/e = 733.2 (M+H) $^+$.

[2572] 실시예 2255

[2573] 5-((4-클로로-2-((3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2574]

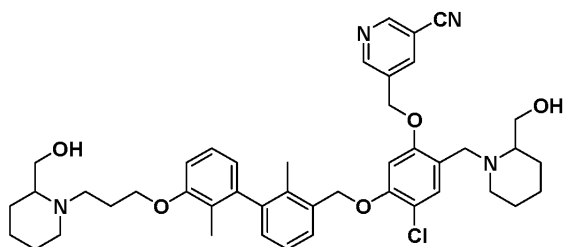
[2575] 화합물을 실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을

사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물을 TFA 염: (18.5 mg, 34%)으로서 수득하였다.

[2576] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (d, J=7.7 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.16 (br. s., 1H), 7.09 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.06 (br. s., 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.36 - 5.30 (m, 2H), 4.23 (br. s., 2H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.53 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.36 (d, J=6.6 Hz, 3H), 3.28 (br. s., 3H), 3.21 (br. s., 1H), 2.84 (br. s., 2H), 2.67 (d, J=10.6 Hz, 2H), 2.19 (br. s., 2H), 2.05 (s, 3H), 1.94 - 1.77 (m, 8H), 1.75 - 1.57 (m, 5H), 1.22 - 1.06 (m, 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.72분; m/e = 753.3 (M+H)⁺.

[2577] 실시예 2256

[2578] 5-((4-클로로-2-((2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페놀-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노닐



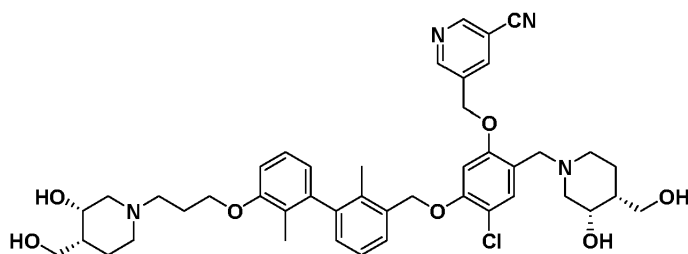
[2579]

[2580] 실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.3 mg, 23%)을 수득하였다.

[2581] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=2.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J=4.4 Hz, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.07 - 3.97 (m, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 3H), 3.35 (br. s., 2H), 3.21 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.64 (d, J=12.1 Hz, 1H), 2.26 (br. s., 2H), 2.19 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.88 (br. s., 2H), 1.83 (s, 3H), 1.64 (br. s., 5H), 1.54 - 1.16 (m, 9H). LC/MS 조건 E: RT = 1.74분; m/e = 753.3 (M+) $^+$.

[2582] 실시예 2257

[2583] 5-((4-클로로-2-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2584]

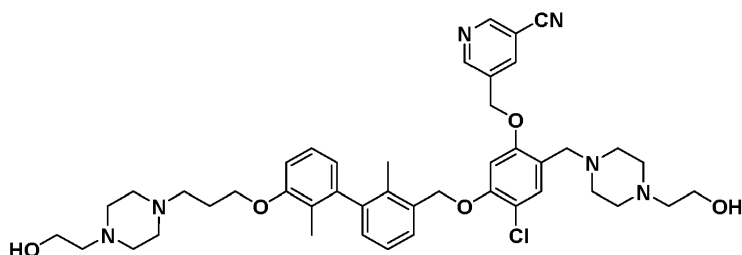
[2585] 화합물을 실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상

B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물을 TFA 염: (5.8 mg, 10%)으로서 수득하였다.

[2586] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 6H), 7.17 (s, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.33 (br. s., 2H), 4.29 - 4.03 (m, 5H), 3.99 (br. s., 1H), 3.48 - 3.19 (m, 9H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 3.00 (d, J=11.0 Hz, 3H), 2.30 - 2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.64 (br. s., 6H). LC/MS 조건 E: RT = 1.58분; m/e = 785.2 (M+H) $^+$.

[2587] 실시예 2258

[2588] 5-((4-클로로-2-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-((3'-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



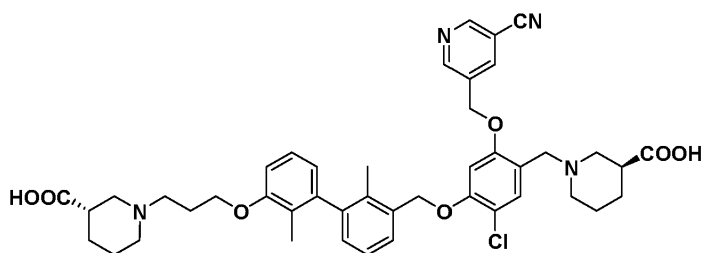
[2589]

[2590] 실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (19.4 mg, 50%)을 수득하였다.

[2591] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.48 (br. s., 2H), 3.41 (s, 2H), 2.48 - 2.27 (m, 22H), 2.03 (s, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 4H), 1.82 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.25분; m/e = 783.3 (M+H) $^+$.

[2592] 실시예 2259

[2593] (3S)-1-(3-(3'-((4-(((S)-3-카르복시피페리딘-1-일)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산



[2594]

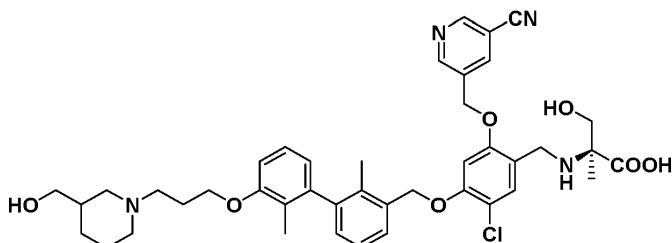
[2595] 실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.3 mg, 23%)을 수득하였다.

[2596] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.45 (d, J=3.7 Hz, 2H), 2.85 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.79 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.45 - 2.33 (m, 3H), 2.16 (d, J=11.3 Hz, 2H), 2.06 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.80 -

1.73 (m, 2H), 1.63 (br. s., 2H), 1.51 - 1.28 (m, 5H). LC/MS 조건 E: RT = 1.47분; m/e = 781.2 (M+H)⁺.

[2597] 실시예 2260

[2598] (2S)-2-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



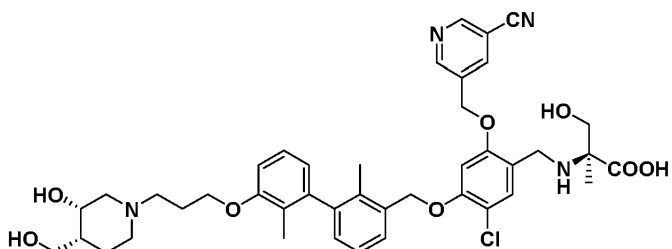
[2599]

[2600] DCE (0.3 mL), EtOH (0.8 mL) 및 THF (0.3 mL) 중 (S)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (30 mg, 0.041 mmol)의 용액에 피페리딘-3-일메탄올 (47.8 mg, 0.415 mmol), 물 0.1 ml 중 아이오딘화나트륨 (18.66 mg, 0.124 mmol) 및 DIPEA (0.072 mL, 0.415 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (8.0 mg, 25%)을 수득하였다.

[2601] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (d, J=2.6 Hz, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.59 (br. s., 1H), 3.52 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.29 (dd, J=10.3, 4.8 Hz, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.93 - 2.90 (m, 1H), 2.77 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.46 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.90 - 1.86 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 5H), 1.44 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.88 (d, J=9.9 Hz, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.43분; m/e = 757.2 (M+H)⁺.

[2602] 실시예 2261

[2603] (2S)-2-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[2604]

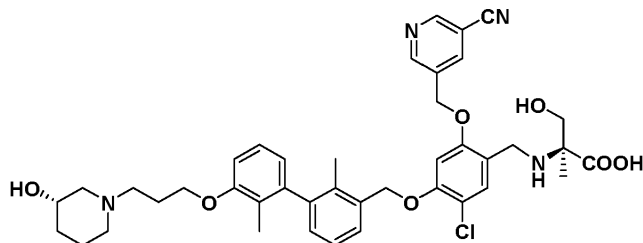
[2605] 실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.0 mg, 23%)을 수득하였다.

[2606] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (d, J=2.9 Hz, 2H), 4.06 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.74 (br. s., 1H), 3.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.26 (dd, J=10.3, 6.6 Hz, 1H), 2.80 (br. s., 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.07 (d, J=11.4 Hz,

1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.55 - 1.34 (m, 4H), 1.22 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.42분; m/e = 773.2 (M+H)⁺.

[2607] 실시예 2262

[2608] (2S)-2-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



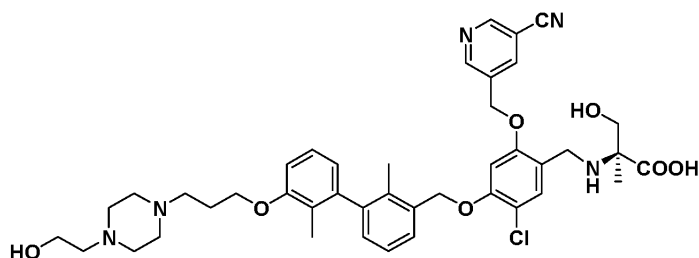
[2609]

[2610] 실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.6 mg, 31%)을 수득하였다.

[2611] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (br. s., 2H), 4.04 (m, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.52 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.84 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.86 - 1.83 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 3H), 1.61 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.40 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (d, J=13.2 Hz, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.51분; m/e = 743.2 (M+H)⁺.

[2612] 실시예 2263

[2613] (2S)-2-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[2614]

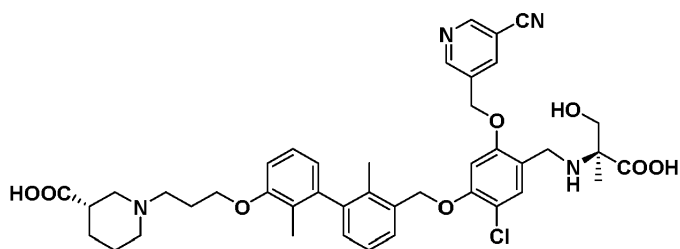
[2615] 실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.3 mg, 28%)을 수득하였다.

[2616] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J=9.0, 1.7 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (d, J=3.3 Hz, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.60 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 12H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (br. s., 2H), 1.82 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

[2617] LCMS: LC/MS 조건 E: RT = 1.51분; m/e = 772.2 (M+H)⁺.

[2618] 실시예 2264

[2619] (3S)-1-(3-(3'-(4-(((S)-2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피페리딘-3-카르복실산



[2620]

[2621]

실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5.0 mg, 16%)을 수득하였다.

[2622]

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, $J=10.6$ Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (d, $J=2.9$ Hz, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.84 (br. s., 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.38 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.17 (br. s., 1H), 2.03 (s, 4H), 1.92 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.63 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.22 (s, 3H).

[2623]

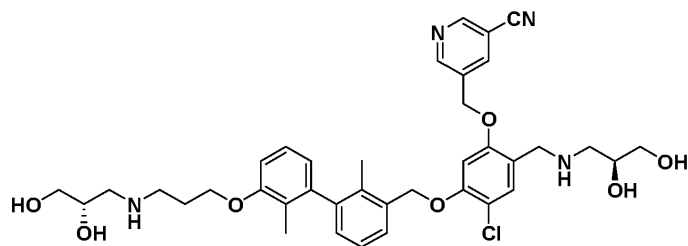
LCMS: LC/MS 조건 E: RT = 1.37분; m/e = 771.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2624]

실시예 2265

[2625]

5-((4-클로로-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필아미노)메틸)-5-((3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2626]

[2627]

실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.1 mg, 26%)을 수득하였다.

[2628]

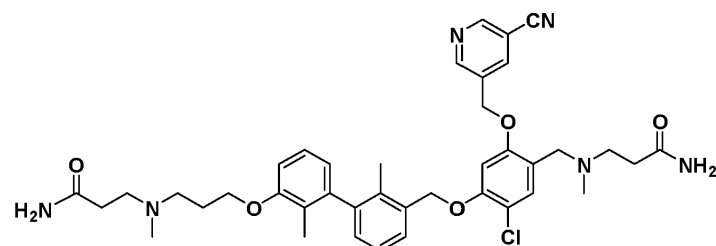
^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.08 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 8H), 2.81 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.45분; m/e = 705.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2629]

실시예 2266

[2630]

3-((3-(3'-((4-(((3-아미노-3-옥소프로필)(메틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)(메틸)아미노)프로판아미드



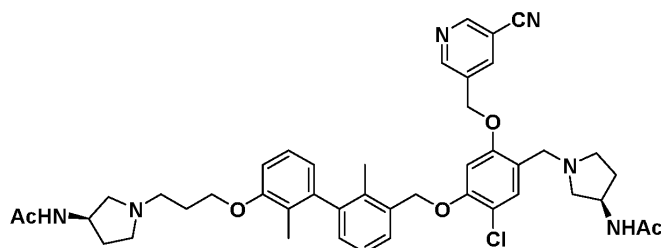
[2631]

[2632] 실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (7.5 mg, 19%)을 수득하였다.

[2633] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.74 (br. s., 2H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 5H), 2.50 (br. s., 2H), 2.25 - 2.18 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.90 - 1.85 (m, 3H), 1.83 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.63 분; m/e = 727.2 (M+H) $^+$.

[2634] 실시예 2267

[2635] N-((3R)-1-(3-(3'-((4-(((R)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드



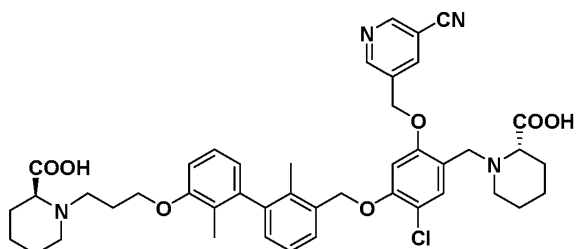
[2636]

[2637] 실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (14.9 mg, 39%)을 수득하였다.

[2638] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (t, J=6.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.16 - 4.02 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 6H), 2.40 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.33 (dd, J=9.0, 4.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.07 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (br. s., 2H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (d, J=4.4 Hz, 6H), 1.53 (br. s., 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.74분; m/e = 779.2 (M+H) $^+$.

[2639] 실시예 2268

[2640] (2S)-1-(3-(3'-((4-(((S)-2-카르복시피페리딘-1-일)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피페리딘-2-카르복실산



[2641]

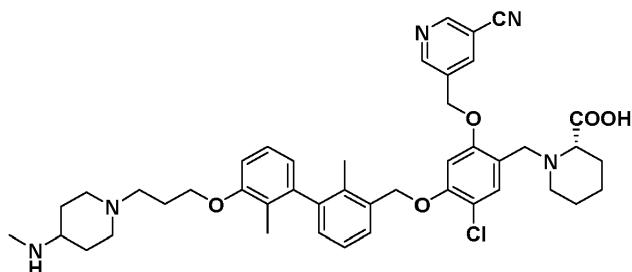
[2642] 실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (10.8 mg, 33%)을 수득하였다.

[2643] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=7.7 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.27 (br. s., 2H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.78 (d, J=16.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 3H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.57 (br. s., 1H), 2.24 (br. s., 1H), 2.03 (s, 5H), 1.88 - 1.74 (m, 5H), 1.74 - 1.54 (m, 5H), 1.48

(br. s., 3H), 1.36 (br. s., 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.41분; m/e = 781.2 (M+H)⁺.

[2644] 실시예 2269

[2645] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)프로폭시)비페닐-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



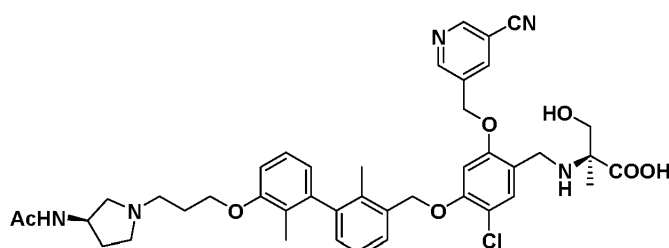
[2646]

[2647] CH₂Cl₂ (0.3 mL) 및 TFA (0.021 mL, 0.277 mmol) 중 (실시예 2246) (S)-1-(4-((3'-(3-(4-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (8 mg, 9.23 μmol)의 용액을 질소 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 MeOH 1 ml 중에 용해시킨 다음, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (1.8 mg, 25%)을 수득하였다.

[2648] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.05 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.67 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 8H), 1.82 (d, J=2.9 Hz, 4H), 1.73 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 5H), 1.37 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.44분; m/e = 766.2 (M+H)⁺.

[2649] 실시예 2270

[2650] (2S)-2-(4-((3'-(3-((R)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[2651]

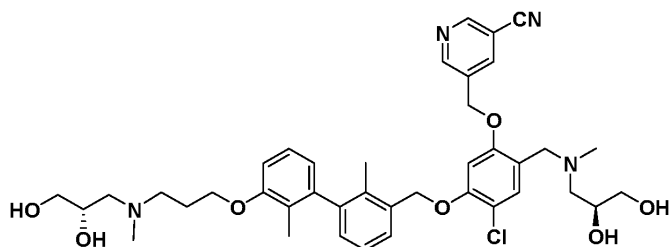
[2652] 실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.8 mg, 30%)을 수득하였다.

[2653] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J=9.4, 2.0 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (d, J=2.9 Hz, 2H), 4.21 - 4.01 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (s, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.23 (s, 3H). LC/MS 조건

E: RT = 1.48분; m/e = 770.2 (M+H)⁺.

[2654] 실시예 2271

[2655] 5-((4-클로로-2-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



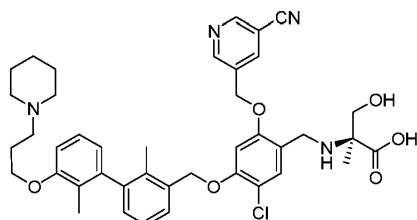
[2656]

[2657] 실시예 2254에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.1 mg, 17%)을 수득하였다.

[2658] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 6H), 3.18 (br. s., 1H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (br. s., 3H), 2.64 (s, 5H), 2.31 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.53분; m/e = 733.3 (M+H)⁺.

[2659] 실시예 2272

[2660] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



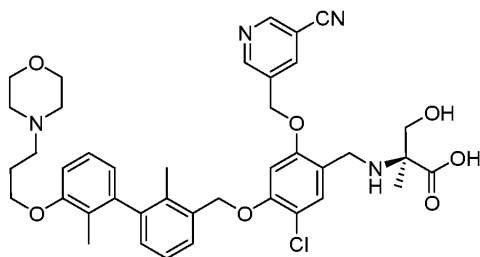
[2661]

[2662] 실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.4 mg, 22%)을 수득하였다.

[2663] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J=3.3 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.68 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.20 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.83 (d, J=2.6 Hz, 3H), 1.74 (br. s., 5H), 1.54 (br. s., 2H), 1.28 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 2.00분; m/e = 727.2 (M+H)⁺.

[2664] 실시예 2273

[2665] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[2666]

[2667]

실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (13.7 mg, 31%)을 수득하였다.

[2668]

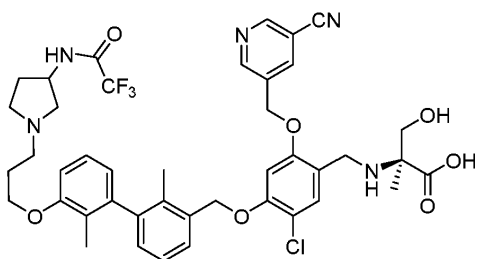
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 2H), 5.29 (d, $J=2.9$ Hz, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.58 (t, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.47 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.38 (br. s., 4H), 2.04 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.21 (br. s., 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.91분; m/e = 729.2 (M+H) $^+$.

[2669]

실시예 2274

[2670]

(2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(3-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)피롤리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[2671]

[2672]

실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (7.2 mg, 16%)을 수득하였다.

[2673]

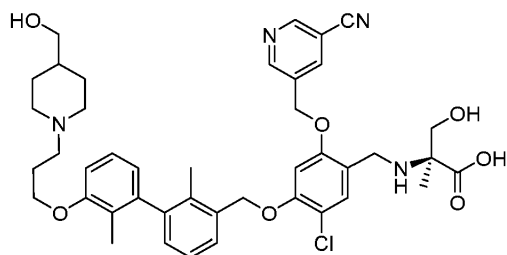
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (dd, $J=9.5, 1.8$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 4.06 (td, $J=9.4, 6.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.59 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.54 - 3.48 (d, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 3H), 2.48 (dd, $J=9.4, 5.3$ Hz, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.22 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.92분; m/e = 824.1 (M+H) $^+$.

[2674]

실시예 2275

[2675]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[2676]

[2677]

실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (17.1 mg, 40%)을 수득하였다.

[2678]

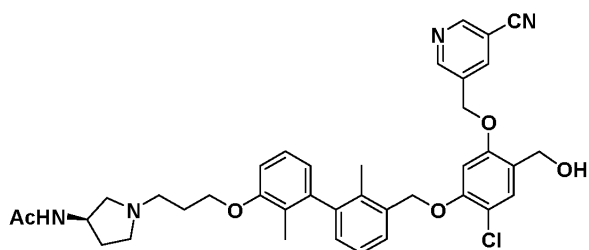
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.47 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.63 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.34 (br. s., 1H), 1.23 (s, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.41분; m/e = 757.2 (M+H) $^+$.

[2679]

실시예 2276

[2680]

N-((3R)-1-(3-(3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸비페닐-3-일옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드



[2681]

[2682]

DCE (0.3 mL), EtOH (0.8 mL) 및 THF (0.3 mL) 중 ~30%의 5-((5-((3'-((3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴을 함유하는 (S)-1-(4-((3'-((3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (30 mg, 0.041 mmol)의 용액 (실시예 2250 참조)에 (3R)-(+)-3-아세트아미드피롤린 (52.5 mg, 0.409 mmol), 물 0.1 mL 중 아이오딘화나트륨 (18.40 mg, 0.123 mmol) 및 DIPEA (0.071 mL, 0.409 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 실시예 2250 및 표제 화합물 실시예 2276 (12.9 mg, 5.5 mg, 19%)을 동일한 반응에서 수득하였다.

[2683]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.48 (s, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 3H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.57 - 1.44 (m, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.75분; m/e = 669.1 (M+H) $^+$.

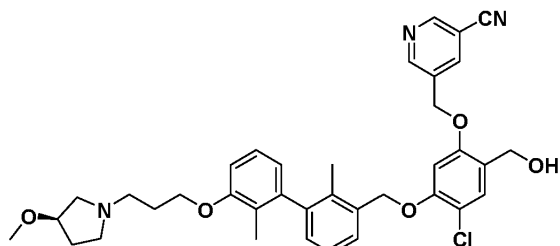
[2684]

실시예 2277

[2685]

5-((4-클로로-2-(히드록시메틸)-5-((3'-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸비페닐-3-일)메

톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2686]

[2687]

실시에 2276에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (3.3 mg, 12%)을 수득하였다.

[2688]

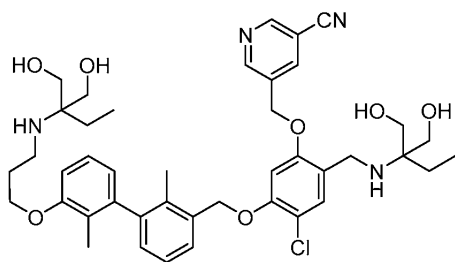
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.91 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.82 (br. s., 1H), 2.73 (s, 4H), 2.61 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.84분; m/e = 642.1 (M+H) $^+$.

[2689]

실시에 2278

[2690]

5-((4-클로로-2-(((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2691]

[2692]

5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.15 g, 0.242 mmol) 및 2-아미노-2-에틸-1,3-프로판디올 (0.058 g, 0.484 mmol)의 혼합물에 아세트산 (0.028 mL, 0.484 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (THF 중 1.0 M) (0.363 mL, 0.363 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 4 부분으로 세분하였다 (각각 약 44 mg). DCM (0.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (44 mg, 0.037 mmol)의 조 반응 혼합물의 1 부분에 2-아미노-2-에틸프로판-1,3-디올 (43.5 mg, 0.365 mmol) 및 DIPEA (0.064 mL, 0.365 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다 (8.6 mg, 30%).

[2693]

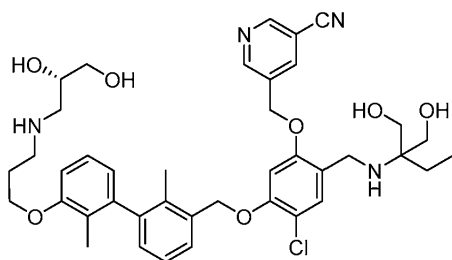
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.09 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.22 (d, J=2.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.36 - 1.21 (m, 4H), 0.74 (t, J=7.0 Hz, 6H). LC/MS 조건 E: RT = 1.44분; m/e = 761.2 (M+H) $^+$.

[2694]

실시에 2279

[2695]

(S)-5-((4-클로로-5-((3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2696]

[2697]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.5 mg, 32%)을 수득하였다.

[2698]

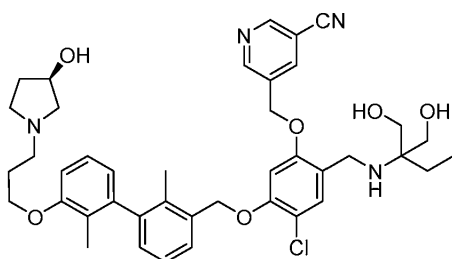
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.80 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.72 (dd, J=11.9, 4.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.32 (q, J=7.3 Hz, 2H), 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.40분; m/e = 733.2 (M+H) $^+$.

[2699]

실시예 2280

[2700]

(R)-5-((4-클로로-2-(((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2701]

[2702]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (14.0 mg, 36%)을 수득하였다.

[2703]

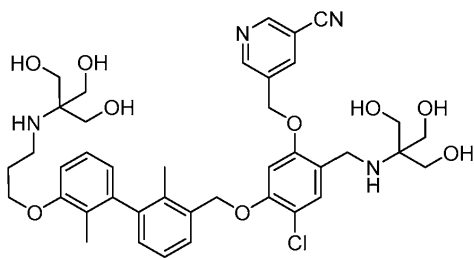
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (t, J=2.2 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 4H), 4.44 (br. s., 1H), 4.19 - 4.03 (m, 4H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 2.17 (d, J=5.5 Hz, 3H), 2.04 (s, 4H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86 (s, 4H), 1.62 (q, J=7.1 Hz, 2H), 0.79 (t, J=7.5 Hz, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.43분; m/e = 729.2 (M+H) $^+$.

[2704]

실시예 2281

[2705]

5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2706]

[2707]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (4.1 mg, 9%)을 수득하였다.

[2708]

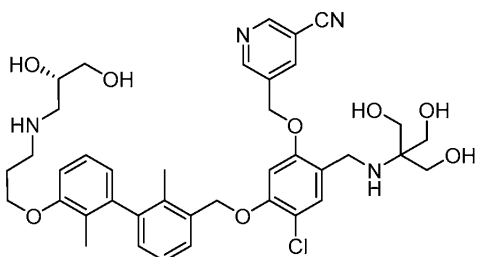
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.09 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.89 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.84 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.34분; m/e = 765.2 ($M+H$) $^+$.

[2709]

실시예 2282

[2710]

(S)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((2,3-디히드록시시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2711]

[2712]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (23.2 mg, 51%)을 수득하였다.

[2713]

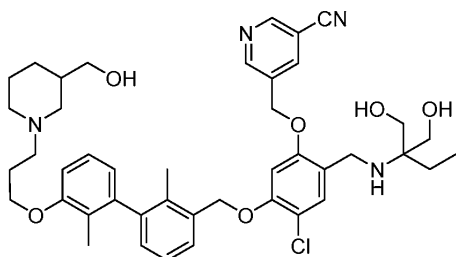
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.25 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 2.81 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.96 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.84 (s, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.34분; m/e = 735.2 ($M+H$) $^+$.

[2714]

실시예 2283

[2715]

5-((4-클로로-2-(((1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



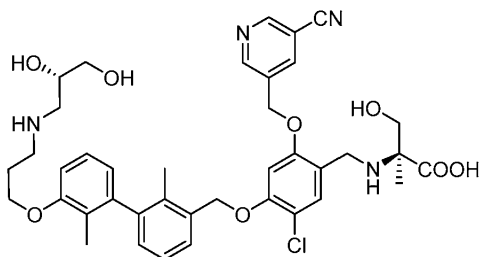
[2716]

[2717]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (13.3 mg, 33%)을

[2729] 실시예 2286

[2730] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



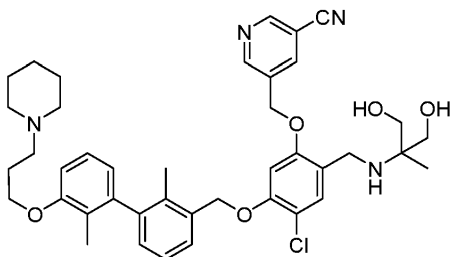
[2731]

[2732] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.3 mg, 19%)을 수득하였다.

[2733] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, $J=5.5, 1.8$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 2.81 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.38분; $m/e = 733.2$ ($M+H$) $^+$.

[2734] 실시예 2287

[2735] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



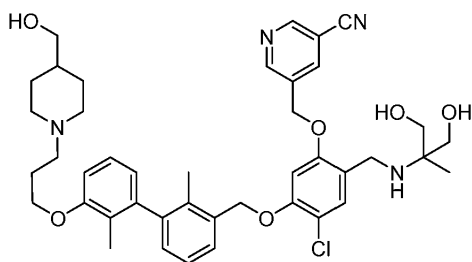
[2736]

[2737] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5.6 mg, 24%)을 수득하였다.

[2738] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (dd, $J=6.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 2.46 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.37 (br. s., 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.50 (quin, $J=5.6$ Hz, 4H), 1.39 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 0.94 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.58분; $m/e = 713.2$ ($M+H$) $^+$.

[2739] 실시예 2288

[2740] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2741]

[2742]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (7.7 mg, 31%)을 수득하였다.

[2743]

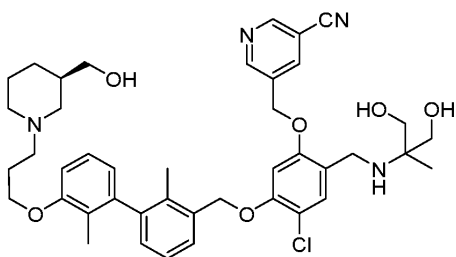
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.24 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 2H), 2.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (br. s., 2H), 1.82 – 1.80 (m, 1H), 1.63 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.33 (br. s., 1H), 1.19 – 1.05 (m, 2H), 0.91 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.51분; m/e = 743.2 (M+H) $^+$.

[2744]

실시예 2289

[2745]

(R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2746]

[2747]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5.0 mg, 19%)을 수득하였다.

[2748]

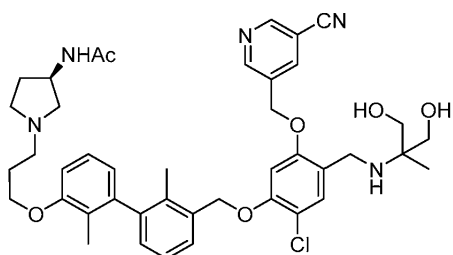
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.93 – 2.67 (m, 2H), 2.44 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.70 – 1.56 (m, 4H), 1.44 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 0.91 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.52분; m/e = 743.2 (M+H) $^+$.

[2749]

실시예 2290

[2750]

(R)-N-(1-(3-((3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드



[2751]

[2752]

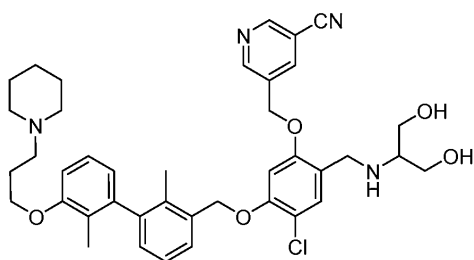
실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (7.2 mg, 28%)을

수득하였다.

[2753] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.19 - 3.96 (m, 3H), 2.69 - 2.54 (m, 5H), 2.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=9.5, 4.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.2 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H). 모든 방향족 H가 나타났다. LC/MS 조건 E: RT = 1.58분; m/e = 756.2 (M+H) $^+$.

[2754] 실시예 2291

[2755] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



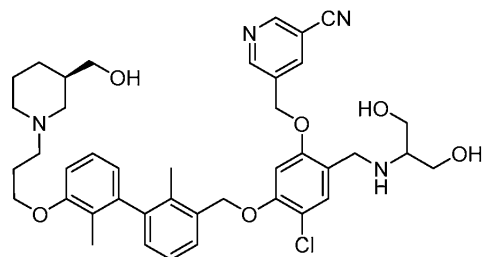
[2756]

[2757] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (11.5 mg, 49%)을 수득하였다.

[2758] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J=2.2 Hz, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.34 (br. s., 3H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 4H), 1.39 (d, J=5.1 Hz, 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.56분; m/e = 699.2 (M+H) $^+$.

[2759] 실시예 2292

[2760] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



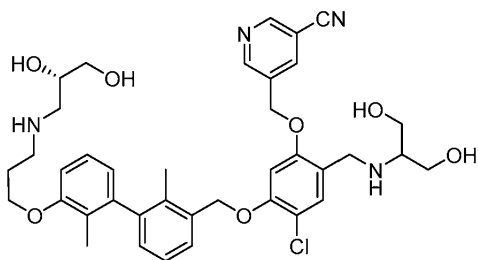
[2761]

[2762] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.1 mg, 33%)을 수득하였다.

[2763] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J=2.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.89 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.44 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.68 - 1.55 (m, 4H), 1.44 (d, J=12.5 Hz, 1H), 0.89 (d, J=11.0 Hz, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.50분; m/e = 729.2 (M+H) $^+$.

[2764] 실시예 2293

[2765] (S)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2766]

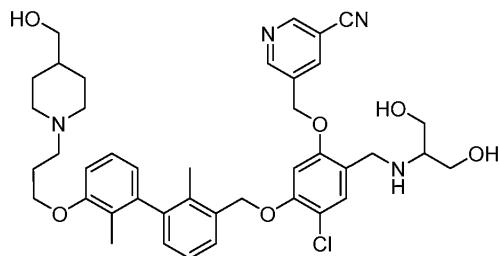
[2767] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5.9 mg, 25%)을 수득하였다.

[2768] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J=2.2 Hz, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.57 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 2.79 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.84 (s, 3H).

[2769] LC/MS 조건 E: RT = 1.43분; m/e = 705.1 (M+H) $^+$.

[2770] 실시예 2294

[2771] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



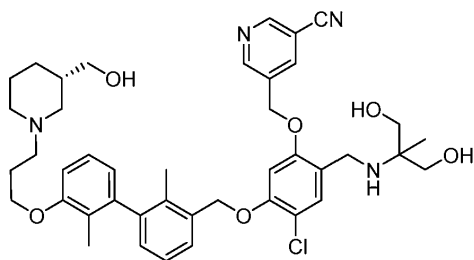
[2772]

[2773] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (7.3 mg, 29%)을 수득하였다.

[2774] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J=2.2 Hz, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.24 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.45 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (br. s., 2H), 1.83 (s, 3H), 1.63 (d, J=11.7 Hz, 2H), 1.33 (br. s., 1H), 1.20 - 1.04 (m, 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.49분; m/e = 729.2 (M+H) $^+$.

[2775] 실시예 2295

[2776] (S)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2777]

[2778]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (10.8 mg, 45%)을 수득하였다.

[2779]

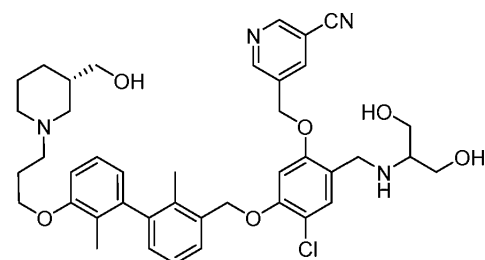
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.92 - 2.69 (m, 2H), 2.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.68 - 1.52 (m, 4H), 1.44 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.49분; m/e = 743.3 (M+H) $^+$.

[2780]

실시예 2296

[2781]

(S)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2782]

[2783]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.2 mg, 33%)을 수득하였다.

[2784]

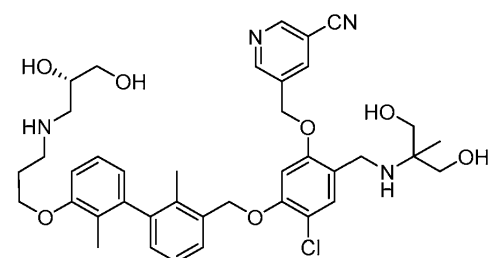
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.38 - 3.18 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.61 (d, $J=9.9$ Hz, 4H), 1.44 (d, $J=11.7$ Hz, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.50분; m/e = 729.2 (M+H) $^+$.

[2785]

실시예 2297

[2786]

(S)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2787]

[2788]

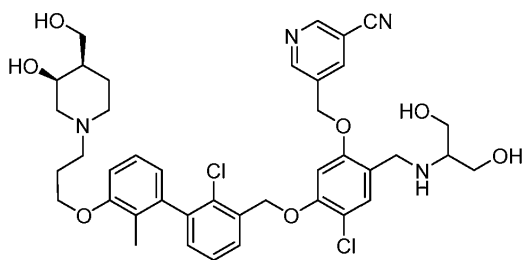
실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (3.0 mg, 9%)을 수

특하였다.

[2789] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.44 - 5.28 (m, 5H), 4.19 - 4.03 (m, 4H), 3.79 (br. s., 1H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.15 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.12 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.42분; m/e = 719.2 (M+H) $^+$.

[2790] 실시예 2298

[2791] 5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-((3S,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



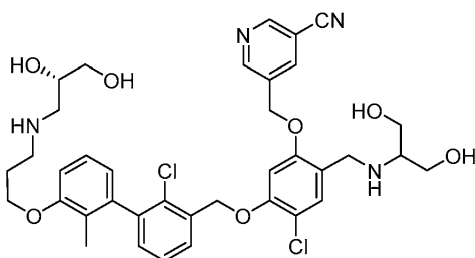
[2792]

[2793] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (18.2 mg, 67%)을 수득하였다.

[2794] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J=9.5 Hz, 4H), 4.07 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.50 - 3.19 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 3H), 2.46 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.04 (d, J=10.6 Hz, 1H), 1.91 (s, 7H), 1.88 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.41분; m/e = 765.1 (M+H) $^+$.

[2795] 실시예 2299

[2796] (S)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



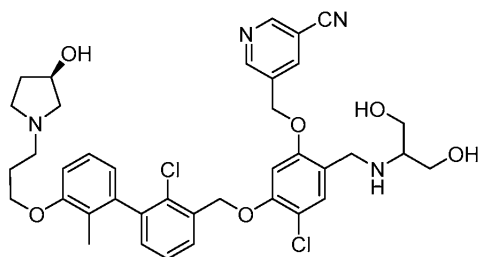
[2797]

[2798] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (3.1 mg, 12%)을 수득하였다.

[2799] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.45 - 8.41 (m, 1H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J=7.3 Hz, 4H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 2.75 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.89 (br. s., 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.40분; m/e = 725.2 (M+H) $^+$.

[2800] 실시예 2300

[2801] (R)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



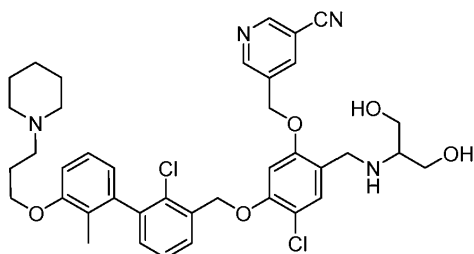
[2802]

[2803] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (6.0 mg, 15%)을 수득하였다.

[2804] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=9.2$ Hz, 4H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 2.70 (dd, $J=9.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 7H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.88 (br. s., 3H), 1.61 - 1.46 (m, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.45분; $m/e = 721.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2805] 실시예 2301

[2806] 5-((4-클로로-5-((2-클로로-2'-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



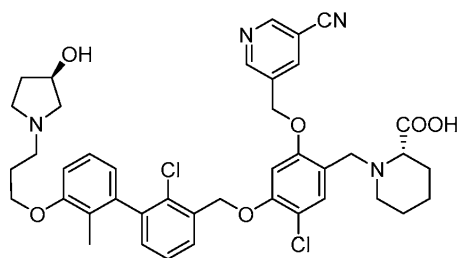
[2807]

[2808] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (12.2 mg, 48%)을 수득하였다.

[2809] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.44 - 8.41 (m, 1H), 7.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (dd, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 2.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.37 (br. s., 3H), 1.97 - 1.90 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.50 (quin, $J=5.5$ Hz, 4H), 1.39 (d, $J=6.2$ Hz, 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.52분; $m/e = 719.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2810] 실시예 2302

[2811] (S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2812]

[2813]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.7 mg, 30%)을 수득하였다.

[2814]

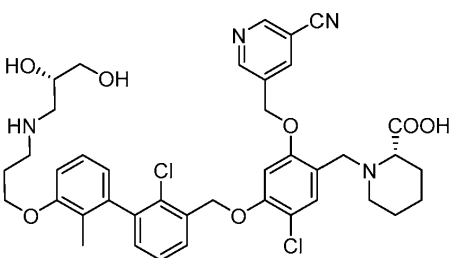
^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.28 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 4.18 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.78 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.07 (br. s., 1H), 2.87 (br. s., 1H), 2.71 (dd, $J=9.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (dd, $J=9.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.24 (br. s., 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 4H), 1.35 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.52분; m/e = 759.1 (M+H) $^+$.

[2815]

실시예 2303

[2816]

(S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2817]

[2818]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (6.8 mg, 68%)을 수득하였다.

[2819]

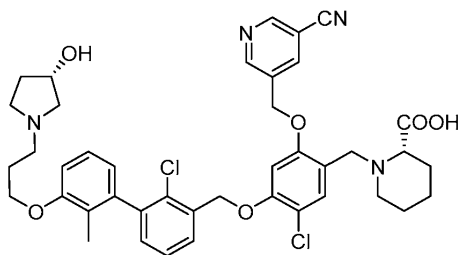
^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.26 (dd, $J=16.3, 7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.35 (s, 4H), 4.12 (dd, $J=10.8, 5.3$ Hz, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 3.06 - 2.83 (m, 2H), 2.16 (br. s., 2H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 3H), 1.42 (br. s., 1H), 1.26 (d, $J=7.7$ Hz, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.49분; m/e = 763.1 (M+H) $^+$.

[2820]

실시예 2304

[2821]

(S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2822]

[2823]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (3.8 mg, 22%)을 수득하였다.

[2824]

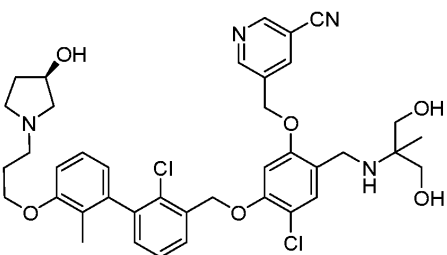
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 7.70 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.35 (s, 4H), 4.32 (br. s., 1H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.69 (m, 1H), 3.07 - 2.87 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.90 (s, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.75 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 3H), 1.42 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.53분; m/e = 800.2 (M+H) $^+$.

[2825]

실시예 2305

[2826]

(R)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노이트릴



[2827]

[2828]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (12.3 mg, 65%)을 수득하였다.

[2829]

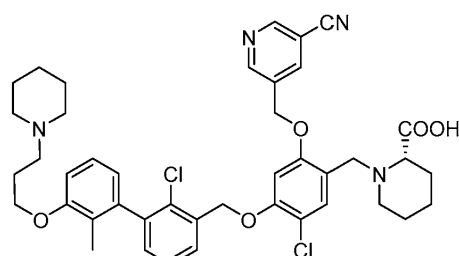
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=7.7$ Hz, 4H), 4.19 (br. s., 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.72 (dd, $J=9.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.59 - 1.46 (m, 1H), 0.92 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.38분; m/e = 735.1 (M+H) $^+$.

[2830]

실시예 2306

[2831]

(S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-2'-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



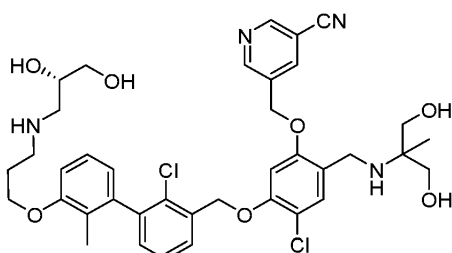
[2832]

[2833] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.9 mg, 74%)을 수득하였다.

[2834] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 - 7.26 (m, 1H), 7.28 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.08 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J=9.2 Hz, 4H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.77 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J=4.8 Hz, 1H), 2.87 (br. s., 1H), 2.47 - 2.23 (m, 7H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.84 - 1.64 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 7H), 1.38 (br. s., 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.52분; m/e = 757.2 (M+H) $^+$.

[2835] 실시예 2307

[2836] (S)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-((2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



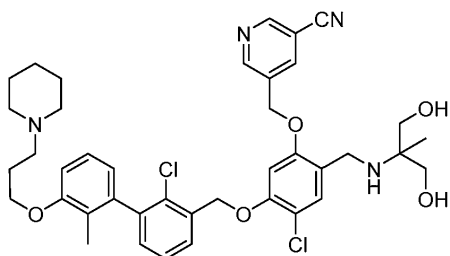
[2837]

[2838] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.4 mg, 52%)을 수득하였다.

[2839] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (d, J=4.0 Hz, 4H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 3.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 2.79 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 1.95 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.34분; m/e = 739.1 (M+H) $^+$.

[2840] 실시예 2308

[2841] 5-((4-클로로-5-((2-클로로-2'-메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2842]

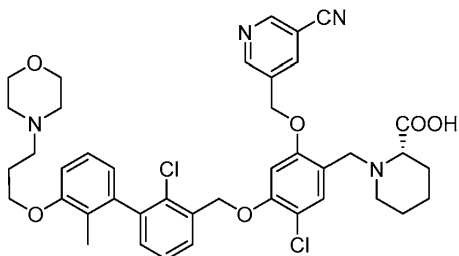
[2843] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (14.7 mg, 79%)을 수득하였다.

[2844] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J=7.7 Hz, 4H), 4.11 - 3.96 (m, 2H), 2.43 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.35 (br. s., 4H), 1.94 - 1.89 (m, 4H), 1.50 (quin, J=5.6 Hz, 4H), 1.38 (d, J=5.1

Hz, 2H), 0.92 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 2.01분; m/e = 733.2 (M+H)⁺.

[2845] 실시예 2309

[2846] (S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-2'-메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



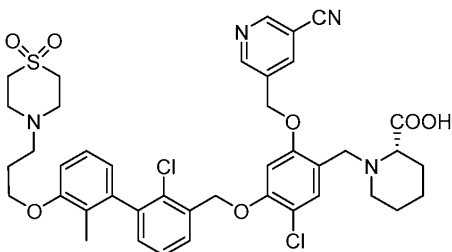
[2847]

[2848] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.8 mg, 57%)을 수득하였다.

[2849] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 4H), 4.19 - 3.95 (m, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.33 - 3.01 (m, 2H), 2.15 (d, J=6.2 Hz, 2H), 1.94 (br. s., 1H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.58 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.31 - 1.19 (m, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.55분; m/e = 759.1 (M+H)⁺.

[2850] 실시예 2310

[2851] (S)-1-(5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



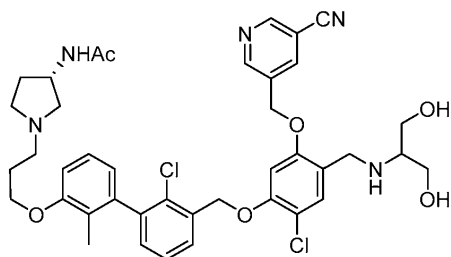
[2852]

[2853] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (3.0 mg, 23%)을 수득하였다.

[2854] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J=4.4 Hz, 4H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.83 - 3.57 (m, 1H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.08 (d, J=5.1 Hz, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 5H), 2.67 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.30 (br. s., 1H), 1.97 - 1.89 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.84 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.32 (m, 4H). LC/MS 조건 E: RT = 1.57분; m/e = 807.1 (M+H)⁺.

[2855] 실시예 2311

[2856] (S)-N-(1-(3-((2'-클로로-3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-일)아세트아미드



[2857]

[2858]

실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (6.9 mg, 33%)을 수득하였다.

[2859]

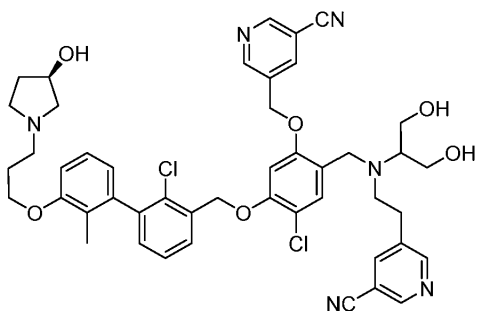
^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=9.2$ Hz, 4H), 4.20 - 3.98 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.73 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.28 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.31분; m/e = 762.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2860]

실시예 2312

[2861]

(R)-5-(2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)에틸)니코티노니트릴



[2862]

[2863]

MeCN (1 mL) 중 (R)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (20 mg, 0.016 mmol)/실시예 2300, 5-(2-아이오도에틸)니코티노니트릴 (20.38 mg, 0.079 mmol) 및 탄산칼륨 (4.37 mg, 0.032 mmol)의 혼합물을 질소 하에 80°C에서 22시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (2.4 mg, 12%)을 수득하였다.

[2864]

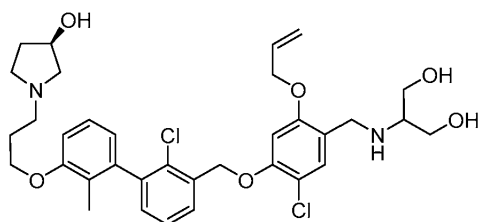
^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=11.4$, 7.3 Hz, 3H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.47 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 4H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 2.87 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 4H), 2.46 - 2.26 (m, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.53분; m/e = 851.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2865]

실시예 2313

[2866]

(R)-2-((2-(알릴옥시)-5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올



[2867]

[2868]

DMF (2 mL) 중 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (50 mg, 0.095 mmol), 3-브로모프로프-1-엔 (23.08 mg, 0.191 mmol), 탄산세슘 (37.3 mg, 0.114 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (1.430 mg, 9.54 μ mol)의 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 밤새 펌핑하여, 조 2-(알릴옥시)-4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2-클로로-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로벤즈알데히드 (0.48 g)를 수득하였다. 조 물질을 DCE (1 mL) 및 EtOH (1 mL) 중에 용해시키고, 2-아미노프로판-1,3-디올 (17.38 mg, 0.191 mmol) 및 아세트산 (10.92 μ l, 0.191 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.134 mL, 0.134 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 30분 동안 펌핑하였다. 잔류물을 1.5 mL DMF 중에 용해시키고, (R)-피롤리딘-3-올, HCl (94 mg, 0.763 mmol) 및 DIPEA (0.200 mL, 1.145 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (1.430 mg, 9.54 μ mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물 (15.4, 24%)을 수득하였다.

[2869]

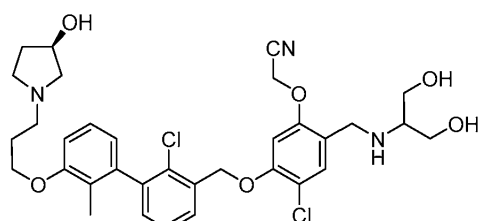
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.10 - 6.00 (m, 1H), 5.41 (dd, J=17.4, 1.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (dd, J=10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 4H), 2.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.57 (dd, J=8.3, 4.6 Hz, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.50분; m/e = 645.2 (M+H) $^+$.

[2870]

실시예 2314

[2871]

(R)-2-(4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)아세토니트릴



[2872]

[2873]

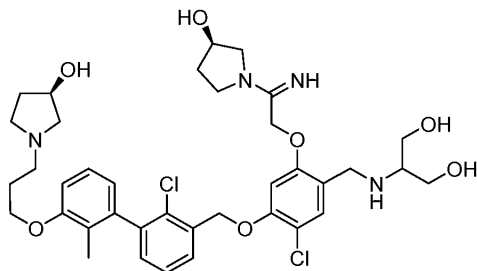
실시예 2313에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (8.1 mg, 13%)을 수득하였다.

[2874]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.22 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 5H), 2.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.89 (s, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.40분; m/e = 644.2 (M+H) $^+$.

[2875] 실시예 2315

[2876] 2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-이미노에톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올



[2877]

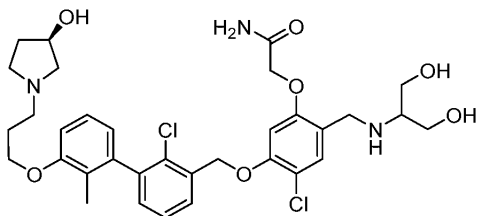
[2878] 실시예 2314의 반응 혼합물로부터 화합물을 분리하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9.1 mg, 9%)을 수득하였다.

[2879] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 2H), 5.29 - 5.23 (m, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 4.28 (br. s., 2H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.71 (br. s., 4H), 2.17 (d, J=3.7 Hz, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.91 (s, 3H).

[2880] LCMS: LC/MS 조건 E: RT = 1.23분; m/e = 731.1 (M+H) $^+$.

[2881] 실시예 2316

[2882] (R)-2-(4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)아세트아미드



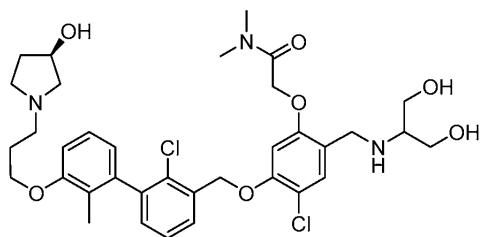
[2883]

[2884] 실시예 2314에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (36.3 mg, 56%)을 수득하였다.

[2885] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (br. s., 1H), 7.69 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.27 (dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.72 (dd, J=9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.48 - 2.28 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.34분; m/e = 622.1 (M+H) $^+$.

[2886] 실시예 2317

[2887] (R)-2-(4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)-N,N-디메틸아세트아미드



[2888]

[2889]

실시예 2314에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (48.9mg, 73%)을 수득하였다.

[2890]

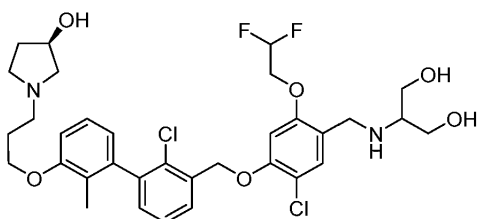
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (dd, $J=9.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 9H), 2.47 - 2.28 (m, 2H), 1.98 (dd, $J=12.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.54 (d, $J=3.7$ Hz, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.35분; m/e = 690.2 (M+H) $^+$.

[2891]

실시예 2318

[2892]

(R)-2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시프로필리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(2,2-디플루오로에톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올



[2893]

[2894]

실시예 2314에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (42.6 mg, 65%)을 수득하였다.

[2895]

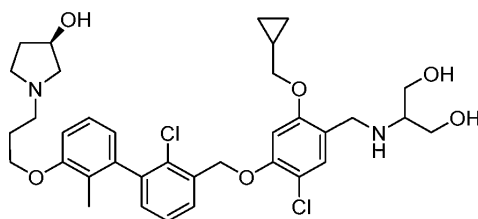
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.54 - 6.25 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.23 (br. s., 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.87 - 2.55 (m, 5H), 2.06 - 1.93 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.59 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.35분; m/e = 669.3 (M+H) $^+$.

[2896]

실시예 2319

[2897]

(R)-2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시프로필리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(시클로프로필메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올



[2898]

[2899]

실시예 2314에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (33.4mg, 53%)을 수득하였다.

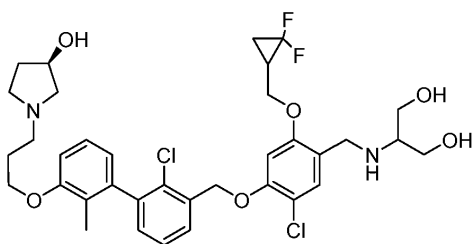
[2900]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d,

J=5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.87 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.71 (dd, J=9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 8H), 2.47 - 2.29 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.54 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 1H), 1.22 (br. s., 1H), 0.63 - 0.50 (m, 2H), 0.33 (d, J=5.9 Hz, 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.43분; m/e = 659.1 (M+H)⁺.

[2901] 실시예 2320

[2902] 2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2,2-디플루오로에틸)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올



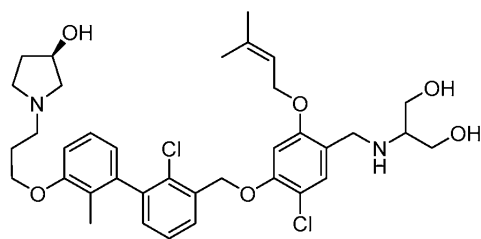
[2903]

[2904] 실시예 2314에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (21.7 mg, 32%)을 수득하였다.

[2905] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 4.14 - 3.96 (m, 3H), 3.70 (d, J=3.7 Hz, 2H), 2.72 (dd, J=9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 8H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.24 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.59 - 1.39 (m, 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.51분; m/e = 695.2 (M+H)⁺.

[2906] 실시예 2321

[2907] (R)-2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((3-메틸부트-2-엔-1-일)옥시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올



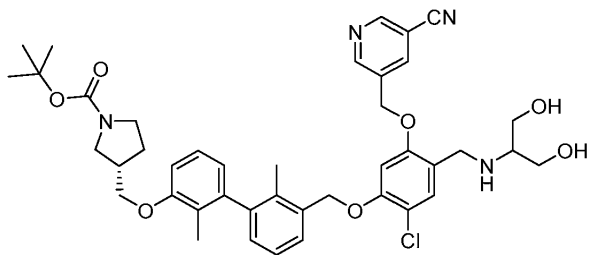
[2908]

[2909] 실시예 2314에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (43 mg, 67%)을 수득하였다.

[2910] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.34 (s, 2H), 4.58 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.20 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.76 - 2.56 (m, 4H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 2.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.36 (dd, J=9.9, 3.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.63 - 1.48 (m, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.76분; m/e = 673.1 (M+H)⁺.

[2911] 실시예 2322

[2912] tert-부틸 (S)-3-(((3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트



[2913]

[2914]

DCE (1 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-(((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (141 mg, 0.201 mmol), 2-아미노프로판-1,3-디올 (36.6 mg, 0.401 mmol) 및 아세트산 (0.023 mL, 0.401 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.221 mL, 0.221 mmol)를 첨가하고, 교반을 1시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (5.4 mg, 4%)을 수득하였다.

[2915]

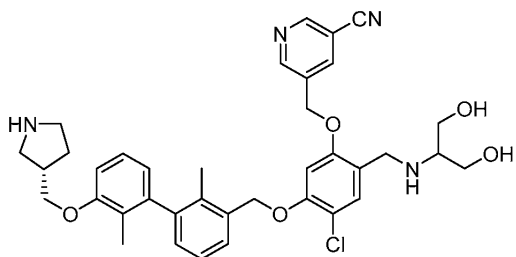
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.87 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.32 - 3.09 (m, 2H), 2.68 (d, J=4.8 Hz, 1H), 2.54 - 2.43 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (br. s., 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.40 (s, 9H). LC/MS 조건 E: RT = 2.10분; m/e = 777.1 (M+H)⁺.

[2916]

실시예 2323

[2917]

(S)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(피롤리딘-3-일)메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[2918]

[2919]

DCM (1 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-(((2-클로로-3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.051 mmol)의 현탁액에 TFA (0.198 mL, 2.57 mmol)를 첨가하여 투명한 용액을 수득하였으며, 이를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (2.7 mg, 8%)을 수득하였다.

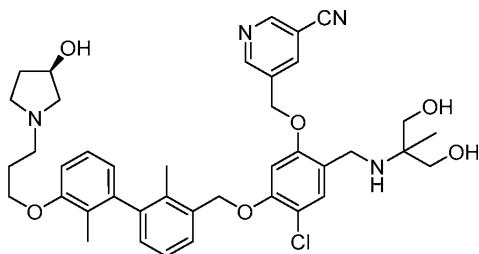
[2920]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 3H), 6.86 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (d, J=4.0 Hz, 2H), 4.14 - 3.94 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.44 - 3.27 (m, 2H), 3.07 - 2.70 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H). LC/MS 조건 E:

RT = 1.44분; m/e = 677.1 (M+H)⁺.

[2921] 실시예 2324

[2922] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



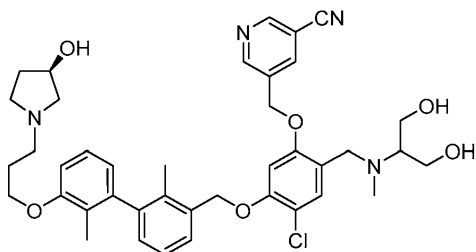
[2923]

[2924] 실시예 2278에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (26 mg, 53%)을 수득하였다.

[2925] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (dd, J=3.7, 2.2 Hz, 2H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 4H), 4.46 (br. s., 1H), 4.26 - 4.00 (m, 4H), 3.53 (q, J=11.4 Hz, 2H), 2.18 (d, J=3.7 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.12 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.46분; m/e = 715.1 (M+H)⁺.

[2926] 실시예 2325

[2927] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



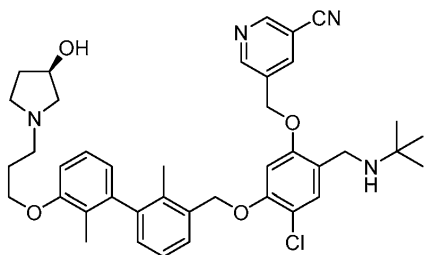
[2928]

[2929] DMF (1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (30 mg, 0.043 mmol), 아이오도메탄 (12.25 mg, 0.086 mmol) 및 탄산칼륨 (11.93 mg, 0.086 mmol)의 혼합물을 질소 하에 실온에서 17시간 동안 교반하였다. (R)-피롤리딘-3-올, HCl (53.3 mg, 0.432 mmol) 및 DIPEA (0.090 mL, 0.518 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물: (18.2 mg, 55%)을 수득하였다.

[2930] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (d, J=1.8 Hz, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 2.78 - 2.56 (m, 5H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.90 (br. s., 1H), 1.83 (s, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 1H). LC/MS 조건 E: RT = 1.46분; m/e = 715.1 (M+H)⁺.

[2931] 실시예 2326

[2932] (R)-5-((2-((tert-부틸아미노)메틸)-4-클로로-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴

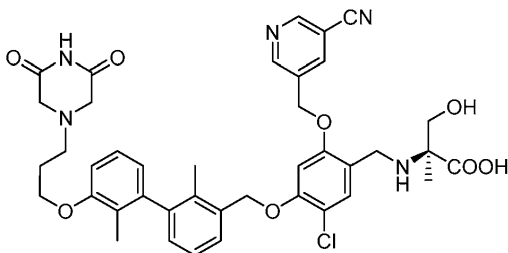


[2933]

[2934] DCE (0.5 mL) 및 EtOH (1 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (40 mg, 0.065 mmol), 2-메틸프로판-2-아민 (9.44 mg, 0.129 mmol), 아세트산 (7.39 μ l, 0.129 mmol) 및 4A 분자체 ~10 mg의 혼합물을 질소 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.129 mL, 0.129 mmol)를 첨가하고, 교반을 17시간 동안 계속하였다. LCMS는 $M+1 = 676$ 을 갖는 ~21%의 피크/ 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((tert-부틸아미노)메틸)-4-클로로페녹시)메틸)니코티노니트릴을 나타내었다. 반응 혼합물을 N_2 로 블로우 건조시키고, 잔류물을 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, (R)-피롤리딘-3-올, HCl (63.8 mg, 0.516 mmol) 및 DIPEA (0.113 mL, 0.645 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물을 TFA 염 (7.7 mg, 11%)으로서 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.44분; $m/e = 638.2 (M+H)^+$.

[2935] 실시예 2327

[2936] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3,5-디옥소피페라진-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산

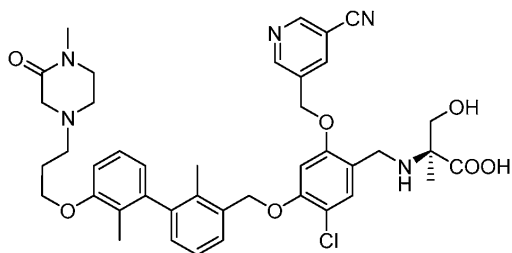


[2937]

[2938] 실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (2.1 mg, 6%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.75분; $m/e = 756.0 (M+H)^+$.

[2939] 실시예 2328

[2940] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산

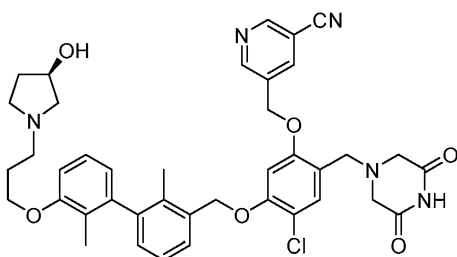


[2941]

[2942] 실시예 2260에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (2.0 mg, 6%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.73분; m/e = 756.1 (M+H)⁺.

[2943] 실시예 2329

[2944] (R)-5-((4-클로로-2-((3,5-디옥소피페라진-1-일)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노이트릴

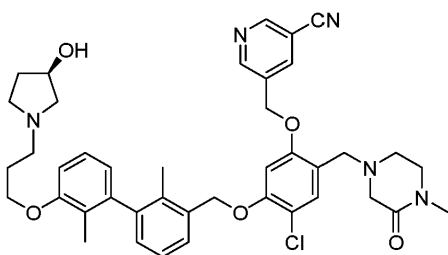


[2945]

[2946] 실시예 2326에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (6.7 mg, 28%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.80분; m/e = 724.1 (M+H)⁺.

[2947] 실시예 2330

[2948] (R)-5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴

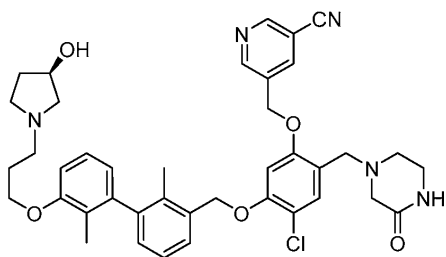


[2949]

[2950] 실시예 2326에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (2.9 mg, 12%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.82분; m/e = 724.1 (M+H)⁺.

[2951] 실시예 2331

[2952] (R)-5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((3-옥소피페라진-1-일)메틸)페녹시)메틸)니코티노네트릴

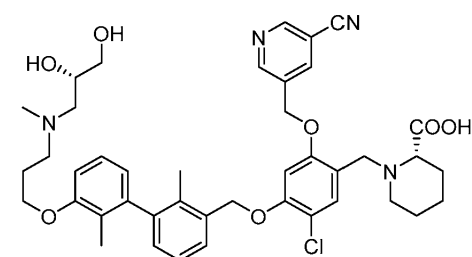


[2953]

[2954] 실시예 2326에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (24.2 mg, 68%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.82분; m/e = 724.1 (M+H)⁺.

[2955] 실시예 2332

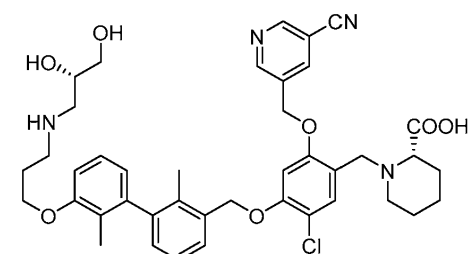
[2956] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노) 프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2957]

[2958] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (11 mg, 42%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.34분; m/e = 757.3 (M+H)⁺.

[2959] 실시예 2333; (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((S)-2,3-디히드록시프로필)아미노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

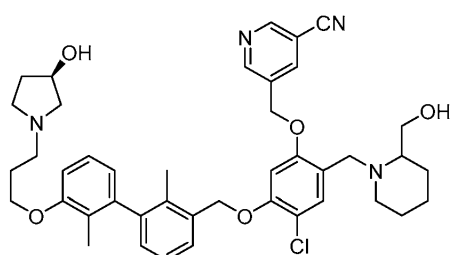


[2960]

[2961] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (14 mg, 49%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.33분; m/e = 743.2 (M+H)⁺.

[2962] 실시예 2334

[2963] 5-((4-클로로-2-((2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



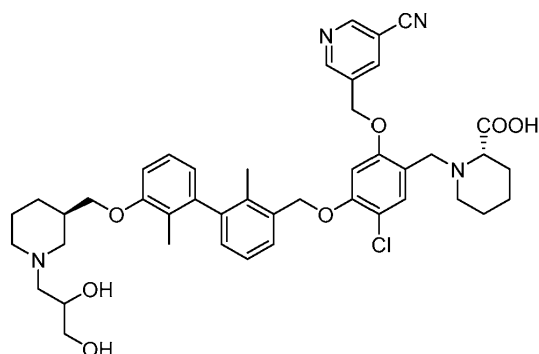
[2964]

[2965] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (2.8 mg, 44%)을

수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.41분; m/e = 725.2 (M+H)⁺.

[2966] 실시예 2335

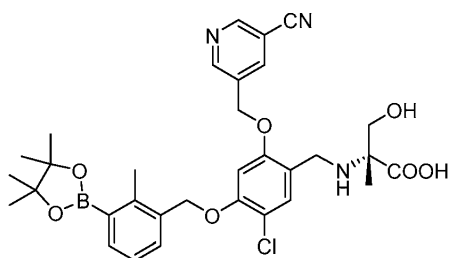
[2967] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(((3R)-1-(2,3-디히드록시프로필)피페리딘-3-일)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[2968]

[2969] 실시예 2205에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (1.4 mg, 30%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.46분; m/e = 783.1 (M+H)⁺.

[2970] 중간체: (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산

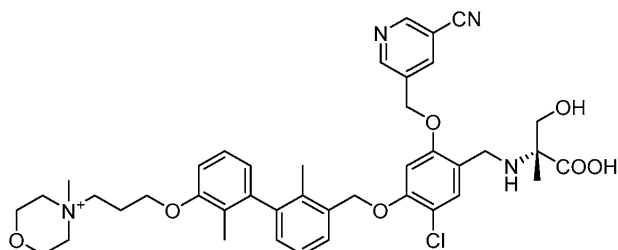


[2971]

[2972] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.88 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.38 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.16 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.92 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 12H). H NMR에 기초하면 ~ 6 당량의 AcONH₄가 존재하였다.

[2973] 실시예 2336

[2974] (R)-4-(3-((3'-((4-((2-카르복시-1-히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-메틸모르폴린-4-올



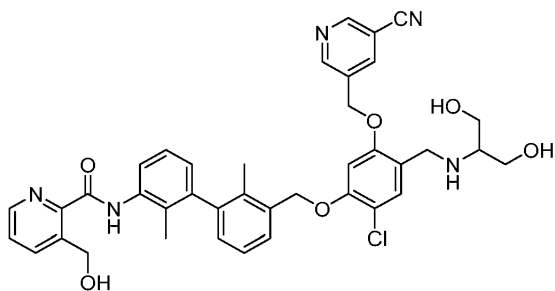
[2975]

[2976] THF (10 mL) (사용 전 새로이 증류됨) 중 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산, (0.115 g, 0.118 mmol, 6 당량의 아세트산에 기초함), 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-4-메틸모르폴린-4-올 (0.047 g, 0.141 mmol)의 현탁액에 삼염기성 인산칼륨 (1.178 mL, 0.589 mmol) (사용 전 1시간 동안 N₂ 블로

우)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂의 스트림 하에 10분 동안 블로우하고, 제2 세대 XPhos 전촉매 (0.026 g, 0.035 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 1.5 mL 추가량의 0.5 M 포스페이트 용액 및 추가로 25 mg 추가량의 Pd 촉매를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 잘 플러싱하고, 40℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 예상 생성물을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc/수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 중탄산나트륨 (5 ml) 및 염수 (5 ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (2.4 mg, 3%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.41분; m/e = 743.1 (M+H)⁺.

[2977] 실시예 2340

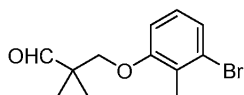
[2978] N-(3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)-3-(히드록시메틸)피롤린아מיד



[2979]

[2980] DCE/EtOH 중 N-(3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-(히드록시메틸)니코틴아מיד (0.1 g, 0.032 mmol), 2-아미노프로판-1,3-디올 (8.63 mg, 0.095 mmol), 아세트산 (3.62 μl, 0.063 mmol) 및 약간의 4A MS의 혼합물을 질소 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.063 ml, 0.063 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (6.7 mg, 30%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.45분; m/e = 708.0 (M+H)⁺.

[2981] 중간체: 1-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)시클로프로판-1-카르보알데히드

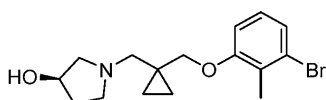


[2982]

[2983] CH_2Cl_2 (5 mL) 중 (1-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)시클로프로필)메탄올 (0.5 g, 1.844 mmol), 4-메틸모르폴린 n-옥시드 (0.259 g, 2.213 mmol) 및 4A MS 100 mg의 용액에 0℃에서 테트라프로필암모늄 페르루테네이트 (0.032 g, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80g의 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오타지 호리즌 시스템(Biotage Horizon System), EtOAc/헥산, 구배: 0% ~ 40%)에 직접 로딩하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[2984] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.04 (s, 1H), 7.18 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H).

[2985] 중간체: (R)-1-((1-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)시클로프로필)메틸)피롤리딘-3-올



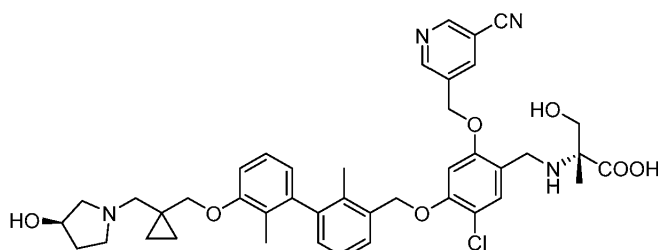
[2986]

[2987] EtOH 8 mL 중 1-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)시클로프로판카르브알데히드 (0.287 g, 1.066 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (0.264 g, 2.133 mmol), 아세트산 (0.122 mL, 2.133 mmol) 및 4A MS ~100 mg의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (2.133 mL, 2.133 mmol)를 첨가하였다. 교반을 16시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 중탄산나트륨 (2 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 무색 오일 ~300mg을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오타지 호리즌 시스템; 레디셉Rf 12 g 칼럼; 메탄올/EtOAc 중 2.0 M NH_3 , 구배: 0% ~ 10%)에 의해 정제하여 (R)-1-((1-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)시클로프로필)메틸)피롤리딘-3-올 (120 mg, 0.335 mmol, 31.4% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2988] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.11 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 2H), 2.83 (dd, J=10.3, 6.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.46 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.68 (dddd, J=13.5, 8.1, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.54 - 0.48 (m, 2H). LC/MS 조건 C: RT = 1.71분; m/e = 340.2 (M+H) $^+$.

[2989] 실시예 2341

[2990] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산

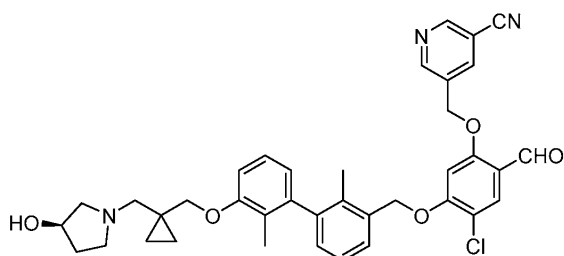


[2991]

[2992] THF (3 mL) (사용 전 N_2 블로우) 중 (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (0.03 g, 0.048 mmol) 및 (R)-1-((1-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)시클로프로필)메틸)피롤리딘-3-올 (0.020 g, 0.058 mmol)의 현탁액에 삼염기성 인산칼륨 (0.241 mL, 0.121 mmol) (사용 전 1시간 동안 N_2 블로우)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 N_2 블로우하고, 제2 세대 XPhos 전촉매 (1.796 mg, 2.412 μmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 45℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유

지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (12 mg, 24%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.60분; m/e = 755.1 (M+H)⁺.

[2993] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-((1-((3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴

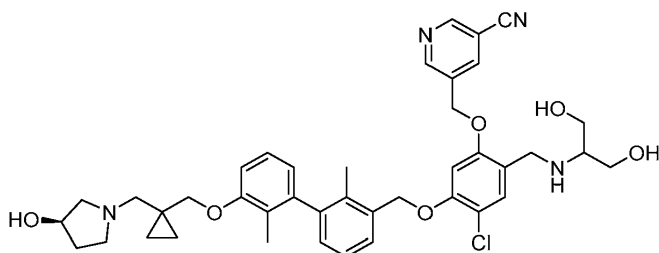


[2994]

[2995] THF (3 mL) (사용 전 N₂ 블로우) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (0.168 g, 0.323 mmol), (R)-1-((1-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)시클로프로필)메틸)피롤리딘-3-올 (0.1 g, 0.294 mmol)의 현탁액에 삼염기성 인산칼륨 (1.469 mL, 0.735 mmol) (사용 전 1시간 동안 N₂ 블로우)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 N₂ 블로우하였다. 제2 세대 XPhos 전촉매 (10.94 mg, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 중탄산나트륨 (2 x 20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오타지 호리즌 시스템; 레디셉Rf 24 g 칼럼; 메탄올/EtOAc 중 2.0 M NH₃, 구배: 0% ~ 20%)에 의해 정제하여 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-((1-((3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (124 mg, 0.133 mmol, 45.3% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 2.07분; m/e = 652.3 (M+H)⁺.

[2996] 실시예 2342

[2997] (R)-5-((4-클로로-2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((1-((3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴

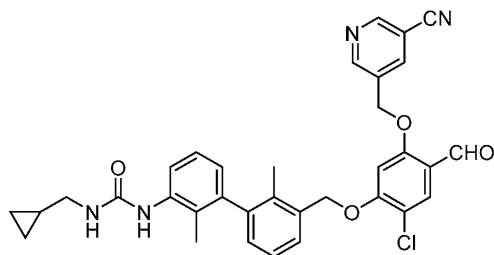


[2998]

[2999] 실시예 2340에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (25 mg, 90%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.44분; m/e = 727.0 (M+H)⁺.

[3000] 실시예 2343

[3001] 1-(3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)-3-(시클로프로필메틸)우레아



[3002]

[3003]

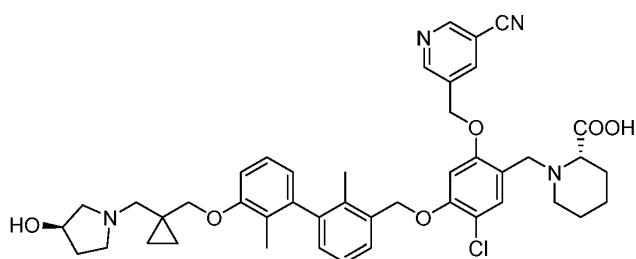
삼염기성 인산칼륨, THF 중 제2 세대 XPhos 전촉매를 실온에서 사용하는 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (11 mg, 9%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.84분; m/e = 595.0 (M+H)⁺.

[3004]

실시예 2346

[3005]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3006]

[3007]

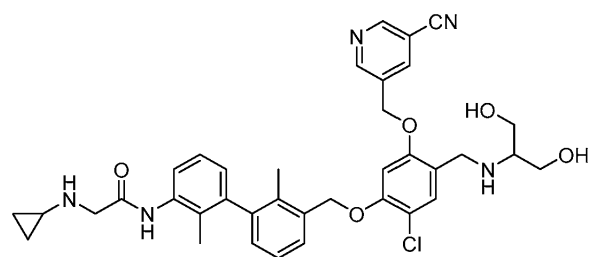
실시예 2340에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (9 mg, 34%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.66분; m/e = 765.1 (M+H)⁺.

[3008]

실시예 2347

[3009]

N-(3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)-2-(시클로프로필아미노)아세트아미드



[3010]

[3011]

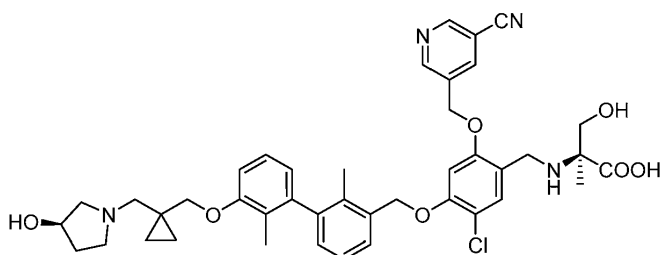
실시예 2340에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (5 mg, 45%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.70분; m/e = 670.0 (M+H)⁺.

[3012]

실시예 2348

[3013]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메톡시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3014]

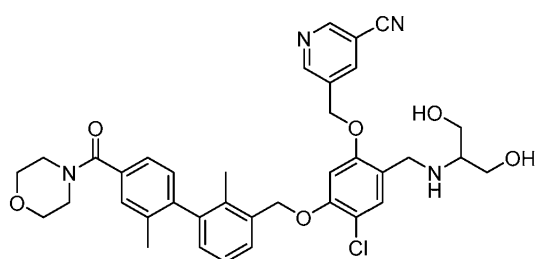
[3015] 실시예 2340에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (12 mg, 25%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.60분; m/e = 755.1 (M+H)⁺.

[3016]

실시예 2349

[3017]

5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-4'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3018]

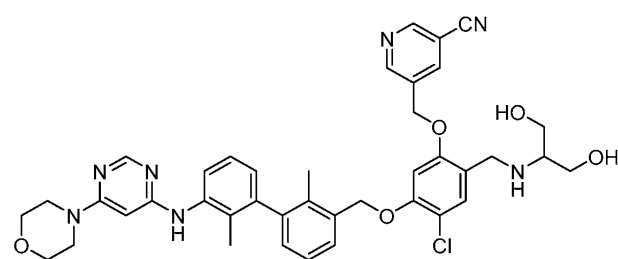
[3019] 실시예 2340에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (25 mg, 85%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.64분; m/e = 671.0 (M+H)⁺.

[3020]

실시예 2350

[3021]

5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-((6-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3022]

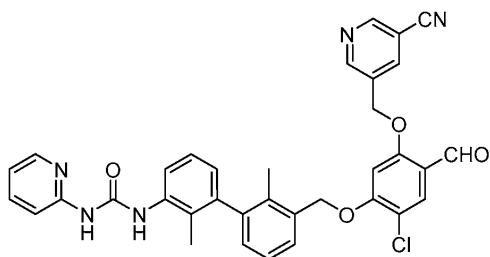
[3023] 실시예 2340에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (16 mg, 52%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.46분; m/e = 736.2 (M+H)⁺.

[3024]

실시예 2351

[3025]

1-(3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)-3-(피리딘-2-일)우레아

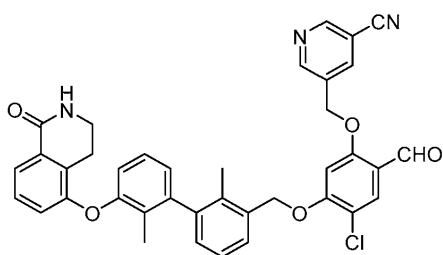


[3026]

[3027] 실시예 2341에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (7 mg, 5%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.94분; m/e = 618.0 (M+H)⁺.

[3028] 실시예 2352

[3029] 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-3'-((1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

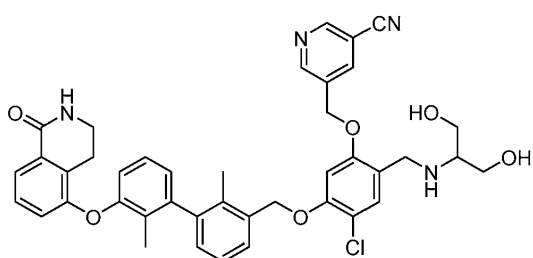


[3030]

[3031] 실시예 2341에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (11 mg, 9%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.94분; m/e = 618.0 (M+H)⁺.

[3032] 실시예 2354

[3033] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-((1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴

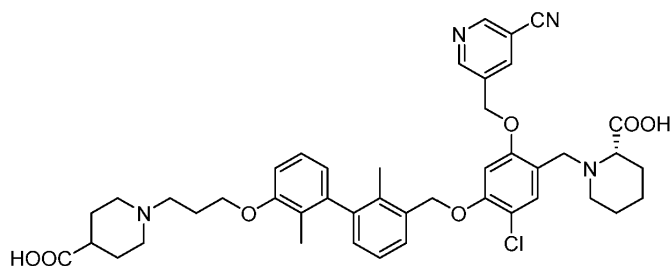


[3034]

[3035] 실시예 2340에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: (24 mg, 90%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.93분; m/e = 719.0 (M+H)⁺.

[3036] 실시예 2364

[3037] (S)-1-(4-((3'-((3-(4-카르복시피페리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3038]

[3039]

MeOH (1 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 (S)-1-(4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (20 mg, 0.016 mmol), 피페리딘-4-카르복실산 (8.46 mg, 0.065 mmol) 및 탄산칼륨 (11.31 mg, 0.082 mmol)의 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DMF 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (2 mg, 11%)을 수득하였다.

[3040]

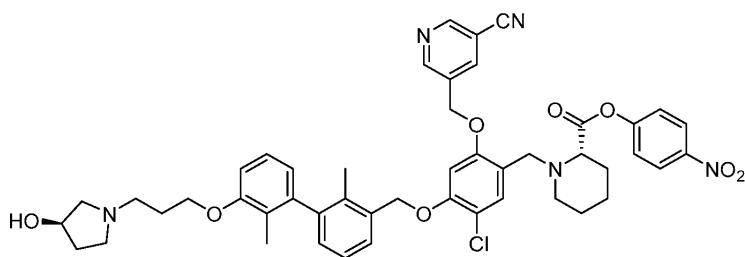
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.81 (br. s., 2H), 2.37 (s, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 2.04 (s, 4H), 1.92 (s, 4H), 1.65 - 1.44 (m, 6H). LC/MS 조건 E: RT = 1.62분; m/e = 781.0 (M+H) $^+$.

[3041]

실시예 2370

[3042]

4-니트로페닐 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트



[3043]

[3044]

CH_2Cl_2 (1 mL) 및 THF (1 mL) (산은 DCM 중 가용성이지 않음) 중 4-니트로페놀 (2.258 mg, 0.016 mmol), (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (10 mg, 0.014 mmol), DCC (4.19 mg, 0.020 mmol), 미량의 DMAP 및 약간의 4A MS 조각의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 55-95% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 표제 화합물: (4 mg 26%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 2.49분; m/e = 860.1 (M+H) $^+$.

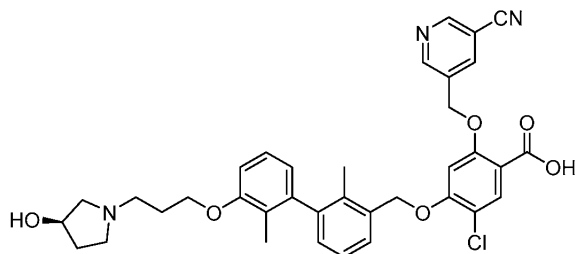
[3045]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, J=9.9 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J=6.6 Hz, 3H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98

(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 2H), 5.29 (s, 2H), 4.54 - 4.37 (m, 1H), 4.12 (d, J=7.7 Hz, 3H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 2.19 (br. s., 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (br. s., 2H), 1.87 (s, 4H), 1.61 (br. s., 6H).

[3046]

중간체: (R)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤조산



[3047]

[3048]

DMF (3 mL) 중 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤조산 (100 mg, 0.157 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (97 mg, 0.786 mmol) 및 DIPEA (0.165 mL, 0.943 mmol)의 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC (출발 %B = 0, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 12분, 유량 = 40 mL/분, 파장 = 220, 용매 A = 90:10 물/MeOH 중 0.1% TFA, 용매 B = 10:90 물/MeOH 중 0.1% TFA, 칼럼 1 = 페노메넥스-루나 30 x 100mm S10 약시아)에 의해 정제하였다. 수집된 분획을 합하고 농축시켜 (R)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤조산 (98 mg, 0.113 mmol, 71.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3049]

^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.29 (d, J=4.8 Hz, 4H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.79 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 3H), 3.20 - 3.03 (m, 1H), 2.28 (dd, J=8.8, 4.5 Hz, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

[3050]

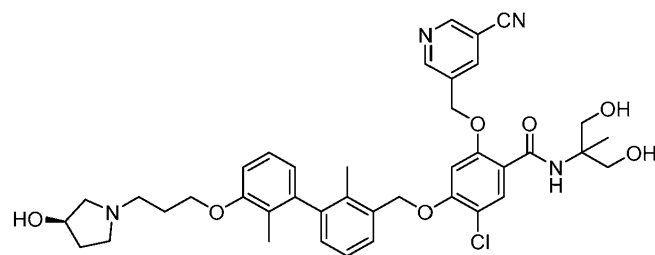
LCMS: M+1 = 642.10분; RT = 0.98 분). LC/MS 조건 E: RT = 0.98분; m/e = 642.1 (M+H) $^+$.

[3051]

실시예 2378

[3052]

(R)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-N-(1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈아미드



[3053]

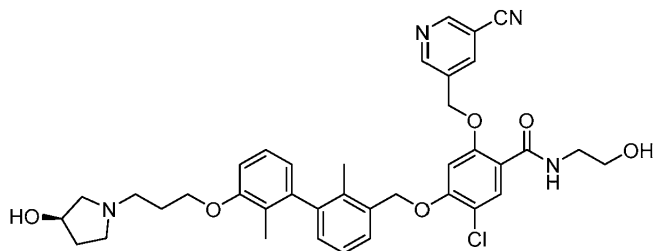
[3054]

DIPEA (5.94 μ l, 0.034 mmol)를 실온에서 DMF (1 mL) 중 3-((디메틸아미노)(디메틸이미노)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘 1-옥시드 헥사플루오로포스페이트(V) (HATU, 3.88 mg, 10.20 μ mol), (R)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤조산, 2 TFA (10 mg, 8.50 μ mol), 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (1.788 mg, 0.017 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 23-63% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물: (5.1 mg, 75%)을 수득하였다.

[3055] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.51 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.08 (q, J=6.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.72 (dd, J=9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.35 (dd, J=9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 1H), 1.18 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 1.76분; m/e = 729.1 (M+H) $^+$.

[3056] 실시예 2379

[3057] (R)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-N-(2-히드록시에틸)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈아미드

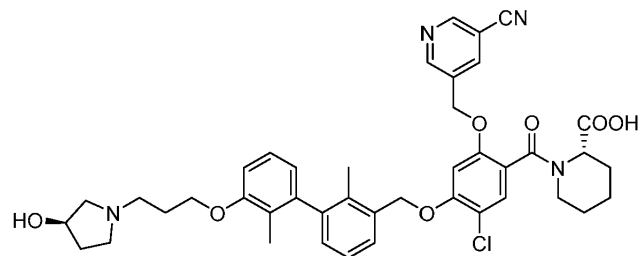


[3058]

[3059] 실시예 2378에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: 염: (3 mg, 14%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.58분; m/e = 685.0 (M+H) $^+$.

[3060] 실시예 2380

[3061] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤조일)피페리딘-2-카르복실산

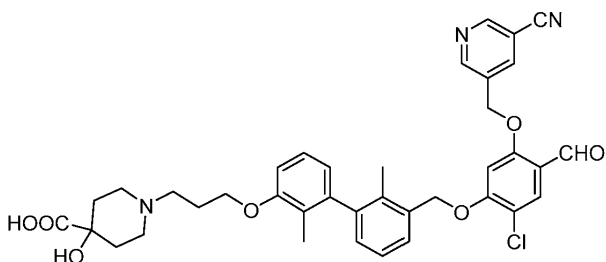


[3062]

[3063] 실시예 2378에 대한 것과 동일한 방법으로 화합물을 제조하고 정제하여 순수한 표제 화합물: 염: (2.6 mg, 11%)을 수득하였다. LC/MS 조건 E: RT = 1.73분; m/e = 753.1 (M+H) $^+$.

[3064] 실시예 2385

[3065] 1-(3-((3'-(2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)-4-히드록시피페리딘-4-카르복실산



[3066]

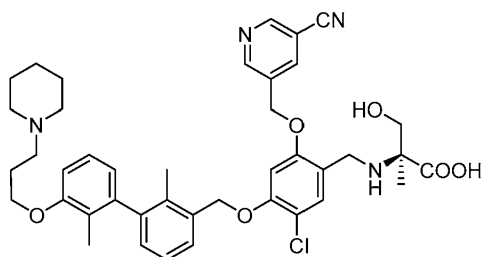
[3067] MeOH (5 mL) 및 THF (3 mL) 중 5-((5-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노이트릴 (60 mg, 0.097 mmol), 메틸 4-히드록시피페리딘-4-카르복실레이트

(30.8 mg, 0.194 mmol) (시약은 HCl 염이고, MeOH 및 DCM 중 2.0M의 NH₃의 ~1/1 혼합물로 세척되는 짧은 칼럼을 통과함), 아이오딘화나트륨 (43.5 mg, 0.290 mmol) 및 DIPEA (0.051 mL, 0.290 mmol)의 혼합물을 60℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 80℃에서 7시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 수산화리튬 (0.182 mL, 0.484 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DMF 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.3 mg (22%)이었다.

[3068] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.07 - 8.98 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.08 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.72 (d, J=10.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.53 (d, J=13.2 Hz, 2H). LC/MS 조건 E: RT = 1.87분; m/e = 648.0 (M+H)⁺.

[3069] 실시예 2386

[3070] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3071]

[3072] DCM (0.3 mL) 및 MeOH (0.8 mL) 중 (S)-2-((4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (40 mg, 0.055 mmol)의 용액에 피페리딘 (47.1 mg, 0.553 mmol), 물 0.1 ml 중 아이오딘화나트륨 (24.88 mg, 0.166 mmol) 및 DIPEA (0.097 mL, 0.553 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 5.2 mg (12% 수율)을 수득하였다.

[3073] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 - 8.99 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 2H), 5.32 (s, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 4H), 3.73 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.64 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (d, J=1.5 Hz, 3H), 1.76 (br. s., 6H), 1.31 (s, 3H). LC/MS 조건 E: RT = 2.00분; m/e = 727.2 (M+H)⁺.

[3074] 실시예 3001 내지 3044를 하기 기재된 바와 같이 제조하였다:

[3075] 중간체: 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)벤젠

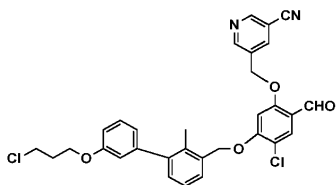


[3076]

[3077] DMF (30mL) 중 3-브로모페놀 (2g, 1.250 mL, 11.56 mmol)의 용액에 1-브로모-3-클로로프로판 (1.82g, 1.138 mL, 11.56 mmol) 및 K₂CO₃ (1.917 g, 13.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120 g, 0-15% EtOAc/헥산, 생성물은 ~10-15% EtOAc/헥산으로 용리됨)에 의해 정제하여 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 (80%) 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)벤젠 (20%)의 혼합물 2.58 g을 수득하였다.

[3078] 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠에 대한 ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.87 (ddd, J=8.1, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 3.76 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.26 (quin, J=6.1 Hz, 2H).

[3079] 중간체: 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

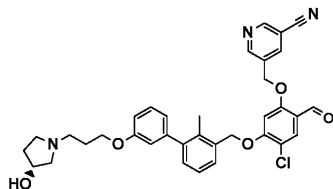


[3080]

[3081] THF (4.5 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (150 mg, 0.289 mmol), 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 (87 mg, 0.347 mmol, 상기 제조된 4:1 혼합물, 0.347 mmol로 가정됨), 제2 세대 XPhos 전촉매 (11.37 mg, 0.014 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (1.446 mL, 0.723 mmol)의 혼합물을 탈기한 다음 밀봉하였다. 혼합물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 디클로로메탄으로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 25s, 0-35% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (125 mg, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다 (클로로 생성물만이 관찰되고 단리됨).

[3082] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.31 (s, 1H), 8.93 (dd, J=3.8, 2.0 Hz, 2H), 8.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.27 (d, J=5.3 Hz, 4H), 4.18 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.79 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

[3083] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



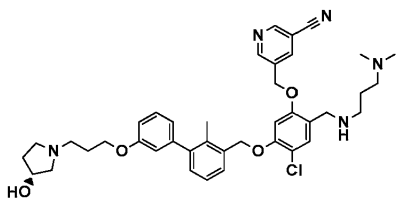
[3084]

[3085] DMF (4 mL) 중 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (125 mg, 0.223 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl 염 (41.3 mg, 0.334 mmol), K₂CO₃ (46.2 mg, 0.334 mmol), 및 아이오딘화나트륨 (33.4 mg, 0.223 mmol)의 교반 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 짧은 칼럼을 사용하여 정제하여 (0-20% MeOH/DCM) (DCM = 디클로로메탄) 조 목적 화합물 82 mg을 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3086] MS: ESI(+) m/z 612 (M + H).

[3087] 실시예 3001

[3088] (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3089]

[3090] MeOH (1 mL) 및 아세트산 (0.1mL) 중 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (41 mg, 0.067 mmol)의 현탁액에 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민 (8.21 mg, 0.080 mmol)에 이어서 보란-2-피콜린 착물 (8.60 mg, 0.080 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 55-95% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발 (17.5 mg, 수율 37%, 순도 99%)을 통해 건조시켰다.

[3091] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.70 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 4.04 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.78 (dd, J=9.7, 6.1 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 5H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.42 (dd, J=9.9, 2.6 Hz, 1H), 2.32 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.65 - 1.52 (m, 2H).

[3092] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

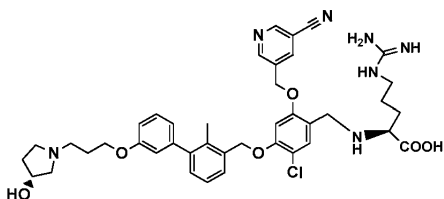
[3093] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3094] LCMS (주입 1 조건) Rt =1.49분, ESI m/z 698 (M + H)

[3095] LCMS (주입 2 조건) Rt =2.66분, ESI m/z 698 (M + H)

[3096] 실시예 3002

[3097] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-5-구아니디노펜탄산



[3098]

[3099] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-5-구아니디노펜탄산 (29.9 mg, 55.6%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-5-구아니디노펜탄산으로부터, (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)니코티노니트릴

틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 55-95% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3100] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.70 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.37-5.29 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.21-4.10 (m, 3H), 4.03 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.74(d, J=13.6Hz, 1H), 3.03 (br, s 2H), 2.75 (dd, J=9.7, 6.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.39 (dd, J=9.9, 2.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 3H), 1.65 - 1.52 (m, 4H). 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3101] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3102] LCMS (주입 1 조건) Rt =1.22분, ESI m/z 770 (M + H), 768 (M-H)

[3103] LCMS (주입 2 조건) Rt =2.43분, ESI m/z 698 (M + H), 768 (M-H).

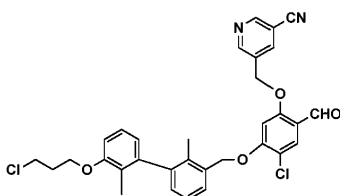
[3104] 중간체: 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠



[3105]

[3106] 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠 (75%) 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠 (25%)의 혼합물 (1.058g, 75%)을 3-브로모-2-메틸페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판으로부터 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠에 대한 ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.79 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 2H).

[3107] 중간체: 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3108]

[3109] (5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (89 mg, 54%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠 (상기 제조된 3:1 혼합물)으로부터 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. (클로로 생성물만이 관찰되고 단리됨).

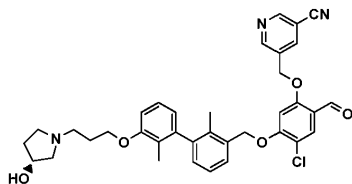
[3110] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.71

(d, J=7.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.42 (br. s., 2H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.84 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.22 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

[3111]

중간체:

(R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3112]

[3113]

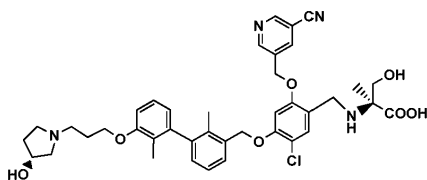
(R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (96 mg, 59%) 을 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (9) 및 (R)-피롤리딘-3-올 HCl 염으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[3114]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.29 (s, 1H), 8.93 (d, J=1.3 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.52 (br, s, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 3.13 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.05 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.98 (br, s, 1H), 2.82 (br, s, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (br, s, 1H), 1.91 (s, 3H).

[3115]

실시예 3003: (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3116]

[3117]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (13.7 mg, 36.8%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3118]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 2H), 8.52 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.32 (m, 2H), 5.32 - 5.26 (m, 2H), 4.19 (tt, J=6.9, 3.5 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.58 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.34 (dd, J=9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

[3119]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50

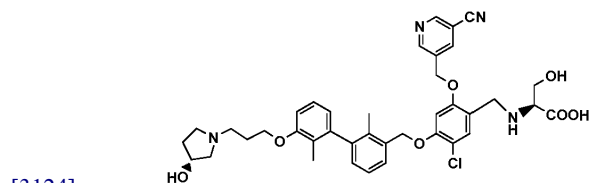
mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3120] LCMS (주입 1 조건) Rt =1.409분, ESI m/z 729 (M + H), 727 (M-H)

[3121] LCMS (주입 2 조건) Rt =2.939분, ESI m/z 729 (M + H), 727 (M-H)

[3122] 실시예 3004

[3123] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3125] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (25.6 mg, 70%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3126] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J=1.7 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 2H), 5.31 - 5.25 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 3.89 (m, 4H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.11 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 1H).

[3127] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

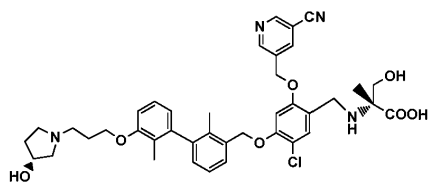
[3128] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3129] LCMS (주입 1 조건) Rt =1.393분, ESI m/z 715 (M + H), 713 (M-H)

[3130] LCMS (주입 2 조건) Rt =2.928분, ESI m/z 715 (M + H), 713 (M-H)

[3131] 실시예 3005

[3132] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3133]

[3134]

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (7 mg, 20%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 55-100% B, 이어서 100% B에서 10-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심증발을 통해 건조시켰다.

[3135]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.32 - 5.24 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.59 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 2.53- 2.42 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02-1.95(m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.54 (br,s, 1H), 1.22(s, 3H).

[3136]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3137]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3138]

LCMS (주입 1 조건) R_t =1.419분, ESI m/z 729 (M + H), 727 (M-H)

[3139]

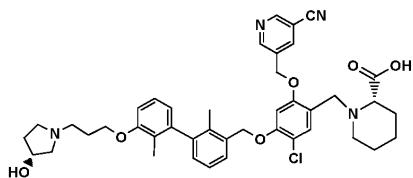
LCMS (주입 2 조건) R_t =2.937분, ESI m/z 729 (M + H), 727 (M-H)

[3140]

실시예 3006

[3141]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3142]

[3143]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (10.6 mg, 28.1%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물,

10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3144] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, J=5.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.28 - 5.24 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.84 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.89 (br, s, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.81 (s, 4H), 1.71 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.36 (br. s., 1H).

[3145] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

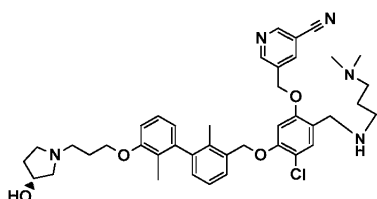
[3146] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 CSH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3147] LCMS (주입 1 조건) R_t =1.455분, ESI m/z 739 (M + H), 737 (M-H)

[3148] LCMS (주입 2 조건) R_t =1.235분, ESI m/z 739 (M + H)

[3149] 실시예 3007

[3150] (R)-5-((4-클로로-2-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3151]

[3152] (R)-5-((4-클로로-2-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (15.2mg, 33%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르미-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3153] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.30 - 5.22 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (br, s, 2H), 3.66 (br, s, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.33 (dd, J=9.5, 3.3 Hz, 1H), 2.23 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J=13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.59 - 1.50 (m, 3H).

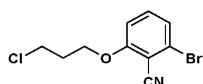
[3154] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3155] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3156] LCMS (주입 1 조건) R_t =1.428분, ESI m/z 712 (M + H)

[3157] LCMS (주입 2 조건) R_t =2.43분, ESI m/z 712 (M + H)

[3158] 중간체: 2-브로모-6-(3-클로로프로폭시)벤조니트릴

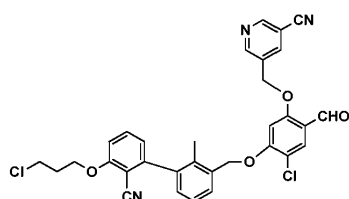


[3159]

[3160] 2-브로모-6-(3-클로로프로폭시)벤조니트릴 (1.293 g, 93%)을 2-브로모-6-히드록시벤조니트릴 및 1-브로모-3-클로로프로판으로부터 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[3161] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 (t, J=8.28Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.28 (t, 5.77Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.33 (quin, J=5.9 Hz, 2H).

[3162] 중간체: 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2'-시아노-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

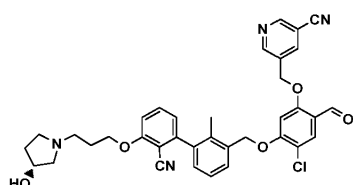


[3163]

[3164] 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2'-시아노-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (175 mg, 100%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 2-브로모-6-(3-클로로프로폭시)벤조니트릴로부터 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[3165] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.30 (s, 1H), 8.90 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 2H), 8.07 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.47 - 5.30 (m, 2H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.34 (td, J=5.8, 3.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.37 (quin, J=5.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).

[3166] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-시아노-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3167]

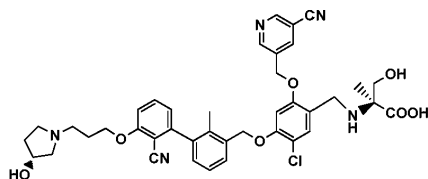
[3168] (R)-5-((4-클로로-5-((2'-시아노-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (96 mg, 51.4%)을 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2'-시아노-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (R)-피롤리딘-3-올 HCl 염으로부터

터 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[3169] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.29 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.08 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.47 - 5.40 (m, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.38 (td, J=4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 2.95 (td, J=8.6, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (t, J=6.9 Hz, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.12 (quin, J=6.7 Hz, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H).

[3170] 실시예 3008

[3171] (S)-2-((5-클로로-4-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3172]

[3173] (S)-2-((5-클로로-4-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (16.1 mg, 64%)을 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-시아노-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (R)-5-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3174] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 4H), 4.23 (d, J=5.5 Hz, 3H), 3.98 (br. s., 2H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 3H), 2.50-2.43(m, ^1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.55 (br, s, 1H), 1.24 (s, 3H).

[3175] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

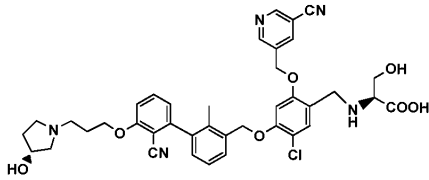
[3176] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3177] LCMS (주입 1 조건) Rt =1.557분, ESI m/z 740 (M + H), 738 (M-H)

[3178] LCMS (주입 2 조건) Rt =1.344분, ESI m/z 740 (M + H), 738 (M-H)

[3179] 실시예 3009

[3180] (S)-2-((5-클로로-4-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3181]

[3182]

(S)-2-((5-클로로-4-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (4.7 mg, 27%)을 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시에 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3183]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.39 - 5.26 (m, 4H), 4.28 - 4.16 (m, 3H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.66 (dd, J=10.8, 5.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=10.8, 5.7 Hz, 1H), 3.11 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 2.46 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.35 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 3H), 1.55 (d, J=4.0 Hz, 1H).

[3184]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3185]

LCMS (주입 1 조건) R_t =1.599분, ESI m/z 726 (M + H), 724 (M-H)

[3186]

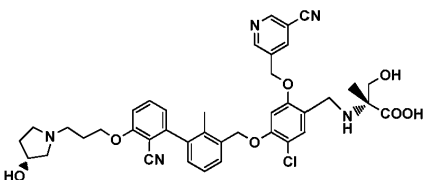
LCMS (주입 2 조건) R_t =1.296분, ESI m/z 726 (M + H), 724 (M-H)

[3187]

실시에 3010

[3188]

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3189]

[3190]

(R)-2-((5-클로로-4-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (3.4 mg 20%)을 (R)-5-((4-클로로-5-((2'-시아노-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시에 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상

A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

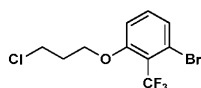
[3191] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=11.4 Hz, 2H), 8.50 (br. s., 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.28 (m, 4H), 4.43 (br. s., 1H), 4.27 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.72 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J=11.7 Hz, 2H), 3.39-3.07 (m, 5H), 2.27 - 2.00 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (br. s., 1H), 1.30 (s, 3H).

[3192] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3193] LCMS (주입 1 조건) R_t =1.677분, ESI m/z 740 (M + H), 738 (M-H)

[3194] LCMS (주입 2 조건) R_t =1.344분, ESI m/z 740 (M + H), 738 (M-H)

[3195] 중간체: 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠

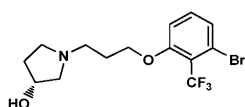


[3196]

[3197] 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (560 mg, 85%)을 3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판으로부터 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[3198] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.21 (t, J=5.52 Hz, 2H), 3.79 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.29 (quin, J=5.9 Hz, 2H).

[3199] 중간체: (R)-1-(3-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)피롤리딘-3-올

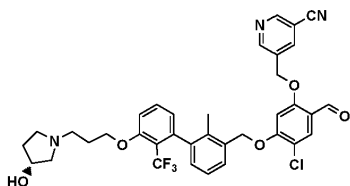


[3200]

[3201] DMF (10 mL) 중 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (560 mg, 1.764 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl 염 (327 mg, 2.65 mmol) 및 K_2CO_3 (366 mg, 2.65 mmol), 및 아이오딘화나트륨 (264 mg, 1.764 mmol)의 교반 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 조 생성물 (640 mg, 99%)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3202] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 4.39 (br. s., 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 2H), 2.96 - 2.48 (m, 4H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.76 (br. s., 1H).

[3203] (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3204]

[3205]

(R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (170 mg, 65%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (R)-1-(3-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)피롤리딘-3-올로부터 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[3206]

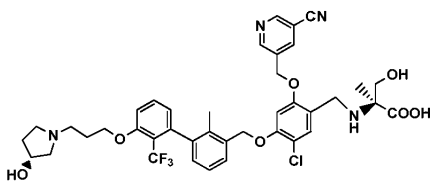
¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.29 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.40 - 5.26 (m, 2H), 5.18 - 5.05 (m, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 2H), 2.71 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91 - 1.67 (m, 4H).

[3207]

실시예 3011

[3208]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3209]

[3210]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (9 mg, 20%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시에 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3211]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (d, J=2.9 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.65 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.40 – 5.27 (m, 4H), 4.45 (br. s., 1H), 4.23 (br. s., 2H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.71–3.62 (m, 2H), 3.29 (br. s., 4H), 3.15 (br. s., 1H), 2.17 (br. s., 2H), 2.06 – 1.81 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[3212]

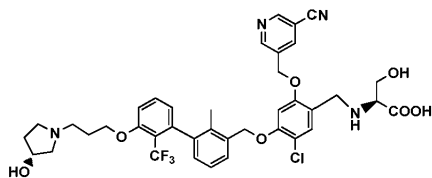
2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3213] LCMS (주입 1 조건) Rt =1.440분, ESI m/z 783 (M + H), 781 (M-H)

[3214] LCMS (주입 2 조건) Rt =1.448분, ESI m/z 783 (M + H), 781 (M-H)

[3215] 실시예 3012

[3216] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3217]

[3218] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (2.9 mg, 6%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3219] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (br. s., 2H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.39 - 5.22 (m, 4H), 4.18 (d, J=5.5 Hz, 3H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.72-3.53 (m, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.58 (dt, J=12.9, 6.6 Hz, 3H), 2.44 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.34 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J=13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.55 (br, s, 1H).

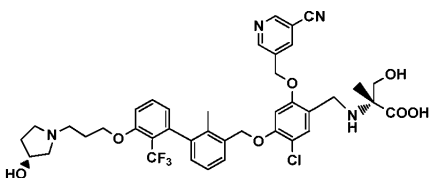
[3220] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3221] LCMS (주입 1 조건) Rt =1.787분, ESI m/z 769 (M + H), 767 (M-H)

[3222] LCMS (주입 2 조건) Rt =1.398분, ESI m/z 769 (M + H)

[3223] 실시예 3013

[3224] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3225]

[3226] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (6.6 mg, 14%)

을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3227] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.38 - 5.23 (m, 4H), 4.23 - 4.12 (m, 4H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 2.70 (dd, J=9.4, 6.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 2.43 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.54 (br, s, 1H), 1.22 (s, 3H).

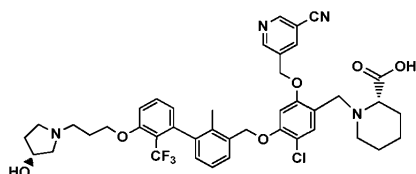
[3228] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3229] LCMS (주입 1 조건) Rt =1.404분, ESI m/z 783 (M + H), 781 (M-H)

[3230] LCMS (주입 2 조건) Rt =1.422분, ESI m/z 783 (M + H)

[3231] 실시예 3014

[3232] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3233]

[3234] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (17.3 mg, 35%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3235] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.46 (br. s., 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.29 - 5.20 (m, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 3.80 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.62 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.12 (br. s., 1H), 2.89 (br. s., 1H), 2.70 (br. s., ^1H), 2.56 (br. s., 3H), 2.42 (br. s., 1H), 2.39 - 2.24 (m, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.03 (br. s., 3H), 1.99 (d, J=13.9 Hz, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 2H),

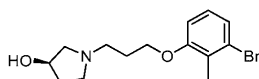
1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H).

[3236] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3237] LCMS (주입 1 조건) Rt =1.743분, ESI m/z 793 (M + H), 791 (M-H)

[3238] LCMS (주입 2 조건) Rt =1.494분, ESI m/z 793 (M + H), 791 (M-H)

[3239] 중간체: (R)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-올



[3240]

[3241] DMF (30 mL) 중 3-브로모-2-메틸페놀 (2 g, 10.69 mmol, 1 당량)의 용액에 1-브로모-3-클로로프로판 (1.052 mL, 10.69 mmol, 1 당량) 및 K₂CO₃ (1.773 g, 12.83 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기부를 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 0-20% EtOAc/헥산의 20 칼럼 부피를 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (220 g 이스코 카트리지)에 의해 정제하여 혼합물 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠을 무색 오일 2.16 g (40%)으로서 수득하였다.

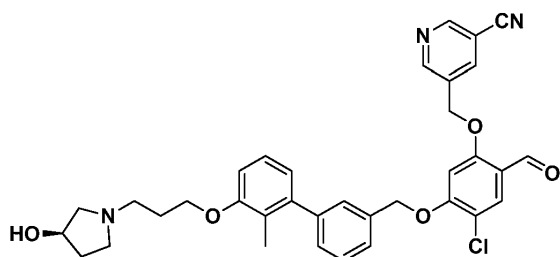
[3242] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, 1.70H), 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 0.30H), 2.36 - 2.23 (m, 5H).

[3243] 밀봉된 튜브에 (R)-3-히드록시피롤리딘 HCl 염 (1.153 g, 9.33 mmol, 1.5당량), DMF (20 mL), 상기 제조된 혼합물 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠/1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠 (2.05 g, 6.22 mmol), 아이오딘화나트륨 (1.399 g, 9.33 mmol, 1.5당량), 및 K₂CO₃ (2.150 g, 15.56 mmol, 2.5당량)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발시켜 페이스트를 수득하였다. 혼합물을 30 mL DCM에 녹이고, 10 mL 물로 3회, 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 10 mL로 희석한 다음, 워터스 5g MCX 카트리지를 통과시켰다. 카트리지를 메탄올 20 mL로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2M 암모니아 20mL로 용리시켰다. 2M 암모니아 용액을 증발시켜 (R)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-올을 담황색 분말 1.15g (59%)으로서 수득하였다.

[3244] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.08 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 5H), 3.17 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 3H), 1.90 (m, 1H).

[3245] LCMS Rt = 1.328분, m/z 316.2 (M + H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 50mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3246] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3247]

[3248]

밀봉된 튜브에 테트라히드로푸란 (5 mL), 물 (1 mL), 삼염기성 인산칼륨 (83 mg, 0.391 mmol, 3 당량), 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (82.2 mg, 0.130 mmol), (R)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-올 (57.3 mg, 0.182 mmol, 1.4 당량), 및 제2 세대 XPhos 전촉매 (3.08 mg, 3.91 μ mol, 0.03 당량)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 5분 동안 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 생성된 조 생성물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 생성된 잔류물을 메탄올 15 mL에 녹이고, 워터스 MCX 카트리지 (5g, 35cc)를 통과시켰다. 카트리지를 메탄올 50 mL로 플러싱한 다음, 생성물을 메탄올 중 2M 암모니아 50 mL로 용리시켜 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴을 황색 고체 80.8 mg (73% 수율)으로서 수득하였다.

[3249]

^1H NMR (400MHz, THF-d₈) δ 10.28 (s, 1H), 8.93 - 8.89 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.79 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (s, 3 H), 2.08 - 1.88 (m, 3H), 1.61 (m, 1H).

[3250]

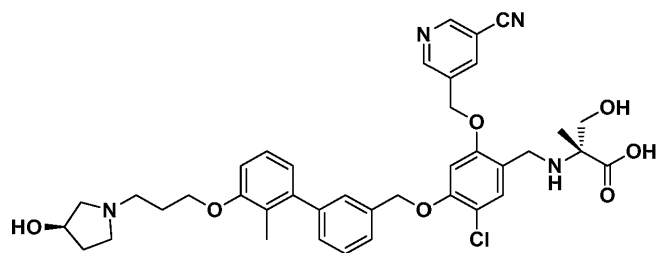
LCMS Rt = 2.147분, m/z 612.4 (M + H), 615.4 (M + H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 50mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3251]

실시예 3015

[3252]

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3253]

[3254]

작은 바이알에 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (49.4 mg, 0.058 mmol), DMF (1.4 mL), 아세트산 (0.140 mL), 2-메틸-D-세린 (17.30 mg, 0.145 mmol, 2.5 당량), 및 보란-2-피콜린 착물 (7.46 mg, 0.070 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 30분에 걸쳐 15-60% B, 100% B에서 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 구배 15분에 걸쳐 20-60% B, 100% B에서 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고,

원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.0 mg (13%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다.

[3255] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (br. s., 2H), 8.44 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.43 (m., 1H), 4.05 (m, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 4H).

[3256] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3257] 주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm. 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3258] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.416분;

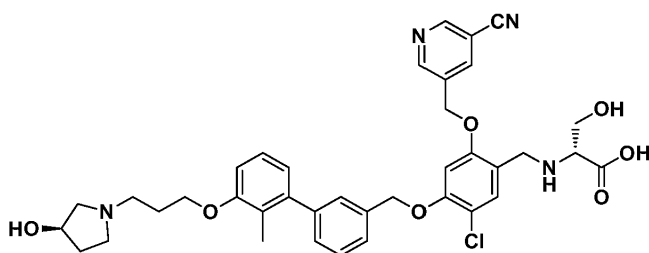
[3259] ESI-MS(+) m/z = 716.0 (M + H)

[3260] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.392분;

[3261] ESI-MS(+) m/z = 716.0 (M + H)

[3262] 실시예 3016

[3263] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3264]

[3265] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산을 실시예 3015와 유사한 방식으로 합성하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μm C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 30분에 걸쳐 15-60% B, 100% B에서 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μm C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 구배 25분에 걸쳐 10-50% B, 100% B에서 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.1 mg (15.0%)였고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다.

[3266] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.30 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.08 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.16 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (m, 1H).

[3267] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3268] 주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm. 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

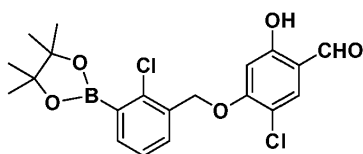
[3269] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.393분;

[3270] ESI-MS(+) m/z = 702.0 (M + H)

[3271] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.398분;

[3272] ESI-MS(+) m/z = 702.0 (M + H)

[3273] 중간체: 5-클로로-4-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)-2-히드록시벤즈알데히드

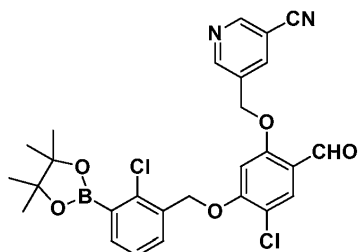


[3274]

[3275] 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (219 mg, 1.084 mmol, 1.2당량)의 용액을 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 (2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 메탄올 (242 mg, 0.903 mmol, 1 당량), 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (187 mg, 1.084 mmol, 1.2당량), 및 트리페닐포스핀 (284 mg, 1.084 mmol, 1.2당량)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 생성된 황색 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 질소 하에 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (이스코 80g 카트리지)에 의해 0에서 25% EtOAc/헥산의 20 칼럼 부피를 사용하여 정제하여 5-클로로-4-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)-2-히드록시벤즈알데히드를 백색 고체 140 mg (33%)으로서 수득하였다.

[3276] LCMS Rt = 2.187분, m/z 423.2 (M + H), 426.2 (M + H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 50mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세트니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3277] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3278]

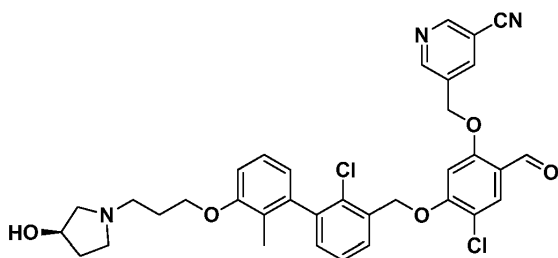
[3279] DMF (5 mL) 중 5-클로로-4-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)-2-히드록시벤즈알데히드 (140 mg, 0.331 mmol)에 탄산세슘 (156 mg, 0.480 mmol, 1.45 당량), 및 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (65.6 mg, 0.430 mmol, 1.3당량)을 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코 40g 카트리지)에 의해 0에서 60% EtOAc/헥산의 20 칼럼 부피를 사용하여 정제하여 5-((4-클로로-5-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴을 백색 고체 140 mg (33%)으로서 수득하였다.

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴을 백색 고체 53.2 mg (30%)으로서 수득하였다.

[3280] ^1H NMR (400MHz, THF-d₈) δ 10.29 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.30 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 12H).

[3281] LCMS Rt = 2.212분, m/z 539.3 (M + H), 542.2 (M + H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 50mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트오니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세트오니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3282] 중간체: (R)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3283]

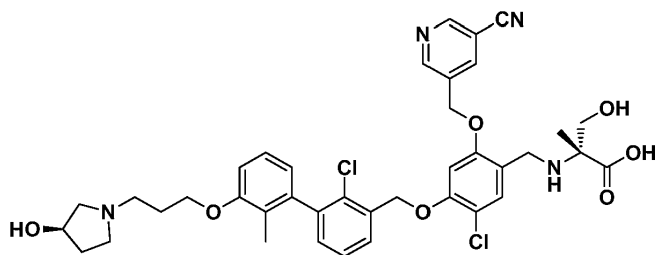
[3284] 밀봉된 튜브에 테트라히드로푸란 (3 mL), 물 (600 μL), 삼염기성 인산칼륨 (62.8 mg, 0.296 mmol, 3 당량), 5-((4-클로로-5-((2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (53.2 mg, 0.099 mmol, 1 당량), (R)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-올 (43.4 mg, 0.138 mmol, 1.4 당량), 및 제2 세대 XPhos 전촉매 (2.33 mg, 2.96 μmol , 0.03 당량)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 5분 동안 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 생성된 조 생성물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 구조토 (셀라이트®)를 통해 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 생성된 잔류물을 메탄올 15 mL에 녹이고, 워터스 MCX 카트리지를 (5g, 35cc)를 통과시켰다. 카트리지를 메탄올 50 mL로 플러싱한 다음, 생성물을 메탄올 중 2M 암모니아 50 mL로 용리시켜 (R)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 46.9 mg (74% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3285] ^1H NMR (400MHz, THF-d₈) δ 10.30 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 3H), 1.60 (m, 1H).

[3286] LCMS Rt = 1.648분, m/z 646.4 (M + H), 649.3 (M + H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 50mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트오니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세트오니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3287] 실시예 3017

[3288] (R)-2-((5-클로로-4-((2-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3289]

[3290]

작은 바이알에 (R)-5-((4-클로로-5-((2-클로로-3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (46.9 mg, 0.044 mmol, 1 당량), DMF (1.4 mL), 아세트산 (0.140 mL), 2-메틸-D-세린 (12.96 mg, 0.109 mmol, 2.5 당량), 및 보란-2-피콜린 착물 (5.59 mg, 0.052 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 메탄올: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 메탄올: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 50-90% B, 100% B에서 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3 mg (8%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 89%였다.

[3291]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.35 (m, 4H), 4.18 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.90 (m, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.20 (s, 3H).

[3292]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3293]

주입 1 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm. 주입 2 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3294]

분석 조건 1: 체류 시간 = 1.660분;

[3295]

ESI-MS(+) m/z = 750.0 (M + H)

[3296]

분석 조건 2: 체류 시간 = 1.421분;

[3297]

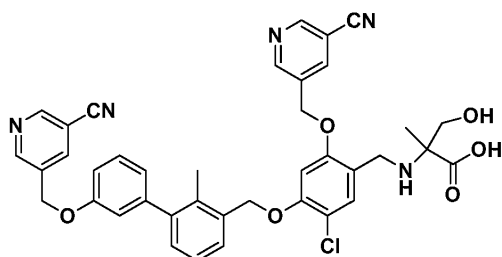
ESI-MS(+) m/z = 750.1 (M + H)

[3298]

실시예 3018

[3299]

2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3300]

[3301]

바이알에 DMF (1.0 mL), 라세미 2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (19.82 mg, 0.166 mmol), 5-((4-클로로-5-((3'-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (40 mg, 0.067 mmol), 및 보란-2-피콜린 착물 (8.54 mg, 0.080 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고,

혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 15분에 걸쳐 35-75% B, 100% B에서 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 라세미 2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 10.3 mg (21% 수율, 95% UV 순도)을 수득하였다.

[3302] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (m, 4H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.91 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.27 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.63 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

[3303] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3304] 주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm. 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

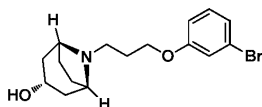
[3305] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.76분;

[3306] ESI-MS(+) m/z = 704.1 (M + H), 705.4 (M + H).

[3307] 분석 조건 2: 체류 시간 = 2.72분;

[3308] ESI-MS(+) m/z = 704.3 (M + H), 705.4 (M + H).

[3309] 중간체: (1R,3R,5S)-8-(3-(3-브로모페녹시)프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올



[3310]

[3311] DMF (15 mL) 중 3-브로모페놀 (1 g, 5.78 mmol)의 용액에 1-브로모-3-클로로프로판 (0.569 mL, 5.78 mmol) 및 K_2CO_3 (0.959 g, 6.94 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 용액을 포화 NaHCO_3 , 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 0-20% EtOAc/헥산의 20 칼럼 부피를 사용하는 실리카 겔 (220g 이스코 카트리지)에 의해 정제하여 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시) 벤젠 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시) 벤젠의 혼합물 1.24g (86%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3312] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.19 - 7.05 (m, 3H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.4 Hz, 1.60H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 0.40H), 2.32 (m, 0.40H), 2.24 (m, 1.60H).

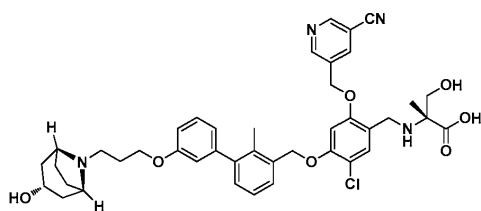
[3313] 밀봉된 튜브에 노르트로핀 (0.632 g, 4.97 mmol), DMF (49.7 mL), 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)벤젠 (1.24 g, 4.97 mmol, 상기에서 수득된 혼합물을 사용함, 클로로프로폭시가 주 화합물인 것으로 가정됨), 아이오딘화나 트륨 (1.117 g, 7.45 mmol, 1.5 당량), 및 탄산칼륨 (1.717 g, 12.42 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발시켜 페이스트를 수득하였다. 혼합물을 EtOAc 30mL에 녹이고, 10mL 물로 3회, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 10mL로 희석한 다음, 워터스 5g MCX 카트리지를 통과시켰다. 카트리지를 메탄올 20mL로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2M 암모니아 20mL로 용리시켰다. 2M 암모니아 용액을 증발시켜 (1R,3R,5S)-8-(3-(3-브로모페녹시)프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올을 황갈색 오일 0.835g (42%)으로서 수득하였다.

[3314] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.80 (t, J=4.6 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.38 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.86 (dt, J=13.9, 4.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.54 (m, 2H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC/마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 획득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3315] LCMS Rt = 1.285분, m/z 341.2 (M + H).

[3316] 실시예 3019

[3317] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((1R,3R,5S)-3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3318]

[3319] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((1R,3R,5S)-3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산을 실시예 3015와 유사한 방식으로 합성하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μm C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 15분에 걸쳐 20-60% B, 100% B에서 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[3320] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.07 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.58 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H).

[3321] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3322] 주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm. 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

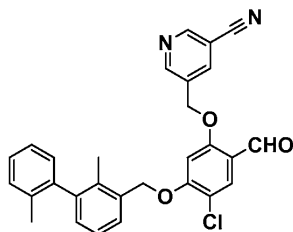
[3323] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.686분;

[3324] ESI-MS(+) m/z = 756.1 (M + H)

[3325] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.429분;

[3326] ESI-MS(+) m/z = 756.1 (M + H)

[3327] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



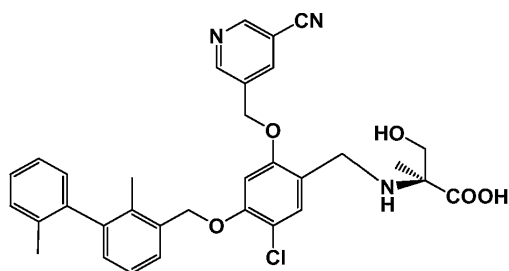
[3328]

[3329] 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (98.8mg, 70%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 1-브로모-2-메틸벤젠으로부터 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[3330] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.30 (s, 1H), 8.93 (t, J=1.5 Hz, 2H), 8.12 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.20 (dd, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

[3331] 실시예 3020

[3332] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3333]

[3334] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (6.4mg, 21%)을 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3335] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (t, J=6.8 Hz, 2H), 5.35(s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.58 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

[3336] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

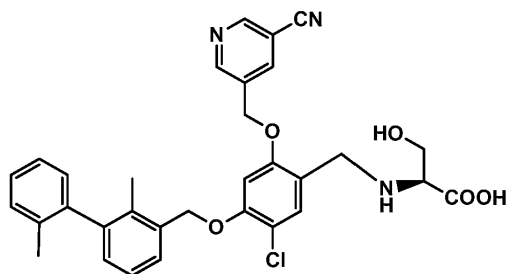
[3337] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3338] LCMS (주입 1 조건) Rt =2.463분, ESI m/z 586 (M + 1), 584(M-1)

[3339] LCMS (주입 2 조건) Rt =2.040분, ESI m/z 586 (M + 1), 584(M-1)

[3340] 실시예 3021

[3341] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3342]

[3343] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (4.6mg, 15%)을 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 7-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3344] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (br. s., 2H), 8.53 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 4.712 - 7.07 (m, 2H), 5.28 - 5.27 (m, 4H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

[3345] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

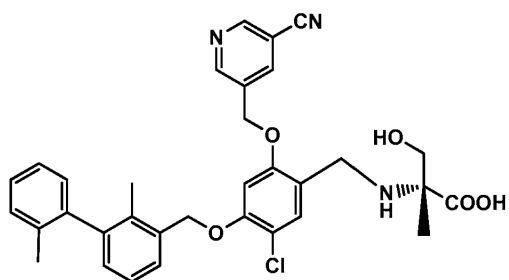
[3346] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3347] LCMS (주입 1 조건) Rt =2.151분, ESI m/z 572 (M + 1), 570(M-1)

[3348] LCMS (주입 2 조건) Rt =1.998분, ESI m/z 572 (M + 1), 570(M-1)

[3349] 실시예 3022

[3350] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3351]

[3352]

(R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (7.5mg, 25%)을 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3353]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (t, J=6.8 Hz, 2H), 5.36 (s, ^2H), 5.30 (br. s., 2H), 3.92 (s, 2H), 3.59 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

[3354]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3355]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3356]

LCMS (주입 1 조건) R_t =2.211분, ESI m/z 586 ($M + 1$), 584($M-1$)

[3357]

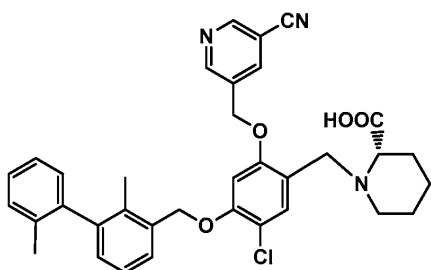
LCMS (주입 2 조건) R_t =2.025분, ESI m/z 586 ($M + 1$), 584($M-1$)

[3358]

실시예 3023

[3359]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3360]

[3361]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (7.7mg, 25%)을 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산으로부터 (R)-5-((4-클로로-2-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3001)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을

사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발 을 통해 건조시켰다.

[3362] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 5.39 - 5.22 (m, 4H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.90 (br. s, 1H), 2.28 (br. s., 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.85 - 1.66 (m, 2H), 1.49 (br. s., 3H), 1.37 (br. s., 1H).

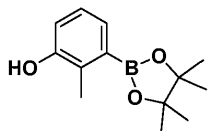
[3363] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3364] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구 배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조 건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3365] LCMS (주입 1 조건) R_t = 2.217분, ESI m/z 596 (M + 1), 594 (M-1)

[3366] LCMS (주입 2 조건) R_t = 2.094분, ESI m/z 596 (M + 1), 594 (M-1).

[3367] 중간체: 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀



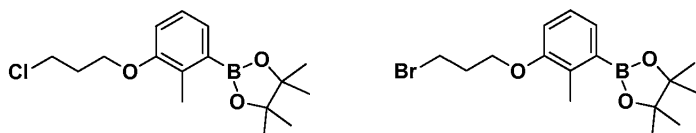
[3368]

[3369] 밀봉된 튜브에 디옥산 (15.0 ml) 중 3-브로모-2-메틸페놀 (501 mg, 2.68 mmol)을 아세트산칼륨 (789 mg, 8.04 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (1089 mg, 4.29 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (255 mg, 0.348 mmol)과 함께 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 내용물을 배기/질소 플러싱 x3한 다음 90°C 에서 24시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 질소의 스트림 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테 이트 30mL로 희석하고, 규조토 (셀라이트®) 층을 통과시킨 다음, 2 x 10mL 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합 한 여과물을 10mL 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 증발시켜 암색 유성 고체를 수득하 였다. 40g 톱슨 실리카 겔 카트리지를 사용하여 20 칼럼 부피의 0-9% MeOH/DCM으로 실행하는 칼럼 크로마토그 래피를 사용하여 정제를 수행하여 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀을 밝은 황갈색 고체로서 96% 수율로 수득하였다.

[3370] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.06 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 12H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로메스 플랫 폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메덱스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세트니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3371] LCMS R_t = 1.650분, m/z 235.2 (M + H).

[3372] 중간체: 2-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 2-(3-(3-브로모프로 폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

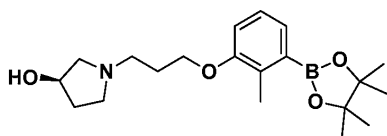


[3373]

[3374] DMF (8 mL) 중 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (707 mg, 2.57 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (426 mg, 3.08 mmol) 및 1-브로모-3-클로로프로판 (0.253 mL, 2.57 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 1 당량의 1-브로모-3-클로로프로판 (0.253 mL, 2.57 mmol), 0.5 당량의 탄산칼륨 (178 mg, 1.29mmol)을 첨가하고, 교반을 실온에서 4일 동안 계속하였다. 생성된 생성물을 DCM 50mL에 녹이고, 물 5mL, 염수 20mL로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 질소의 스트림 하에 증발시켰다. 조 암색 유성 생성물을 40g 이스코 실리카 겔 카트리지에 의해 0에서 20% 에틸 아세테이트/헥산의 20 칼럼 부피를 사용하여 정제하여 2-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 2-(3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 혼합물을 투명한 무색 오일 (55% 수율)로서 수득하였다.

[3375] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 1H), 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.79 (t, J=6.5 Hz, 1.8H), 3.65 (t, J=6.5 Hz, 0.2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H).

[3376] 중간체: (R)-1-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피롤리딘-3-올



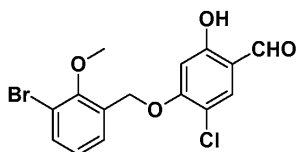
[3377]

[3378] 밀봉된 플라스크에 (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (223 mg, 1.804 mmol, 1.3당량), 2-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (574.7 mg, 1.388 mmol, 상기에서 수득된 혼합물을 사용함, 클로로프로폭시가 주 화합물인 것으로 가정됨), DMF (8 mL), 아이오딘화나트륨 (312 mg, 2.081 mmol, 1.5당량), 및 탄산칼륨 (479 mg, 3.47 mmol, 2.5eq)을 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, (R)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 (223 mg, 1.804 mmol, 1.3당량)를 탄산칼륨 (479 mg, 3.47 mmol, 2.5당량), 및 아이오딘화나트륨 (312 mg, 2.081 mmol, 1.5당량)과 함께 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 가열하였다. 조 생성물을 DCM 70mL로 희석하고, 10mL 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 질소의 스트림 하에 밤새 증발시켰다. 조 오일을 메탄올 10mL에 녹이고, SCX (강한 양이온 교환) 수지 5g을 통과시켰다. 수지를 메탄올 50mL로 세척하였다. 이어서, 목적 생성물을 메탄올 중 2M NH_3 50mL로 용리시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 (R)-1-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피롤리딘-3-올 320 mg (60% 수율)을 담황색 농후한 점성 오일로서 수득하였다.

[3379] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.35 (s, 12H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC/마이크로메스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3380] LCMS Rt = 1.338분, m/z 362.3 (M + H).

[3381] 중간체: 4-((3-브로모-2-메톡시벤질)옥시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드



[3382]

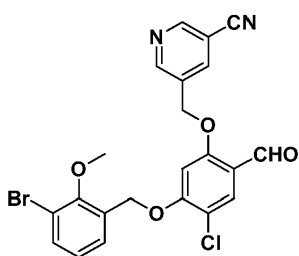
[3383] THF (5mL) 중 (E)-다이소프로필 디아젠-1,2-디카복실레이트 (335 mg, 1.659 mmol)의 용액을 THF (7 mL) 중 (3-브로모-2-메톡시페닐)메탄올 (300 mg, 1.382 mmol), 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (286 mg, 1.659

mmol) 및 트리페닐포스핀 (435 mg, 1.659 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 생성된 황색 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 질소 하에 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 90g 톱슨 실리카 겔 카트리지에 의해 0에서 40% 에틸 아세테이트/헥산의 20 칼럼 부피를 사용하여 정제하여 4-((3-브로모-2-메톡시벤질)옥시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드를 백색 고체 (60% 수율)로서 수득하였다.

[3384] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC/마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3385] LCMS Rt = 2.000분, m/z 373.0 (M + H).

[3386] 중간체: 5-((5-((3-브로모-2-메톡시벤질)옥시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3387]

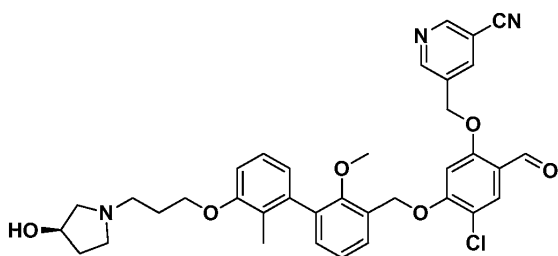
[3388] DMF (8 mL) 중 4-((3-브로모-2-메톡시벤질)옥시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (316 mg, 0.850 mmol)에 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (169 mg, 1.105 mmol) 및 탄산세슘 (402 mg, 1.233 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 추가로 70 mL DCM으로 희석하고, 10mL 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 질소의 스트림 하에 증발시켰다. 생성된 고체를 물 15mL로 연화처리하여 5-((5-((3-브로모-2-메톡시벤질)옥시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴을 담황색 고체로서 390 mg (89% 수율) 수득하였다.

[3389] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.04 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (dd, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC/마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3390] LCMS Rt = 1.978분, m/z 488.0 (M + H).

[3391] 실시예 3024

[3392] (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메톡시-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3393]

[3394] 밀봉된 튜브에 (R)-1-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피롤리딘-3-올 (76 mg, 0.200 mmol), 5-((5-((3-브로모-2-메톡시벤질)옥시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴

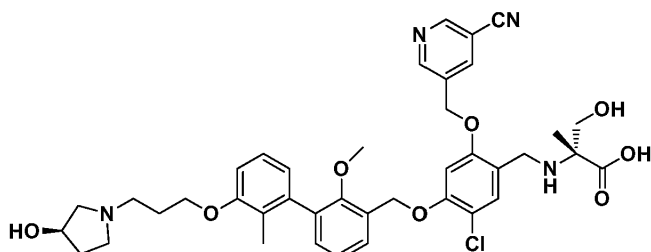
(103 mg, 0.20 mmol), THF (7 mL), 물 (2.3 mL), 삼염기성 인산칼륨 (85 mg, 0.400 mmol), 및 제2 세대 X-Phos 전촉매 (7.87 mg, 10.00 μ mol)를 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 오일로 농축시키고, 50mL DCM으로 희석하고, 추출하고, 5mL 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 생성된 조 생성물을 10mL 메탄올에 녹이고, SCX 수지 2g을 통과시켰다. 생성물을 메탄올 중 2M NH₃ 15mL로 용리시켰다. 휘발성 물질을 제거하고, 불순한 생성물을 추가로 아세토니트릴/물/TFA를 사용하는 시마즈 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (여기서 용매 A는 10% 아세토니트릴 / 90% 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 10% 물 / 90% 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산임, 엑스테라 5 μ m C18 30x100mm 칼럼, 구배 30-100% B 및 유량 40 mL/분, 15분 동안, 10분 유지) (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메톡시-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴을 황색 고체 55 mg (30% 수율)으로서 수득하였다.

[3395] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.04 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.50 (s., 2H), 5.43 (d, J=10.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.18 (br. s., 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 6H), 1.53 (m, 1H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메닉스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1mL/분.

[3396] LCMS Rt = 1.575분, m/z 643.3 (M + H).

[3397] 실시예 3025

[3398] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메톡시-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3399]

[3400] 스크류 마개 바이알에 DMF (1ml), 아세트산 (0.10 ml), (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메톡시-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (20 mg, 0.031 mmol), (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (9.28 mg, 0.078 mmol), 및 보란-2-피콜린 착물 (4.0 mg, 0.037 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 메탄올: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 메탄올: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 50-90% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.2 mg (22%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다.

[3401] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.32 - 5.20 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 6H), 1.54 (m, 1H), 1.19 (s, 3H).

[3402] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3403] 주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C, 구배

3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm. 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

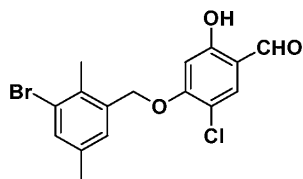
[3404] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.574분;

[3405] ESI-MS(+) m/z = 746.0 (M + H)

[3406] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.439분;

[3407] ESI-MS(+) m/z = 746.0 (M + H)

[3408] 중간체: 4-((3-브로모-2,5-디메틸벤질)옥시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드



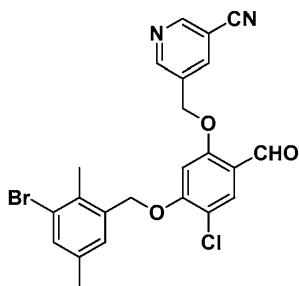
[3409]

[3410] THF (3 mL) 중 (E)-디이소프로필 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (207 mg, 1.025 mmol)의 용액을 THF (7 mL) 중 (3-브로모-2,5-디메틸페닐)메탄올 (183.7 mg, 0.854 mmol), 5-클로로-2,4-디히드록시벤즈알데히드 (177 mg, 1.025 mmol), 및 트리페닐포스핀 (269 mg, 1.025 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하였다. 생성된 황색 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 질소 하에 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 조 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 40g 톱슨 실리카 겔 카트리지에 의해 0에서 30% 에틸 아세테이트/헥산의 20 칼럼 부피를 사용하여 정제하여 4-((3-브로모-2,5-디메틸벤질)옥시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드를 백색 고체로서 190mg (54% 수율) 수득하였다.

[3411] ^1H NMR (500MHz, THF-d₈) δ 9.74 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

[3412] (3-브로모-2,5-디메틸페닐)메탄올은 2,5-디메틸벤조산으로부터 브로민화를 통해 NBS에 이어서 보란 환원을 사용하여 합성하였다.

[3413] 중간체: 5-((5-((3-브로모-2,5-디메틸벤질)옥시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3414]

[3415] 작은 둥근 바닥 플라스크에 4-((3-브로모-2,5-디메틸벤질)옥시)-5-클로로-2-히드록시벤즈알데히드 (190 mg, 0.514 mmol), DMF (4.2 mL), 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (102 mg, 0.668 mmol), 및 탄산세슘 (243 mg, 0.745 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 추가로 DCM 50mL로 희석하고, 10mL 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 질소의 스트림 하에 밤새 농축시켰다. 생성된 조 유성 고체를 10mL 물, 이어서 1:1 에테르/헥산으로 연화처리한 다음, 추가로 건조시켜 5-((5-((3-브로모-2,5-디메틸벤질)옥시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (68% 수율, 212mg)을 맑은 황갈색 고체로서 수득하였다.

[3416] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.04 (m, 2H), 8.55 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

[3417] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3418] 주입 1 조건: 워터스 액퀴티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm. 주입 2 조건: 워터스 액퀴티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

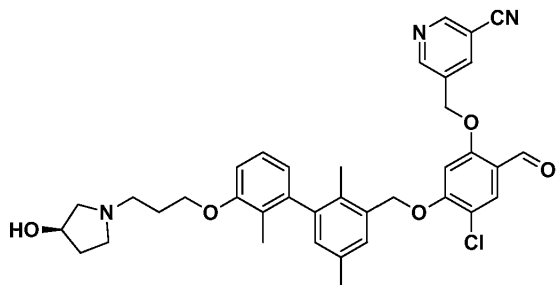
[3419] 분석 조건 1: 체류 시간 = 2.590분;

[3420] ESI-MS(+) m/z = 486.8 (M + H)

[3421] 분석 조건 2: 체류 시간 = 2.514분;

[3422] ESI-MS(+) m/z = 486.8 (M + H)

[3423] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',5-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸) 니코티노니트릴, TFA



[3424]

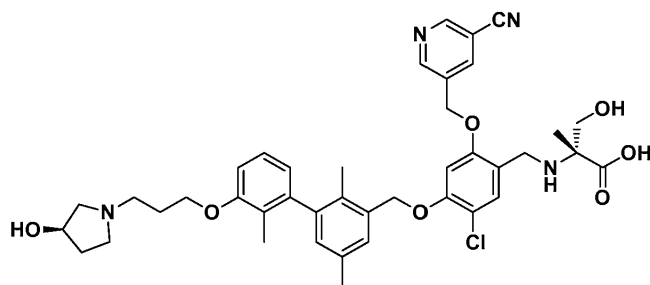
[3425] 밀봉된 튜브에 (R)-1-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피롤리딘-3-올 (94.0 mg, 0.247 mmol), 5-((5-((3-브로모-2,5-디메틸벤질)옥시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (120 mg, 0.247 mmol), THF (7 mL), 물 (2.3 mL), 삼염기성 인산칼륨 (105 mg, 0.494 mmol), 및 제2 세대 X-Phos 전촉매 (9.72 mg, 12.0 μ mol)를 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 희석하고, 30mL DCM (x2)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 오일을 메탄올 10mL에 녹이고, SCX 수지 2.5g을 통과시켰다. 생성물을 메탄올 중 2M NH₃ 20mL로 용리시켰다. 불순한 생성물을 추가로 아세트니트릴/물/TFA를 사용하는 시마즈 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (여기서 용매 A는 10% 아세트니트릴 / 90% 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% 물 / 90% 아세트니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산임, 엑스테라 5 μ m C18 30x100mm 칼럼, 구배 30-100% B 및 유량 40 mL/분, 15분 동안, 10분 유지) (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',5-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸) 니코티노니트릴, TFA 염을 황색 고체 62 mg (30% 수율)으로서 수득하였다.

[3426] ¹H NMR (500MHz, THF-d₈) δ 10.29 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.70 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 6H), 2.09 - 1.98 (m, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.84 (m, 1H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메кс 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세트니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1mL/분.

[3427] LCMS Rt = 1.625분, m/z 640.3 (M + H).

[3428] 실시예 3026

[3429] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피롤리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',5-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산, 2TFA



[3430]

[3431]

스크류 마개 바이알에 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',5-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (20 mg, 0.031 mmol), DMF (1 mL), 아세트산 (0.1 mL), (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (9.30 mg, 0.078 mmol), 및 보란-2-피콜린 착물 (4.01 mg, 0.037 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 메탄올: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 메탄올: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 30-70% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 이어서, 화합물을 하기 조건을 사용하여 재정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% TFA 포함임, 구배 15분에 걸쳐 15-55% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물, (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',5-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산, 2TFA의 수율은 3.0 mg (10%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다.

[3432]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.32 - 5.20 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 6H), 1.54 (m, 1H), 1.19 (s, 3H).

[3433]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3434]

주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트오니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm. 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3435]

분석 조건 1: 체류 시간 = 1.571분;

[3436]

ESI-MS(+) m/z = 744.1 (M + H)

[3437]

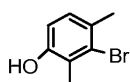
분석 조건 2: 체류 시간 = 1.540분;

[3438]

ESI-MS(+) m/z = 744.1 (M + H)

[3439]

중간체: 3-브로모-2,4-디메틸페놀



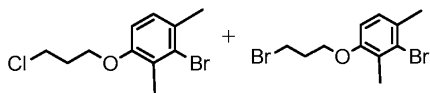
[3440]

[3441]

병조 내 0 $^{\circ}$ C의 10% H₂SO₄ (5mL) 중 3-브로모-2,4-디메틸아닐린 (500 mg, 2.499 mmol)의 교반 현탁액에 물 (1mL) 중 아질산나트륨 (179 mg, 2.60 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 50% H₂SO₄의 용액 (5mL)을 첨가하고, 혼합물을 100 $^{\circ}$ C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (50mL)에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 물을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 25s, EtOAc/헥산 0-20%)에 의해 정제하여 목적 화합물 (231mg)을 수득하였다. 이 조 화합물을 직접 후속 단계

반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3442] 중간체: 2-브로모-4-(3-클로로프로폭시)-1,3-디메틸벤젠 및 2-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-1,3-디메틸벤젠

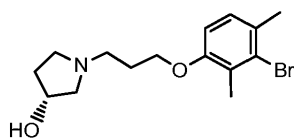


[3443]

[3444] DMF (7 mL) 중 3-브로모-2,4-디메틸페놀 (231 mg, 1.149 mmol)의 용액에 1-브로모-3-클로로프로판 (0.113 mL, 1.149 mmol) 및 K₂CO₃ (191 mg, 1.379 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 19시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 포화 NaHCO₃, 물, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오타지 25m, 0-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 화합물을 투명한 오일 184 mg으로서 수득하였으며, 이는 2-브로모-4-(3-클로로프로폭시)-1,3-디메틸벤젠 (72%) 및 2-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-1,3-디메틸벤젠 (28%)의 혼합물을 함유하였다.

[3445] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.79 (t, J=6.3 Hz, 1.43H), 3.65 (t, J=6.5 Hz, 0.57H), 2.39 (s, 3H), 2.38 - 2.35 (m, 3H), 2.40-2.34 (m, 0.34), 2.28 (quin, J=6.1 Hz, 1.46H).

[3446] 중간체: (R)-1-(3-(3-브로모-2,4-디메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-올

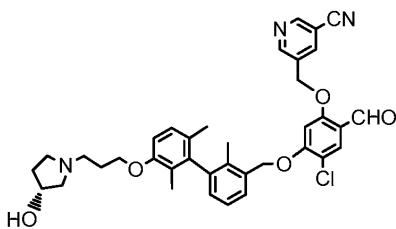


[3447]

[3448] DMF (3 mL) 중 2-브로모-4-(3-클로로프로폭시)-1,3-디메틸벤젠 (184 mg, 0.663 mmol, 상기에서 수득된 72:28 혼합물을 사용함), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (123 mg, 0.994 mmol) 및 K₂CO₃ (137 mg, 0.994 mmol), 아이오딘화 나트륨 (99 mg, 0.663 mmol)의 교반 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 조 생성물 (262mg)을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3449] 실시예 3027

[3450] 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



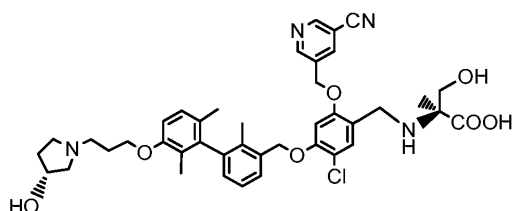
[3451]

[3452] THF (7.5 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (262 mg, 0.505 mmol), (R)-1-(3-(3-브로모-2,4-디메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-올 (199 mg, 0.606 mmol), 제2 세대 XPhos 전촉매 (19.87 mg, 0.025 mmol), 및 0.5M 삼염기성 인산칼륨 (2.53 mL, 1.263 mmol)의 혼합물을 탈기한 다음 밀봉하였다. 혼합물을 rt (rt = 실온)에서 19시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 디클로로메탄으로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 건조제를 제거하고, 여과물을 증발시키고, 칼럼 (바이오타지 25s, 0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 목적 화합물 240mg (74%)을 수득하였다.

[3453] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.04 (d, J=4.0 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.06-3.96(m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.48-2.40(m, 1H), 2.33 (dd, J=9.0, 3.1 Hz, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H) 1.96 (s, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.53 (br, s, 1H).

[3454] 실시예 3028

[3455] (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3456]

[3457] DMF (1mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3027, 40 mg, 0.062 mmol) 및 아세트산 (0.1mL)의 현탁액에 2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (8.93 mg, 0.075 mmol)에 이어서 보란 2-피콜린 착물 (17.1mg, 0.144mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 또 다른 양의 보란 2-피콜린 (8.55mg, 0.072mmol) 착물을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일에 걸쳐 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 5-40% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22.8 mg이었다.

[3458] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.01 (d, J=6.4 Hz, 3H), 3.95 (br. s., 2H), 3.64-3.58(m, 1H), 3.53 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.38 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.55 (br. s., 1H), 1.23 (s, 3H).

[3459] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

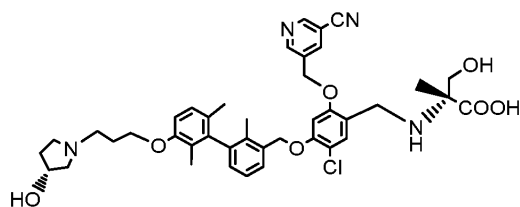
[3460] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3461] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.635분, ESI m/z 743 (M+1), 741 (M-1).

[3462] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.524분, ESI m/z 743 (M+1), 741 (M-1).

[3463] 실시예 3029

[3464] (2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3465]

[3466]

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (25.6mg, 55%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3027) 및 (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[3467]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3468]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.01 (d, J=7.0 Hz, 3H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.60 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.36 (d, J=6.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H), 1.22 (s, 3H).

[3469]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3470]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3471]

LCMS (주입 1 조건) Rt=1.617분, ESI m/z 743 (M+1), 741 (M-1).

[3472]

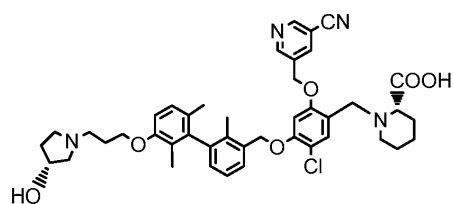
LCMS (주입 2 조건) Rt=1.512분, ESI m/z 743 (M+1), 741 (M-1).

[3473]

실시예 3030

[3474]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3475]

[3476]

(2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (11.7mg, 23%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3027) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산으로부터 (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노

피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3477] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 5.30 (d, J=17.4 Hz, 4H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 - 3.95 (m, 3H), 3.80 (d, J=14.0 Hz, 2H), 3.12 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, ^1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.60 - 1.42 (m, 4H), 1.35 (br. s., 1H).

[3478] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

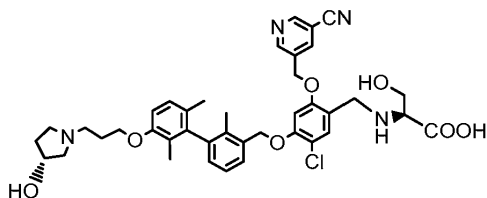
[3479] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3480] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.737분, ESI m/z 753 (M+1), 751 (M-1).

[3481] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.560분, ESI m/z 753 (M+1), 751 (M-1).

[3482] 실시예 3031

[3483] (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3484]

[3485] (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (8.7mg, 19%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (실시예 3027) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산으로부터 (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 15-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

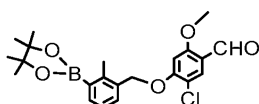
[3486] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 2H), 8.53 (br. s., 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 4H), 4.19 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 2H), 3.90 (br. s., 2H), 3.59 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 2.55- 2.38 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H).

[3487] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3488] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.546분, ESI m/z 729 (M+1), 727 (M-1).

[3489] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.488분, ESI m/z 729 (M+1), 727 (M-1).

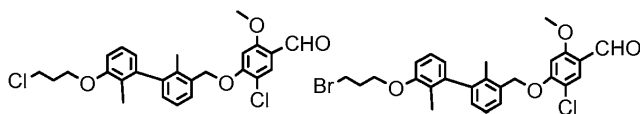
[3490] 중간체: 5-클로로-2-메톡시-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드



[3491]

[3492] DMF (3 mL) 중 5-클로로-2-히드록시-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (300 mg, 0.745 mmol), 아이오도메탄 (211 mg, 1.490 mmol) 및 탄산칼륨 (237 mg, 1.714 mmol)의 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물 (315mg, 조 물질)을 직접 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3493] 중간체: 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤즈알데히드 및 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-메톡시벤즈알데히드



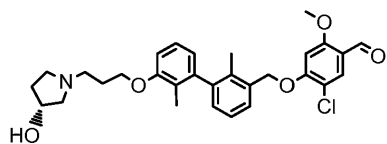
[3494]

[3495] THF (11 mL) 중 5-클로로-2-메톡시-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (310mg, 0.744 mmol, 조 물질), 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠 (235 mg, 0.893 mmol, 상기 제조된 3:1 혼합물, 0.893 mmol로 가정됨), 제2 세대 XPhos 전촉매 (29.3 mg, 0.037 mmol), 및 0.5M 삼염기성 인산칼륨 (3.72 mL, 1.860 mmol)의 혼합물을 탈기한 다음 밀봉하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 디클로로메탄으로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 25s, EtOAc/헥산 = 0에서 35%까지)에 의해 정제하여 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤즈알데히드 및 4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-메톡시벤즈알데히드의 75:25 비의 혼합물 180 mg을 수득하였다.

[3496] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.31 - 10.29 (m, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 5.31 - 5.28 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (t, J=6.4 Hz, 1.5H), 3.45 (t, J=6.7 Hz, 0.5H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

[3497] 실시예 3032

[3498] (R)-5-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤즈알데히드



[3499]

[3500]

DMF (4 mL) 중 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤즈알데히드 (180 mg, 0.380 mmol, 상기에서 수득된 75:25 혼합물을 사용함), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (70.5 mg, 0.570 mmol) 및 탄산칼륨 (79 mg, 0.570 mmol), 아이오딘화나트륨 (57.0 mg, 0.380 mmol)의 교반 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (바이오타지 25s, 0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 목적 화합물 179 mg (90%)을 수득하였다.

[3501]

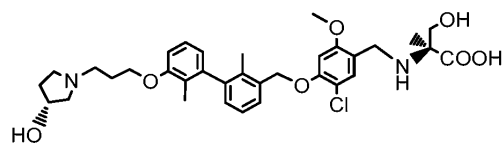
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.05 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 3H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.35-2.29 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J=13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.95-1.87 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H).

[3502]

실시예 3033

[3503]

(2S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3504]

[3505]

(2S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (9.1mg, 18%)을 (R)-5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤즈알데히드 (실시예 3032) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3506]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 3H), 3.84 (br. s., 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.52 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J=13.2, 7.0 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H), 1.24 (s, 3H).

[3507]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3508]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C;

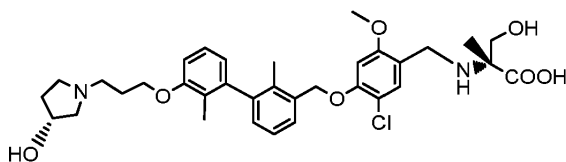
구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3509] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.491분, ESI m/z 627 (M+1), 625 (M-1).

[3510] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.464분, ESI m/z 627 (M+1).

[3511] 실시예 3034

[3512] (2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3513]

[3514] (2R)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (2.2mg, 4.6%)을 (R)-5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤즈알데히드 (실시예 3032) 및 (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3515] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.06 (br. s., 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.35 (d, J=12.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.82 (s, 3H) 1.55 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H).

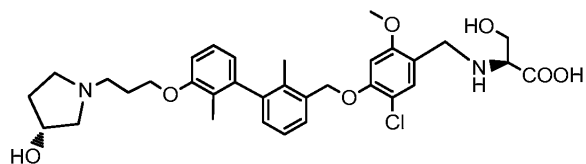
[3516] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3517] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.458분, ESI m/z 627 (M+1), 625 (M-1).

[3518] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.410분, ESI m/z 627 (M+1).

[3519] 실시예 3035

[3520] (2S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3521]

[3522]

(2S)-2-((5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (2.4mg, 5.0%)을 (R)-5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤즈알데히드 (실시예 3032) 및 (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3523]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.68-2.56 (m, 2H), 3.09 (br. s., 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.59 (d, J=6.4 Hz, 3H), 2.47 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.37 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (dd, J=13.7, 7.3 Hz, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.56 (br. s., 1H).

[3524]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3525]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3526]

LCMS (주입 1 조건) Rt=1.428분, ESI m/z 613 (M+1), 611 (M-1).

[3527]

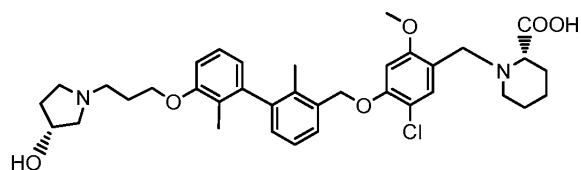
LCMS (주입 2 조건) Rt=1.380분, ESI m/z 613 (M+1).

[3528]

실시예 3036

[3529]

(2S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3530]

[3531]

(2S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실산 (9.3mg, 19%)을 (R)-5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메톡시벤즈알데히드 (실시예 3032) 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-

(일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3532] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.74 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.07 (br. s., 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.45 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (br. s., 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.70 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.51 (br. s., 4H), 1.35 (br. s., 1H).

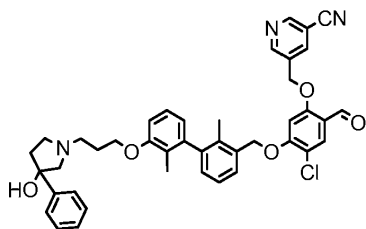
[3533] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3534] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3535] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.548분, ESI m/z 637 (M+1), 635 (M-1).

[3536] LCMS (주입 2 조건) RT=1.524분, ESI m/z 637 (M+1).

[3537] 중간체: 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



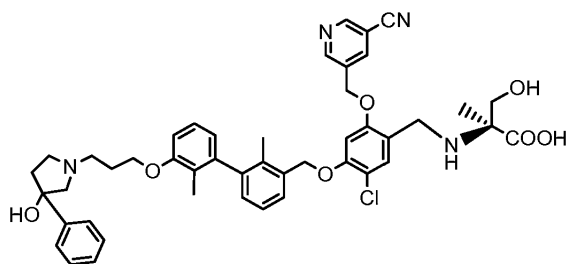
[3538]

[3539] DMF (2 mL) 중 5-((4-클로로-5-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (15, 125mg, 0.217 mmol), 3-페닐피롤리딘-3-올 (35.5mg, 0.217mg), K_2CO_3 (45.0 mg, 0.326 mmol), 및 아이오딘화나트륨 (32.6 mg, 0.217 mmol)의 교반 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 25s, 0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 목적 화합물 66.4 mg (43.5%)을 수득하였다.

[3540] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 10.30 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.29 (br. s., 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.95- 2.81 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

[3541] 실시예 3037

[3542] (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3543]

[3544]

(2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (5.3mg, 6.3%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3545]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 7.32 - 7.16 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.32 - 5.24 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.50 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

[3546]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3547]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3548]

LCMS (주입 1 조건) Rt=1.794분, ESI m/z 805 (M+1), 803 (M-1).

[3549]

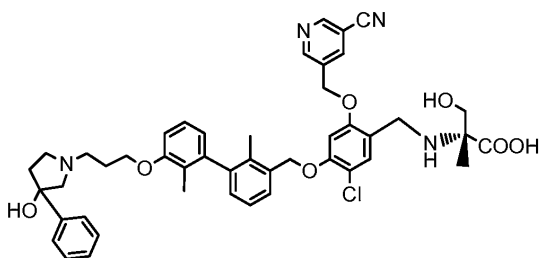
LCMS (주입 2 조건) Rt=1.608분, ESI m/z 805 (M+1).

[3550]

실시예 3038

[3551]

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3552]

[3553]

(2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (5.2mg, 26%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-

시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3554] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.20 (dt, J=14.7, 7.3 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.33 - 5.25 (m, 2H), 4.10 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.51 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.90 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.82 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

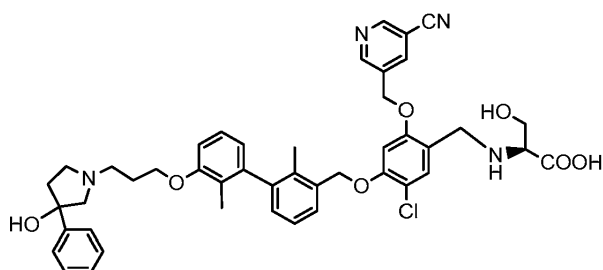
[3555] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3556] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.788분, ESI m/z 805 (M+1), 803 (M-1).

[3557] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.614분, ESI m/z 805 (M+1).

[3558] 실시예 3039

[3559] (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3560]

[3561] (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (5mg, 24%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3562] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (br. s., 2H), 8.53 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.0 Hz, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.39 - 5.24 (m, 4H), 4.10 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.12 (br. s., 1H), 2.93 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.85 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 3H),

2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.96 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H).

[3563] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

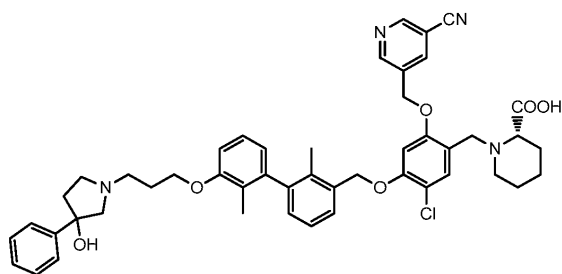
[3564] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3565] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.758분, ESI m/z 791 (M+1).

[3566] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.584분, ESI m/z 791 (M+1).

[3567] 실시예 3040

[3568] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3569]

[3570] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (5.5mg, 28.%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시-3-페닐피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3571] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (q, J=7.2 Hz, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (br. s., 2H), 4.10 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 2H), 3.77 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 3H), 2.24 (br. s., 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, ^1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.48 (d, J=1.5 Hz, 3H), 1.35 (d, J=1.1 Hz, 1H).

[3572] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3573] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3574] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.824분, ESI m/z 815 (M+1), 813 (M-1).

[3575] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.650분, ESI m/z 815 (M+1).

[3576] 중간체: 5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신

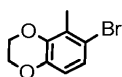


[3577]

[3578] 에틸렌 글리콜 (160mL) 중 3-메틸벤젠-1,2-디올 (4 g, 32.2 mmol), 1,2-디브로모에탄 (24.21 g, 129 mmol), 탄산칼륨 (8.91 g, 64.4 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 130℃로 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염수 (320mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 40m, EtOAc/헥산 = 0에서 40%까지)에 의해 정제하여 목적 화합물 1.02g (21.8%)을 수득하였다.

[3579] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.79 - 6.71 (m, 3H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

[3580] 중간체: 6-브로모-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신

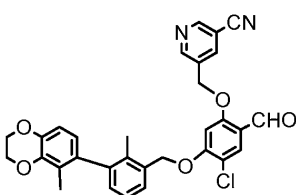


[3581]

[3582] 5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (500 mg, 3.33 mmol)을 아세트니트릴 (6.5 mL) 중에 용해시키고, N-브로모숙신이미드 (711 mg, 4.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 25s, EtOAc/헥산 = 0에서 30%까지)에 의해 정제하여 목적 화합물 (525mg, 69%)을 수득하였다.

[3583] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.8, 0.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

[3584] 중간체: 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



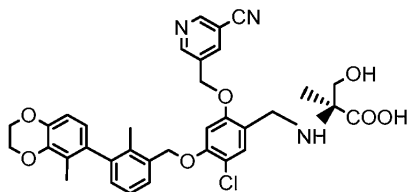
[3585]

[3586] THF (6 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (200mg, 0.386 mmol), 6-브로모-5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신 (106 mg, 0.463 mmol), 제2 세대 XPhos 전촉매 (15.17 mg, 0.019 mmol), 및 0.5M 삼염기성 인산칼륨 (1.928 mL, 0.964 mmol)의 혼합물을 탈기한 다음 밀봉하였다. 혼합물을 실온에서 2일에 걸쳐 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 디클로로메탄으로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 25s, 메탄올/CH₂Cl₂ = 0에서 20%까지)에 의해 정제하여 목적 화합물 (210mg)을 수득하였다.

[3587] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.04 (d, J=2.9 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.42 (d, J=2.9 Hz, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

[3588] 실시예 3041

[3589] (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3590]

[3591] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (6.3mg, 14%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3592] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J=7.7 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.32 - 5.25 (m, 2H), 4.37 - 4.24 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.52 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

[3593] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

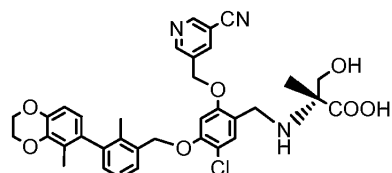
[3594] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3595] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.983분, ESI m/z 644 (M+1), 642 (M-1).

[3596] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.650분, ESI m/z 642 (M+1).

[3597] 실시예 3042

[3598] (2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3599]

[3600] (2R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (6.3mg, 14%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로

판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3601] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.28 (br. s., 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.52 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

[3602] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

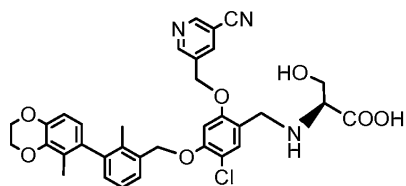
[3603] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3604] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.977분, ESI m/z 644 (M+1), 642 (M-1).

[3605] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.896분, ESI m/z 644 (M+1), 642 (M-1).

[3606] 실시예 3043

[3607] (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[3608]

[3609] (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (2mg, 4.5%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3610] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (d, J=5.9 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.26 (m, 4H), 4.38 - 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 2.05 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

[3611] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

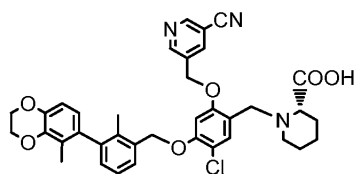
[3612] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3613] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.851분, ESI m/z 630 (M+1).

[3614] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.872분, ESI m/z 630 (M+1).

[3615] 실시예 3044

[3616] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3617]

[3618] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (1.4mg, 2.9%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(5-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산으로부터 (2S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2',6'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (실시예 3028)에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3619] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 2H), 5.29 - 5.22 (m, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 4H), 3.79 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.28 (br. s., 1H), 2.05 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, ^1H), 1.81 (s, 3H), 1.72 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H).

[3620] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

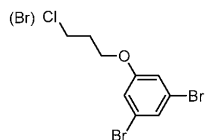
[3621] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3622] LCMS (주입 1 조건) Rt=2.031분, ESI m/z 654 (M+1), 652 (M-1).

[3623] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.962분, ESI m/z 654 (M+1).

[3624] 실시예 3045 내지 실시예 3072를 하기 기재된 바와 같이 제조하였다.

[3625] 중간체: 1,3-디브로모-5-(3-클로로프로폭시)벤젠 및 1,3-디브로모-5-(3-브로모프로폭시)벤젠

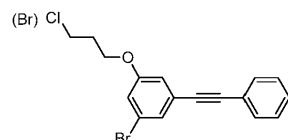


[3626]

[3627] DMF (27 ml) 중 3,5-디브로모페놀 (2 g, 7.94 mmol)에 1-브로모-3-클로로프로판 (0.781 ml, 7.94 mmol) 및 탄산칼륨 (1.097 g, 7.94 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 추가로 DCM 60mL로 희석하고, 6mL 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 질소의 스트림 하에 증발시켜 오일을 수득하였다. 조 생성물을 바이오타지 (0에서 10% DCM/헥산, 20 CV; 80g 이스코 실리카 겔 카트리지)에 의해 정제하여 1,3-디브로모-5-(3-클로로프로폭시)벤젠 및 1,3-디브로모-5-(3-브로모프로폭시)벤젠의 5.6:1 혼합물 1.98g (63% 수율)을 수득하였다.

[3628] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.15\text{Hz}$, 1.7H), 3.59 (t, $J = 6.15\text{Hz}$, 0.3H), 2.34 - 2.29 (m, 0.3H), 2.26 - 2.21 (m, 1.7H). (CV = 칼럼 부피)

[3629] 중간체: 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-5-(페닐에티닐)벤젠 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-5-(페닐에티닐)벤젠



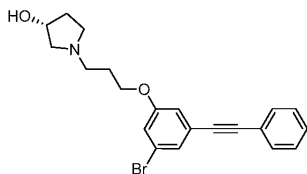
[3630]

[3631] 밀봉된 튜브에 THF (4.0 mL), 1,3-디브로모-5-(3-클로로프로폭시) 벤젠 및 1,3-디브로모-5-(3-브로모프로폭시) 벤젠의 상기 혼합물 (300 mg, 0.913 mmol) (mmol 수는 주요 생성물, 클로라이드에 기초함), 에틸벤젠 (70.2 μL , 0.639 mmol), 아이오딘화구리 (I) (3.48 mg, 0.018 mmol), 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀) (21.1 mg, 0.018 mmol), 및 트리에틸아민 (1.4 mL, 9.96 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 오일로 농축시킨 다음, 아세트니트릴 6mL에 녹이고, 아세트니트릴/물/ 트리플루오로아세트산을 사용하는 시마즈 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (여기서 용매 A는 10% 아세트니트릴/90% 물/ 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 10% 물/90% 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산임, 엑스텔라 5 μm C18 30x100mm 칼럼, 구배 30-100% B 및 유량 40 mL/분, 15분 동안, 10분 유지) 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-5-(페닐에티닐)벤젠 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-5-(페닐에티닐)벤젠의 혼합물을 투명한 무색 오일 143 mg (34% 수율)으로서 수득하였다.

[3632] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.30 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.75 (m, 1.7H), 3.61 (m, 0.3H), 2.33 (m, 0.3H), 2.25 (m, 1.7H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC/마이크로메스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물/0.1% 트리플루오로아세트산/10% HPLC 등급 아세트니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3633] LCMS Rt = 2.410분, m/z 351.0 (M + H), m/z 701.1 (2M + H).

[3634] 중간체: (R)-1-(3-(3-브로모-5-(페닐에티닐)페녹시)프로필) 피롤리딘-3-올



[3635]

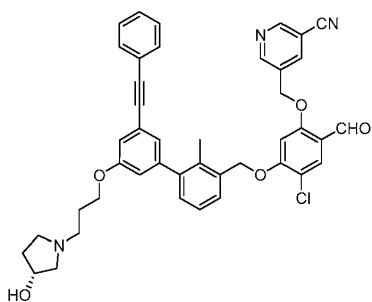
[3636] 작은 밀봉된 튜브에 상기 생성물 혼합물, 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-5-(페닐에티닐)벤젠 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-5-(페닐에티닐)벤젠 (143 mg, 0.409 mmol, 클로라이드 화합물에 기초함), DMF (8 mL),

(R)-피롤리딘-3-올 히드로클로라이드 (197.1 mg, 1.60 mmol), 아이오딘화나트륨 (92 mg, 0.613 mmol), 및 탄산칼륨 (141 mg, 1.022 mmol)을 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 혼합물을 50℃에서 4일 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 황색 유성 잔류물로 농축시키고, 50mL 1:1 EtOAc/DCM에 녹이고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 (R)-1-(3-(3-브로모-5-(페닐에티닐)페녹시)프로필) 피롤리딘-3-올을 황색 고체로서 196 mg (96% 수율) 수득하였다.

[3637] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.52 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.72 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.64 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산 / 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산 / 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3638] LCMS Rt = 1.522분, m/z 402.2 (M + H).

[3639] 중간체; (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-5'-(페닐에티닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시) 메틸)니코티노니트릴



[3640]

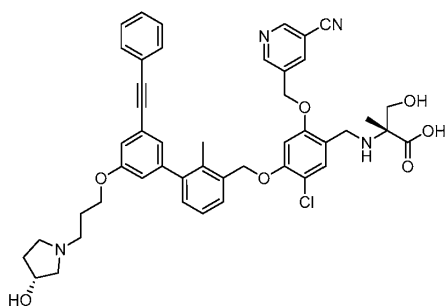
[3641] 밀봉된 튜브에 (R)-1-(3-(3-브로모-5-(페닐에티닐)페녹시)프로필)피롤리딘-3-올 (100 mg, 0.250 mmol), 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (130 mg, 0.250 mmol), THF (9.0mL), 물 (3.0 mL), 삼염기성 인산칼륨 (106 mg, 0.500 mmol), 및 제2세대 X-Phos 전촉매 (9.83 mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 반응 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM 40mL로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 아세토니트릴 6 mL에 녹이고, 아세토니트릴/물/ 트리플루오로아세트산을 사용하는 시마즈 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (여기서 용매 A는 10% 아세토니트릴 / 90% 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 10% 물 / 90% 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산임, 엑스텔라 5 μm C18 30x100mm 칼럼, 구배 40-100% B 및 유량 40 mL/분, 15분 동안, 10분 유지) (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-5'-(페닐에티닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시) 메틸)니코티노니트릴, TFA를 백색 고체 103.1 mg (48%)으로서 수득하였다.

[3642] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.05 (m, 2H), 8.56 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.16 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.44 - 3.06 (m, 5H), 2.84 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 1H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산 / 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산 / 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3643] LCMS Rt = 1.803분, m/z 712.3 (M + H).

[3644] 실시예 3045

[3645] (R)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-5'-(페닐에티닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3646]

[3647]

스크류 마개 바이알에 DMF (1.0 mL), 아세트산 (50 μ L), (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-5'-(페닐에틸닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴, TFA (25.0 mg, 0.030 mmol), (R)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산 (9.01 mg, 0.076 mmol), 및 보란-2-피콜린 착물 (3.88 mg, 0.036 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트오니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세트오니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 15분에 걸쳐 35-75% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.6 mg (17% 수율)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 92%였다.

[3648]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 - 8.93 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.63 - 7.40 (m, 7H), 7.37 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.11 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.20 (s, 3H).

[3649]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3650]

주입 1 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트오니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3651]

주입 2 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3652]

분석 조건 1: 체류 시간 = 1.850분;

[3653]

ESI-MS(+) m/z = 815.1 (M + H)

[3654]

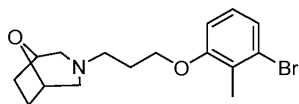
분석 조건 2: 체류 시간 = 1.784분;

[3655]

ESI-MS(+) m/z = 815.1 (M + H)

[3656]

중간체: (1R,5S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄



[3657]

[3658]

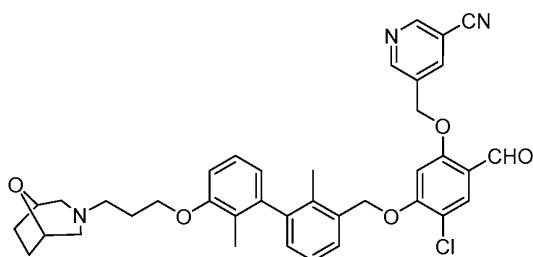
작은 밀봉된 튜브에 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드록로라이드 (77 mg, 0.512 mmol), DMF (5.0 mL), 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠 및 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠의 혼합물 (90 mg, 0.341 mmol, 클로라이드의 분자량에 기초함), 아이오딘화나트륨 (77 mg, 0.512 mmol), 및 탄산칼륨 (118 mg, 0.854 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 추가로 물 10mL로 희석하고, 워터스 1g HLB 추출 카트리지를 통과시켰다. 카트리지를 물 30mL로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 30mL로 용리시켰다. 메탄올 혼합물을 1g 워터스 MCX 카트리지를 통과시켰다. 카트리지를 메탄올 30mL로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2M 암모니아 30mL로 용리시켰다. 휘발성 물질을 질소의 스트림 하에 제거하여

(1R,5S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 80mg (62% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[3659] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.02 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 5H), 2.00 - 1.79 (m, 6H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 워터스 액쿼티 BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50mm 칼럼, 구배 2-98%B (B = 100% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.05% 트리플루오로아세트산), (A = 100% HPLC 등급 물 / 0.05% 트리플루오로아세트산), 1.5분 동안, 1분 유지, 유량 0.8 mL/분.

[3660] LCMS r_t = 1.154분, m/z 340.00 & 341.85 (M + H).

[3661] 중간체: 5-((5-((3'-(3-((1R,5S)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일) 프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸) 니코티노니트릴.TFA



[3662]

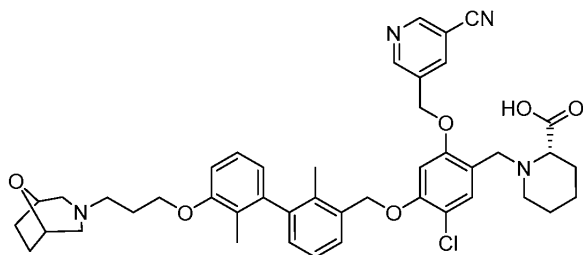
[3663] 밀봉된 튜브에 (1R,5S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (36.1 mg, 0.106 mmol), THF (6.0mL), 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (50 mg, 0.096 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (51.1 mg, 0.241 mmol), 물 (2.0 mL), 및 제2 세대 X-Phos 전촉매 (3.79 mg, 4.82 μmol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80°C에서 밤새 가열하였다. 조 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 질소의 스트림 하에 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 25mL로 희석하고, 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 반응 혼합물을 3.8 mL 아세토니트릴 및 200 μL DMF에 녹이고, 아세토니트릴/물/ 트리플루오로아세트산을 사용하는 시마즈 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (여기서 용매 A는 10% 아세토니트릴 / 90% 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 10% 물 / 90% 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산임, 워터스 선파이어 5 μm C18 19 x 50mm 칼럼, 구배 30-100% B 및 유량 25 mL/분, 10분 동안, 5분 유지) 5-((5-((3'-(3-((1R,5S)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일) 프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸) 니코티노니트릴 TFA 염을 황갈색 고체 35.0 mg (40% 수율)으로서 수득하였다.

[3664] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.28 (s, 1H), 8.94 (br. s., 2H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.69 (dd, $J=11.8, 3.8$ Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 4H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3665] LCMS r_t = 1.557분, m/z 653.35 (M + H).

[3666] 실시예 3046

[3667] (S)-1-(4-((3'-(3-((1R,5S)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3668]

[3669]

작은 RBF에 5-((5-((3'-(3-((1R,5S)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일) 프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸) 니코티노니트릴 TFA 염 (35 mg, 0.046mmol), DMF (90 uL), 아세트산 (100 uL), L-피페콜산 (8.85 mg, 0.069 mmol), 및 보란-2-피콜린 착물 (9.77 mg, 0.091 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 다시 L-피페콜산 (8.85 mg, 0.069 mmol)에 이어서 보란-2-피콜린 착물 (9.77 mg, 0.091 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μm C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 45-85% B, 3분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.8 mg (29%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다.

[3670]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (br. s., 2H), 4.06 (q, J=6.1 Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.14 - 3.09 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 5H), 1.69 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 1H). 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3671]

주입 1 조건: 워터스 액티비 UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3672]

주입 2 조건: 워터스 액티비 UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3673]

분석 조건 1: 체류 시간 = 1.996분;

[3674]

ESI-MS(+) m/z = 766.1 (M + H)

[3675]

분석 조건 2: 체류 시간 = 1.850분;

[3676]

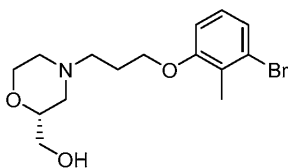
ESI-MS(+) m/z = 766.1 (M + H)

[3677]

실시에 3047 내지 실시에 3052를 실시에 3046과 유사한 방식으로 합성하였다.

[3678]

중간체: (R)-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)모르폴린-2-일)메탄올



[3679]

[3680]

(R)-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)모르폴린-2-일)메탄올을 백색 고체로서 수득하였다 (90.8 mg, 63% 수율).

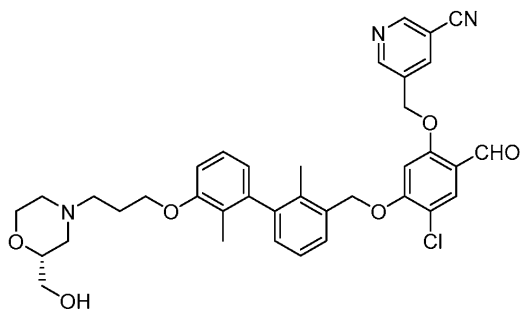
[3681]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.99 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.01

(t, J=6.2 Hz, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (td, J=11.3, 3.3 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 획득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3682] LCMS rt = 1.195분, m/z 343.95 & 346.00 (M + H).

[3683] 중간체: (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA



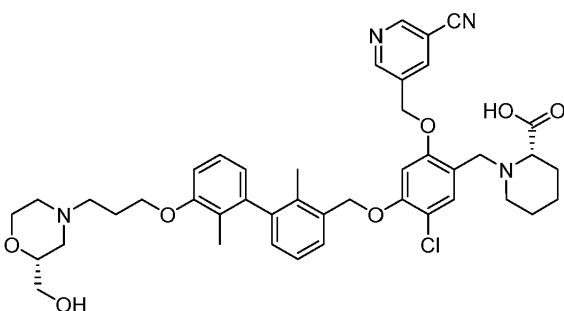
[3684]

[3685] (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염을 황갈색 고체로서 획득하였다 (39.4 mg, 32% 수율).

[3686] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.27 (s, 1H), 8.93 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 6.65 (br. s., 1H), 5.32 - 5.19 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 4H), 1.89 (m, 4H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 획득하였다: 워터스 액티비 BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50mm 칼럼, 구배 2-98%B (B = 100% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.05% 트리플루오로아세트산), (A = 100% HPLC 등급 물 / 0.05% 트리플루오로아세트산), 1.5분 동안, 1분 유지, 유량 0.8 mL/분.

[3687] LCMS rt = 1.489분, m/z 657.35 (M + H).

[3688] 실시예 3047 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-2-(히드록시메틸)모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3689]

[3690] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 17분에 걸쳐 28-68% B, 3분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.7 mg (22%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[3691] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t,

J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 4H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 5H), 1.49 (m, 3H), 1.36 (m, 1H).

[3692] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3693] 주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3694] 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

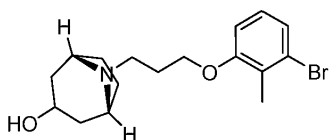
[3695] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.621분;

[3696] ESI-MS(+) m/z = 770.2 (M + H)

[3697] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.425분;

[3698] ESI-MS(+) m/z = 770.4 (M + H)

[3699] 중간체: (1R,5S)-8-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올



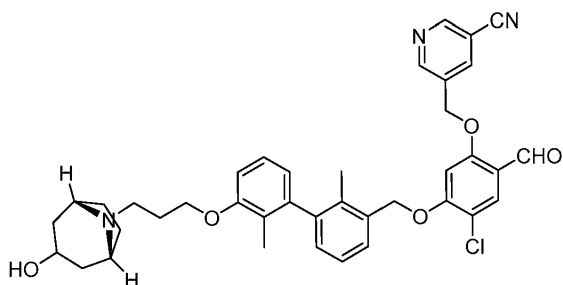
[3700]

[3701] (1R,5S)-8-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올을 백색 고체로서 수득하였다 (104.8 mg, 78% 수율).

[3702] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.14 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 4H), 2.00 - 1.91 (m, 4H), 1.70 - 1.63 (m, 2H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세트니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3703] LCMS rt = 1.232분, m/z 354.05 & 356.00 (M + H).

[3704] 중간체: 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((1R,5S)-3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA



[3705]

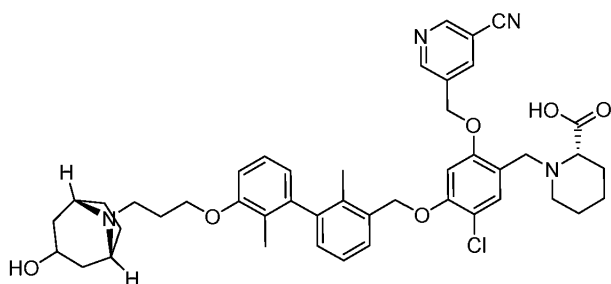
[3706] 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((1R,5S)-3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염을 황갈색 고체로서 수득하였다 (49.7 mg, 40% 수율).

[3707] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.27 (s, 1H), 8.94 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.29(m, 1H), 7.21 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.30 - 5.23 (m, 4H), 4.26 - 3.89 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 5H), 1.87 (s, 3H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로메스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 획득하였다: 페노메넥스 루나 $3\mu\text{m}$ C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3708] LCMS rt = 1.550분, m/z 667.35 (M + H).

[3709] 실시예 3048

[3710] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((1R,5S)-3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1] 옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3711]

[3712] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 $5\mu\text{m}$ C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 17분에 걸쳐 20-60% B, 3분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.8 mg (20%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다.

[3713] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 - 8.94 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.08 (m, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 6H), 1.84 - 1.75 (m, 6H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.29 (m, 5H), 1.35 (m, 1H).

[3714] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3715] 주입 1 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH $1.7\mu\text{m}$ C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C , 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3716] 주입 2 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH $1.7\mu\text{m}$ C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 메탄올:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C , 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

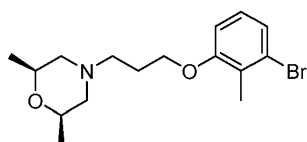
[3717] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.455분;

[3718] ESI-MS(+) m/z = 780.2 (M + H)

[3719] 분석 조건 2: 체류 시간 = 2.783분;

[3720] ESI-MS(+) m/z = 780.2 (M + H)

[3721] 중간체: (2R,6S)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸모르폴린을 황갈색 고체로서 획득하였다 (91.8 mg, 66% 수율).



[3722]

[3723]

(2R,6S)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸모르폴린을 황갈색 고체로서 수득하였다 (91.8 mg, 66% 수율).

[3724]

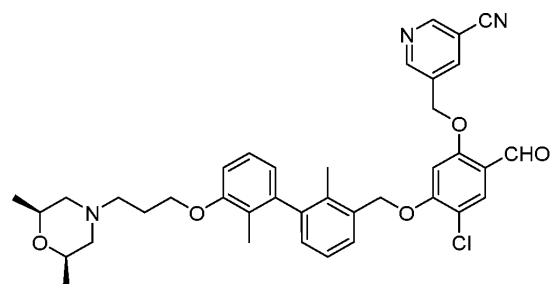
^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.15 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.50 (m, 2H), 1.18 (m, 6H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 $3\mu\text{m}$ C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3725]

LCMS r_t = 1.915분, m/z 342.00 & 344.00 (M + H).

[3726]

중간체: 5-((4-클로로-5-((3'-(3-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA



[3727]

[3728]

5-((4-클로로-5-((3'-(3-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염을 황갈색 고체로서 수득하였다 (38.2 mg, 46% 수율).

[3729]

^1H NMR (CDCl_3) δ 10.28 (s, 1H), 8.94 (br. s., 2H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.62 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.45 (t, $J=10.4$ Hz, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.27 (d, $J=6.3$ Hz, 6H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 $3\mu\text{m}$ C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3730]

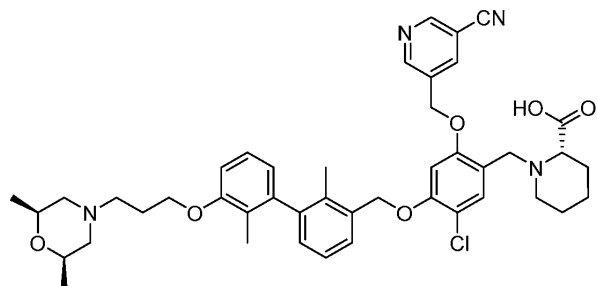
LCMS r_t = 1.512분, m/z 654.35 & 655.35 (M + H).

[3731]

실시예 3049

[3732]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3733]

[3734]

조 오일을 메탄올에 녹이고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 18분에 걸쳐 40-80% B, 3-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 비스-TFA 염으로서 4.4 mg (5%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[3735]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.76 (d, J=14.0 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.76 (d, J=10.7 Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[3736]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3737]

주입 1 조건: 워터스 액티비 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3738]

주입 2 조건: 워터스 액티비 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3739]

분석 조건 1: 체류 시간 = 2.146분;

[3740]

ESI-MS(+) m/z = 768.1 (M + H)

[3741]

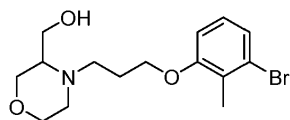
분석 조건 2: 체류 시간 = 1.642분;

[3742]

ESI-MS(+) m/z = 768.1 (M + H)

[3743]

중간체: (4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)모르폴린-3-일)메탄올을 수득하였다



[3744]

[3745]

(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)모르폴린-3-일)메탄올을 황갈색 고체로서 수득하였다 (60.0 mg, 46% 수율).

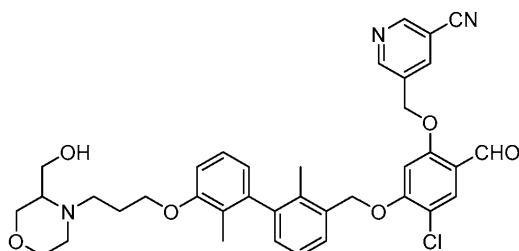
[3746]

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.45 (dd, J=11.4, 2.3 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.92 (dt, J=11.8, 2.8 Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 3H), 2.35 - 2.30 (s, 3H), 2.02 (m, 2H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로메스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세트니

트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3747] LCMS rt = 1.112분, m/z 343.95 & 345.90 (M + H).

[3748] 중간체: 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염



[3749]

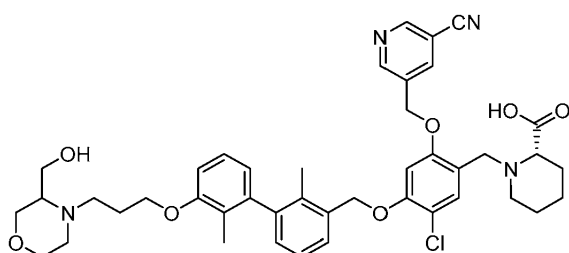
[3750] 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염을 황갈색 고체로서 수득하였다 (39.6 mg, 48% 수율).

[3751] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.27 (s, 1H), 8.93 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 6.65 (br. s., 1H), 5.32 - 5.19 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 4H), 1.89 (m, 4H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메엑스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3752] LCMS rt = 1.526분, m/z 656.35 & 657.35 (M + H).

[3753] 실시예 3050

[3754] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-(히드록시메틸)모르폴리노)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3755]

[3756] 조 오일을 메탄올에 녹이고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μm C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 18-58% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 비스-TFA 염으로서 12.9 mg (20%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%였다.

[3757] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 5H), 3.16 (m, 3H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 5H), 1.49 (m, 3H), 1.38 (m, 1H).

[3758] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3759] 주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3760] 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

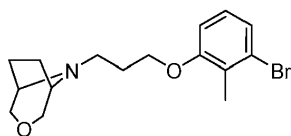
[3761] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.812분;

[3762] ESI-MS(+) m/z = 770.1 (M + H)

[3763] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.554분;

[3764] ESI-MS(+) m/z = 770.0 (M + H)

[3765] 중간체: (1R,5S)-8-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄을 무색 오일로서 수득하였다 (80.7 mg, 62% 수율).



[3766]

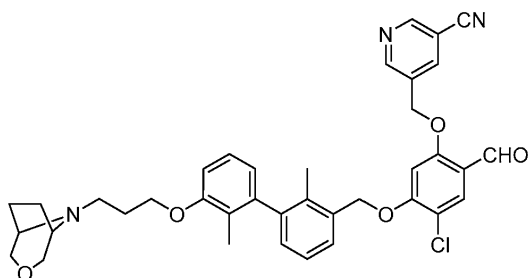
[3767] (1R,5S)-8-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄을 무색 오일로서 수득하였다 (80.7 mg, 62% 수율).

[3768] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.15 (dd, J=8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.71 (d, J=10.2 Hz, 2H), 3.52 (dd, J=10.2, 1.8 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.47 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.01 - 1.84 (m, 6H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세트니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3769] LCMS rt = 1.335분, m/z 340.00 & 341.95 (M + H).

[3770] 중간체:

5-((5-((3'-(3-((1R,5S)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염



[3771]

[3772] 5-((5-((3'-(3-((1R,5S)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염을 황색 고체로서 수득하였다 (38.2 mg, 40% 수율).

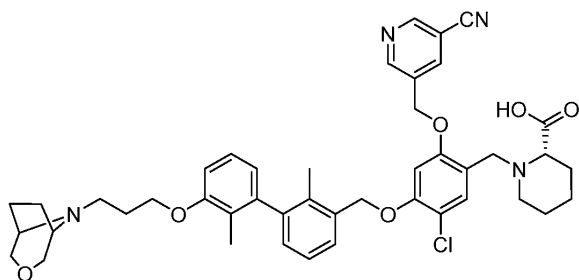
[3773] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.27 (s, 1H), 9.00 - 8.87 (m, 2H), 8.19 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (dd, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.26 (m, 4H), 4.17 (d, J=12.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.76 (d,

J=12.3 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 4H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.90 - 1.85 (m, 3H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 획득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3774] LCMS rt = 1.672분, m/z 653.55 (M + H).

[3775] 실시예 3051

[3776] (S)-1-(4-((3'-(3-((1R,5S)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3777]

[3778] 조 오일을 메탄올에 녹이고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 28-68% B, 3-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 비스-TFA 염으로서 13.8 mg (33%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[3779] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.78 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.41 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.37 (m, 1H).

[3780] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3781] 주입 1 조건: 워터스 액티티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3782] 주입 2 조건: 워터스 액티티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

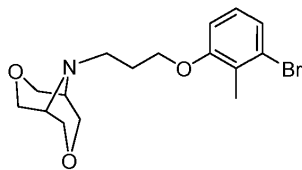
[3783] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.872분;

[3784] ESI-MS(+) m/z = 766.1 (M + H)

[3785] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.583분;

[3786] ESI-MS(+) m/z = 766.1 (M + H)

[3787] 중간체: (1s,5s)-9-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난



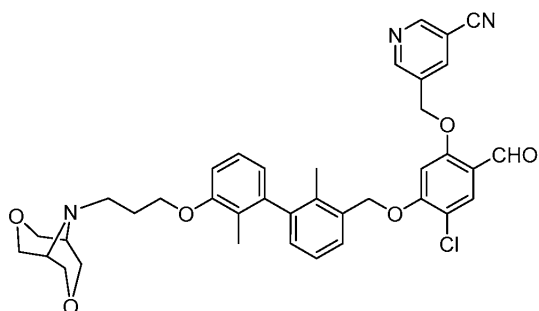
[3788]

[3789] (1s,5s)-9-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난 (33.0 mg, 20% 수율)을 황갈색 오일로서 수득하였다.

[3790] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 6H), 3.88 (d, $J=11.0$ Hz, 4H), 3.05 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.47 (br. s., 2H), 2.31 (s, 3H), 1.94 (quin, $J=6.4$ Hz, 2H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 $3\mu\text{m}$ C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3791] LCMS r_t = 1.210분, m/z 356.00 & 358.00 (M + H).

[3792] 중간체: 5-((5-((3'-(3-((1s,5s)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염



[3793]

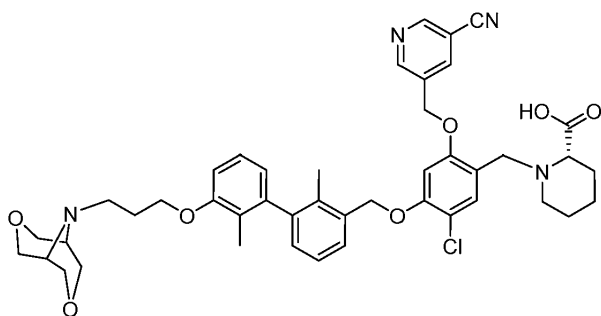
[3794] 5-((5-((3'-(3-((1s,5s)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염을 황색 고체로서 수득하였다 (27.1 mg, 39%).

[3795] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.27 (s, 1H), 8.94 (m, 2H), 8.19 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=7.6$, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.26 (m, 4H), 4.38 (m, 4H), 4.26 - 4.09 (m, 6H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.53 (br. s., 2H), 2.32 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.89 (s, 3H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3mm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3796] LCMS r_t = 1.574분, m/z 669.30 (M + H).

[3797] 실시예 3052

[3798] (S)-1-(4-((3'-(3-((1s,5s)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3799]

[3800]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 25분에 걸쳐 40-90% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.1 mg (41%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다.

[3801]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.79 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J=10.7 Hz, 4H), 3.62 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.46 (br. s., 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.82 (m, 5H), 1.49 (m, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 1H).

[3802]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3803]

주입 1 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3804]

주입 2 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3805]

분석 조건 1: 체류 시간 = 1.835분;

[3806]

ESI-MS(+) m/z = 782.1 (M + H)

[3807]

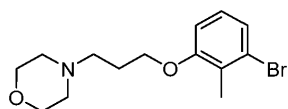
분석 조건 2: 체류 시간 = 1.492분;

[3808]

ESI-MS(+) m/z = 782.1 (M + H)

[3809]

중간체: 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)모르폴린



[3810]

[3811]

작은 밀봉된 튜브에 모르폴린 (0.123 mL, 1.423 mmol), 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠 (250 mg, 0.949 mmol), DMF (5.0 mL), 아이오딘화나트륨 (213 mg, 1.423 mmol), 및 탄산칼륨 (328 mg, 2.371 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 65 $^{\circ}$ C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 10mL로 추가로 희석하고, 워터스 1g HLB 추출 카트리지를 통과시켰다. 카트리지를 물 30mL로 플러싱하고, 조 생성물을 메탄올 30mL로 용리시켰다. 메탄올 혼합물을 5g 바이오타지 SCX-2 카트리지를 통과시켰다. SCX-2 카트리지를 메탄올 30mL로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2M 암모니아 30mL로 용리시켜 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)모르폴린을 투명한 무색 오일로서 228.2 mg (77% 수율) 수득하였다.

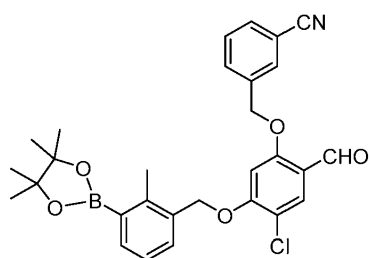
[3812]

^1H NMR (500MHz, CDCl $_3$) δ 7.15 (dd, J=8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H),

4.02 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3813] LCMS rt = 1.235분, m/z 314.00 & 315.90 (M + H).

[3814] 중간체: 3-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)벤조니트릴



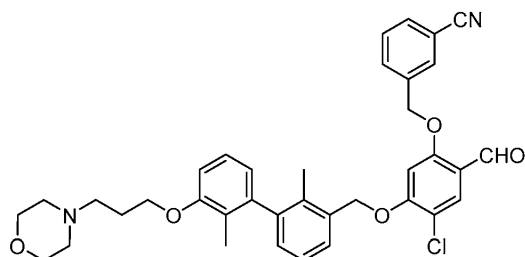
[3815]

[3816] DMF (5.0 ml) 중 5-클로로-2-히드록시-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (500 mg, 1.242 mmol)를 함유하는 RBF에 탄산세슘 (587 mg, 1.800 mmol), 및 3-시아노벤질 브로마이드 (316 mg, 1.614 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10mL로 희석하고, 1g 위터스 HLB 추출 카트리지를 통과시켰다. 카트리지를 추가의 물 20mL, 이어서 메탄올 30mL로 플러싱하고, 생성물을 THF 50 mL로 용리시켜 3-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)벤조니트릴 650 mg (91% 수율)을 수득하였다.

[3817] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.56 (dd, J=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.35 - 1.30 (m, 12H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3818] LCMS rt = 2.310분, m/z 518.30 (M + H).

[3819] 중간체: 3-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)벤조니트릴



[3820]

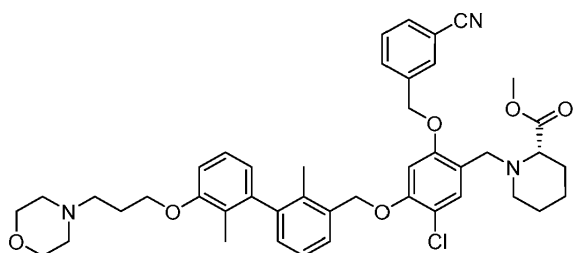
[3821] 밀봉된 튜브에 3-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)벤조니트릴 (407 mg, 0.786 mmol), THF (9.0 mL), 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)모르폴린 (224.4 mg, 0.714 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (379 mg, 1.785 mmol), 물 (3.0 mL), 및 제2 세대 X-Phos 전촉매 (28.1 mg, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80°C에서 밤새 가열하였다. 휘발성 물질을 질소의 스트림 하에 제거하여 흑색 유성 혼합물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔에 의해 0-10% 메탄올/DCM의 20CV를 사용하여 정제하여 3-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)벤조니트릴 260 mg (58% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3822] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 3H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 6.87 (dd, $J=8.3, 2.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.92 (s, 3H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 획득하였다: 페노메넥스 루나 $3\mu\text{m}$ C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3823] LCMS r_t = 1.735분, m/z 626.30 (M + H).

[3824] 실시예 3053

[3825] (S)-메틸 1-(5-클로로-2-((3-시아노벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트, 2 TFA



[3826]

[3827] 바이알에 3-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)벤조니트릴 (30 mg, 0.048 mmol), (S)-메틸 피페리딘-2-카르복실레이트, HCl (12.93 mg, 0.072 mmol), DMF (1.0 mL), AcOH (111 μL), 및 보란-2-피롤린 착물 (10.27 mg, 0.096 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 $5\mu\text{m}$ C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함임, 구배 25분에 걸쳐 15-100% B, 7-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.9 mg (10.5%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97.6%였다.

[3828] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.40 - 5.22 (m, 4H), 4.20 - 4.04 (m, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.78 - 3.61 (m, 7H), 3.38 - 3.26 (m, 4H), 3.26 - 2.98 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 3H), 1.52 - 1.33 (m, 1H).

[3829] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3830] 주입 1 조건: 워터스 액티비 UPLC BEH $1.7\mu\text{m}$ C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C , 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3831] 주입 2 조건: 워터스 액티비 UPLC BEH $1.7\mu\text{m}$ C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C , 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3832] 분석 조건 1: 체류 시간 = 2.952분;

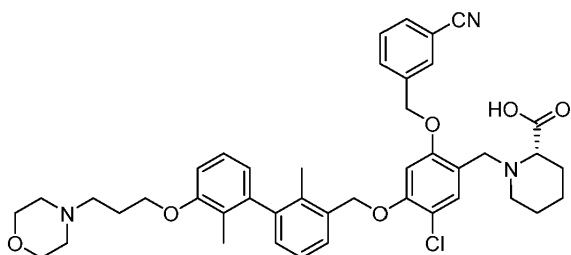
[3833] ESI-MS(+) m/z = 753.1 (M + H)

[3834] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.691분;

[3835] ESI-MS(+) m/z = 753.1 (M + H)

[3836] 실시예 3054

[3837] (S)-1-(5-클로로-2-((3-시아노벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-모르폴리노프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3838]

[3839] 실시예 3054를 실시예 3053과 유사한 방식으로 합성하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 25분에 걸쳐 35-100% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.2 mg (12%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93.3%였다.

[3840] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.82 (m 2H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.26 (m, 4H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.82 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.46 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.35 (m, 1H).

[3841] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3842] 주입 1 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3843] 주입 2 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3844] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.963분;

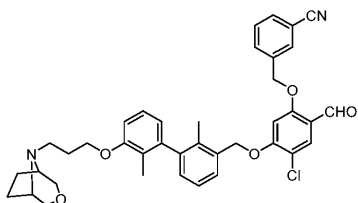
[3845] ESI-MS(+) m/z = 739.1 (M + H)

[3846] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.602분;

[3847] ESI-MS(+) m/z = 739.2 (M + H)

[3848] 중간체:

3-((5-((3'-(3-((1R,5S)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)벤조니트릴



[3849]

[3850] 밀봉된 튜브에 3-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)벤조니트릴 (76 mg, 0.147 mmol), (1R,5S)-8-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (50 mg, 0.147 mmol), THF (6.0 mL), 물 (2.0 mL), 삼염기성 인산칼륨 (78 mg, 0.367 mmol), 및 제2 세대 X-Phos 전촉매 (5.78 mg, 7.35 μ mol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80 $^{\circ}$ C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물 10mL로 희석하고, 1g 워터스 HLB 추출 카트리

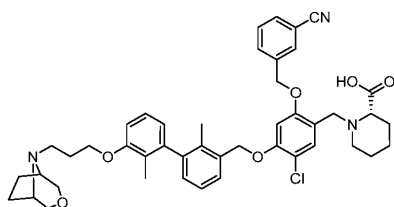
지를 통과시켰다. 카트리지를 추가의 물 20mL, 이어서 메탄올 30mL로 플러싱하고; 생성물을 THF 50 mL로 용리시켜 3-((5-((3'-(3-((1R,5S)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)벤조니트릴 117 mg (85% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3851] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 - 1.84 (m, 9H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메넥스 루나 3 μm C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3852] LCMS rt = 1.734분, m/z 652.30 (M + H).

[3853] 실시예 3055

[3854] (S)-1-(4-((3'-(3-((1R,5S)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((3-시아노벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3855]

[3856] 바이알에 3-((5-((3'-(3-((1R,5S)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)벤조니트릴 (35 mg, 0.054 mmol), (S)-피페리딘-2-카르복실산 (10.41 mg, 0.081 mmol), DMF (1.0 mL), AcOH (111 μL), 및 보란-2-피콜린 착물 (11.50 mg, 0.107 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μm C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 25분에 걸쳐 45-85% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μm C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 25분에 걸쳐 10-75% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.2 mg (7.4%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95.1%였다.

[3857] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (s, 1H), 7.82 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.25 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 3.75 (d, J=14.0 Hz, 2H), 3.56 (m, 7H), 3.04 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.41 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.70 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.33 (m, 1H).

[3858] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3859] 주입 1 조건: 워터스 액티비 UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50 $^{\circ}\text{C}$, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3860] 주입 2 조건: 워터스 액티비 UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50 $^{\circ}\text{C}$, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3861] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.838분;

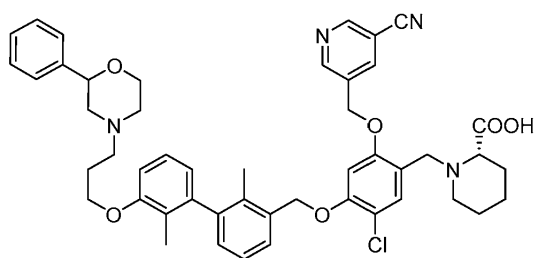
[3862] ESI-MS(+) m/z = 765.1 (M + H)

[3863] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.656분;

[3864] ESI-MS(+) m/z = 765.1 (M + H)

[3865] 실시예 3056

[3866] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(2-페닐모르폴리노) 프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3867]

[3868] 작은 밀봉된 튜브에 DMF (2.0 mL), 아이오딘화나트륨 (4.35 mg, 0.030 mmol), 탄산칼륨 (20.1 mg, 0.146 mmol), 2-페닐모르폴린 (47.4 mg, 0.290 mmol), 및 (S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-브로모프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 및 (S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산의 1:4 혼합물 (10 mg, 0.015 mmol) (상기 기재된 것과 유사한 방식으로 제조됨)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 메탄올로 추가로 희석하고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5µm C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 42-82% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 8.9 mg (72%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%였다.

[3869] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (dd, J=7.2, 2.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.22 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.33 (br.s., 2H), 5.26 (br.s., 2H), 4.49 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.95 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=11.4, 9.3 Hz, 1H), 3.60 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=7.2, 4.1 Hz, 2H), 2.97 - 2.79 (m, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 5H), 1.49 (m, 4H).

[3870] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3871] 주입 1 조건: 워터스 액티티 UPLC BEH 1.7µm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3872] 주입 2 조건: 워터스 액티티 UPLC BEH 1.7µm C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50℃, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3873] 분석 조건 1: 체류 시간 = 2.342분;

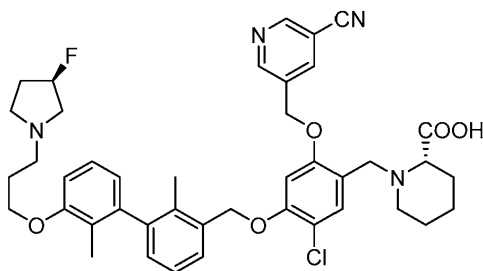
[3874] ESI-MS(+) m/z = 816.1 (M + H)

[3875] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.704분;

[3876] ESI-MS(+) m/z = 816.1 (M + H)

[3877] 실시예 3057

[3878] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3879]

[3880] 실시예 3057을 실시예 3056과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 오일을 메탄올에 녹이고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 35-75% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.4 mg (56%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%였다.

[3881] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.40 - 5.10 (m, 5H), 4.08 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 5H), 1.57 - 1.29 (m, 4H).

[3882] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3883] 주입 1 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3884] 주입 2 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50 $^{\circ}$ C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3885] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.934분;

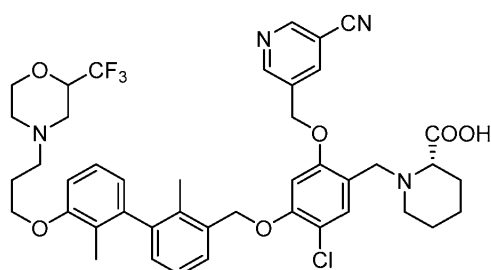
[3886] ESI-MS(+) m/z = 742.1 (M + H)

[3887] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.550분;

[3888] ESI-MS(+) m/z = 742.1 (M + H)

[3889] 실시예 3058

[3890] (2S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(3-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3891]

[3892] 실시예 3058을 실시예 3056과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용

하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 메탄올: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 메탄올: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 45-85% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.6 mg (15%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다.

[3893] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.19 - 4.00 (m, 4H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 4H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.37 (m, 1H).

[3894] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3895] 주입 1 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3896] 주입 2 조건: 워터스 액유티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

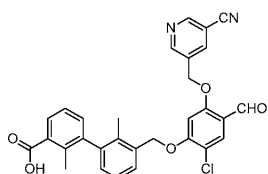
[3897] 분석 조건 1: 체류 시간 = 2.232분;

[3898] ESI-MS(+) m/z = 808.1 (M + H)

[3899] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.662분;

[3900] ESI-MS(+) m/z = 808.1 (M + H)

[3901] 중간체: 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산

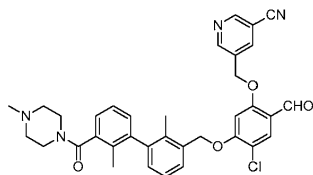


[3902]

[3903] 밀봉된 튜브에 3-브로모-2-메틸벤조산 (45.6 mg, 0.212 mmol), 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸) 니코티노니트릴 (100 mg, 0.193 mmol), THF (15.0 mL), 삼염기성 인산칼륨 (82 mg, 0.386 mmol), 물 (3 mL), 및 제2 세대 XPhos 전촉매 (7.58 mg, 9.64 μ mol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, DCM 50mL로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과하고, 증발시켜 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 144 mg (71% 수율)을 수득하였다. LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메덱스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 95% HPLC 등급 아세토니트릴/ 10Mm 아세트산암모늄/ 5% HPLC 등급 물), (A = 95% HPLC 등급 물 / 10Mm 아세트산암모늄/ 5% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3904] LCMS Rt = 1.395분, m/z 527.1 (M + H).

[3905] 중간체: 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-3'-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3906]

[3907]

DMF (5.0 mL) 중 조 혼합물 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-포르밀페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 (144 mg, 0.273 mmol)에 1-메틸피페라진 (36 μ L, 0.328 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (95 μ L, 0.547 mmol), 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (HATU) (208 mg, 0.547 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴/물/ 트리플루오로아세트산을 사용하는 시마즈 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (여기서 용매 A는 10% 아세토니트릴 / 90% 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 10% 물 / 90% 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산임, 엑스테라 5 μ m C18 30x100mm 칼럼, 구배 30-100% B 및 유량 40 mL/분, 15분 동안, 10분 유지) 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-3'-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 TFA 염을 백색 고체 17 mg (10% 수율)으로서 수득하였다.

[3908]

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.27 (s, 1H), 8.96 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.07 - 2.87 (m, 4H), 2.19 - 1.87 (m, 6H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메덱스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산 / 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산 / 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3909]

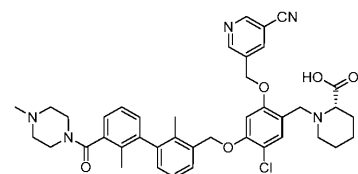
LCMS Rt = 1.475분, m/z 610.30 (M + H).

[3910]

실시예 3059

[3911]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3912]

[3913]

바이알에 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (4.55 mg, 0.035 mmol), 5-((4-클로로-5-((2,2'-디메틸-3'-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-포르밀페녹시) 메틸)니코티노니트릴, TFA (17 mg, 0.024 mmol), DMF (1.0 mL), AcOH (111 μ L), 및 보란-2-피콜린 착물 (5.03 mg, 0.047 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 위터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 20분에 걸쳐 15-55% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3914]

생성물의 수율은 7.2 mg (42%)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다.

[3915]

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 - 8.96 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (dd, J=18.2, 6.0 Hz, 2H), 7.23 - 7.07 (m, 4H), 5.33 (br. s., 2H), 5.28 (br. s., 2H), 3.78 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.44 - 2.23 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (d, J=5.8 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.42 - 1.32 (m, 1H).

[3916] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3917] 주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3918] 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH 1.7 μ m C18, 2.1 x 50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C, 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

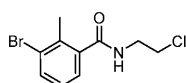
[3919] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.596분;

[3920] ESI-MS(+) m/z = 723.1 (M + H)

[3921] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.390분;

[3922] ESI-MS(+) m/z = 723.1 (M + H)

[3923] 중간체: 3-브로모-N-(2-클로로에틸)-2-메틸벤즈아미드



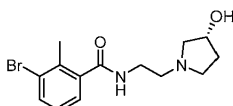
[3924]

[3925] 큰 바이알에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (1.6 mL, 9.30 mmol), 3-브로모-2-메틸벤조산 (1.00 g, 4.65 mmol), DMF (40 mL), 및 2-클로로에틸아민 히드로클로라이드 (539 mg, 4.65 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 내용물을 실온에서 10분 동안 급속하게 진탕시켰다. 이어서, 혼합물에 HATU (5.30 g, 14.0 mmol)를 첨가하고, 바이알을 다시 마개를 막고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 물 30mL로 희석하고, 5g 워터스 추출 HLB 수지 카트리지를 통과시켰다. 카트리지를 물 30mL로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 30mL로 용리시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 3-브로모-N-(2-클로로에틸)-2-메틸벤즈아미드 1.42g (40% 수율)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[3926] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.62 (dd, J=8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.20 (br. s., 1H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 2.48 (s, 3H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 수득하였다: 페노메덱스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세트니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3927] LCMS Rt = 1.625분, m/z 275.85 & 277.85 (M + H).

[3928] 중간체: (R)-3-브로모-N-(2-(3-히드록시 피롤리딘-1-일)에틸)-2-메틸벤즈아미드



[3929]

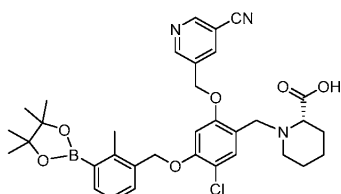
[3930] RBF에 (R)-피롤리딘-3-올 히드로클로라이드 (2.22 g, 17.9 mmol), DMF (20 mL), 3-브로모-N-(2-클로로에틸)-2-메틸벤즈아미드 (496 mg, 1.79 mmol), 아이오딘화나트륨 (672 mg, 4.49 mmol), 및 탄산칼륨 (992 mg, 7.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 휘발성 물질을 질소의 스트림 하에 밤새 제거하였다. 조 생성물을 메탄올에 녹이고, 여과하고, 아세트니트릴/물/트리플루오로아세트산을 사용하는 시마즈 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 (여기서 용매 A는 10% 아세트니트릴 / 90% 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 10% 물 / 90% 아세트니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산임, 엑스테라 5 μ m C18 30x100mm 칼럼, 구배 0-75% B 및 유량 40 mL/분, 15분 동안, 10분 유지) (R)-3-브로모-N-(2-(3-히드록시 피롤리딘-1-일)에틸)-2-메틸벤즈아미드 TFA 염을 담황색 유성 고체 302.8 mg (32% 수율)으로서 수득하였다.

[3931] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 4.76 - 4.61

(m, 1H), 4.09 - 3.78 (m, 3H), 3.66 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.27 (m, 2H), 3.20 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 4H), 2.29 - 2.11 (m, 1H). LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 획득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3932] LCMS Rt = 0.935분, m/z 326.90 & 328.95 (M + H).

[3933] 중간체: (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



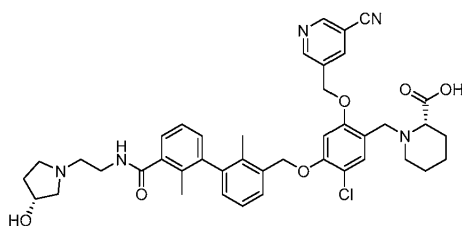
[3934]

[3935] 바이알에 아세트산 (55 μ L, 0.964 mmol), DCE (2.0 mL), 에탄올 (6.0 mL), THF (2.0 mL), 오븐 건조된, 분쇄, 4Å 분자체 20 mg, (S)-피페리딘-2-카르복실산 (124 mg, 0.964 mmol), 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (250 mg, 0.482 mmol), 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (60.6 mg, 0.964mmol)를 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 휘발성 물질을 제거하고, 생성된 혼합물을 DCM 60mL로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (31% 수율은 UV 분석/순도에 기초함)을 황색 고체 301.0mg으로서 획득하였다. LC/MS 데이터를 시마즈 분석용 LC /마이크로매스 플랫폼 LC (ESI+) 상에서 220nm에서 하기 세트의 조건을 사용하여 획득하였다: 페노메넥스 루나 3 μ m C18, 2 x 30mm 칼럼, 구배 0-100%B (B = 90% HPLC 등급 아세토니트릴/ 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 물), (A = 90% HPLC 등급 물 / 0.1% 트리플루오로아세트산/ 10% HPLC 등급 아세토니트릴), 2분 동안, 1분 유지, 유량 1 mL/분.

[3936] LCMS Rt = 1.632분, m/z 632.30 (M + H).

[3937] 실시예 3060

[3938] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[3939]

[3940] 밀봉된 튜브에 THF (6.0 mL), 물 (2.0 mL), (R)-3-브로모-N-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-메틸벤즈아미드, TFA (34.9 mg, 0.079 mmol), (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (50 mg, 0.079 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (42.0 mg, 0.198 mmol), 및 제2 세대 X-Phos 전촉매 (3.11 mg, 3.96 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기/질소 플러싱한 다음 70°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 거의 증발 건조시키고, 메탄올 2mL에 녹이고, 여과하고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 5 μ m C18, 19 x 200 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함이고, 이동상 B는 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 구배 27분에 걸쳐 7-47% B, 5-분 유지, 유량 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.3 mg (5%)이었고, LCMS

분석에 의한 그의 추정 순도는 90%였다.

[3941] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.90 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.91 (br.s., 1H), 3.77 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.18 (m, 3H), 2.98 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 1H).

[3942] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3943] 주입 1 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH $1.7\mu\text{m}$ C18, 2.1×50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 10mM 아세트산암모늄 포함임, 온도 50°C , 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

[3944] 주입 2 조건: 워터스 액쿼티 UPLC BEH $1.7\mu\text{m}$ C18, 2.1×50 mm 여기서 이동상 A는 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함이고; 이동상 B는 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함임, 온도 50°C , 구배 3분에 걸쳐 0-100% B, 100% B에서 0.75-분 유지, 유량 1.0 mL/분, UV 파장 220 nm.

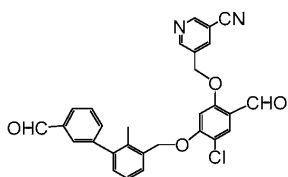
[3945] 분석 조건 1: 체류 시간 = 1.205분;

[3946] ESI-MS(+) m/z = 752.2 (M + H)

[3947] 분석 조건 2: 체류 시간 = 1.252분;

[3948] ESI-MS(+) m/z = 752.2 (M + H)

[3949] 중간체: 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-포르밀-2-메틸[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



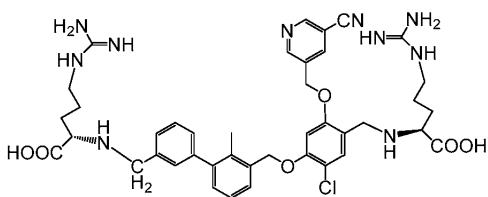
[3950]

[3951] THF (4.5 mL) 중 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (150 mg, 0.289 mmol), 3-브로모벤즈알데히드 (64.2 mg, 0.347 mmol), 제2 세대 XPhos 전촉매 (11.37 mg, 0.014 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (1.445 mL, 0.723 mmol)의 혼합물을 탈기한 다음 밀봉하였다. 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3952] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

[3953] 실시예 3061

[3954] (S)-2-(((3'-((4-(((S)-1-카르복시-4-구아니디노부틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)아미노)-5-구아니디노펜탄산



[3955]

[3956] MeOH (1 mL) 및 아세트산 (0.1mL) 중 (S)-2-아미노-5-구아니디노펜탄산 (20.31 mg, 0.117 mmol)의 현탁액에 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-포르밀-2-메틸[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (26.3 mg,

0.053 mmol, 조 물질)에 이어서 보란-2-피콜린 착물 (12.47 mg, 0.117 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.6 mg (28%)이었다.

[3957] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.44 (br. s., 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.19 (br. s., 2H), 7.05 (s, 1H), 5.36 - 5.21 (m, 4H), 3.86(m, ^2H), 3.05 - 2.91 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 1.64 - 1.39 (m, 8H).

[3958] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3959] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

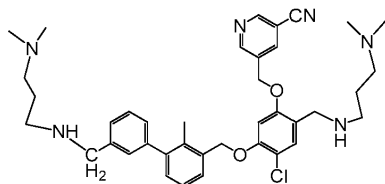
[3960] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3961] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.052분, ESI m/z 813 (M+1), 811(M-1).

[3962] LCMS (주입 2 조건) Rt=2.443분, ESI m/z 813 (M+1), 811 (M-1).

[3963] 실시예 3062

[3964] 5-((4-클로로-2-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3965]

[3966] 5-((4-클로로-2-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-5-((3'-(((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)메틸)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (18.9mg, 52%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-포르밀-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민으로부터 (S)-2-(((3'-((4-(((S)-1-카르복시-4-구아니디노부틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)아미노)-5-구아니디노펜탄산, 실시예 3061에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3967] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (dd, J=13.0, 7.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.47(m, ^2H), 2.29 - 2.20 (m, 7H), 2.10 (d, J=5.1 Hz, 12H), 1.62 - 1.51 (m, 4H).

[3968] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

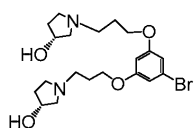
[3969] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3970] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3971] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.383분, ESI m/z 669 (M+1).

[3972] LCMS (주입 2 조건) Rt=2.762분, ESI m/z 669 (M+1).

[3973] 중간체: (3R,3'R)-1,1'-(((5-브로모-1,3-페닐렌)비스(옥시))비스(프로판-3,1-디일))비스(피롤리딘-3-올)



[3974]

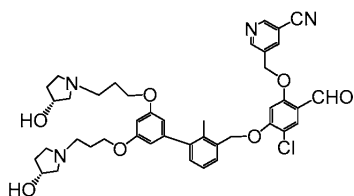
[3975] DMF (15mL) 중 5-브로모벤젠-1,3-디올 (1 g, 5.29 mmol)의 용액에 1-브로모-3-클로로프로판 (1.145 mL, 11.64 mmol) 및 K₂CO₃ (2.194 g, 15.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 19시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 조 화합물, 1-브로모-3,5-비스(3-클로로프로폭시)벤젠을 오일(1.83g)로서 수득하였다. 화합물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3976] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.71 (d, J=2.2 Hz, 2H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 4H), 3.75 (t, J=6.3 Hz, 4H), 2.24 (quin, J=6.1 Hz, 4H).

[3977] DMF (2 mL) 중 1-브로모-3,5-비스(3-클로로프로폭시)벤젠 (330 mg, 0.965 mmol), (R)-피롤리딘-3-올, HCl (298 mg, 2.412 mmol) 및 K₂CO₃ (333 mg, 2.412 mmol), 아이오딘화나트륨 (289 mg, 1.930 mmol)의 교반 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물 (352mg)을 수득하였다.

[3978] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 6.78 (d, J=2.3 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.61 (br. s., 2H), 4.10 (t, J=5.6 Hz, 4H), 3.92 - 3.75 (m, 3H), 3.64 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.30 (m, 5H), 3.30 - 3.12 (m, 3H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.01 (m, 7H).

[3979] 중간체: 5-(((5-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴



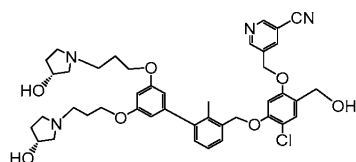
[3980]

[3981] 5-(((5-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 (201mg, 92%)을 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (3R,3'R)-1,1'-(((5-브로모-1,3-페닐렌)비스(옥시))비스(프로판-3,1-디일))비스(피롤리딘-3-올)로부터 5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-포르밀-2-메틸[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[3982] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 10.25 (s, 1H), 8.98 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.76 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.58 (dq, $J=5.1, 2.6$ Hz, 3H), 4.22 - 4.05 (m, 5H), 3.70 - 3.53 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 9H), 2.39 - 2.14 (m, 5H), 2.28(s, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 2H),

[3983] 실시예 3063

[3984] 5-((5-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



[3985]

[3986] 5-((5-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (10.1mg, 19%)을 5-((5-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴로부터 실온에서 MeOH 및 아세트산 중 보란-2-피콜린 착물을 사용하는 조건 하에 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3987] 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3988] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 6.44 (s, 2H), 5.37 - 5.31 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 4.38 (br. s., 2H), 4.06 (t, $J=5.7$ Hz, 4H), 3.32 - 2.96 (m, 13H), 2.24 (s, 3H), 2.17 - 1.98 (m, 6H), 1.80 (br. s., 2H).

[3989] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

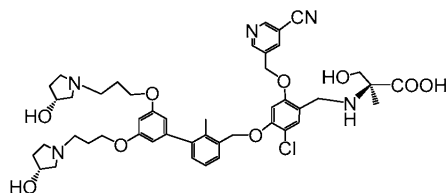
[3990] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[3991] LCMS (주입 1 조건) $R_t=1.548$ 분, ESI m/z 757 ($M+1$).

[3992] LCMS (주입 2 조건) $R_t=2.958$ 분, ESI m/z 757 ($M+1$).

[3993] 실시예 3064

[3994] (S)-2-((4-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[3995]

[3996]

(S)-2-((4-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (3.6mg, 15%)을 5-((5-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터 실온에서 DMF 중 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용한 환원에 의해 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[3997]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 6.43 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.39 (d, J=2.2 Hz, 2H), 4.10-3.95 (d, J=0.7 Hz, 6H), 3.70 - 3.54 (m, 5H), 3.5-4.40 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 7H), 2.68 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 6H), 1.83 (d, J=1.5 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H).

[3998]

2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[3999]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4000]

주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4001]

LCMS (주입 1 조건) Rt=1.467분, ESI m/z 858 (M+1).

[4002]

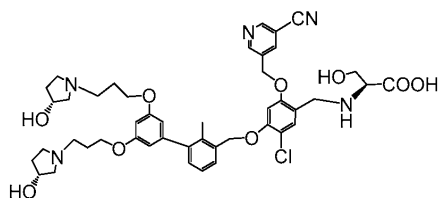
LCMS (주입 2 조건) Rt=1.143분, ESI m/z 858 (M+1), 856 (M-1).

[4003]

실시예 3065

[4004]

(S)-2-((4-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산



[4005]

[4006]

(S)-2-((4-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로판산 (0.9mg, 3.6%)을 5-((5-((3',5'-비스(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-4-클로로-2-포르밀페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산으로부터 실시예 3064에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다.

[4007]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x mm, 5- μ m

입자; 이동상 A: 5:95 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[4008] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 2H), 8.55 - 8.51 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.49 (t, J=2.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J=2.2 Hz, 2H), 5.40 - 5.31 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 4.03 (t, J=6.3 Hz, 4H), 3.96 (d, J=1.9 Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 2.73 (dd, J=9.3, 6.3 Hz, 2H), 2.67 - 2.41 (m, 8H), 2.37 (d, J=1.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 4H), 1.55 (dd, J=8.0, 4.7 Hz, 2H).

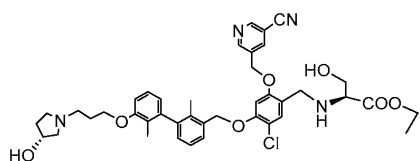
[4009] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4010] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.446분, ESI m/z 844 (M+1), 842 (M-1).

[4011] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.143분, ESI m/z 844 (M+1).

[4012] 실시예 3066

[4013] (S)-에틸 2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로파노에이트



[4014]

[4015] (S)-에틸 2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시프로파노에이트 (6.0mg, 20%)를 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 (S)-에틸 2-아미노-3-히드록시프로파노에이트, HCl로부터 (S)-2-((3'-((4-(((S)-1-카르복시-4-구아니디노부틸)아미노)메틸)-2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)페녹시)메틸)-2'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)아미노)-5-구아니디노펜탄산 실시예 3061에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[4016] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.85 (br. s., 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.33 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.27 (dd, J=11.0, 7.3 Hz, 2H), 4.19 (br. s., 2H), 4.11 (br. s., 1H), 4.02 (d, J=3.3 Hz, 2H), 3.87 (br. s., 1H), 3.68-3.42 (m, 2H), 3.20(m, H), 3.07 (m, 1H), 2.40 (br. s., 1H), 2.32 (br. s., 2H), 2.22-2.01 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[4017] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에

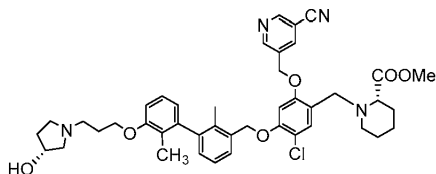
서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4018] LCMS (주입 1 조건) Rt=2.358분, ESI m/z 743 (M+1).

[4019] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.560분, ESI m/z 743 (M+1).

[4020] 실시예 3067

[4021] 메틸 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트



[4022]

[4023] 메틸 (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실레이트를 유사한 방식으로 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[4024] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.43 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 4H), 3.47 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.70 (dd, J=9.3, 6.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.43 (dt, J=5.4, 2.6 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=9.6, 3.8 Hz, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (dt, J=13.2, 6.9 Hz, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 4H).

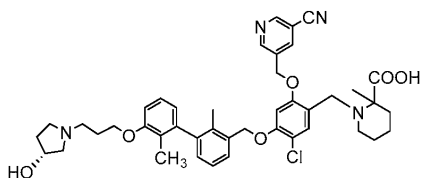
[4025] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4026] LCMS (주입 1 조건) Rt= 2.224분, ESI m/z 753 (M+1), 775 (M+Na).

[4027] LCMS (주입 2 조건) Rt= 1.545분, ESI m/z 753 (M+1), 775 (M+Na).

[4028] 실시예 3068

[4029] 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실산



[4030]

[4031] 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실산 (2.1mg, 3.4%)을 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 2-메틸피페리딘-2-카르복실산, HCl로부터 실시예 3064에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[4032] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 - 8.97 (m, 2H), 8.46 (s, 0.28H), 8.41 (s, 0.72H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.28 - 5.20 (m, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.20-1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.50 (d, J=5.5 Hz, 6H), 1.27 (s, 3H).

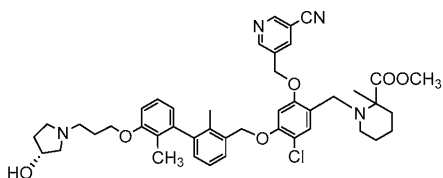
[4033] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4034] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.494분, ESI m/z 753 (M+1), 751 (M-1).

[4035] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.476분, ESI m/z 753 (M+1).

[4036] 실시예 3069

[4037] 메틸 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실레이트



[4038]

[4039] 메틸 1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실레이트(2.2mg, 3.37%)를 (R)-5-((4-클로로-2-포르밀-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 및 메틸 2-메틸피페리딘-2-카르복실레이트로부터 실시예 3064에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[4040] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.82 (d, J=15.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.60-2.55(3H), 2.42 (d, J=10.6 Hz, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.93- 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.81(s, 3H), 1.59 - 1.33 (m, 5H), 1.23 (br. s., 4H).

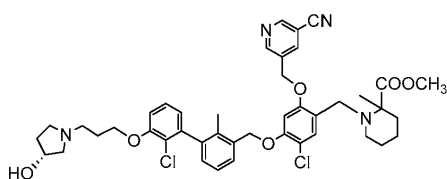
[4041] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4042] LCMS (주입 1 조건) Rt=2.520분, ESI m/z 767 (M+1).

[4043] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.614분, ESI m/z 767 (M+1).

[4044] 실시예 3070

[4045] 메틸 1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실레이트



[4046]

[4047] 메틸 1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실레이트 (7.6mg, 18.3%)를 메틸 1-(5-클로로-4-((2'-클로로-3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)-2-메틸피페리딘-2-카르복실레이트, 및 메틸 2-메틸피페리딘-2-카르복실레이트로부터 실시예 3064에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

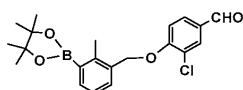
[4048] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.38-5.28 (m, 2H), 5.28-5.19 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 3H), 3.82 (d, J=15.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 - 1.83 (m, 5H), 1.59 - 1.35 (m, 6H), 1.28 (s, 4H).

[4049] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4050] LCMS (주입 1 조건) Rt=2.496분, ESI m/z 787 (M+1).

[4051] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.599분, ESI m/z 787 (M+1).

[4052] 중간체: 3-클로로-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드

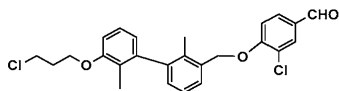


[4053]

[4054] 3-클로로-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (1.95g, 623%)를 (2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 및 3-클로로-4-히드록시벤즈알데히드로부터 실온에서 테트라히드로푸란 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀을 사용하여 수득하였다.

[4055] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.87 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.55 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

[4056] 중간체: 3-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드



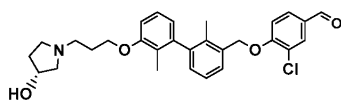
[4057]

[4058] 3-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (382mg, 56%)를 3-클로로-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 및 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠으로부터 실온에서 THF 중 제2 세대 XPhos 전촉매 및 삼염기성 인산칼륨을 사용한 조건 하에 수득하였다.

[4059] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.89 (s, 1H), 7.97 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 6.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 3.83 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

[4060] 중간체:

(R)-3-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드



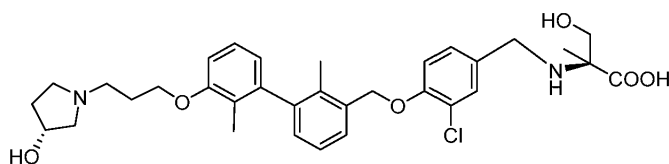
[4061]

[4062] (R)-3-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (273mg, 64%)를 3-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드 및 (R)-피롤리딘-3-올, HCl로부터 60°C에서의 가열 하에서의 DMF 중 K_2CO_3 , 아이오딘화나트륨을 사용한 조건 하에 수득하였다.

[4063] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.89 (s, 1H), 7.96 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J=2.4 Hz, 2H), 4.74 (br. s., 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.69 - 3.31 (m, 6H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[4064] 실시예 3071

[4065] 2-((3-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



[4066]

[4067] 2-((3-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산 (30.5mg, 46%)을 (R)-3-클로로-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드 및 2-아미노-3-히드록시-2-메틸프로판산으로부터

실시에 3061에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[4068] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.22 (br. s., 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 3H), 2.60-2.50 (M, 1H), 2.47 (br. s., 1H), 2.06 - 1.90 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.28 (s, 3H).

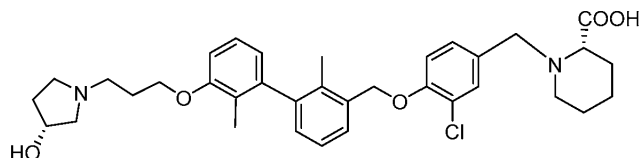
[4069] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4070] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.305분, ESI m/z 597 (M+1), 595 (M-1).

[4071] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.296분, ESI m/z 597 (M+1), 595 (M-1).

[4072] 실시예 3072

[4073] (S)-1-(3-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[4074]

[4075] (S)-1-(3-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산 (28.9mg, 43%)을 (R)-3-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드 및 (S)-피페리딘-2-카르복실산으로부터 실시예 3061에 기재된 절차를 사용하여 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[4076] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.74 (dd, J=9.7, 6.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 3H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.37 (dd, J=9.7, 3.5 Hz, 1H), 2.25 (br. s., 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1 H), 2.02 (s, 3H), 1.95 - 1.88 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.61 - 1.41 (m, 4H), 1.31 - 1.30 (m, 1H).

[4077] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1

x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

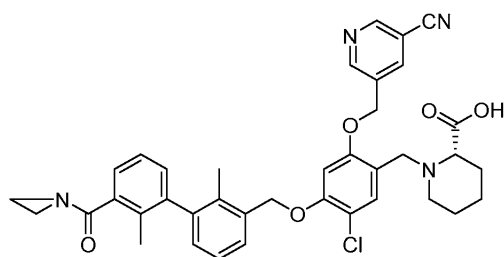
[4078] LCMS (주입 1 조건) Rt=1.371분, ESI m/z 607 (M+1), 605 (M-1).

[4079] LCMS (주입 2 조건) Rt=1.296분, ESI m/z 607 (M+1), 605 (M-1).

[4080] 실시예 4001 내지 실시예 4157 및 실시예 4501 내지 실시예 4516을 상기 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[4081] 실시예 4001의 제조

[4082] (S)-1-(4-((3'-(아지리딘-1-카르보닐)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4001

[4083]

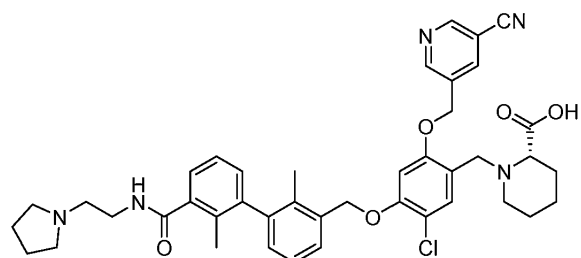
[4084] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4085] LC/MS (주입 1 조건) Rt = 1.84분, ESI m/z 665.0 (M + H).

[4086] LC/MS (주입 2 조건) Rt = 1.55분, ESI m/z 665.0 (M + H).

[4087] 실시예 4002의 제조

[4088] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4002

[4089]

[4090] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m

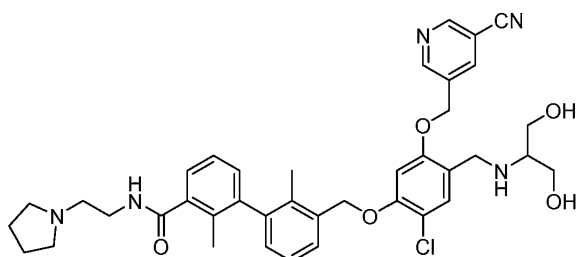
입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 15-65% B, 이어서 100% B에서 0-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[4091] 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4092] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.37분, ESI m/z 736.1 (M + H).

[4093] 실시예 4003의 제조

[4094] 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드



실시예 4003

[4095]

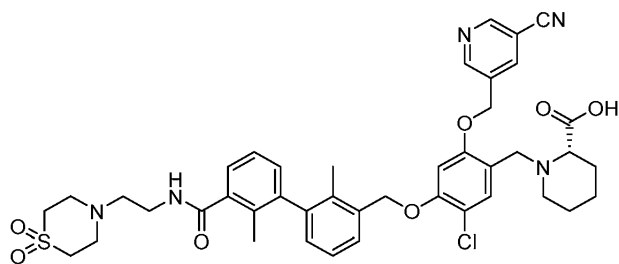
[4096] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4097] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.42분, ESI m/z 698.1 (M + H).

[4098] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.38분, ESI m/z 698.0 (M + H).

[4099] 실시예 4004의 제조

[4100] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4004

[4101]

[4102]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4103]

LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.51분, ESI m/z 800.0 (M + H).

[4104]

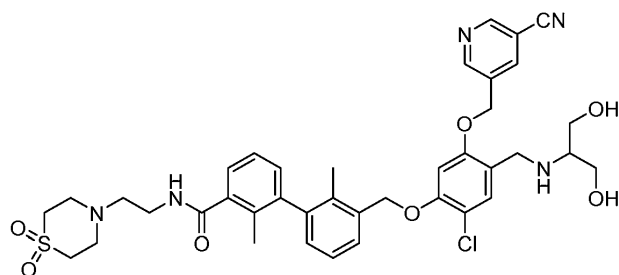
LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.47분, ESI m/z 800.0 (M + H).

[4105]

실시예 4005의 제조

[4106]

3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드



실시예 4005

[4107]

[4108]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 23분에 걸쳐 12-52% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4109]

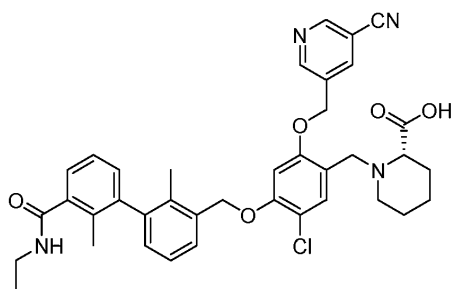
LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.50분, ESI m/z 762.1 (M + H).

[4110]

LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.40분, ESI m/z 762.0 (M + H).

[4111] 실시예 4006의 제조

[4112] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[4113] 실시예 4006

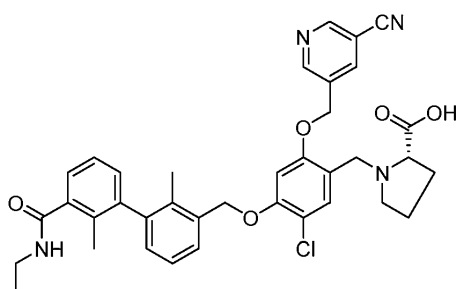
[4114] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4115] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.58분, ESI m/z 667.0 (M + H).

[4116] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.72분, ESI m/z 667.0 (M + H).

[4117] 실시예 4007의 제조

[4118] (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린



[4119] 실시예 4007

[4120] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산

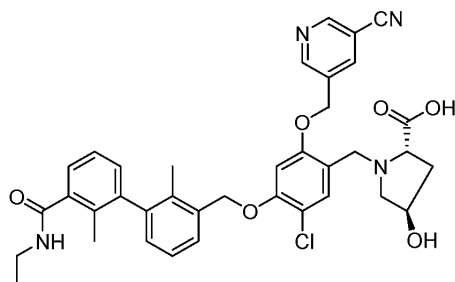
포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4121] LC/MS (주입 1 조건) Rt = 1.59분, ESI m/z 653.1 (M + H).

[4122] LC/MS (주입 2 조건) Rt = 1.63분, ESI m/z 653.0 (M + H).

[4123] 실시예 4008의 제조

[4124] (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4008

[4125]

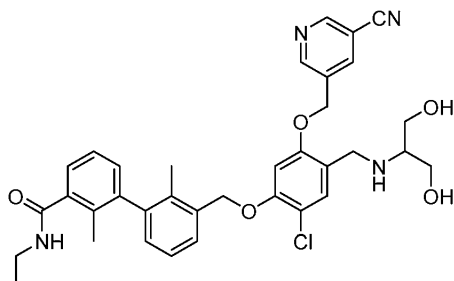
[4126] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4127] LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.45분, ESI m/z 669.0 (M + H).

[4128] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.55분, ESI m/z 669.0 (M + H).

[4129] 실시예 4009의 제조

[4130] 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드



실시예 4009

[4131]

[4132] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성

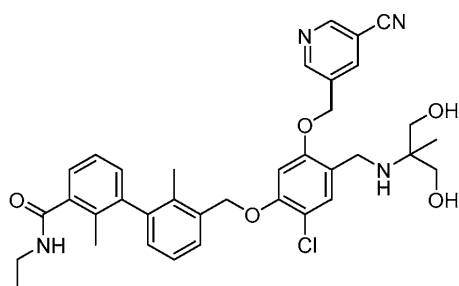
물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4133] LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.54분, ESI m/z 629.1 (M + H).

[4134] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.52분, ESI m/z 629.1 (M + H).

[4135] 실시예 4010의 제조

[4136] 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드



실시예 4010

[4137]

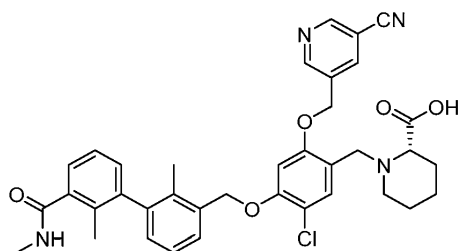
[4138] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4139] LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.53분, ESI m/z 643.1 (M + H).

[4140] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.54분, ESI m/z 643.1 (M + H).

[4141] 실시예 4011의 제조

[4142] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4011

[4143]

[4144]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4145]

LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.44분, ESI m/z 652.1 (M + H).

[4146]

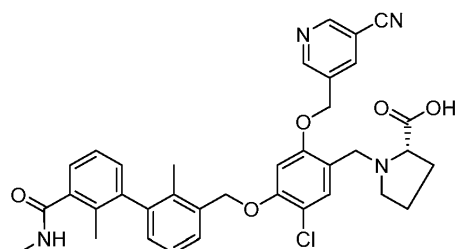
LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.48분, ESI m/z 652.3 (M + H).

[4147]

실시예 4012의 제조

[4148]

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린



실시예 4012

[4149]

[4150]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

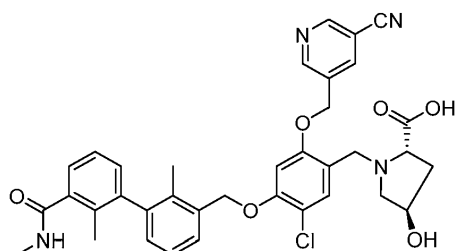
[4151]

LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.42분, ESI m/z 639.1 (M + H).

[4152] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.45분, ESI m/z 639.1 (M + H).

[4153] 실시예 4013의 제조

[4154] (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4013

[4155]

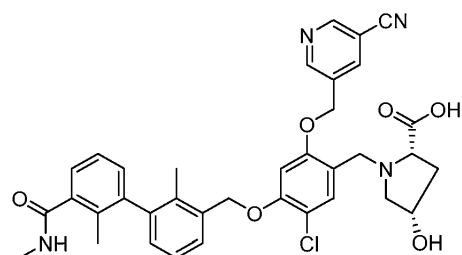
[4156] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 1.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4157] LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.42분, ESI m/z 655.1 (M + H).

[4158] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.59분, ESI m/z 655.0 (M + H).

[4159] 실시예 4014의 제조

[4160] (2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4014

[4161]

[4162] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세

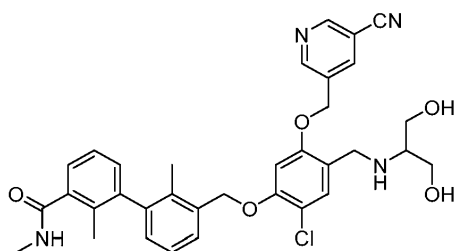
토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4163] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.81분, ESI m/z 542.1 (M + H).

[4164] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.93분, ESI m/z 542.0 (M + H).

[4165] 실시예 4015의 제조

[4166] 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,2,2'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드



실시예 4015

[4167]

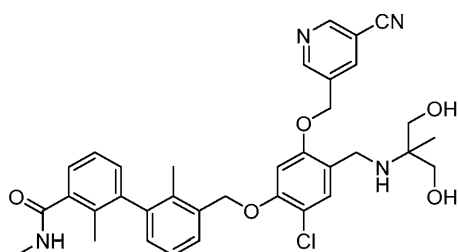
[4168] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4169] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.48분, ESI m/z 615.1 (M + H).

[4170] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.57분, ESI m/z 615.0 (M + H).

[4171] 실시예 4016의 제조

[4172] 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,2,2'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드



실시예 4016

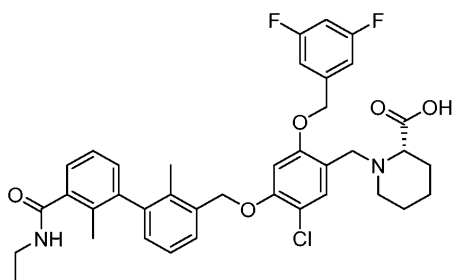
[4173]

[4174] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.49분, ESI m/z 629.1 (M + H).

[4175] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.60분, ESI m/z 629.0 (M + H).

[4176] 실시예 4017의 제조

[4177] (S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4017

[4178]

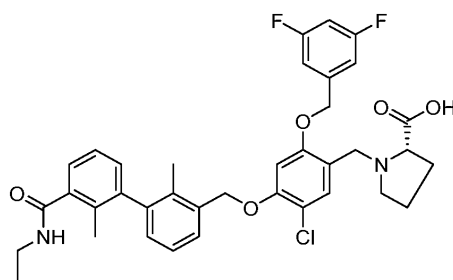
[4179] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4180] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.80분, ESI m/z 677.1 (M + H).

[4181] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.97분, ESI m/z 677.1 (M + H).

[4182] 실시예 4018의 제조

[4183] (5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린



실시예 4018

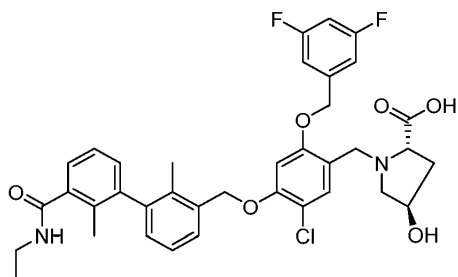
[4184]

[4185] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.80분, ESI m/z 663.0 (M + H).

[4186] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.93분, ESI m/z 663.0 (M + H).

[4187] 실시예 4019의 제조

[4188] (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4019

[4189]

[4190]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4191]

LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.72분, ESI m/z 679.0 (M + H).

[4192]

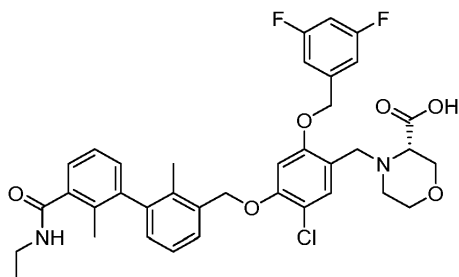
LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.88분, ESI m/z 679.0 (M + H).

[4193]

실시예 4020의 제조

[4194]

(S)-4-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산



실시예 4020

[4195]

[4196]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 679.01; 체류 시간: 1.92분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

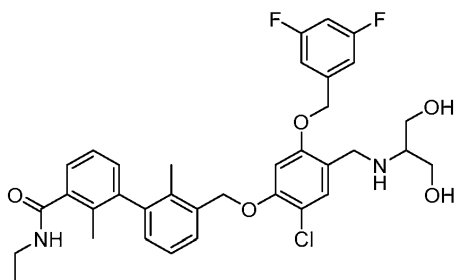
[4197]

LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.77분, ESI m/z 679.0 (M + H).

[4198] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.90분, ESI m/z 679.0 (M + H).

[4199] 실시예 4021의 제조

[4200] 3'-((2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사아미드



실시예 4021

[4201]

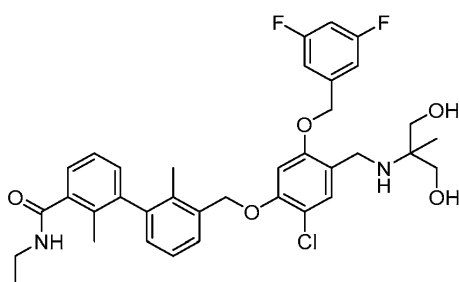
[4202] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 639.07; 체류 시간: 1.87분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4203] LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.83분, ESI m/z 639.1 (M + H).

[4204] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.86분, ESI m/z 639.1 (M + H).

[4205] 실시예 4022의 제조

[4206] 3'-((2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N-에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사아미드



실시예 4022

[4207]

[4208] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물,

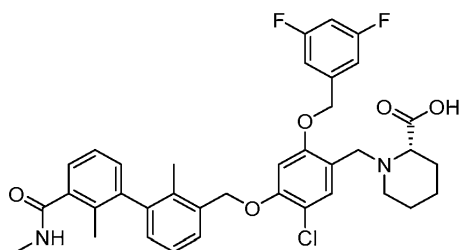
0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 °C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4209] LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.83분, ESI m/z 653.1 (M + H).

[4210] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.90분, ESI m/z 653.1 (M + H).

[4211] 실시예 4023의 제조

[4212] (S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4023

[4213]

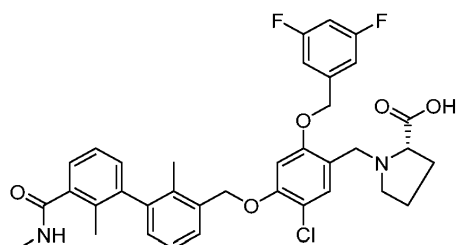
[4214] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4215] LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.72분, ESI m/z 663.1 (M + H).

[4216] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.89분, ESI m/z 663.1 (M + H).

[4217] 실시예 4024의 제조

[4218] (5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린



실시예 4024

[4219]

[4220] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였

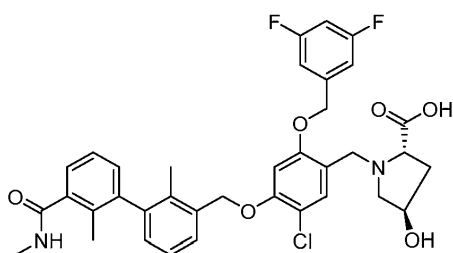
다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4221] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.71분, ESI m/z 649.0 (M + H).

[4222] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.65분, ESI m/z 649.0 (M + H).

[4223] 실시예 4025의 제조

[4224] (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4025

[4225]

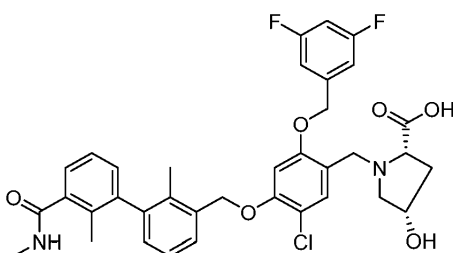
[4226] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 664.94 포함; 체류 시간: 1.6분.

[4227] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.64분, ESI m/z 665.1 (M + H).

[4228] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.60분, ESI m/z 664.9 (M + H).

[4229] 실시예 4026의 제조

[4230] (2S,4S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4026

[4231]

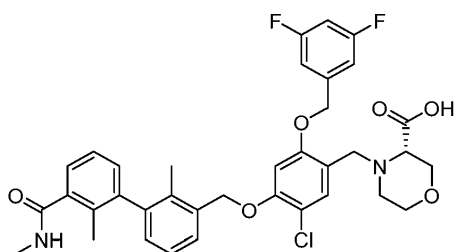
[4232] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4233] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.63분, ESI m/z 665.0 (M + H).

[4234] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.81분, ESI m/z 665.0 (M + H).

[4235] 실시예 4027의 제조

[4236] (S)-4-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산



실시예 4027

[4237]

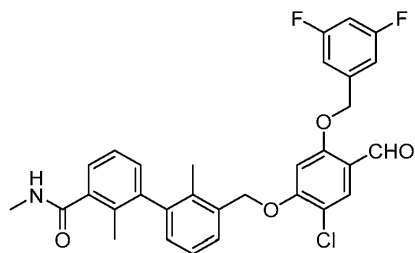
[4238] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4239] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.81분, ESI m/z 665.0 (M + H).

[4240] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.69분, ESI m/z 665.0 (M + H).

[4241] 실시예 4028의 제조

[4242] 3'-((2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-포르밀페녹시)메틸)-N,2,2'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드



실시예 4028

[4243]

[4244]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 28-68% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4245]

LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.66분, ESI m/z 625.0 (M + H).

[4246]

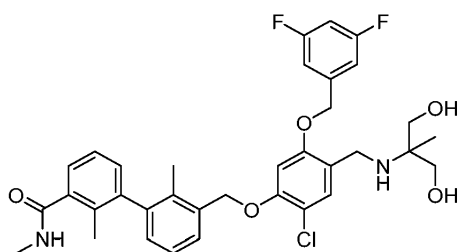
LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.75분, ESI m/z 625.1 (M + H).

[4247]

실시예 4029의 제조

[4248]

3'-((2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,2,2'-트리메틸-[1,1'-비페닐]-3-카복시아미드



실시예 4029

[4249]

[4250]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4251]

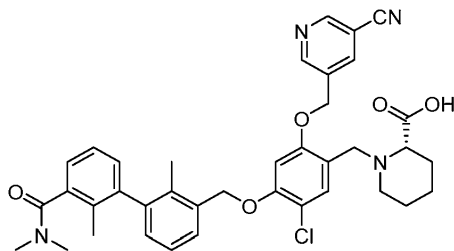
LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.62분, ESI m/z 639.1 (M + H).

[4252]

LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.68분, ESI m/z 639.1 (M + H).

[4253] 실시예 4030의 제조

[4254] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4030

[4255]

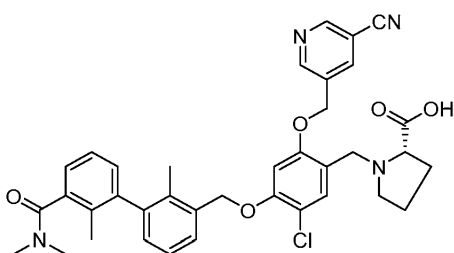
[4256] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4257] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.86분, ESI m/z 667.0 (M + H).

[4258] LCMS (주입 2 조건) R_t = 1.64분, ESI m/z 667.1 (M + H).

[4259] 실시예 4031의 제조

[4260] (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린



실시예 4031

[4261]

[4262] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

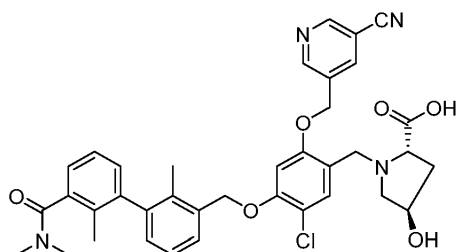
nm).

[4263] LCMS (주입 1 조건) $R_t = 1.73$ 분, ESI m/z 635.0 (M + H).

[4264] LCMS (주입 2 조건) $R_t = 1.61$ 분, ESI m/z 635.1 (M + H).

[4265] 실시예 4032의 제조

[4266] (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4032

[4267]

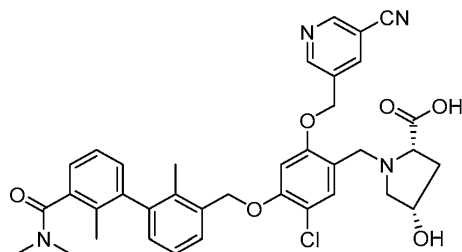
[4268] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[4269] LCMS (주입 1 조건) $R_t = 1.65$ 분, ESI m/z 669.0 (M + H).

[4270] LCMS (주입 2 조건) $R_t = 1.56$ 분, ESI m/z 669.0 (M + H).

[4271] 실시예 4033의 제조

[4272] (2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4033

[4273]

[4274] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 18-58% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트

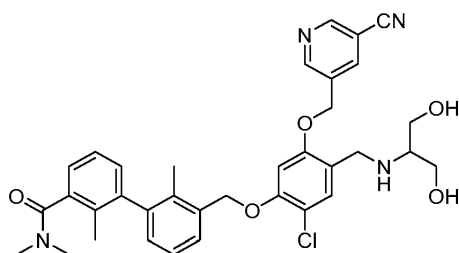
릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃;
구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).
주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물,
0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50
℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220
nm).

[4275] LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.55분, ESI m/z 669.0 (M + H).

[4276] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.67분, ESI m/z 669.0 (M + H).

[4277] 실시예 4034의 제조

[4278] 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-
N,N,2,2'-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드



실시예 4034

[4279]

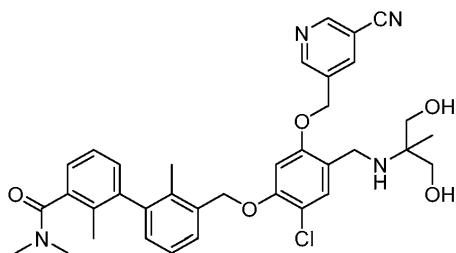
[4280] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm
입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM
아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성
물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였
다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트
릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함;
온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV
(220 nm). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세
토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도:
50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220
nm).

[4281] LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.60분, ESI m/z 629.0 (M + H).

[4282] LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.63분, ESI m/z 629.0 (M + H).

[4283] 실시예 4035의 제조

[4284] 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)
메틸)-N,N,2,2'-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드



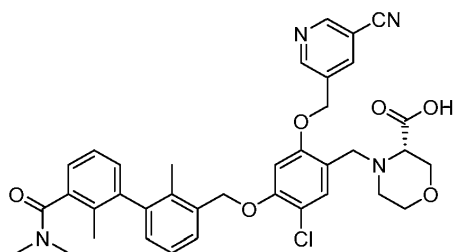
실시예 4035

[4285]

[4286] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 23분에 걸쳐 22-62% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 643.05; 체류 시간: 1.67분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 643.07; 체류 시간: 1.66분.

[4287] 실시예 4036의 제조

[4288] (S)-4-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디메틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산



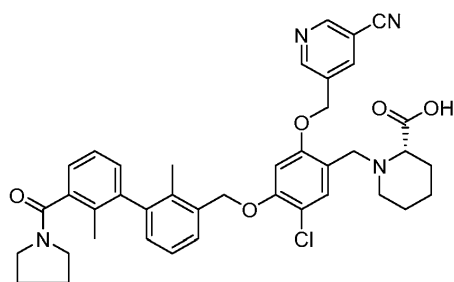
실시예 4036

[4289]

[4290] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.0%; 관찰치 질량: 669.05; 체류 시간: 1.59분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.7%; 관찰치 질량: 669.02; 체류 시간: 1.7분.

[4291] 실시예 4037의 제조

[4292] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(피롤리딘-1-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4037

[4293]

[4294]

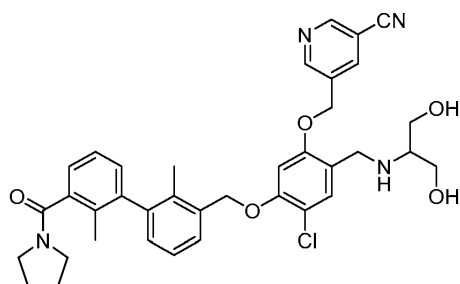
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 693.07; 체류 시간: 1.7분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 693.06; 체류 시간: 1.88분.

[4295]

실시예 4038의 제조

[4296]

5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(피롤리딘-1-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4038

[4297]

[4298]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 655.07; 체류 시간: 1.68분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 655.32; 체류 시간: 1.59분.

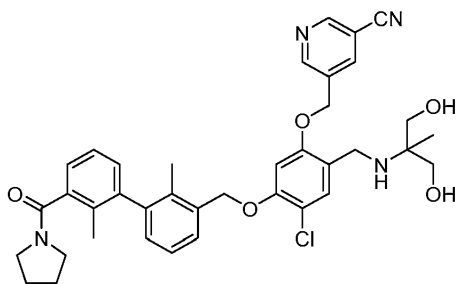
[4299]

실시예 4039의 제조

[4300]

5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(피롤리딘-1-카르보닐)

-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4039

[4301]

[4302]

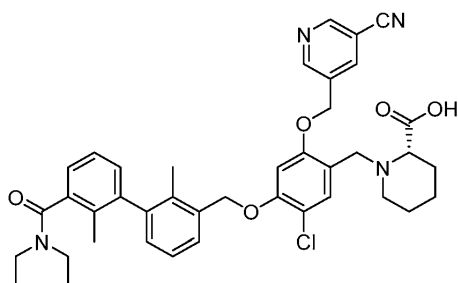
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.3%; 관찰치 질량: 669.07, 669.07; 체류 시간: 1.74, 1.78 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.0%; 관찰치 질량: 669.11; 체류 시간: 1.75분.

[4303]

실시예 4040의 제조

[4304]

(S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카복실산



실시예 4040

[4305]

[4306]

이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 695.1; 체류 시간: 1.79분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 695.14; 체류 시간: 1.89분.

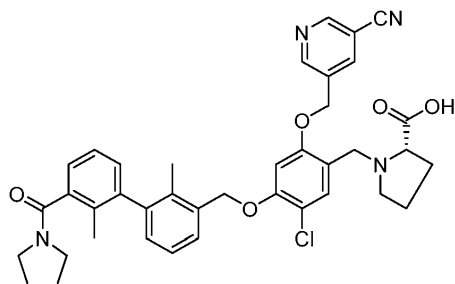
[4307]

실시예 4041의 제조

[4308]

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡

시)벤질)-L-프롤린



실시예 4041

[4309]

[4310]

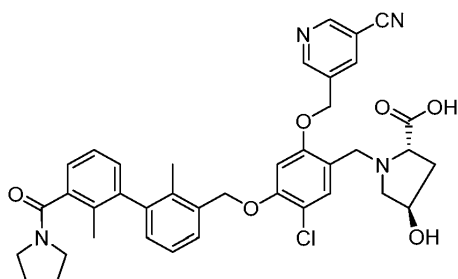
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 681.08; 체류 시간: 1.79분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 681.1; 체류 시간: 1.88분.

[4311]

실시예 4042의 제조

[4312]

(2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4042

[4313]

[4314]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 결정을 위해 분석용 LC/MS를 사용하였다. 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 697.04; 체류 시간: 1.68분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 697.06; 체류 시간: 1.67분.

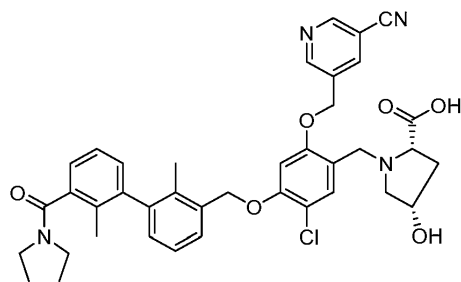
[4315]

실시예 4043의 제조

[4316]

(2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산

-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4043

[4317]

[4318]

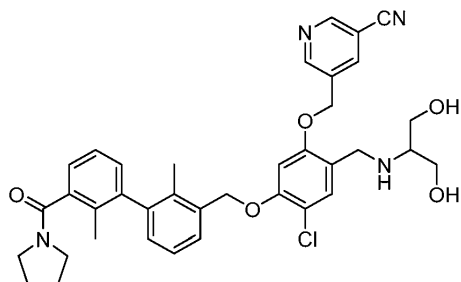
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 697.05; 체류 시간: 1.85분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 697.06; 체류 시간: 1.73분.

[4319]

실시예 4044의 제조

[4320]

3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,N-디에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사아미드



실시예 4044

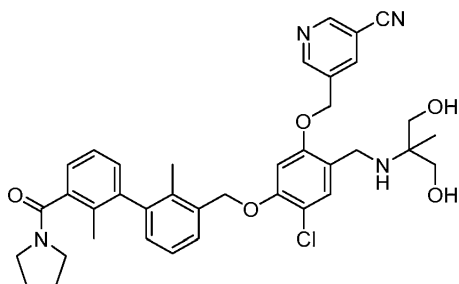
[4321]

[4322]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 657.09; 체류 시간: 1.85분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 657.06; 체류 시간: 1.85분.

[4323] 실시예 4045의 제조

[4324] 3'-((2-클로로-5-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)-N,N-디에틸-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드



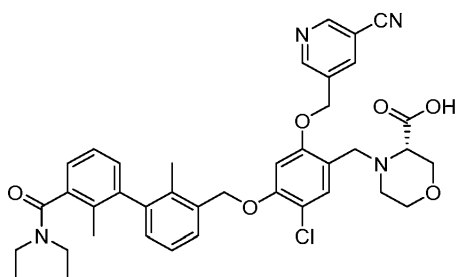
실시예 4045

[4325]

[4326] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 671.09; 체류 시간: 1.87분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 671.09; 체류 시간: 1.86분.

[4327] 실시예 4046의 제조

[4328] (S)-4-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디에틸카바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산



실시예 4046

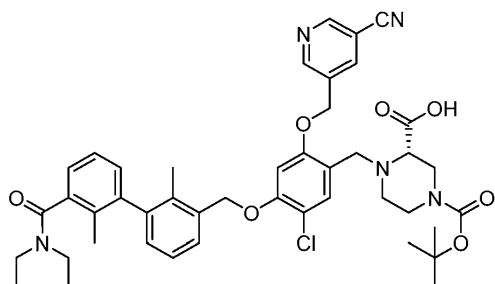
[4329]

[4330] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 697.04; 체류 시간: 1.86분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도:

100.0%; 관찰치 질량: 697.03; 체류 시간: 1.75분.

[4331] 실시예 4047의 제조

[4332] (S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(디에틸카르바모일)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카르복실산



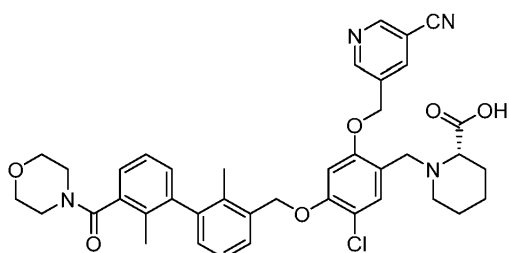
실시예 4047

[4333]

[4334] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.8%; 관찰치 질량: 796.15; 체류 시간: 1.9분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 91.5%; 관찰치 질량: 796.13; 체류 시간: 1.96분.

[4335] 실시예 4048의 제조

[4336] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4048

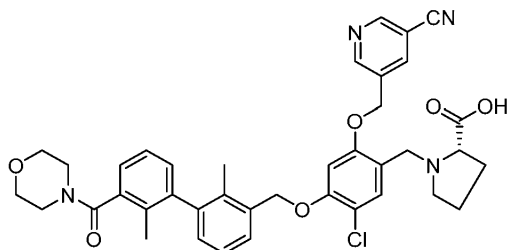
[4337]

[4338] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 12-52% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C;

구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 709.04; 체류 시간: 1.58분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 709.05; 체류 시간: 1.83분.

[4339] 실시예 4049의 제조

[4340] (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-프롤린



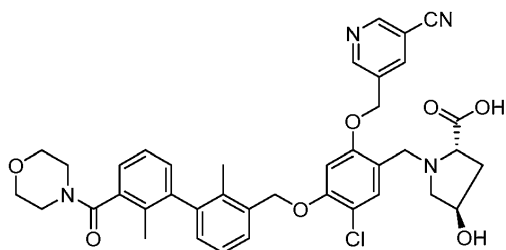
실시예 4049

[4341]

[4342] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 695.04; 체류 시간: 1.69분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 695.07; 체류 시간: 1.53분.

[4343] 실시예 4050의 제조

[4344] (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4050

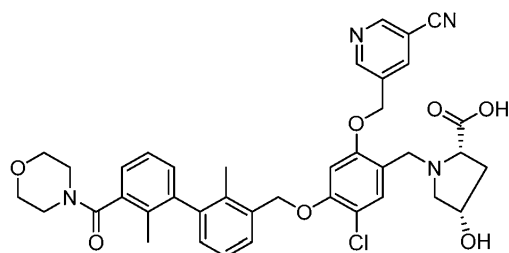
[4345]

[4346] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 12-52% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트

릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 711.05; 체류 시간: 1.71분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 711.03; 체류 시간: 1.51분.

[4347] 실시예 4051의 제조

[4348] (2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



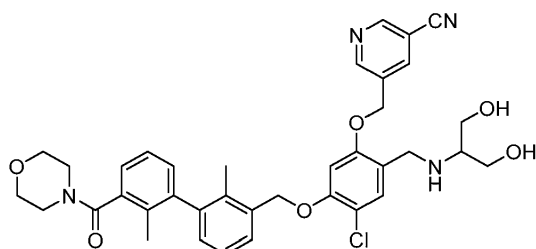
실시예 4051

[4349]

[4350] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 12-52% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 711.03; 체류 시간: 1.48분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 711.04; 체류 시간: 1.64분.

[4351] 실시예 4052의 제조

[4352] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4052

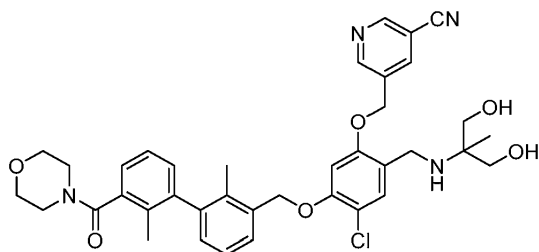
[4353]

[4354] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃;

구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 671.04; 체류 시간: 1.52분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 671.09; 체류 시간: 1.62분.

[4355] 실시예 4053의 제조

[4356] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



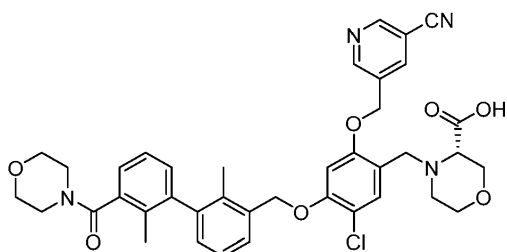
실시예 4053

[4357]

[4358] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 685.06; 체류 시간: 1.63분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 685.05; 체류 시간: 1.79분.

[4359] 실시예 4054의 제조

[4360] (S)-4-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)모르폴린-3-카르복실산



실시예 4054

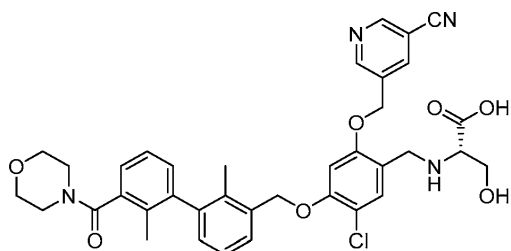
[4361]

[4362] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트

릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃;
구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).
주입 1 결과: 순도: 96.3%; 관찰치 질량: 711.05; 체류 시간: 1.55분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지
C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동
상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B,
이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.0%; 관찰치
질량: 711.02; 체류 시간: 1.81분.

[4363] 실시예 4055의 제조

[4364] (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)
메톡시)벤질)-L-세린



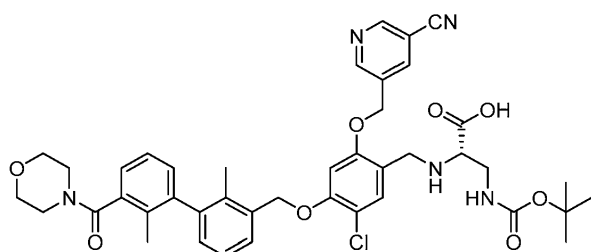
실시예 4055

[4365]

[4366] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm
입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM
아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성
물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였
다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트
릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃;
구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).
주입 1 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 684.98; 체류 시간: 1.51분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지
C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동
상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B,
이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰
치 질량: 685.04; 체류 시간: 1.76분.

[4367] 실시예 4056의 제조

[4368] (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-
3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산



실시예 4056

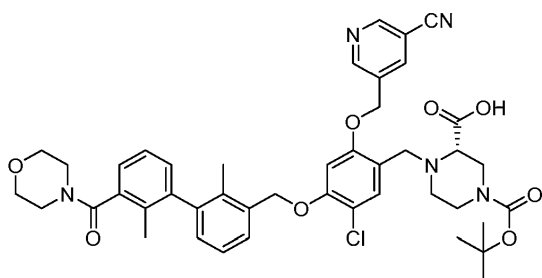
[4369]

[4370] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm
입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM
아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 32-72% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성
물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였
다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트

릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 784; 체류 시간: 1.78분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 784.03; 체류 시간: 1.99분.

[4371] 실시예 4057의 제조

[4372] (S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카르복실산



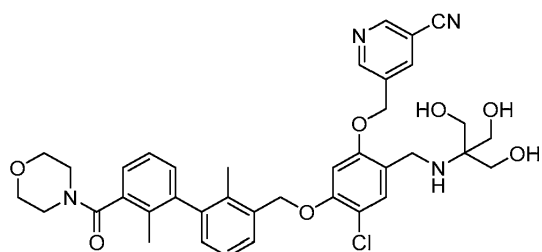
실시예 4057

[4373]

[4374] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 810.05; 체류 시간: 1.8분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 810.03; 체류 시간: 2분.

[4375] 실시예 4058의 제조

[4376] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노이트릴



실시예 4058

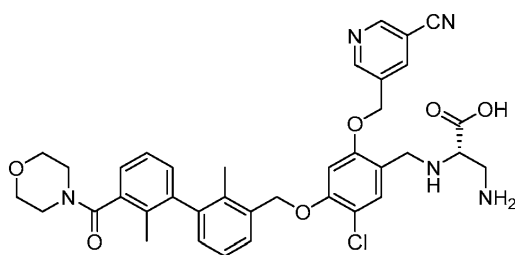
[4377]

[4378] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였

다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 701.03; 체류 시간: 1.62분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 701.04; 체류 시간: 1.74분.

[4379] 실시예 4059의 제조

[4380] (S)-3-아미노-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산



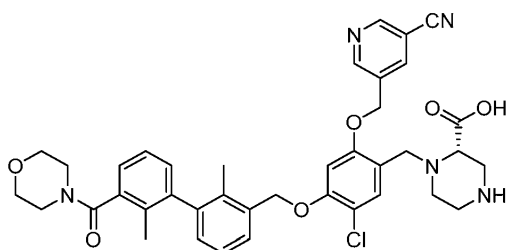
실시예 4059

[4381]

[4382] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 684.04; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 684.01; 체류 시간: 1.42분.

[4383] 실시예 4060의 제조

[4384] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((2,2'-디메틸-3'-(모르폴린-4-카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카복실산



실시예 4060

[4385]

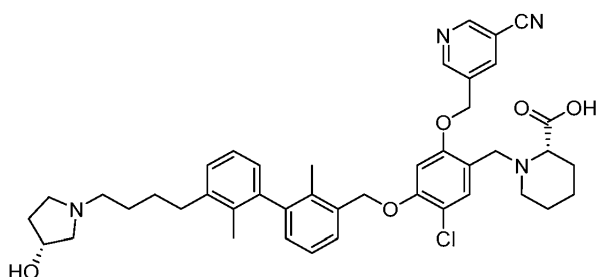
[4386] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도

를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4387] LCMS (주입 1 조건) R_t = 1.50분, ESI m/z 710.1 (M + H).

[4388] 실시예 4061의 제조

[4389] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4061

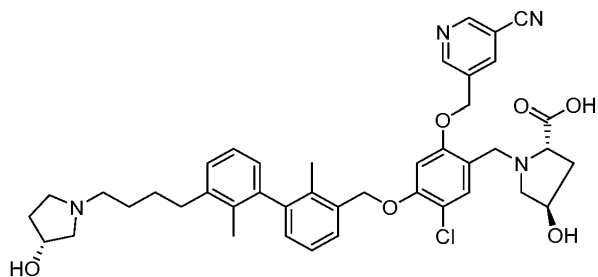
[4390]

[4391] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 737.1; 체류 시간: 1.55분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 737.07; 체류 시간: 1.7분.

[4392] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.89 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.77 - 2.22 (m, 7H), 2.06 - 1.88 (m, 10H), 1.77 (br. s., 2H), 1.66 - 1.31 (m, 10H).

[4393] 실시예 4062의 제조

[4394] (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4062

[4395]

[4396]

이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.4%; 관찰치 질량: 739.07; 체류 시간: 1.64분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.0%; 관찰치 질량: 739.09; 체류 시간: 1.48분.

[4397]

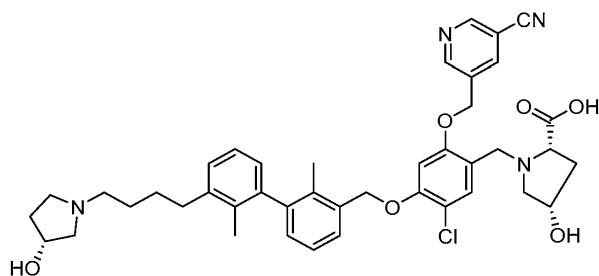
^{1} H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (br. s., 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 4H), 4.29 - 4.11 (m, 2H), 3.95 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.51 (t, J=7.7 Hz, 1H), 2.73 - 2.26 (m, 11H), 2.07 - 1.87 (m, 12H), 1.66 - 1.48 (m, 4H).

[4398]

실시예 4063의 제조

[4399]

(2S,4S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4063

[4400]

[4401]

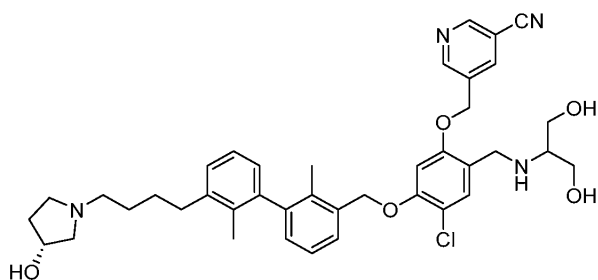
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.9%; 관찰치 질량: 739.06; 체류 시간: 1.67분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.0%;

관찰치 질량: 739.06; 체류 시간: 1.48분.

[4402] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.19 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.77 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.26 (m, 10H), 2.06 - 1.79 (m, 11H), 1.66 - 1.44 (m, 6H).

[4403] 실시예 4064의 제조

[4404] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(4-(3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



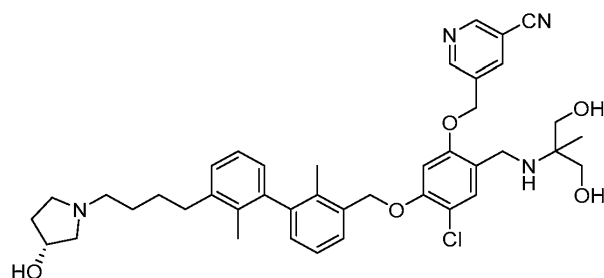
실시예 4064

[4405]

[4406] 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}\text{C}$; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 699.07; 체류 시간: 1.64분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}\text{C}$; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 699.08; 체류 시간: 1.56분.

[4407] 실시예 4065의 제조

[4408] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(4-(3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4065

[4409]

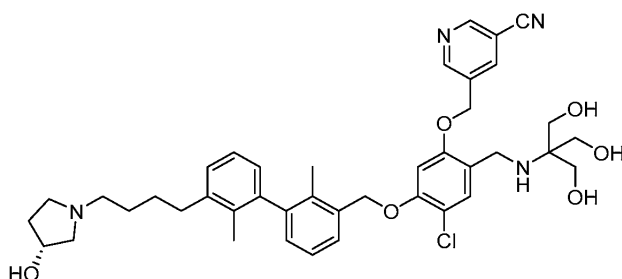
[4410] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 120분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함;

온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 713.1; 체류 시간: 1.67분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.7%; 관찰치 질량: 713.1; 체류 시간: 1.56분.

[4411] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 3.65 (s, 2H), 2.76 - 2.26 (m, 10H), 2.06 - 1.84 (m, 13H), 1.65 - 1.43 (m, 5H), 0.93 (s, 3H).

[4412] 실시예 4066의 제조

[4413] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(4-(3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4066

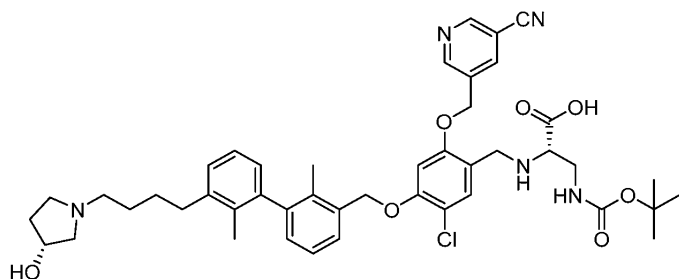
[4414]

[4415] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 729.12; 체류 시간: 1.47분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1m L/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 729.12; 체류 시간: 1.55분.

[4416] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.74 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.75 - 2.33 (m, 12H), 2.06 - 1.88 (m, 12H), 1.65 - 1.49 (m, 5H).

[4417] 실시예 4067의 제조

[4418] (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피롤리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산



실시예 4067

[4419]

[4420]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 812.12; 체류 시간: 1.72분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 812.1; 체류 시간: 1.72분.

[4421]

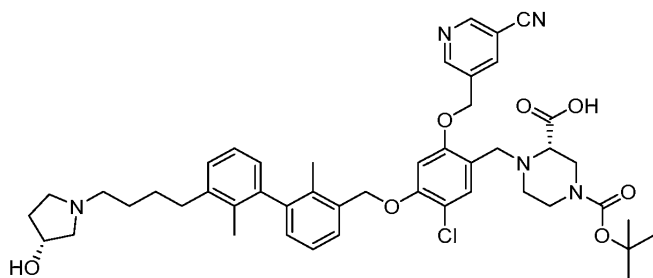
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.21 (br. s., 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.18 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.72 - 2.41 (m, 11H), 2.06 - 1.88 (m, 9H), 1.65 - 1.51 (m, 5H), 1.36 (s, 9H).

[4422]

실시예 4068의 제조

[4423]

(S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카르복실산



실시예 4068

[4424]

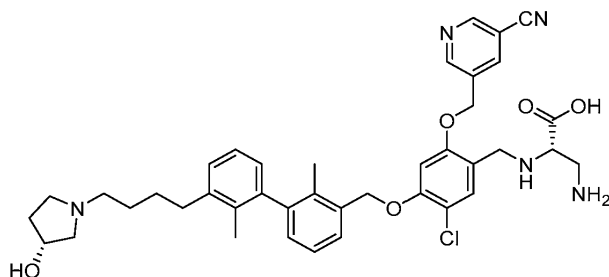
[4425]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 23분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 93.5%; 관찰치 질량: 838.2; 체류 시간: 1.64분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서

100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.1%; 관찰치 질량: 838.19; 체류 시간: 1.7분.

[4426] 실시예 4069의 제조

[4427] (S)-3-아미노-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산



실시예 4069

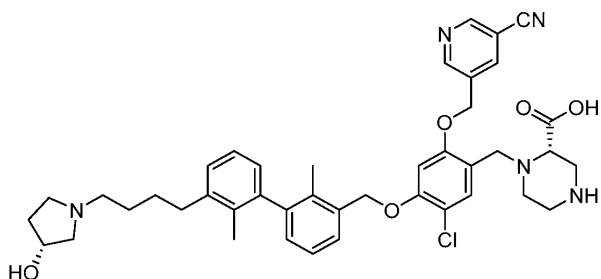
[4428]

[4429] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 712.15; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 712.15; 체류 시간: 1.24분.

[4430] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 3.79 - 3.61 (m, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.73 - 2.27 (m, 8H), 2.06 - 1.87 (m, 13H), 1.64 - 1.46 (m, 5H)

[4431] 실시예 4070의 제조

[4432] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)부틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페라진-2-카르복실산



실시예 4070

[4433]

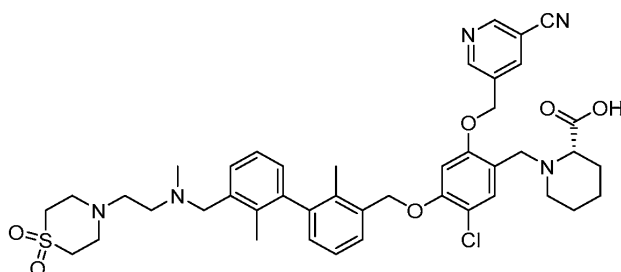
[4434] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였

다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.7%; 관찰치 질량: 738.21; 체류 시간: 1.32분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 738.14; 체류 시간: 1.45분.

[4435] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 - 8.92 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.67 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.07 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.28 (m, 11H), 2.05 - 1.88 (m, 12H), 1.67 - 1.47 (m, 5H).

[4436] 실시예 4079의 제조

[4437] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



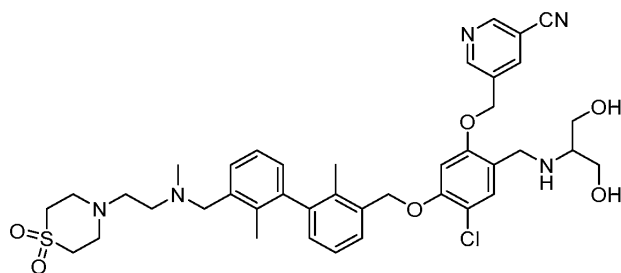
실시예 4079

[4438]

[4439] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.1%; 관찰치 질량: 800.07; 체류 시간: 1.6분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 800.09; 체류 시간: 1.43분.

[4440] 실시예 4080의 제조

[4441] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4080

[4442]

[4443]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4444]

LC/MS (주입 1 조건) R_t = 1.55분, ESI m/z 762.1 (M + H).

[4445]

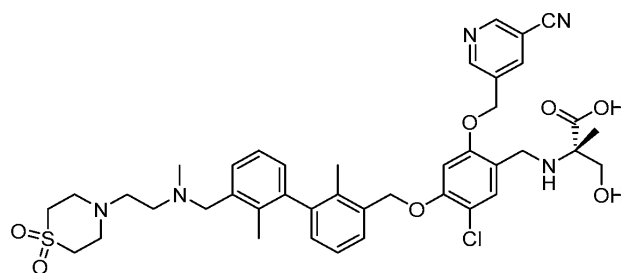
LC/MS (주입 2 조건) R_t = 1.34분, ESI m/z 762.1 (M + H).

[4446]

실시예 4081의 제조

[4447]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



실시예 4081

[4448]

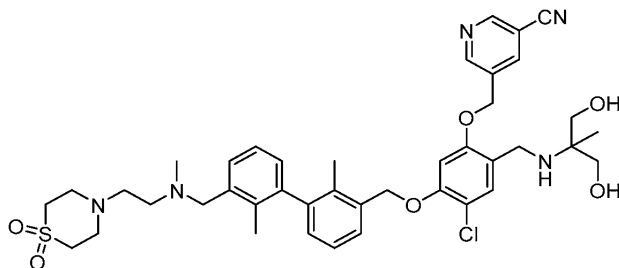
[4449]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 790.05; 체류 시간: 1.56분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B,

이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 790.01; 체류 시간: 1.37분.

[4450] 실시예 4082의 제조

[4451] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



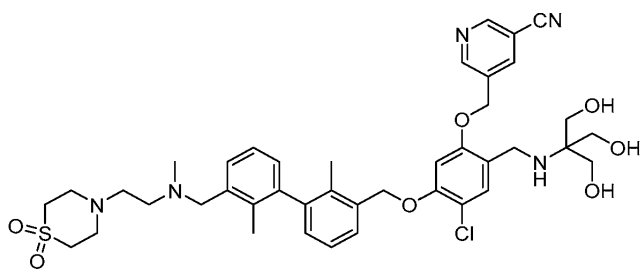
실시예 4082

[4452]

[4453] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 776.14; 체류 시간: 1.35분.

[4454] 실시예 4083의 제조

[4455] 5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4083

[4456]

[4457] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐

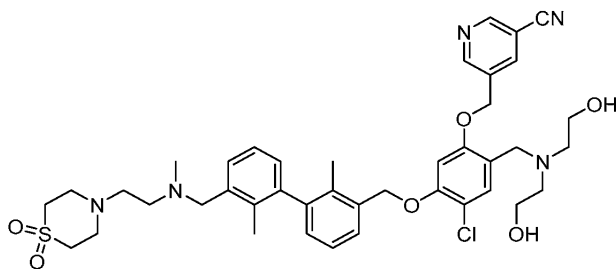
0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분.

[4458] LC/MS (주입 1 조건) Rt = 1.56분, ESI m/z 792.1 (M + H).

[4459] LC/MS (주입 2 조건) Rt = 1.31분, ESI m/z 792.1 (M + H).

[4460] 실시예 4084의 제조

[4461] 5-((2-((비스(2-히드록시에틸)아미노)메틸)-4-클로로-5-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4084

[4462]

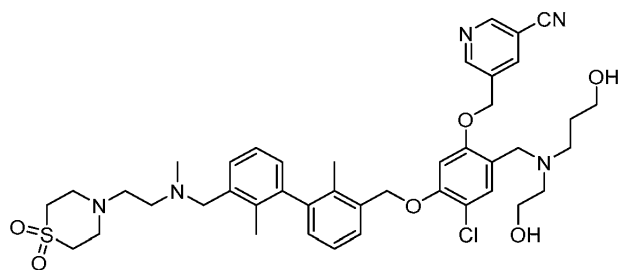
[4463] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4464] LC/MS (주입 1 조건) Rt = 1.64분, ESI m/z 776.2 (M + H).

[4465] LC/MS (주입 2 조건) Rt = 1.33분, ESI m/z 776.2 (M + H).

[4466] 실시예 4085의 제조

[4467] 5-((4-클로로-5-((3'-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((2-히드록시에틸)(3-히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4085

[4468]

[4469]

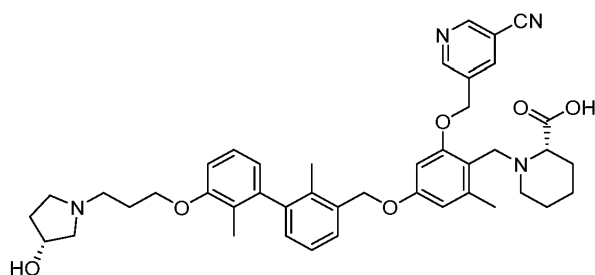
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 37-53% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.7%; 관찰치 질량: 790.13; 체류 시간: 1.56분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.4%; 관찰치 질량: 790.13; 체류 시간: 1.4분.

[4470]

실시예 4086의 제조

[4471]

(S)-1-(2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-6-메틸벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4086

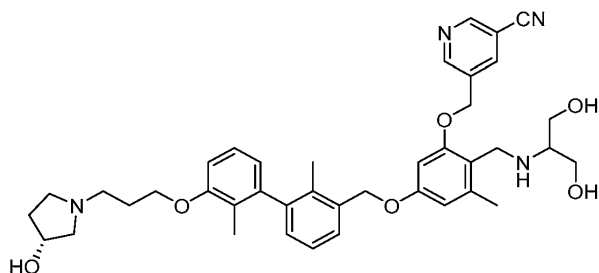
[4472]

[4473]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 719.19; 체류 시간: 1.36분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.0%; 관찰치 질량: 719.16; 체류 시간: 1.55분.

[4474] 실시예 4087의 제조

[4475] (R)-5-((2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



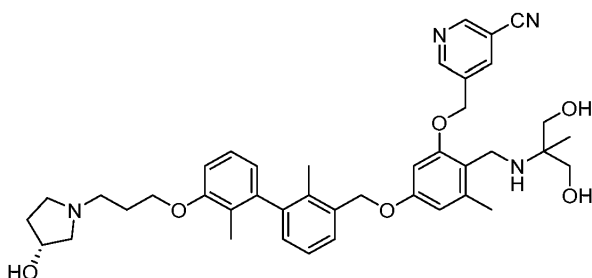
실시예 4087

[4476]

[4477] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.5%; 관찰치 질량: 681.2, 341.21; 체류 시간: 1.26, 1.33분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.5%; 관찰치 질량: 681.23; 체류 시간: 1.48분.

[4478] 실시예 4088의 제조

[4479] (R)-5-((2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



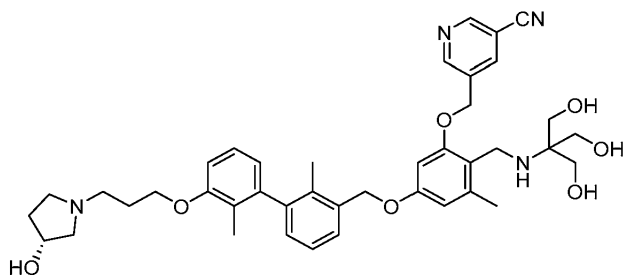
실시예 4088

[4480]

[4481] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 695.17; 체류 시간: 1.52분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.5%; 관찰치 질량: 695.19; 체류 시간: 1.27분.

[4482] 실시예 4089의 제조

[4483] (R)-5-((2-(((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



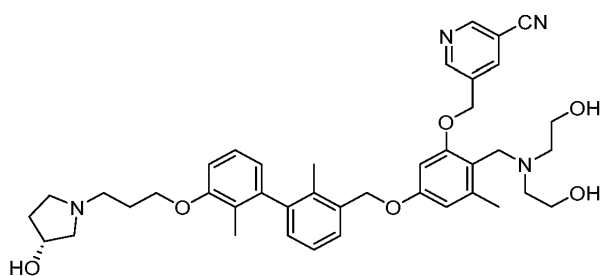
실시예 4089

[4484]

[4485] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 711.14; 체류 시간: 1.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 711.13; 체류 시간: 1.37분.

[4486] 실시예 4090의 제조

[4487] (R)-5-((2-((비스(2-히드록시에틸)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



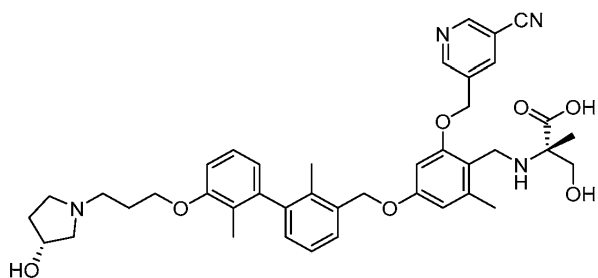
실시예 4090

[4488]

[4489] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 695.17; 체류 시간: 1.42분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 695.11; 체류 시간: 1.32분.

[4490] 실시예 4091의 제조

[4491] (S)-2-((2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-6-메틸벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



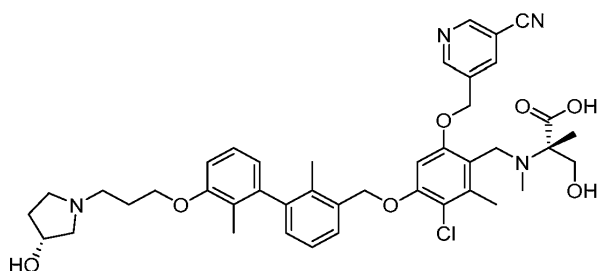
실시예 4091

[4492]

[4493] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 709.15; 체류 시간: 1.34분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 709.13; 체류 시간: 1.37분.

[4494] 실시예 4100의 제조

[4495] (S)-2-((3-클로로-6-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)(메틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



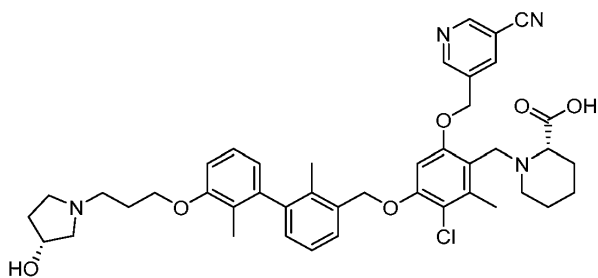
실시예 4100

[4496]

[4497] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 18-58% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 757.12; 체류 시간: 1.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 757.1; 체류 시간: 1.43분.

[4498] 실시예 4101의 제조

[4499] (S)-1-(3-클로로-6-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4101

[4500]

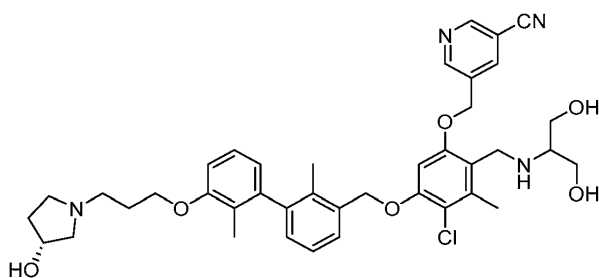
[4501] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 22-62% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm.

[4502] LC/MS (주입 1 조건) R_t = 1.42분, ESI m/z 753.1 (M + H).

[4503] LC/MS (주입 2 조건) R_t = 1.45분, ESI m/z 753.2 (M + H).

[4504] 실시예 4102의 제조

[4505] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4102

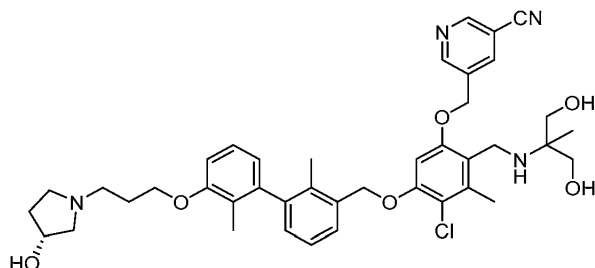
[4506]

[4507] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV,

220 nm.

[4508] 실시예 4103의 제조

[4509] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4103

[4510]

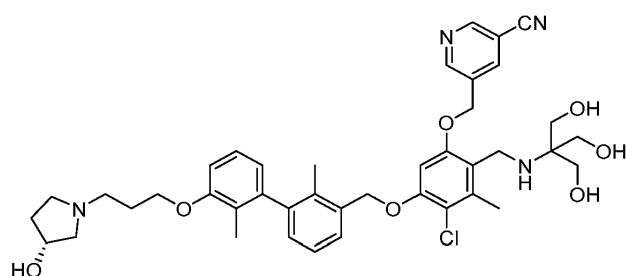
[4511] 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 729.1

[4512] LC/MS (주입 1 조건) Rt = 1.51분, ESI m/z 729.1 (M + H).

[4513] LC/MS (주입 2 조건) Rt = 1.38분, ESI m/z 729.1 (M + H).

[4514] 실시예 4104의 제조

[4515] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4104

[4516]

[4517] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV,

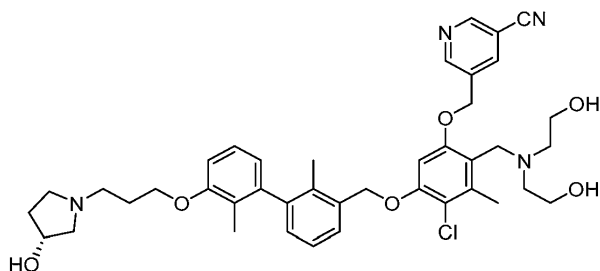
220 nm.

[4518] LC/MS (주입 1 조건) Rt = 1.51분, ESI m/z 745.1 (M + H).

[4519] LC/MS (주입 2 조건) Rt = 1.35분, ESI m/z 745.1 (M + H).

[4520] 실시예 4105의 제조

[4521] (R)-5-((2-((비스(2-히드록시에틸)아미노)메틸)-4-클로로-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



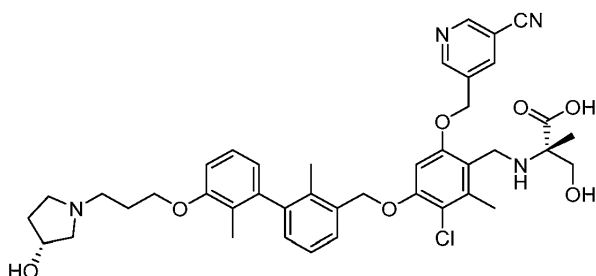
실시예 4105

[4522]

[4523] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.3%; 관찰치 질량: 729.11; 체류 시간: 1.59분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 729.13; 체류 시간: 1.38분.

[4524] 실시예 4106의 제조

[4525] (S)-2-((3-클로로-6-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



실시예 4106

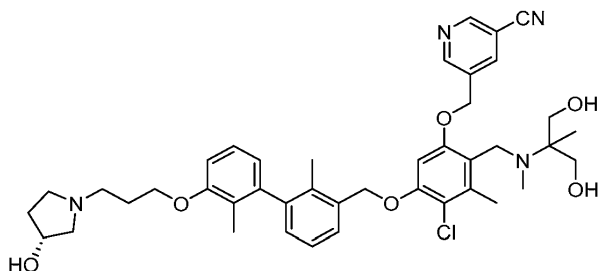
[4526]

[4527] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

주입 1 결과: 순도: 95.4%; 관찰치 질량: 743.07; 체류 시간: 1.46분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.1%; 관찰치 질량: 743.13; 체류 시간: 1.39분.

[4528] 실시예 4107의 제조

[4529] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



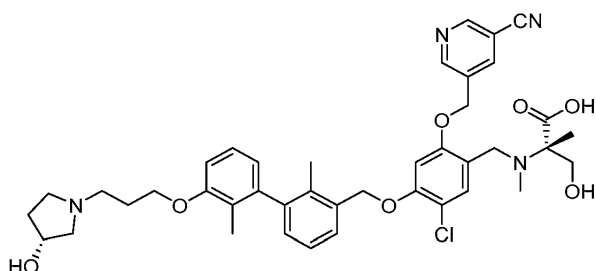
실시예 4107

[4530]

[4531] 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 93.7%; 관찰치 질량: 743.12; 체류 시간: 1.53분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 92.2%; 관찰치 질량: 743.12; 체류 시간: 1.42분.

[4532] 실시예 4108의 제조

[4533] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



실시예 4108

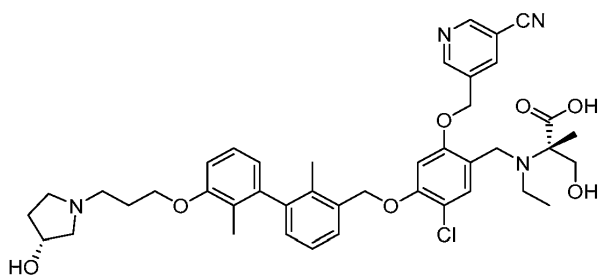
[4534]

[4535] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV

(220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.5%; 관찰치 질량: 743.14; 체류 시간: 1.47분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.9%; 관찰치 질량: 743.1; 체류 시간: 1.38분.

[4536] 실시예 4109의 제조

[4537] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(에틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



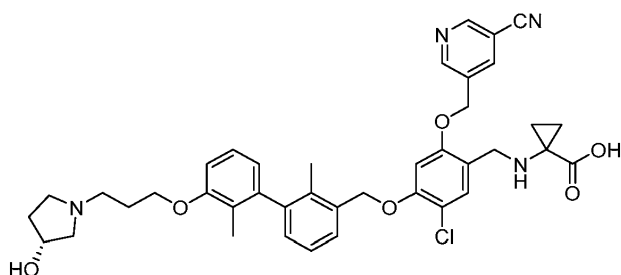
실시예 4109

[4538]

[4539] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.2%; 관찰치 질량: 757.12, 757.12; 체류 시간: 1.4, 1.43분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.6%; 관찰치 질량: 757.14; 체류 시간: 1.5분.

[4540] 실시예 4110의 제조

[4541] (R)-1-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)시클로프로판-1-카르복실산



실시예 4110

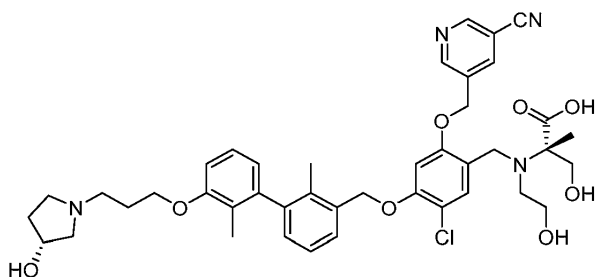
[4542]

[4543] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함;

온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 711.09; 체류 시간: 1.37분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 711.09, 711.09, 711.09; 체류 시간: 1.41분.

[4544] 실시예 4111의 제조

[4545] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(2-히드록시에틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



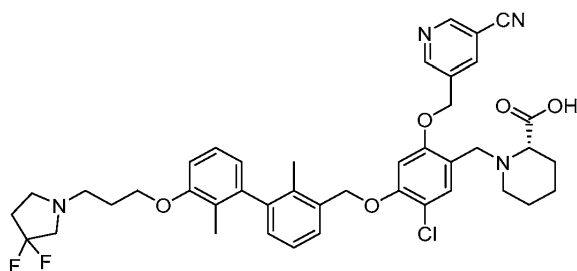
실시예 4111

[4546]

[4547] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 773.11; 체류 시간: 1.38분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 773.13; 체류 시간: 1.34분.

[4548] 실시예 4112의 제조

[4549] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



실시예 4112

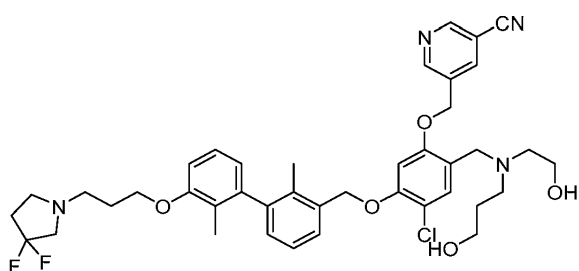
[4550]

[4551] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm

입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 90.5%; 관찰치 질량: 759.09; 체류 시간: 2.16분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 92.0%; 관찰치 질량: 759.09; 체류 시간: 1.54분.

[4552] 실시예 4113의 제조

[4553] 5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((2-히드록시에틸)(3-히드록시프로필)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4113

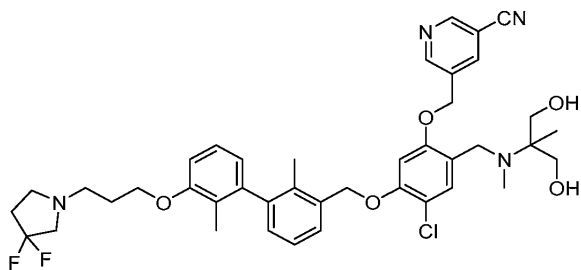
[4554]

[4555] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[4556] 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.9%; 관찰치 질량: 749.05; 체류 시간: 2.33분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 749.06; 체류 시간: 1.46분.

[4557] 실시예 4114의 제조

[4558] 5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4114

[4559]

[4560]

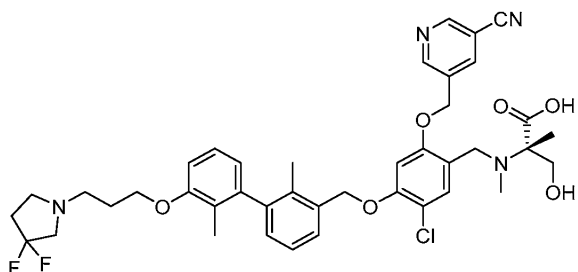
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 19분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 91.0%; 관찰치 질량: 749.06; 체류 시간: 2.31분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.9%; 관찰치 질량: 749.06; 체류 시간: 1.49분.

[4561]

실시예 4115의 제조

[4562]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



실시예 4115

[4563]

[4564]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 19분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 90.3%; 관찰치 질량: 763.04; 체류 시간: 2.14분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 91.3%; 관찰치 질량: 763.04; 체류 시간: 1.49분.

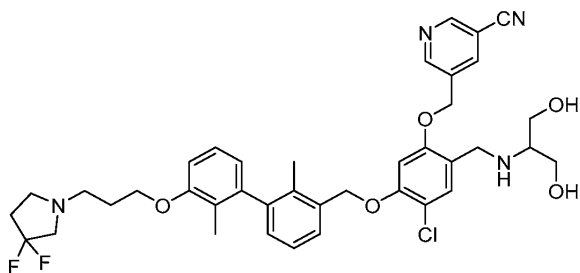
[4565]

실시예 4116의 제조

[4566]

5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-

(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4116

[4567]

[4568]

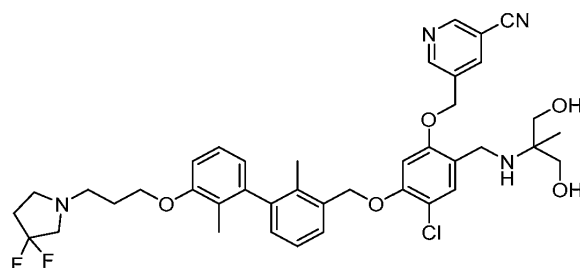
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.8%; 관찰치 질량: 721.07; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.4%; 관찰치 질량: 721.09; 체류 시간: 2.19분.

[4569]

실시예 4117의 제조

[4570]

5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3,3-디플루오로피콜리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4117

[4571]

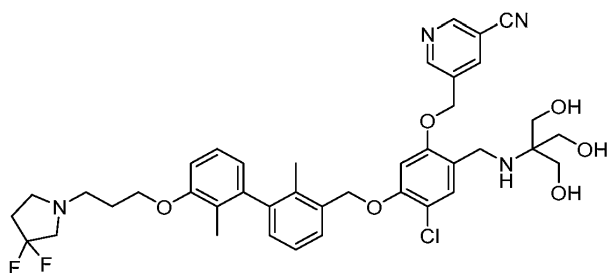
[4572]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.5%; 관찰치 질량: 735.07; 체류 시간: 1.47분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 91.0%; 관찰치 질량: 735.06; 체류 시간: 2.2분.

[4573]

실시예 4118의 제조

[4574] 5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



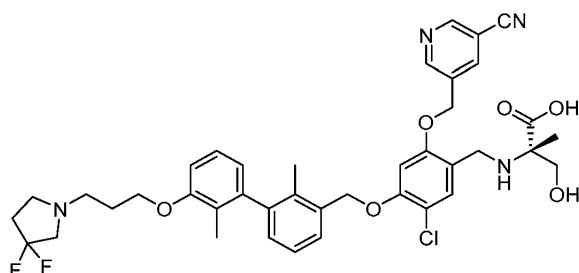
실시예 4118

[4575]

[4576] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.8 mg이었 고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 751.04; 체류 시간: 1.44분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 93.6%; 관찰치 질량: 751.1; 체류 시간: 2.19분.

[4577] 실시예 4119의 제조

[4578] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



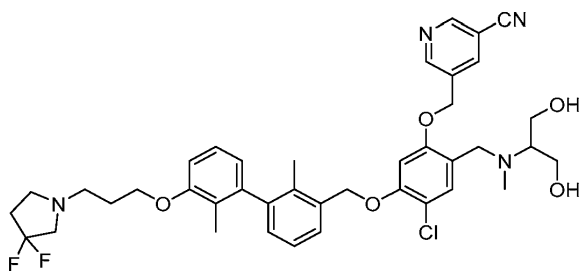
실시예 4119

[4579]

[4580] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.3%; 관찰치 질량: 749; 체류 시간: 1.48분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.6%; 관찰치 질량: 749.04; 체류 시간: 2.07분.

[4581] 실시예 4120의 제조

[4582] 5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



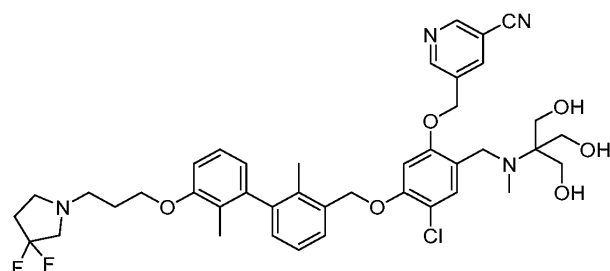
실시예 4120

[4583]

[4584] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 19분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 24분에 걸쳐 47-87% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 86.1%; 관찰치 질량: 735.08; 체류 시간: 1.47분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 735.04; 체류 시간: 2.31분.

[4585] 실시예 4121의 제조

[4586] 5-((4-클로로-5-((3'-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-(((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4121

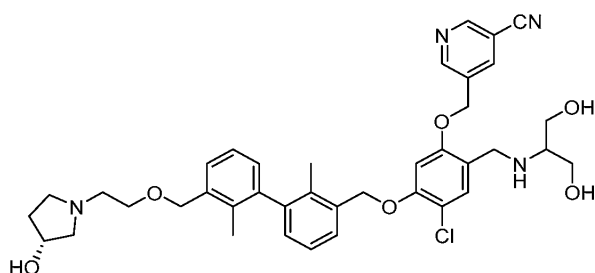
[4587]

[4588] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 19분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 23분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼:

워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.7%; 관찰치 질량: 765.04; 체류 시간: 1.46분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.1%; 관찰치 질량: 765.06; 체류 시간: 2.25분.

[4589] 실시예 4122의 제조

[4590] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



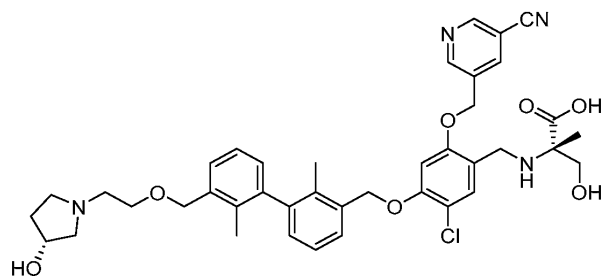
실시예 4122

[4591]

[4592] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.0%; 관찰치 질량: 701.12; 체류 시간: 1.36분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.6%; 관찰치 질량: 701.13; 체류 시간: 1.3분.

[4593] 실시예 4123의 제조

[4594] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-히드록시-2-메틸프로판산



실시예 4123

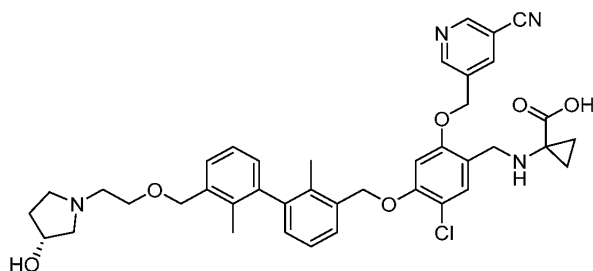
[4595]

[4596] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성

물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.0%; 관찰치 질량: 729.08; 체류 시간: 1.36분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.1%; 관찰치 질량: 729.09; 체류 시간: 1.33분.

[4597] 실시예 4124의 제조

[4598] (R)-1-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)시클로프로판-1-카르복실산



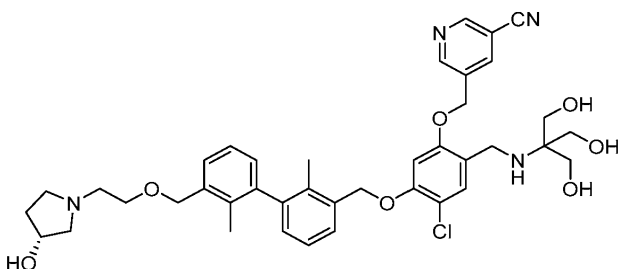
실시예 4124

[4599]

[4600] 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.4%; 관찰치 질량: 711.07; 체류 시간: 1.36분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 92.7%; 관찰치 질량: 711.07; 체류 시간: 1.37분.

[4601] 실시예 4125의 제조

[4602] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노이트릴



실시예 4125

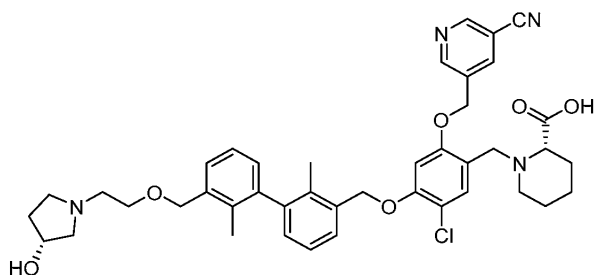
[4603]

[4604] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 18-58% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성

물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.7%; 관찰치 질량: 731.14; 체류 시간: 1.42분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.8%; 관찰치 질량: 731.13; 체류 시간: 1.44분.

[4605] 실시예 4126의 제조

[4606] (S)-1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



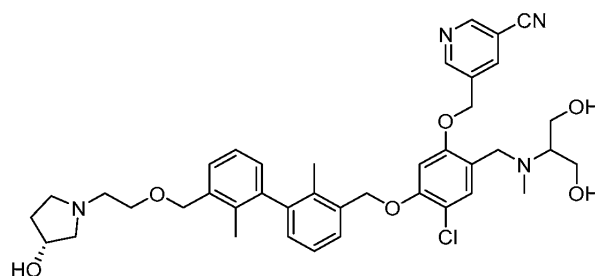
실시예 4126

[4607]

[4608] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 90.8%; 관찰치 질량: 739.09; 체류 시간: 1.4분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 89.0%; 관찰치 질량: 739.09; 체류 시간: 1.38분.

[4609] 실시예 4127의 제조

[4610] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4127

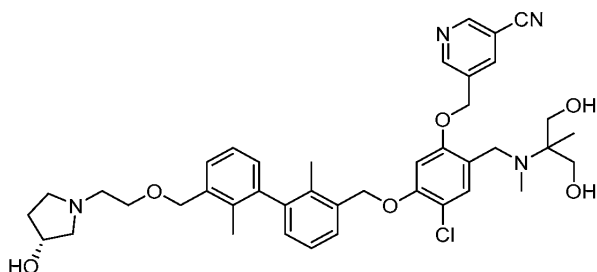
[4611]

[4612] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성

물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 88.5%; 관찰치 질량: 715.08; 체류 시간: 1.46분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.2%; 관찰치 질량: 715.14; 체류 시간: 1.3분. 주입 3 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3.5분에 걸쳐 0%B에서 100% B, 이어서 100%B에서 0.5분 유지; 유량: 0.5 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 3 결과: 순도: 91.7%; 관찰치 질량: 715.11; 체류 시간: 2.98분.

[4613] 실시예 4128의 제조

[4614] (R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)(메틸)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



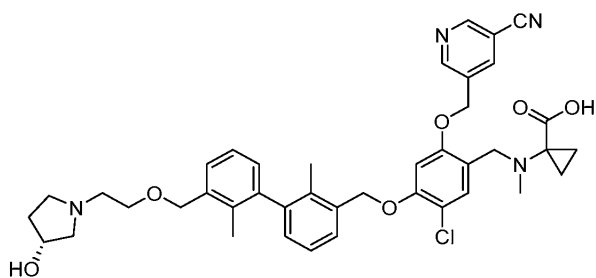
실시예 4128

[4615]

[4616] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.7%; 관찰치 질량: 729.09, 729.09, 729.09; 체류 시간: 1.34, 1.4, 1.43분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.0%; 관찰치 질량: 729.13; 체류 시간: 1.33분.

[4617] 실시예 4129의 제조

[4618] (R)-1-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)시클로프로판-1-카르복실산



실시예 4129

[4619]

[4620]

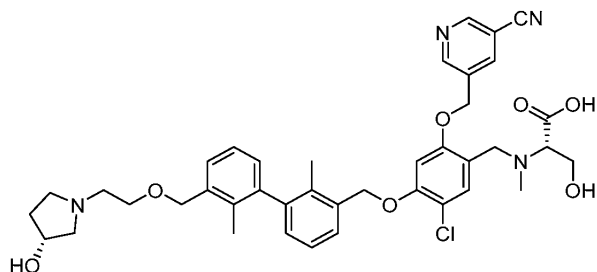
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 90.4%; 관찰치 질량: 725.09; 체류 시간: 1.54분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 90.8%; 관찰치 질량: 725.12; 체류 시간: 1.37분.

[4621]

실시예 4130의 제조

[4622]

N-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-((2-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-N-메틸-L-세린



실시예 4130

[4623]

[4624]

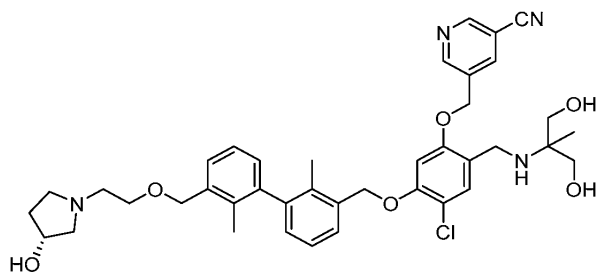
이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 729.08, 729.08; 체류 시간: 1.36, 1.39분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 729.09; 체류 시간: 1.31분.

[4625]

실시예 4131의 제조

[4626]

(R)-5-((4-클로로-2-(((1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)메틸)-5-((3'-((2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



실시예 4131

[4627]

[4628]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2회의 LCMS를 사용하여 순도를 결정하였다. 주입1: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0x50mm, 1.7 μ m; 이동상 A: 5:95 ACN:H₂O, 10mM NH₄OAc 포함; 이동상 B: 95:5 ACN:H₂O, 10mM NH₄OAc 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1mL/분. 주입2: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7- μ m; 이동상 A: 5:95 MeOH:H₂O, 10 mM NH₄OAc 포함; 이동상 B: 95:5 MeOH:H₂O, 10 mM NH₄OAc 포함; 온도: 50°C; 구배: 3.5분에 걸쳐 0-100%B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.5 mL/분.

[4629]

LCMS (주입 1 조건) Rt = 1.46분, ESI m/z 715.1 (M + H).

[4630]

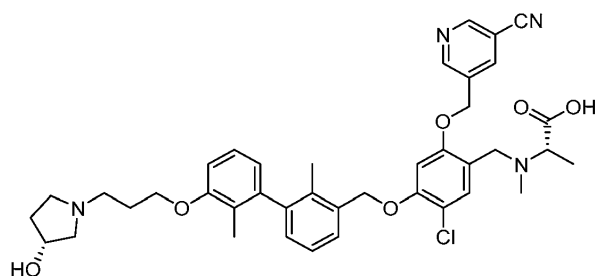
LCMS (주입 2 조건) Rt = 1.39분, ESI m/z 715.1 (M + H).

[4631]

실시예 4132의 제조

[4632]

N-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-N-메틸-L-알라닌



실시예 4132

[4633]

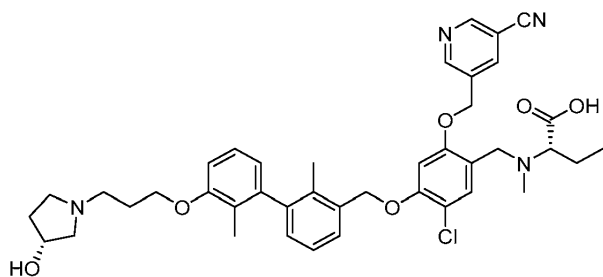
[4634]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 12-52% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 713.1; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 713.07; 체류 시간: 1.43분.

[4635]

실시예 4133의 제조

- [4636] (S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)부탄산



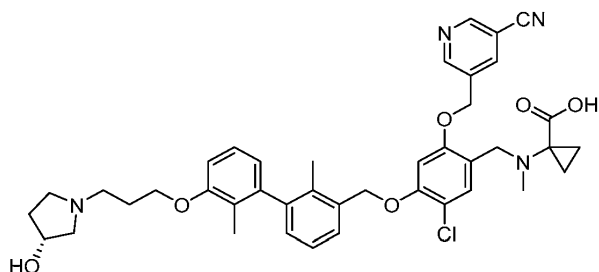
실시예 4133

[4637]

- [4638] 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 28분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.8%; 관찰치 질량: 727.1; 체류 시간: 1.53분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 727.11; 체류 시간: 1.44분.

- [4639] 실시예 4134의 제조

- [4640] (R)-1-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)(메틸)아미노)시클로프로판-1-카르복실산



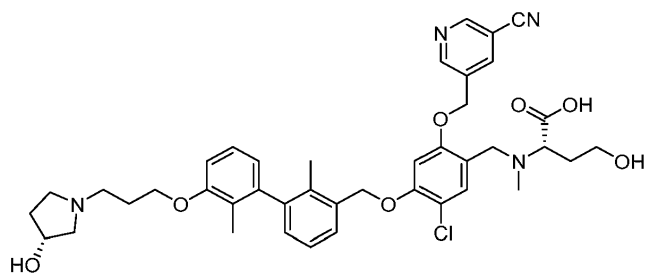
실시예 4134

[4641]

- [4642] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 18-58% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 93.0%; 관찰치 질량: 725.11; 체류 시간: 1.61분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 89.8%; 관찰치 질량: 725.08; 체류 시간: 1.47분.

- [4643] 실시예 4135의 제조

[4644] N-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-N-메틸-L-호모세린



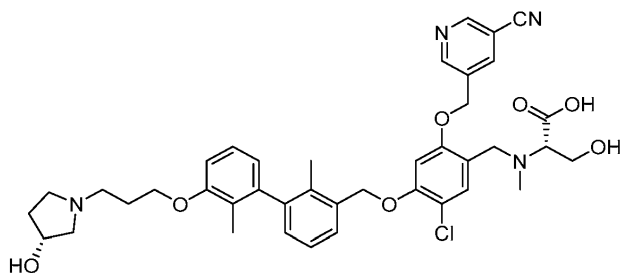
실시예 4135

[4645]

[4646] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.2%; 관찰치 질량: 743.11; 체류 시간: 1.4분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 743.09; 체류 시간: 1.42분.

[4647] 실시예 4136의 제조

[4648] N-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-N-메틸-L-세린



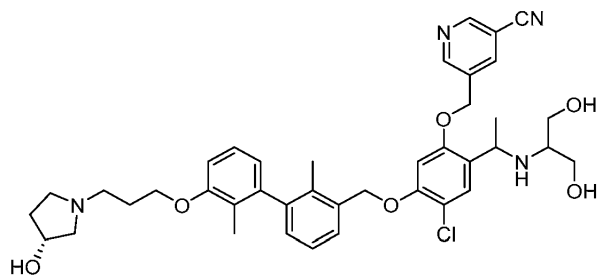
실시예 4136

[4649]

[4650] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 12-52% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 729.05; 체류 시간: 1.44분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 729.04; 체류 시간: 1.41분.

[4651] 실시예 4137의 제조

[4652] 5-((4-클로로-2-(1-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)에틸)-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



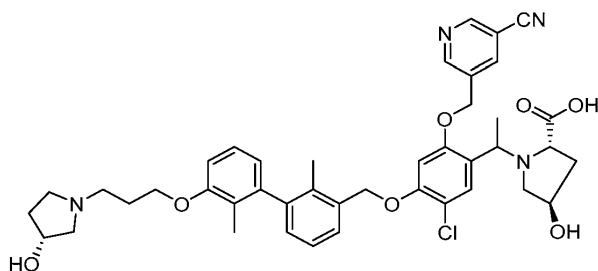
실시예 4137

[4653]

[4654] MeOH (4 mL) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (THF 중 1M) (0.160 mL, 0.160 mmol) 중 (R)-5-((2-아세틸-4-클로로-5-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (25.6 mg, 0.04 mmol), 2-아미노프로판-1,3-디올 (14.58 mg, 0.160 mmol), 아세트산 (0.016 mL, 0.280 mmol)의 혼합물을 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.5 mg이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 715.09; 체류 시간: 1.6분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 715.07; 체류 시간: 1.42분.

[4655] 실시예 4138의 제조

[4656] (2S,4R)-1-(1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페닐)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



실시예 4138

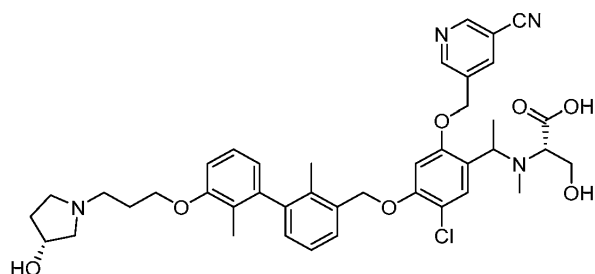
[4657]

[4658] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 23분에 걸쳐 12-52% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 755.11; 체류 시간: 1.47분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지

C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.8%; 관찰치 질량: 755.08; 체류 시간: 1.43분.

[4659] 실시예 4139의 제조

[4660] N-(1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페닐)에틸)-N-메틸-L-세린

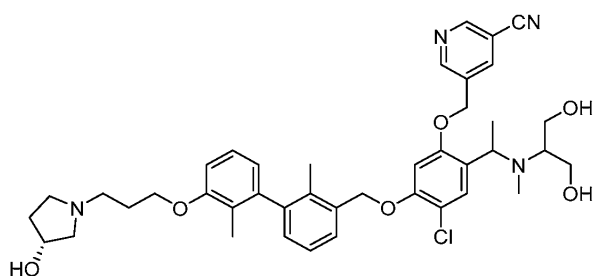


[4661] 실시예 4139

[4662] MeOH (4 mL) 중 (R)-5-((2-아세틸-4-클로로-5-((3'-(3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴 (25.6 mg, 0.04 mmol), (S)-2-아미노-3-히드록시프로판산 (16.81 mg, 0.160 mmol), 아세트산 (0.016 mL, 0.280 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (THF 중 1M) (0.160 mL, 0.160 mmol)의 혼합물을 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물에 물 중 포름알데히드 용액 0.02 mL를 첨가한 다음, 16시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 743.09; 체류 시간: 1.51분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 743.09; 체류 시간: 1.46분.

[4663] 실시예 4140의 제조

[4664] 5-((4-클로로-2-(1-((1,3-디히드록시프로판-2-일)(메틸)아미노)에틸)-5-((3'-(3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페녹시)메틸)니코티노니트릴



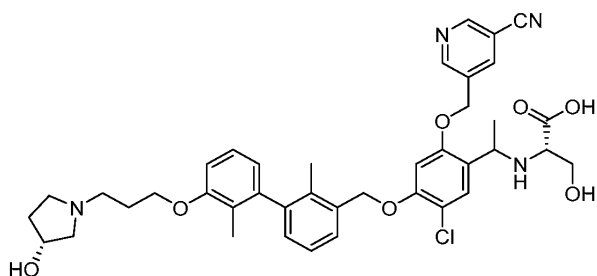
[4665] 실시예 4140

[4666] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM

아세트산암모늄 포함; 구배: 23분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 14-54% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 729.13; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 729.13; 체류 시간: 1.66분.

[4667] 실시예 4141의 제조

[4668] (1-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)페닐)에틸)-L-세린



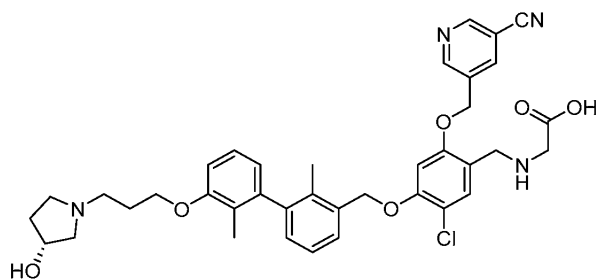
실시예 4141

[4669]

[4670] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 12-52% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.5%; 관찰치 질량: 729.08; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 729.08, 729.08; 체류 시간: 1.42분.

[4671] 실시예 4147의 제조

[4672] (R)-(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)글리신



실시예 4147

[4673]

[4674]

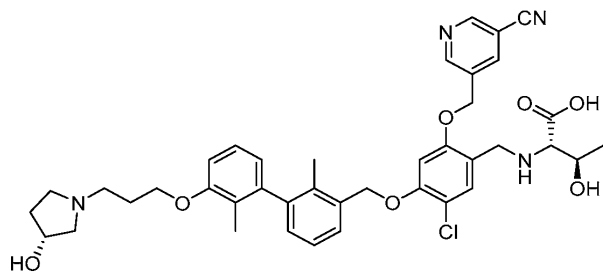
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 13-53% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.3%; 관찰치 질량: 685.07; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.1%; 관찰치 질량: 685.08; 체류 시간: 1.43분.

[4675]

실시예 4148의 제조

[4676]

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-트레오닌



실시예 4148

[4677]

[4678]

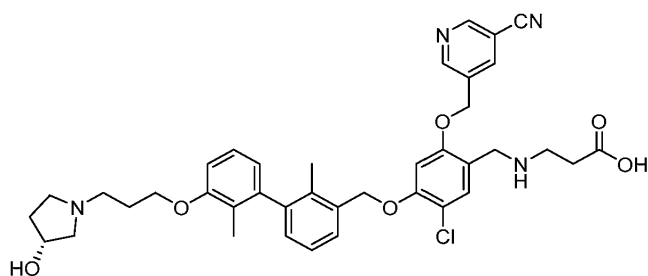
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 13-53% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.0%; 관찰치 질량: 729.06; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.7%; 관찰치 질량: 729.08; 체류 시간: 1.43분.

[4679]

실시예 4149의 제조

[4680]

(R)-3-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판산



실시예 4149

[4681]

[4682]

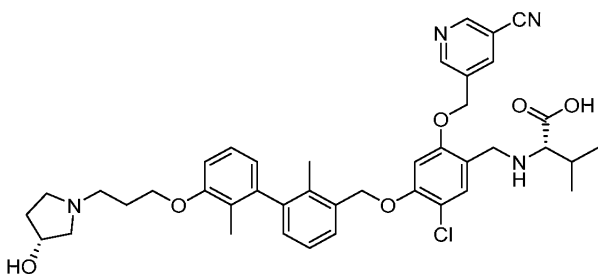
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 14-54% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 699.07; 체류 시간: 1.46분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 699.08; 체류 시간: 1.44분.

[4683]

실시예 4150의 제조

[4684]

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-발린



실시예 4150

[4685]

[4686]

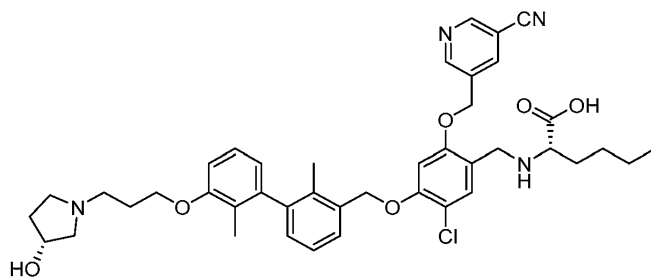
이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 14-54% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.6%; 관찰치 질량: 727.11; 체류 시간: 1.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.0%; 관찰치 질량: 727.1; 체류 시간: 1.5분.

[4687]

실시예 4151의 제조

[4688]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)헥산산



실시예 4151

[4689]

[4690]

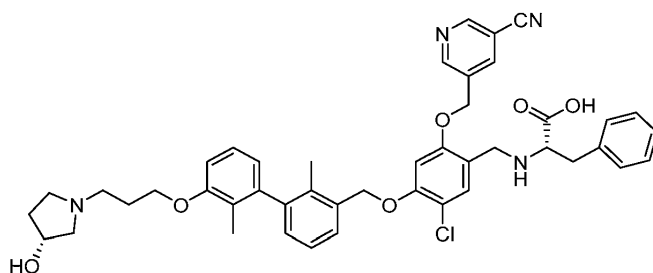
이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 14-54% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 741.15; 체류 시간: 1.56분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 741.12; 체류 시간: 1.58분.

[4691]

실시예 4152의 제조

[4692]

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-페닐알라닌



실시예 4152

[4693]

[4694]

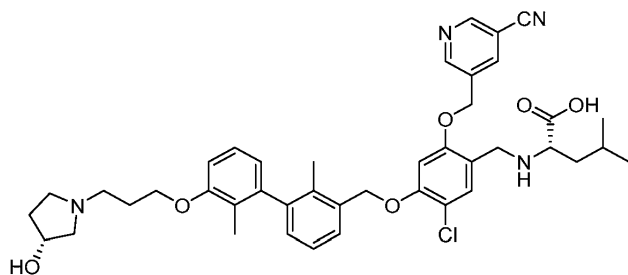
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.1%; 관찰치 질량: 775.06; 체류 시간: 1.58분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 775.06; 체류 시간: 1.6분.

[4695]

실시예 4153의 제조

[4696]

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-류신



실시예 4153

[4697]

[4698]

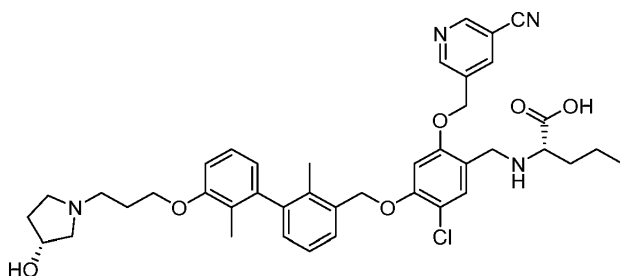
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.0%; 관찰치 질량: 741.11; 체류 시간: 1.55분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.7%; 관찰치 질량: 741.12; 체류 시간: 1.56분.

[4699]

실시예 4154의 제조

[4700]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)펜탄산



실시예 4154

[4701]

[4702]

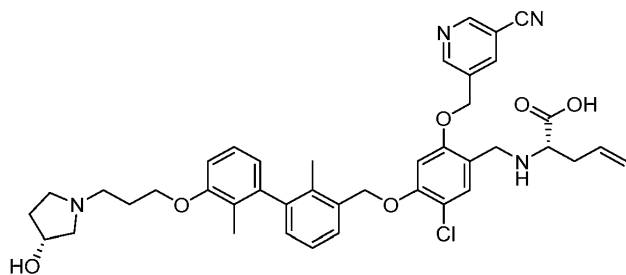
이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 727.16; 체류 시간: 1.52분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 727.11; 체류 시간: 1.52분.

[4703]

실시예 4155의 제조

[4704]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)펜트-4-엔산



실시예 4155

[4705]

[4706]

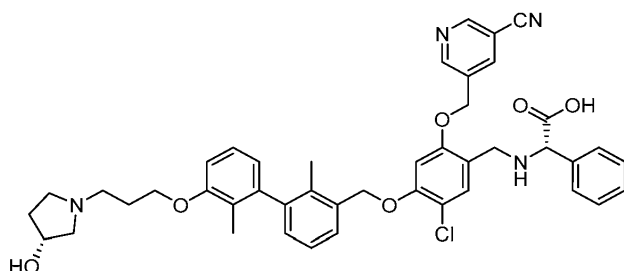
이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 725.09, 725.09; 체류 시간: 1.45, 1.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 725.12; 체류 시간: 1.47분.

[4707]

실시예 4156의 제조

[4708]

(S)-2-((5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-페닐아세트산



실시예 4156

[4709]

[4710]

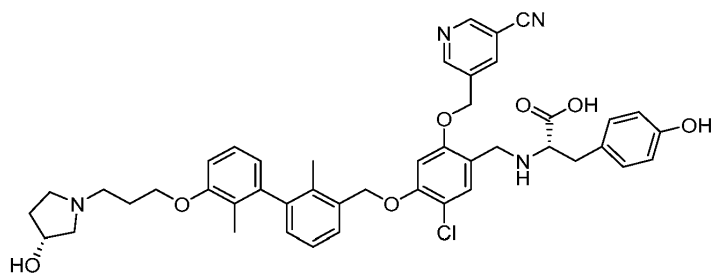
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 761.12; 체류 시간: 1.56분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 761.11; 체류 시간: 1.59분.

[4711]

실시예 4157의 제조

[4712]

(5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)-L-티로신



실시예 4157

[4713]

[4714]

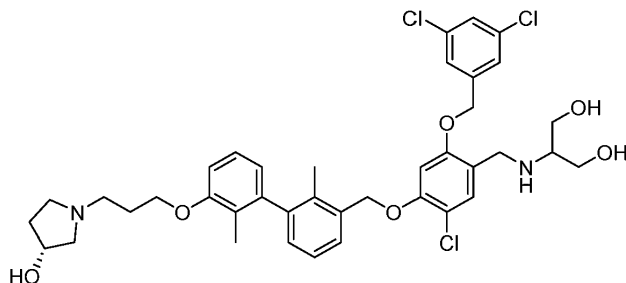
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 12-52% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 92.3%; 관찰치 질량: 791.25; 체류 시간: 1.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 91.2%; 관찰치 질량: 791.14; 체류 시간: 1.48분.

[4715]

실시예 4501

[4716]

(R)-2-((5-클로로-2-((3,5-디클로로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올



[4717]

[4718]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 14.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 742.99; 체류 시간: 1.79분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 742.99; 체류 시간: 1.94분.

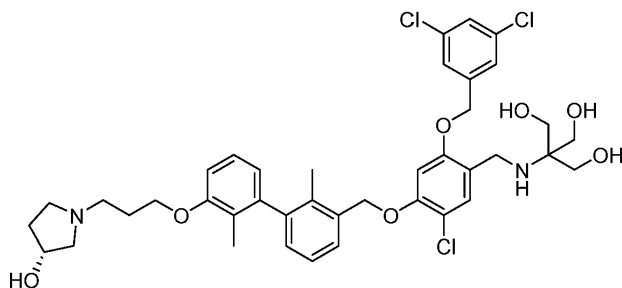
[4719]

실시예 4502

[4720]

(R)-2-((5-클로로-2-((3,5-디클로로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-

[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올



[4721]

[4722]

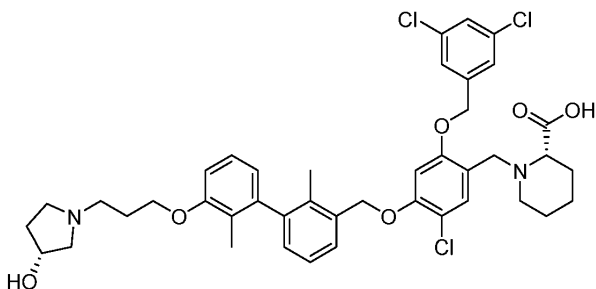
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 773; 체류 시간: 1.93분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 772.98; 체류 시간: 1.75분.

[4723]

실시예 4503

[4724]

(S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디클로로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



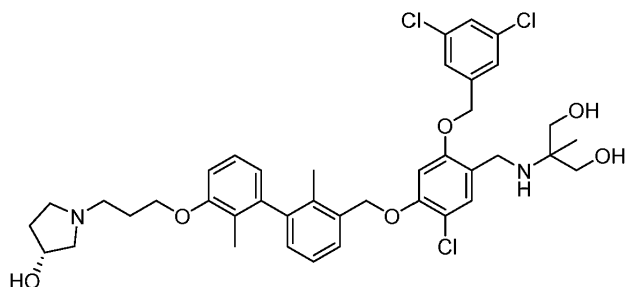
[4725]

[4726]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 780.98; 체류 시간: 1.87분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 780.95; 체류 시간: 1.87분.

[4727] 실시예 4504

[4728] (R)-2-((5-클로로-2-((3,5-디클로로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올

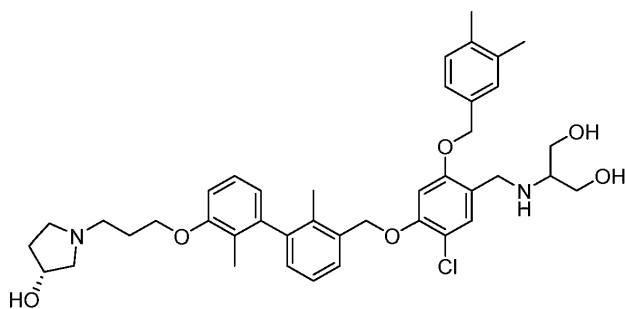


[4729]

[4730] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 756.99; 체류 시간: 1.8분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 756.99; 체류 시간: 1.96분.

[4731] 실시예 4505

[4732] (R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올



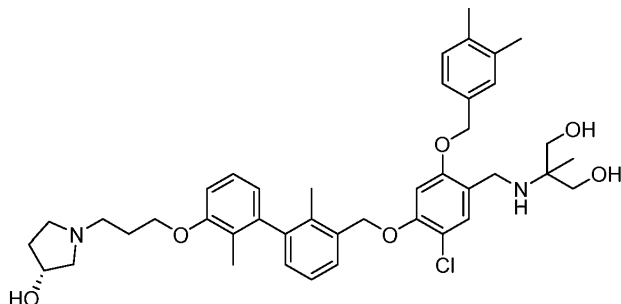
[4733]

[4734] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 703.12; 체류 시간: 1.88분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서

0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 703.13; 체류 시간: 1.73분.

[4735] 실시예 4506

[4736] (R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올

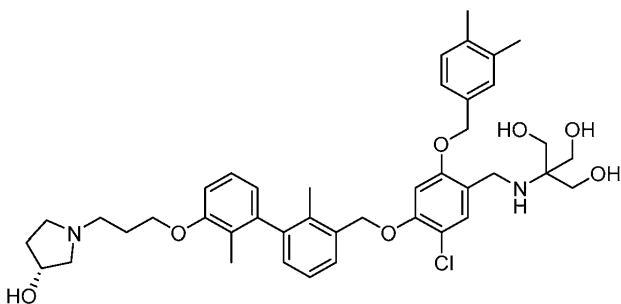


[4737]

[4738] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 28-68% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 717.16; 체류 시간: 1.72분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 717.24; 체류 시간: 1.62분.

[4739] 실시예 4507

[4740] (R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올



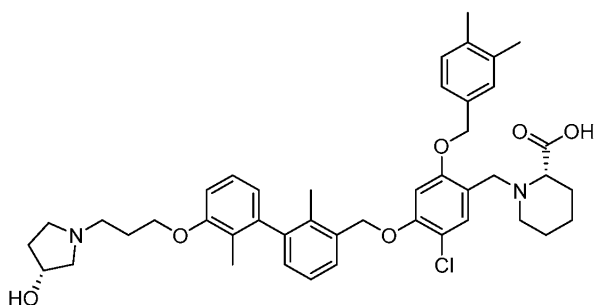
[4741]

[4742] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 22-62% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과:

순도: 100.0%; 관찰치 질량: 733.1; 체류 시간: 1.72분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 733.12; 체류 시간: 1.85분.

[4743] 실시예 4508

[4744] (S)-1-(5-클로로-2-((3,4-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

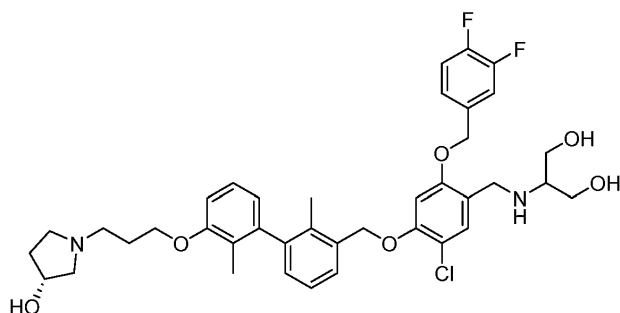


[4745]

[4746] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 28-68% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.9 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 741.12; 체류 시간: 1.68분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.5%; 관찰치 질량: 741.16; 체류 시간: 1.74분.

[4747] 실시예 4509

[4748] (R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올



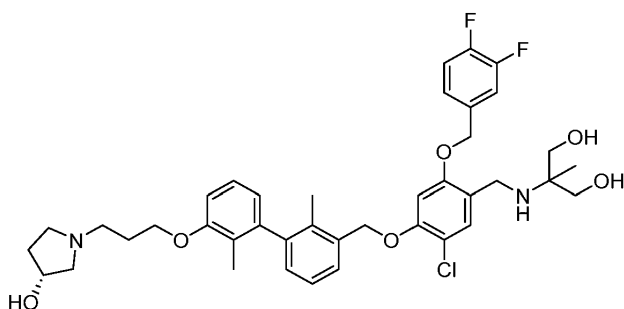
[4749]

[4750] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터

스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 711.12; 체류 시간: 1.53분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 711.08; 체류 시간: 1.62분.

[4751] 실시예 4510

[4752] (R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올

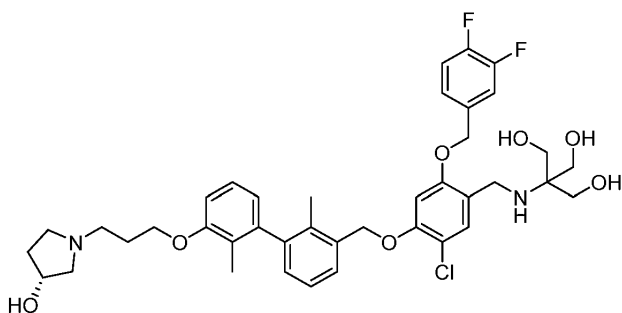


[4753]

[4754] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 725.11; 체류 시간: 1.63분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 725.3; 체류 시간: 1.56분.

[4755] 실시예 4511

[4756] (R)-2-((5-클로로-2-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올



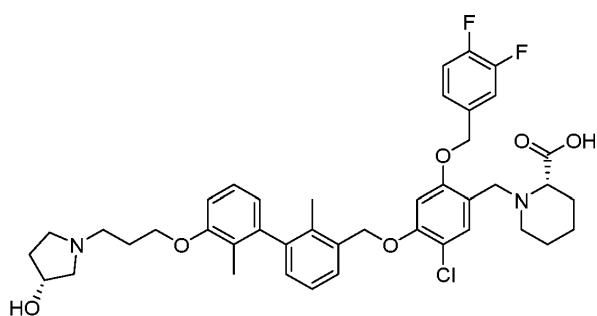
[4757]

[4758] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM

아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 22-62% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 741.07; 체류 시간: 1.76분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.7%; 관찰치 질량: 741.09; 체류 시간: 1.64분.

[4759] 실시예 4512

[4760] (S)-1-(5-클로로-2-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산

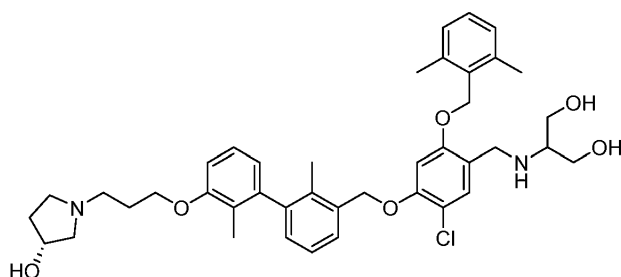


[4761]

[4762] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 92%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.0%; 관찰치 질량: 749.1; 체류 시간: 1.63분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 91.5%; 관찰치 질량: 749.34; 체류 시간: 1.62분.

[4763] 실시예 4513

[4764] (R)-2-((5-클로로-2-((2,6-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)프로판-1,3-디올

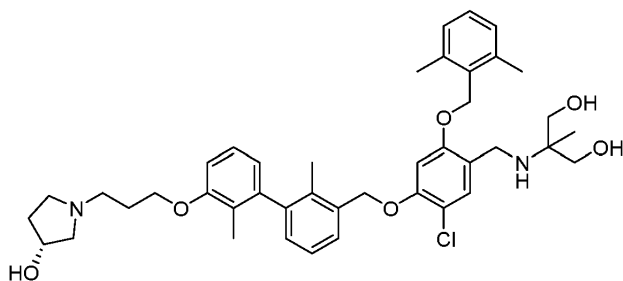


[4765]

[4766] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.7%; 관찰치 질량: 703.14; 체류 시간: 1.86분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 703.1; 체류 시간: 1.73분.

[4767] 실시예 4514

[4768] (R)-2-((5-클로로-2-((2,6-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올

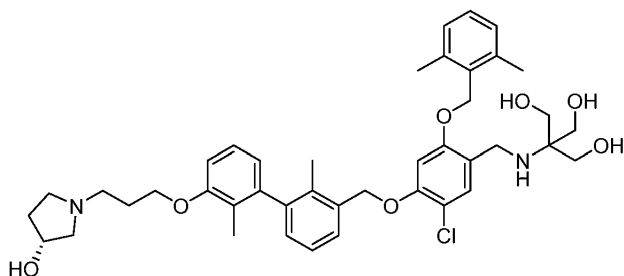


[4769]

[4770] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22.2 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 717.13; 체류 시간: 1.87분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 717.13; 체류 시간: 1.77분.

[4771] 실시예 4515

[4772] (R)-2-((5-클로로-2-((2,6-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올



[4773]

[4774]

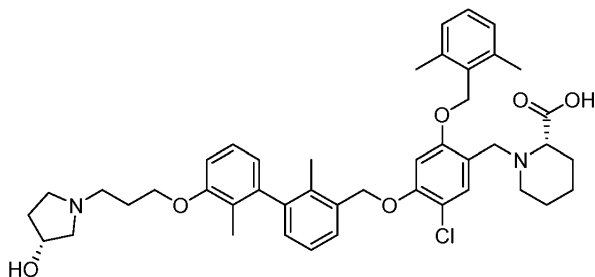
조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19.1 mg이었 고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 733.11; 체류 시간: 1.83분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 733.1; 체류 시간: 1.71분.

[4775]

실시예 4516

[4776]

(S)-1-(5-클로로-2-((2,6-디메틸벤질)옥시)-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[4777]

[4778]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.7 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 741.12; 체류 시간: 1.82분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 741.09; 체류 시간: 1.85분.

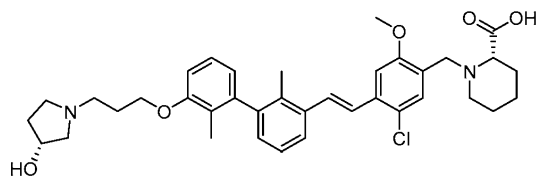
[4779]

실시예 4517

[4780]

(S)-1-(5-클로로-4-((E)-2-(3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시))-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)

비닐)-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실산



[4781]

[4782]

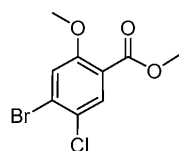
단계 1 내지 단계 6에서 제조된 하기 중간체에 대해, LC 데이터를 워터스 액쿼티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7um 칼럼이 장착된 넥세라 X2 LC-30AD 액체 크로마토그래프 상에서 SPD-20AV 프로미넌스 UV-Vis 검출기를 사용하여 검출기 파장 220 nm에서 기록하였다. 용리 조건은 유량 0.8 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B에서 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 1.5분, 유지 시간 0.5분, 및 분석 시간 2분을 사용하였고, 여기서 용매 A는 H₂O / 0.05% 트리플루오로아세트산, 용매 B는 아세토니트릴 / 0.05% 트리플루오로아세트산이었다. MS 데이터를 시마즈 LCMS 2020 ESI 이온화 방법을 사용하여 결정하였다.

[4783]

단계 1

[4784]

메틸 4-브로모-5-클로로-2-메톡시벤조에이트의 제조



[4785]

[4786]

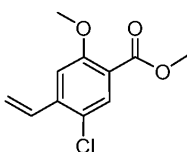
실온에서 아세토니트릴 (28 mL) 중 tert-부틸 니트라이트 (555 μ l, 4.20 mmol) 및 브로민화제2구리 (1.12 g, 5.04 mmol)의 혼합물에 아세토니트릴 (28 mL) 중 메틸 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조에이트 (923 mg, 4.28 mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서, 반응물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, 규조토 (셀라이트®) 상에 흡착시키고, 실리카 겔 (바이오타지, EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 단리된 메틸 4-브로모-5-클로로-2-메톡시벤조에이트 (1.00 g, 3.58 mmol, 85% 수율)를 수득하였으며, 이는 LCMS (M+H) = 278.80, 280.80, 체류 시간 = 1.229분, 및 NMR: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)에 일치하였다.

[4787]

단계 2

[4788]

메틸 5-클로로-2-메톡시-4-비닐벤조에이트의 제조



[4789]

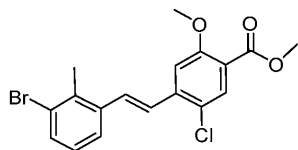
[4790]

메틸 4-브로모-5-클로로-2-메톡시벤조에이트 (950 mg, 3.40 mmol), 포타슘 트리플루오로(비닐)보레이트 (683 mg, 5.10 mmol), PdCl₂(dppf) (124 mg, 0.170 mmol), 및 휘니그 염기 (594 μ l, 3.40 mmol)를 디옥산 (34 mL) 중 N₂ 하에 합하고, 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 규조토 (셀라이트®) 상에 흡착시키고, 실리카 겔 (바이오타지, 10 CV에 걸쳐 0-30% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 메틸 5-클로로-2-메톡시-4-비닐벤조에이트 (480 mg, 2.118 mmol, 62.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이는 LCMS: M+H = 226.95, 체류 시간 = 1.225분, 및 NMR: ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.83 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.83 (dd, J=17.5, 0.8 Hz, 1H), 5.51 (dd, J=11.0, 0.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)에 일치하였다.

[4791]

단계 3

[4792] (E)-메틸 4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시벤조에이트의 제조

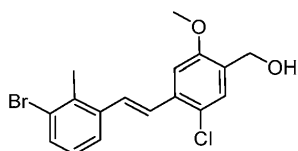


[4793]

[4794] 1-브로모-3-아이오도-2-메틸벤젠 (616 mg, 2.07 mmol), 메틸 5-클로로-2-메톡시-4-비닐벤조에이트 (470 mg, 2.07 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (47 mg, 0.21 mmol), 트리-*o*-톨릴포스핀 (126 mg, 0.415 mmol), 휘니그 염기 (724 μl , 4.15 mmol), 테트라부틸암모늄 클로라이드 (576 mg, 2.07 mmol)를 N_2 하에 아세토니트릴 (21 ml) 중 실온에서 혼합하고, 70°C로 가온시켰다. 반응물을 6시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 규조토 (셀라이트®) 상에 흡착시키고, 실리카 겔 (바이오타지, 10 CV에 걸쳐 0-50% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 (E)-메틸 4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시벤조에이트 (550 mg, 67% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이는 LCMS: $\text{M}+\text{H} = 396.80$, 체류 시간 = 1.625분, 및 NMR: ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 7.88 (s, 1H), 7.55 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)에 일치하였다.

[4795] 단계 4

[4796] (E)-(4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시페닐)메탄올의 제조



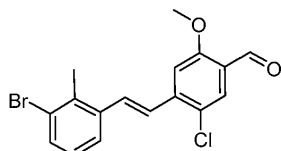
[4797]

[4798] LAH, THF 중 1M (1.26 ml, 1.26 mmol)을 -78°C에서 THF (12 mL) 중 (E)-메틸 4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시벤조에이트 (500 mg, 1.26 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 로셀 염의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 규조토 (셀라이트®) 상에 흡착시키고, 실리카 겔 (바이오타지, EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 (E)-(4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시페닐)메탄올 (398 mg, 1.083 mmol, 86% 수율)을 수득하였으며, 이는 NMR: ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 4.71 - 4.65 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.46 (s, 1H)에 일치하였다.

[4799] LCMS 체류 시간 = 1.489분.

[4800] 단계 5

[4801] (E)-4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시벤즈알데히드의 제조



[4802]

[4803] 데스-마르틴 퍼아이오디난 (505 mg, 1.19 mmol)을 실온에서 DCM (11 mL) 중 (E)-(4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시페닐)메탄올 (398 mg, 1.08 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, 규조토 (셀라이트®) 상에 흡착시키고, 실리카 겔 (바이오타지, EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 (E)-4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시벤즈알데히드 (298 mg, 0.815 mmol, 75% 수율)를 수득하였으며, 이는 LCMS: $\text{M}+\text{H} = 364.85$, 366.80, 체류 시간 = 1.145분, 및 NMR: ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 10.40 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 0.5H), 7.56 (dd, $J=10.3$, 7.8 Hz, 1.5H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.02 (d,

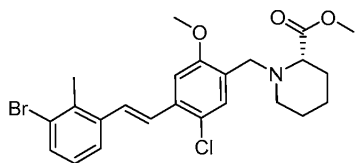
J=1.6 Hz, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.48 (s, 1H)에 일치하였다.

[4804]

단계 6

[4805]

(S,E)-메틸 1-(4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실레이트의 제조



[4806]

[4807]

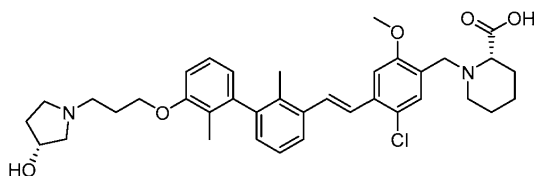
(S)-메틸 피페리딘-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (161 mg, 0.896 mmol)를 실온에서 DCM (16 ml) 및 아세트산 (49 μ l, 0.86 mmol) 중 (E)-4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시벤즈알데히드 (298 mg, 0.815 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반되도록 하였다. 이어서, 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (432 mg, 2.037 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 규조토 (셀라이트®) 상에 흡착시키고, 실리카 겔 (바이오타지, EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 (S,E)-메틸 1-(4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (190 mg, 0.386 mmol, 47.3% 수율)를 수득하였으며, 이는 LCMS: M+H = 492.00, 494.00, 체류 시간 = 1.260분에 일치하였다.

[4808]

단계 7

[4809]

실시에 4517: (S)-1-(5-클로로-4-((E)-2-(3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)비닐)-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실산의 제조



[4810]

[4811]

(R)-1-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피롤리딘-3-올 (33 mg, 0.091 mmol), (S,E)-메틸 1-(4-(3-브로모-2-메틸스티릴)-5-클로로-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (45 mg, 0.091 mmol), tBuXPhos Pd G3 전촉매 (7.3 mg, 0.0091 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (39 mg, 0.18 mmol)을 THF (1 ml) 및 물 (.2 mL) 중에서 합하고, 60°C에서 교반하였다. 반응물을 밤새 교반되도록 하였다. 반응물을 농축시키고, MeOH (1.5 mL)에 녹이고, NaOH 1M 수성 (.5 mL)을 첨가하고, LCMS에 의한 모니터링 시 가수분해가 완료될 때까지 반응물을 60°C에서 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.7 mg (6.4% 수율)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 93%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 체류 시간: 1.594분, M+H = 633.1. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 체류 시간 1.591분, M+H = 633.2. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다.

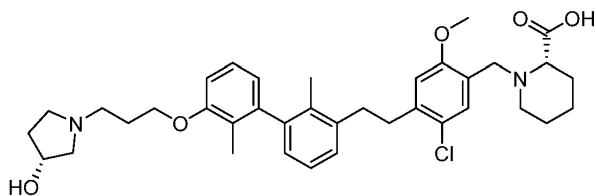
[4812]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 4.07 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3 H) 3.72 (br d, J=16.1 Hz, 1H), 3.58 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.34 (dd,

J=9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.23 (br s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.0 - 1.91 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.76 (br s, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 4H).

[4813] 실시예 4518

[4814] (S)-1-(5-클로로-4-(2-(3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)에틸)-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실산

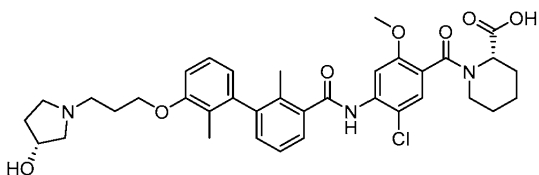


[4815]

[4816] (S)-메틸 1-(5-클로로-4-(E)-2-(3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)비닐)-2-메톡시벤질)피페리딘-2-카르복실레이트 (40 mg, 0.062 mmol)를 에틸 아세테이트 (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중에 N₂ 분위기 하에 용해시켰다. Pd-C (6.58 mg, 6.18 μmol)를 첨가하고, 플라스크를 N₂로 플러싱한 다음, 풍선을 통해 H₂ 분위기 하에 두었다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. N₂를 반응 혼합물을 통해 버블링한 다음, 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 물 (0.5 mL) 중 LiOH (2.434 mg, 0.102 mmol)의 용액을 MeOH 중 상기 조 물질의 용액 (0.5 mL)에 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.3%; 관찰치 질량: 635.13; 체류 시간: 1.54분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 635.15, 635.15; 체류 시간: 1.5, 1.56분.

[4817] 실시예 4519

[4818] (S)-1-(5-클로로-4-(3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)카르복스아미도)-2-메톡시벤조일)피페리딘-2-카르복실산



[4819]

[4820] 중간체 제조: 메틸 4-아미노-2-메톡시벤조에이트와 3-브로모-2-메틸벤조산 사이의 표준 HATU 아미드 커플링으로 출발하여, 메틸 4-(3-브로모-2-메틸벤즈아미도)-2-메톡시벤조에이트를 실현시켰다. NCS에 의한 후속 염소화에 의해 메틸 4-(3-브로모-2-메틸벤즈아미도)-5-클로로-2-메톡시벤조에이트를 수득하였다. 이어서, 표준 미야우라 보틸화에 의해 메틸 5-클로로-2-메톡시-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미

도)벤조에이트 수득하였고, 이를 스즈키 교차-커플링에 의해 (R)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-3-올과 커플링시켜 (R)-메틸 5-클로로-4-(3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일카르복사미도)-2-메톡시벤조에이트를 수득하였다. 이어서, 이것을 가수분해하여 (R)-5-클로로-4-(3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일카르복사미도)-2-메톡시벤조산을 수득하였다.

[4821]

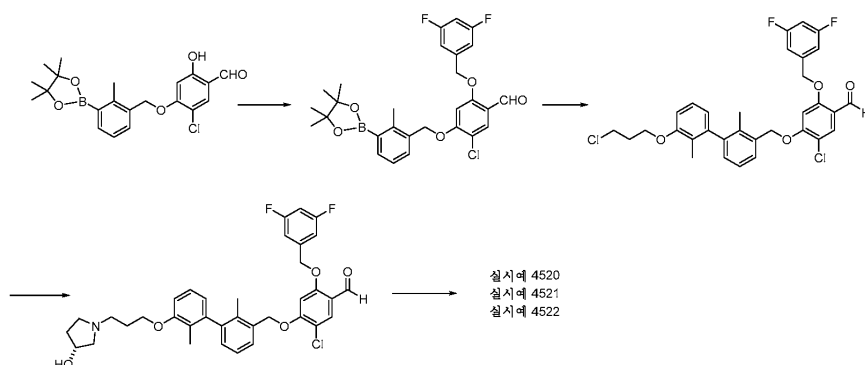
최종 단계: 디이소프로필에틸아민 (24 μ l, 0.14 mmol)을 실온에서 DMF (0.5 ml) 중 (R)-5-클로로-4-(3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일카르복사미도)-2-메톡시벤조산 (25 mg, 0.045 mmol), (S)-메틸 피페리딘-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (16 mg, 0.090 mmol) 및 HATU (26 mg, 0.068 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 2 mL에 녹이고, 1N NaOH 0.5 mL를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 7-47% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.7 mg (12% 수율)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 체류 시간 = 1.278, M+H = 664.0. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 체류 시간 = 1.527, M+H = 664.0.

[4822]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (br d, J=10.6 Hz, 0.5H), 7.56 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.37 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 5.19 (br s, 0.5H), 4.44 (br s, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.54 (s, 10H), 2.22-2.14 (m, 3H), 2.11 (br s, 3H), 1.90 (s, 4H), 1.71-1.56 (m, 3H), 1.38 (br s, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 2H).

[4823]

실시예 4520 내지 실시예 4522를 하기 반응식에 따라 제조하였다.



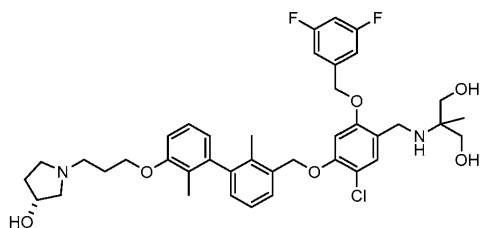
[4824]

[4825]

실시예 4520

[4826]

(R)-2-((5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)아미노)-2-메틸프로판-1,3-디올



[4827]

[4828]

단계 1. DMF (40 mL) 중 5-클로로-2-히드록시-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (2.500 g, 6.21 mmol), 탄산세슘 (2.427 g, 7.45 mmol), 및 1-(브로모메틸)-3,5-디플루오로벤젠 (1.414 g, 6.83 mmol)의 혼합물을 함유하는 용기를 밀봉하고, 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS 분석을 위해 분취물을 취하였고, 이는 반응이 완료되었으며 목적 M+1이 관찰됨을 시사하였다. 혼합물을 물 (450 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류 고체를 헥산으로 연화처리하고, 여과하고, 진공 하에 건조시켜 목적 생성물 5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (2.76 g, 5.22 mmol, 84% 수율)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 커플링 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[4829]

LC/MS: 529.10 (M+H), 체류 시간: 1.70분 (LC/MS 조건 A-1: 주입 Vol: = 3 μ L, 출발 %B = 2, 최종 %B = 98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 0.8 ml/분, 파장 = 220, 용매 쌍 = 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티비 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U, MW1 = 200 +, 오븐 온도 = 40);

[4830]

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.35 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.86 - 6.77 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

[4831]

단계 2. THF (3 mL) 및 물 (0.750 mL) 중 5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (212 mg, 0.401 mmol), 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠 (127 mg, 0.481 mmol), 제2 세대 XPhos 전촉매 (31.5 mg, 0.040 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (170 mg, 0.802 mmol)의 혼합물을 밀봉하고, 오일 조에서 80°C에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 규조토의 층 (셀라이트®)을 통해 여과하였다. 여과물을 물 (10 mL)과 EtOAc (10 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물 (300 mg)을 DCM에 녹이고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지)에 의해 구배 10%-40% EtOAc-헥산으로 용리시키면서 정제하여 목적 생성물 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)벤즈알데히드 (181 mg, 0.309 mmol, 77% 수율)를 무색 유리로서 수득하였다.

[4832]

LC/MS: 585.10 (M+H), 체류 시간: 1.73 분 (LC/MS 조건 A-1);

[4833]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.37 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 3H), 6.98 (dd, J=7.8, 2.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

[4834]

단계 3. DMF (4 mL) 중 5-클로로-4-((3'-(3-클로로프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)벤즈알데히드 (175 mg, 0.299 mmol), (R)-피롤리딘-3-올 HCl (48.0 mg, 0.389 mmol), 탄산칼륨 (62.0 mg, 0.448 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (44.8 mg, 0.299 mmol)의 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1.5 M K₃PO₄에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 (103 mg, 54% 수율)을 회백색 유리로서 수득하였다.

[4835]

LC/MS: 636.10 (M+H), 체류 시간: 1.30 분 (LC/MS 조건 A-1);

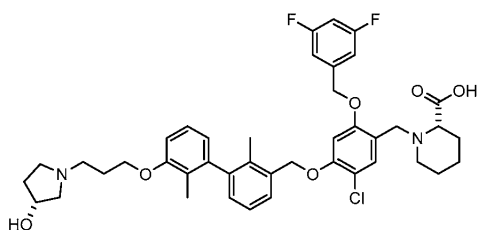
[4836] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.37 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.98 (dd, J=7.7, 2.1 Hz, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 6.76 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.44 (br. s., 1H), 4.19 - 4.06 (m, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.85 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.45 (b, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[4837] 단계 4. DCE (0.5 mL) 및 에탄올 (0.500 mL) 중 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올 (16.53 mg, 0.157 mmol) 및 (R)-5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (50 mg, 0.079 mmol)의 용액에 아세트산 (9.00 μl , 0.157 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (7.41 mg, 0.118 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. LC/MS는 목적 생성물이 형성되었음을 시사하였다. 반응물을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 DMF에 녹이고, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 목적 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물의 수율은 40.1 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%였다. LC/MS: 725.0 (M+H), 체류 시간: 아세트산암모늄 중 1.795분 및 TFA 중 1.536분 (2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정함. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm);

[4838] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 5H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 4H), 4.20 (br. s., 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 3H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.36 (dd, J=9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 5H), 1.87 - 1.86 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 0.95 (s, 3H). ^{19}F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -109.58 (s, 2F).

[4839] 실시예 4521

[4840] (S)-1-(5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤질)피페리딘-2-카르복실산



[4841]

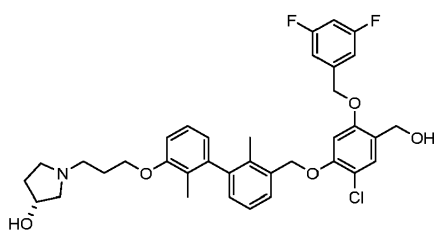
[4842] DCE (0.5 mL) 및 에탄올 (0.500 mL) 중 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (10.15 mg, 0.079 mmol) 및 (R)-5-클로로-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-((3'-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (50 mg, 0.079 mmol)의 우윳빛 혼합물에 아세트산 (9.00 μl , 0.157 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (7.41 mg, 0.118 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. LC/MS는 목적 생성물이 형성되었음을 시사하였다. 반응물을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 DMF에 녹이고, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 목적 생성물

을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물의 수율은 20.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. LC/MS: 749.0 (M+H), 체류 시간: TFA 중 1.639분 (2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정함. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm);

[4843] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 4H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.13 - 3.99 (m, 3H), 3.75 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 3H), 2.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=9.7, 3.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.78 (br. s., 2H), 1.61 - 1.35 (m, 4H). ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -109.54 (s, 2F).

[4844] 실시예 4522

[4845] (R)-1-(3-((3'-((2-클로로-5-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-4-(히드록시메틸)페녹시)메틸)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로필)피롤리딘-3-올



[4846]

[4847] 실시예 4522를 실시예 4521의 반응 혼합물로부터 분리시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%였다. LC/MS: 638.0 (M+H), 체류 시간: 아세트산암모늄 중 2.111분 및 TFA 중 1.950분 (2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정함. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV, 220 nm).

[4848] 중간체: 5-클로로-4-히드록시-2-메틸벤즈알데히드 (A) 및 3-클로로-4-히드록시-2-메틸벤즈알데히드 (B)



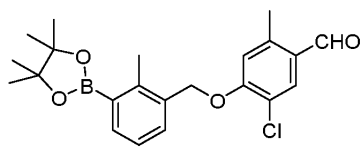
[4849]

[4850] NCS (1.177 g, 8.81 mmol)를 DCM (24.48 ml) 및 아세트오니트릴 (12.24 ml) 중 4-히드록시-2-메틸벤즈알데히드 (1 g, 7.34 mmol)의 교반 용액에 실온에서 16시간 동안 첨가하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM을 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 진공

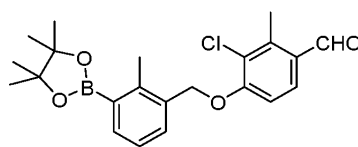
하에 제거하여 위치이성질체 5-클로로-4-히드록시-2-메틸벤즈알데히드 (A) 및 3-클로로-4-히드록시-2-메틸벤즈알데히드 (B) (923 mg, 74% 수율)의 혼합물을 수득하였으며, 이는 분리되지 않았다.

[4851] LCMS (M+H) = 171.03, 172.94.

[4852] 중간체: 5-클로로-2-메틸-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (A) 및 3-클로로-2-메틸-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (B)



A



B

[4853]

[4854] THF (3053 μ l) 중 디이소프로필 아조디카복실레이트 (334 μ l, 1.612 mmol)의 용액을 THF (6106 μ l) 중 (2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (364 mg, 1.465 mmol), 위치-이성질체 5-클로로-4-히드록시-2-메틸벤즈알데히드 및 3-클로로-4-히드록시-2-메틸벤즈알데히드의 혼합물 (250 mg, 1.465 mmol), 및 트리페닐포스핀 (423 mg, 1.612 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하였다. 생성된 황색 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 5-50% EtOAc/Hex를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고, 용매를 진공 하에 제거하여: 5-클로로-2-메틸-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (A) 및 3-클로로-2-메틸-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (B)를 수득하였다. 이어서, 위치이성질체를 SFC 크로마토그래피로 분리하였다.

[4855] SFC 크로마토그래피에 대한 실험 세부사항:

[4856] 칼럼: 키랄셀 OD-H, 30 x 250mm, 5 μ m

[4857] 이동상: 15% MeOH / 85% CO₂

[4858] 압력: 150 bar

[4859] 온도: 35°C

[4860] 유량: 80 mL/분

[4861] UV: 220 nm

[4862] 주입: 0.5 mL (MeOH:CHCl₃, 1:1 중 ~30 mg/mL)

[4863] 분획 수집: 기울기 및 수준 -

[4864] 피크 1 윈도우: 6.00' - 8.00'

[4865] 피크 2 윈도우: 7.50' - 9.50'

[4866] 피크 1 및 피크 2를 진공 하에 농축시켰다. NMR에 의해 5-클로로-2-메틸-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (A)의 아세탈에 상응하는 피크 1은 SFC 조건 하에 형성되었다. 알데히드는 피크 1을 2 mL DCM 중에 용해시키고 1 mL 물 및 1 mL TFA를 첨가하는 것에 의해 재형성되었다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 수집하고, 중탄산염 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-클로로-2-메틸-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (70 mg, 12% 수율)를 수득하였다.

[4867] LCMS (M+H) = 400.97.

[4868] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.31 (s, 11H). 동일한 절차를 피크 2에 대해 수행하여 3-클로로-2-메틸-4-((2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

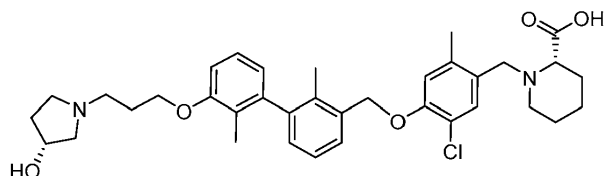
-2-일)벤질)옥시)벤즈알데히드 (B) (100 mg, 17% 수율)를 수득하였다.

[4869] LCMS (M+H) = 400.97.

[4870] 실시예 4523 및 실시예 4524를 상기 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[4871] 실시예 4523

[4872] (S)-1-(5-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)피페리딘-2-카르복실산

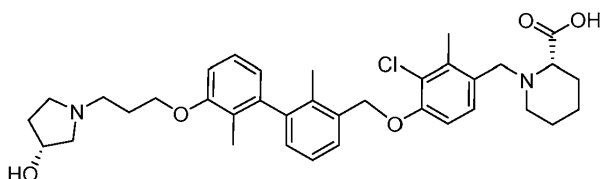


[4873]

[4874] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 40.8 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.7%; 관찰치 질량: 621.1; 체류 시간: 1.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 621.09; 체류 시간: 1.39분.

[4875] 실시예 4524

[4876] (S)-1-(3-클로로-4-((3'-(3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2,2'-디메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)메톡시)-2-메틸벤질)피페리딘-2-카르복실산



[4877]

[4878] 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24.6 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 621.16; 체류 시간: 1.48분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트

니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 621.16; 체류 시간: 1.55분.

[4879] 생물학적 검정

[4880] PD-L1에 결합하는 화학식 (I)의 화합물의 능력을 PD-1/PD-L1 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 결합 검정을 사용하여 조사하였다.

[4881] 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 결합 검정.

[4882] PD-1 및 PD-L1의 상호작용은 2개의 단백질의 세포외 도메인의 가용성, 정제된 제제를 사용하여 평가될 수 있다. PD-1 및 PD-L1 단백질 세포외 도메인을 검출 태그와의 융합 단백질로서 발현시켰고, PD-1의 경우에 태그는 이뮤노글로불린의 Fc 부분이었고 (PD-1-Ig), PD-L1의 경우에는 6개의 히스티딘 모티프였다 (PD-L1-His). 모든 결합 연구는 0.1% (w/v) 소 혈청 알부민 및 0.05% (v/v) 트윈-20으로 보충된 dPBS로 이루어진 HTRF 검정 완충제 중에서 수행하였다. h/PD-L1-His 결합 검정을 위해, 억제제를 검정 완충제 4 μ l 중 PD-L1-His (10 nM 최종)와 함께 15분 동안 사전-인큐베이션하고, 이어서 검정 완충제 1 μ l 중 PD-1-Ig (20 nM 최종)를 첨가하고, 추가로 15분 동안 인큐베이션하였다. HTRF 검출은 유로폼 크립타이트-표지된 항-Ig (1 nM 최종) 및 알로피코시아닌 (APC) 표지된 항-His (20 nM 최종)를 사용하여 달성하였다. 항체를 HTRF 검출 완충제 중에 희석하고, 5 μ l를 결합 반응물의 상단에 분배하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 평형화되도록 하고, 엔비전(EnVision) 형광계를 사용하여 생성된 신호 (665nm/620nm 비)를 측정하였다. 추가의 결합 검정을 인간 단백질 PD-1-Ig/PD-L2-His (각각 20 & 5 nM) 및 CD80-His/PD-L1-Ig (각각 100 & 10 nM) 사이에 수립하였다.

[4883] 재조합 단백질: 이뮤노글로불린 G (Ig) 에피토프 태그의 C-말단 인간 Fc 도메인을 갖는 인간 PD-1 (25-167) [hPD-1 (25-167)-3S-Ig] 및 C-말단 His 에피토프 태그를 갖는 인간 PD-L1 (18-239) [hPD-L1(18-239)-TVMV-His]을 HEK293T 세포에서 발현시키고, 단백질을 친화성 크로마토그래피 및 크기 배제 크로마토그래피에 의해 순차적으로 정제하였다. 인간 PD-L2-His 및 CD80-His는 상업적 공급원을 통해 측정하였다.

[4884] 재조합 인간 PD-1-Ig의 서열

hPD1(25-167)-3S-Ig

```

1      LDFPDRFWNP PTFSPALLVV TEGDNATFTC SFSNTSESFV LNWYEMSPSN
51     QTEKLAAPFE DRSQPGQDCR FVVTQLFNGR DFHMSVVRAR RNDGGTYLGE
101    AISLAFKAQI KESLRALRLV TERRAEVPTA HPSPGPRFAG QFQGGPGGGG
151    GREPKSSDKT HTSPPSAPE LLGGSSVFLF PKPKDTLMI SRTPEVTCVV
201    VDVSHEDFEV KFNWYVDGVE VHNATKFFE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
251    LNKKEYCKV SNKALFAPLE KTISKAKGQF RSPQVYTLFP SRDELTKNQV
301    SLTCLVKGFY PSDIAYEWES NGQPENNYET TFPVLDSGGS FFLYSKLTVD
351    KSRWQQGNVF SCGVNHEALH NHYTKSLSL SPCK
    
```

(SEQ ID NO: 1)

[4885]

[4886] 재조합 인간 PD-L1-His의 서열

hPDL1(18-239)-TVMV-His

```

1      ASTVTYPKDL YVVEYGSNMT IECKPFVEKQ LDIALALIVW EMEDKNIIQF
51     VHGSEDLKVQ HSGYRQPARL LKDQLSLGNA ALQITDVKLQ DAGVYRCMIS
101    YGCADYKRIT VKVNAPYNKI NQRILVVDVF TSEHELTCQA EGYPKAEVIN
151    TSSDHQVLSG KTTTNSKRE EKLFNVTSTL RINTTTNRIE YCTFERLOPE
201    ENHTASLVIP ELPLAHFENE RTGSSETVRF QQHNNHHH
    
```

(SEQ ID NO: 2)

[4887]

[4888] 하기 표는 PD-1/PD-L1 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 결합 검정에서 측정된 본 개시내용의 대표적인 실시예에 대한 IC₅₀ 값을 열거한다. 범위는 하기와 같다: A = 0.21 nM - 10 nM; B = 10.01 nM - 100 nM; C = 100.01 nM - 2.0 μ M; 및 D = 2.01 μ M - 10 μ M.

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1001	B
실시예 1002	B
실시예 1003	B
실시예 1004	B
실시예 1005	37 nM
실시예 1006	B
실시예 1007	26 nM
실시예 1008	B
실시예 1009	A
실시예 1010	A
실시예 1011	C
실시예 1012	A
실시예 1013	A
실시예 1014	A
실시예 1015	A
실시예 1016	A
실시예 1017	A
실시예 1018	A
실시예 1019	A
실시예 1020	B
실시예 1021	A
실시예 1022	A
실시예 1023	A
실시예 1024	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1025	A
실시예 1026	A
실시예 1027	A
실시예 1028	A
실시예 1029	A
실시예 1030	A
실시예 1031	B
실시예 1032	A
실시예 1033	A
실시예 1034	B
실시예 1035	A
실시예 1036	A
실시예 1037	A
실시예 1038	A
실시예 1039	A
실시예 1040	A
실시예 1041	A
실시예 1042	A
실시예 1043	A
실시예 1044	A
실시예 1045	A
실시예 1046	A
실시예 1047	A
실시예 1048	A

[4889]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1049	A
실시예 1050	A
실시예 1051	A
실시예 1052	A
실시예 1053	A
실시예 1054	A
실시예 1055	A
실시예 1056	A
실시예 1057	A
실시예 1058	0.48 nM
실시예 1059	A
실시예 1060	A
실시예 1061	A
실시예 1062	A
실시예 1063	A
실시예 1064	A
실시예 1065	A
실시예 1066	A
실시예 1067	A
실시예 1068	A
실시예 1069	A
실시예 1070	A
실시예 1071	A
실시예 1072	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1073	A
실시예 1074	A
실시예 1075	A
실시예 1076	A
실시예 1077	A
실시예 1078	A
실시예 1079	A
실시예 1080	A
실시예 1081	A
실시예 1082	A
실시예 1083	A
실시예 1084	A
실시예 1085	A
실시예 1086	A
실시예 1087	B
실시예 1501	A
실시예 1502	B
실시예 1503	B
실시예 1504	A
실시예 1505	A
실시예 1506	A
실시예 1507	A
실시예 1508	A
실시예 1509	12 nM

[4890]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1510	A
실시예 1511	A
실시예 1512	A
실시예 1513	B
실시예 1514	A
실시예 1515	B
실시예 1516	A
실시예 1517	A
실시예 1518	B
실시예 1519	A
실시예 1520	A
실시예 1521	A
실시예 1522	A
실시예 1523	A
실시예 1524	A
실시예 1525	A
실시예 1526	A
실시예 1527	B
실시예 1528	A
실시예 2001	A
실시예 2002	A
실시예 2003	A
실시예 2004	A
실시예 2005	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2006	A
실시예 2007	0.88 nM
실시예 2008	A
실시예 2009	B
실시예 2010	A
실시예 2011	A
실시예 2013	A
실시예 2014	B
실시예 2015	A
실시예 2016	A
실시예 2017	B
실시예 2018	A
실시예 2019	A
실시예 2020	63 nM
실시예 2021	A
실시예 2022	A
실시예 2023	A
실시예 2024	A
실시예 2025	A
실시예 2027	A
실시예 2028	A
실시예 2029	A
실시예 2030	A
실시예 2031	A

[4891]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2032	A
실시예 2033	A
실시예 2034	A
실시예 2201	A
실시예 2202	A
실시예 2203	A
실시예 2204	A
실시예 2205	A
실시예 2206	A
실시예 2207	A
실시예 2208	A
실시예 2209	B
실시예 2210	A
실시예 2211	A
실시예 2212	A
실시예 2213	A
실시예 2214	A
실시예 2215	A
실시예 2216	30 nM
실시예 2217	A
실시예 2218	A
실시예 2219	A
실시예 2220	A
실시예 2221	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2222	A
실시예 2223	A
실시예 2224	A
실시예 2225	A
실시예 2226	A
실시예 2227	A
실시예 2228	B
실시예 2229	A
실시예 2230	A
실시예 2231	12 nM
실시예 2232	A
실시예 2233	A
실시예 2234	A
실시예 2235	A
실시예 2236	A
실시예 2237	A
실시예 2238	A
실시예 2239	A
실시예 2240	A
실시예 2241	A
실시예 2242	A
실시예 2243	A
실시예 2244	A
실시예 2245	A

[4892]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2246	A
실시예 2247	A
실시예 2248	A
실시예 2249	A
실시예 2250	A
실시예 2251	A
실시예 2252	A
실시예 2253	5.3 nM
실시예 2254	A
실시예 2255	A
실시예 2256	A
실시예 2257	A
실시예 2258	A
실시예 2259	A
실시예 2260	A
실시예 2261	A
실시예 2262	A
실시예 2263	A
실시예 2264	A
실시예 2265	A
실시예 2266	A
실시예 2267	A
실시예 2268	A
실시예 2269	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2270	A
실시예 2271	A
실시예 2272	A
실시예 2273	A
실시예 2274	A
실시예 2275	A
실시예 2276	A
실시예 2277	A
실시예 3001	A
실시예 3002	A
실시예 3003	A
실시예 3004	A
실시예 3005	A
실시예 3006	A
실시예 3007	A
실시예 3008	A
실시예 3009	A
실시예 3010	A
실시예 3011	9 nM
실시예 3012	A
실시예 3013	A
실시예 3014	B
실시예 3015	A
실시예 3016	A

[4893]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 3017	A
실시예 3018	A
실시예 3019	A
실시예 3020	A
실시예 3021	A
실시예 3022	A
실시예 3023	A
실시예 3024	1.91
실시예 3025	A
실시예 3026	A
실시예 3027	B
실시예 3028	A
실시예 3029	A
실시예 3030	A
실시예 3031	A
실시예 3032	C
실시예 3033	A
실시예 3034	A
실시예 3035	A
실시예 3036	A
실시예 3037	A
실시예 3038	A
실시예 3039	A
실시예 3040	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 3041	A
실시예 3042	A
실시예 3043	3 nM
실시예 3044	A
실시예 1121	A
실시예 3061	>10
실시예 3062	C
실시예 3063	D
실시예 3065	B
실시예 3064	D
실시예 3066	A
실시예 3045	D
실시예 1120	>10
실시예 1088	A
실시예 1089	A
실시예 2123	2.00 uM
실시예 1090	A
실시예 1091	A
실시예 1092	A
실시예 1093	A
실시예 2035	A
실시예 2036	A
실시예 2037	A
실시예 1529	2 nM

[4894]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1530	A
실시예 2097	A
실시예 2098	A
실시예 2099	A
실시예 2038	A
실시예 2039	A
실시예 2040	A
실시예 2041	B
실시예 2042	A
실시예 2100	A
실시예 2101	A
실시예 2102	A
실시예 1531	A
실시예 2278	A
실시예 2279	A
실시예 2280	A
실시예 2281	3 nM
실시예 2282	A
실시예 2103	A
실시예 2104	A
실시예 2283	A
실시예 2105	A
실시예 2284	A
실시예 2285	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2044	A
실시예 2043	A
실시예 2286	A
실시예 2045	A
실시예 2046	A
실시예 2047	A
실시예 2048	A
실시예 2049	A
실시예 2106	A
실시예 2050	A
실시예 2051	A
실시예 2052	A
실시예 2287	A
실시예 2288	A
실시예 2289	A
실시예 2290	A
실시예 2291	1.9 nM
실시예 2292	A
실시예 2293	A
실시예 2294	A
실시예 2295	A
실시예 2296	A
실시예 2053	A
실시예 2054	A

[4895]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2107	A
실시예 2055	A
실시예 2297	A
실시예 2056	A
실시예 2057	A
실시예 2058	A
실시예 2059	A
실시예 2060	A
실시예 2108	A
실시예 2061	A
실시예 2062	A
실시예 2063	C
실시예 2064	A
실시예 2065	A
실시예 2109	A
실시예 1094	A
실시예 2298	A
실시예 2110	A
실시예 1532	A
실시예 2066	A
실시예 2067	A
실시예 2299	A
실시예 2111	A
실시예 2300	1.7 nM

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1533	A
실시예 2301	A
실시예 2112	A
실시예 2068	A
실시예 2302	A
실시예 2069	A
실시예 2303	A
실시예 2304	A
실시예 2070	A
실시예 2305	A
실시예 2306	A
실시예 2071	A
실시예 2307	A
실시예 2113	A
실시예 2308	A
실시예 2309	3 nM
실시예 2310	A
실시예 2072	A
실시예 2313	A
실시예 2314	A
실시예 2073	A
실시예 2311	A
실시예 2312	A
실시예 2315	A

[4896]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1095	A
실시예 2074	A
실시예 2114	A
실시예 1097	A
실시예 2316	A
실시예 2317	A
실시예 2075	5 nM
실시예 1098	A
실시예 1534	A
실시예 1099	A
실시예 2318	A
실시예 2319	A
실시예 2320	A
실시예 2321	A
실시예 1100	A
실시예 3046	A
실시예 3047	A
실시예 3048	A
실시예 2322	B
실시예 2323	A
실시예 2115	A
실시예 2324	A
실시예 2325	A
실시예 3067	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2076	A
실시예 2077	A
실시예 1101	A
실시예 1102	2.8 nM
실시예 1104	B
실시예 1103	A
실시예 2326	A
실시예 3049	A
실시예 3050	A
실시예 3051	A
실시예 1105	A
실시예 1119	A
실시예 1106	1 nM
실시예 1107	A
실시예 1108	A
실시예 1109	--
실시예 2116	A
실시예 2117	A
실시예 3052	A
실시예 3054	A
실시예 3053	C
실시예 1110	B
실시예 1111	A
실시예 1112	A

[4897]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1113	A
실시예 1114	A
실시예 1115	A
실시예 1116	A
실시예 3068	A
실시예 3055	A
실시예 1535	A
실시예 3069	A
실시예 3070	A
실시예 2078	A
실시예 2079	A
실시예 2327	A
실시예 2080	A
실시예 2328	A
실시예 2329	A
실시예 2330	A
실시예 2081	A
실시예 2331	A
실시예 2082	A
실시예 2083	4 nM
실시예 3056	A
실시예 3057	A
실시예 2118	A
실시예 2084	C

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 1117	A
실시예 2085	A
실시예 3058	A
실시예 3059	C
실시예 2086	A
실시예 1118	B
실시예 2332	A
실시예 2119	A
실시예 2120	A
실시예 2333	0.9 nM
실시예 2334	A
실시예 2088	A
실시예 3060	B
실시예 2089	A
실시예 2335	--
실시예 2336	--
실시예 3071	--
실시예 3072	A
실시예 2340	B
실시예 2341	A
실시예 2342	A
실시예 2343	>10
실시예 4519	C
실시예 2346	A

[4898]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2347	A
실시예 2348	A
실시예 2349	B
실시예 2092	A
실시예 2350	A
실시예 4520	A
실시예 4521	A
실시예 4522	B
실시예 2093	A
실시예 2094	6 nM
실시예 4001	A
실시예 2351	>10
실시예 2352	>10
실시예 2122	A
실시예 4002	B
실시예 4003	A
실시예 2354	B
실시예 4004	B
실시예 4005	A
실시예 4517	A
실시예 4006	B
실시예 4007	C
실시예 4008	B
실시예 4009	B

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 4010	11 nM
실시예 4011	B
실시예 4012	B
실시예 4013	B
실시예 4014	D
실시예 4015	A
실시예 4016	A
실시예 4017	C
실시예 4018	C
실시예 4019	C
실시예 4020	D
실시예 4021	C
실시예 4022	C
실시예 4024	87 nM
실시예 4025	C
실시예 4026	C
실시예 4023	C
실시예 4027	D
실시예 4028	C
실시예 4029	B
실시예 4033	C
실시예 4034	B
실시예 4035	B
실시예 4030	C

[4899]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 4031	D
실시예 4036	D
실시예 4032	C
실시예 2364	A
실시예 4040	92 nM
실시예 4041	C
실시예 4042	C
실시예 4043	B
실시예 4037	C
실시예 4038	B
실시예 4039	B
실시예 4044	C
실시예 4045	C
실시예 4046	C
실시예 4047	>10
실시예 2370	B
실시예 4501	A
실시예 4502	A
실시예 4503	A
실시예 4504	A
실시예 4505	A
실시예 4506	3 nM
실시예 4507	A
실시예 4508	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 4509	A
실시예 4510	B
실시예 4511	A
실시예 4512	A
실시예 4513	>10
실시예 4514	C
실시예 4515	>10
실시예 4516	D
실시예 4048	C
실시예 4049	C
실시예 4050	C
실시예 4052	B
실시예 4051	B
실시예 4053	B
실시예 4054	C
실시예 4055	B
실시예 4057	>10
실시예 4061	A
실시예 4062	A
실시예 4056	C
실시예 4058	B
실시예 4065	A
실시예 4066	A
실시예 4068	A

[4900]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 4063	A
실시예 4064	A
실시예 4067	A
실시예 2378	A
실시예 2379	A
실시예 2380	B
실시예 2385	A
실시예 4059	C
실시예 4060	C
실시예 4069	A
실시예 4070	A
실시예 4079	73 nM
실시예 4080	A
실시예 4081	B
실시예 4082	A
실시예 4083	A
실시예 4084	B
실시예 4085	B
실시예 4518	A
실시예 4086	A
실시예 4087	A
실시예 4088	A
실시예 4089	A
실시예 4090	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 4091	A
실시예 4100	A
실시예 4101	A
실시예 4102	A
실시예 4103	A
실시예 4104	A
실시예 4105	A
실시예 4106	A
실시예 4107	A
실시예 4108	A
실시예 4109	A
실시예 4110	A
실시예 4111	A
실시예 4112	A
실시예 4113	A
실시예 4114	A
실시예 4115	A
실시예 4116	A
실시예 4117	A
실시예 4118	A
실시예 4119	A
실시예 4120	A
실시예 4121	0.5 nM
실시예 4122	A

[4901]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 4123	A
실시예 4124	A
실시예 4125	A
실시예 4126	A
실시예 4127	A
실시예 4128	A
실시예 4129	A
실시예 4130	A
실시예 4131	A
실시예 4132	A
실시예 4133	A
실시예 4134	A
실시예 4135	A
실시예 4136	A
실시예 4137	3 nM
실시예 4138	A
실시예 4139	A
실시예 4140	A
실시예 4141	A
실시예 4147	A
실시예 4148	A
실시예 4149	A
실시예 4150	A
실시예 4151	A

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 4152	A
실시예 4153	A
실시예 4154	A
실시예 4155	A
실시예 4156	A
실시예 4157	3 nM
실시예 1121	A
실시예 3061	>10
실시예 3062	C
실시예 3063	D
실시예 3065	B
실시예 3064	D
실시예 3066	A
실시예 3045	D
실시예 1120	>10
실시예 1088	A
실시예 1089	A
실시예 2123	2.00 uM
실시예 1090	A
실시예 1091	A
실시예 1092	A
실시예 1093	A
실시예 2035	A
실시예 2036	A

[4902]

실시예 번호	범위 또는 IC50 (nM)
실시예 2037	A
실시예 1529	2 nM
실시예 1530	A
실시예 2097	A
실시예 2098	A
실시예 2099	A
실시예 2038	A
실시예 2039	A
실시예 2040	A
실시예 2041	B
실시예 2042	A
실시예 2100	A
실시예 2101	A
실시예 2102	A
실시예 1531	A
실시예 2278	A
실시예 2386	A
실시예 4523	A
실시예 4524	B

[4903]

[4904]

화학식 (I)의 화합물은 PD-1/PD-L1 상호작용의 억제제로서 활성을 보유하고, 따라서 PD-1/PD-L1 상호작용과 연관된 질환 또는 결핍의 치료에 사용될 수 있다. PD-1/PD-L1 상호작용의 억제를 통해, 본 개시내용의 화합물은 감염성 질환 예컨대 HIV, 패혈성 쇼크, A형 간염, B형 간염, C형 간염 또는 D형 간염 및 암을 치료하는데 사용될 수 있다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> COMPOUNDS USEFUL AS IMMUNOMODULATORS

<130> 12492-WO-PCT

<150> US 62/242,072

<151> 2015-10-15

<150> US 15/290,167

<151> 2016-10-11

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 384

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala

1 5 10 15

Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe

20 25 30

Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro

35 40 45

Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln

50 55 60

Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg

65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr

85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu

100 105 110

Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro

115 120 125

Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly

130 135 140

Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr

145 150 155 160

His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser

165 170 175

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

180 185 190

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

195 200 205
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

210 215 220
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
225 230 235 240
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
245 250 255
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
260 265 270
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

275 280 285
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
290 295 300
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
305 310 315 320
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
325 330 335
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

340 345 350
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
355 360 365
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375 380

<210> 2

<211> 238

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp

20	25	30	
Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile			
35	40	45	
Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr			
50	55	60	
Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala			
65	70	75	80
Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg			
85	90	95	
Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys			
100	105	110	
Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp			
115	120	125	
Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro			
130	135	140	
Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly			
145	150	155	160
Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val			
165	170	175	
Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys			
180	185	190	
Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val			
195	200	205	
Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Gly Ser			
210	215	220	
Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His His			
225	230	235	