



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0106637
(43) 공개일자 2023년07월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 31/4192 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7018547
(22) 출원일자(국제) 2020년11월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/062627
(87) 국제공개번호 WO 2022/103411
국제공개일자 2022년05월19일
(30) 우선권주장
63/112,609 2020년11월11일 미국(US)
- (71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
피만, 자코브
미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔
에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
우, 하오
미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔
에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
페어브라더, 웨인, 제이.
미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔
에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
(74) 대리인
장덕순, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 빈혈 및 암 치료용 VHL 억제제로서의 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-(벤질)피롤리딘 E-2-카르복사미드 유도체

(57) 요약

본 개시는, 예컨대, 빈혈(예컨대, 만성 빈혈, 또는 만성 신장 질환, 투석 또는 암 화학요법과 관련된 빈혈), 허혈증, 뇌졸중 또는 허혈성 심혈관계의 손상의 치료, 또는 상처 치유의 증진, 흉터의 감소, 또는 혈관신생 또는 동맥형성의 증진, 및 암의 개선을 위한, VHL 억제제로서의 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-(벤질)피롤리딘-2-카르복사미드 유도체 및 구조적으로 관련된 화합물에 관한 것이다. 예시적인 화합물은, 예컨대: N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드; N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로파노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드; N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드; N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-시클로부틸-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드; 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드; 1-(2-시클로헥실-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-(1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드; 1-(2-(아다만탄-1-일)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-(1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드; 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/427 (2013.01)

A61P 17/02 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 7/06 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

C07D 403/06 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

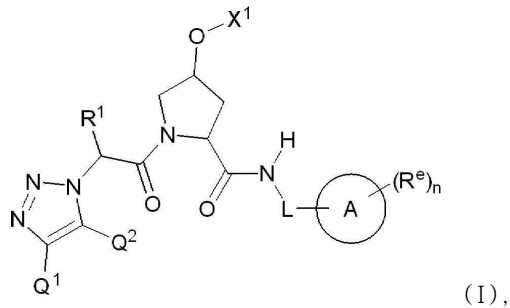
C07D 409/14 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식(I)의 화합물:



또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염으로서:

X^1 은 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬이고;

R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고;

L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 또는 C_{1-12} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-12} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

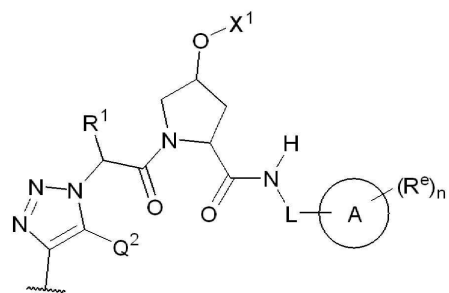
고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴 또는 C_{7-15} 시클로알킬이고;

R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 단, 적어도 하나의 R^e 는 C_{6-20} 아릴, 또는 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고;

n은 각 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이며; 그리고

Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서, R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고,

여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q



는 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₆₋₂₀아릴, C₁₋₁₂알콕시, 또는 이고,
여기서 R¹의 C₁₋₁₂알킬 또는 C₁₋₁₂알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 -NHC(O)-C₁₋₁₂알킬로 추가로 임의로 치환되거나,

또는 Q¹ 및 Q²는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃₋₁₅시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C₆₋₂₀아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고,

여기서 Q¹ 및 Q²에 의해 형성된 C₃₋₁₅시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C₆₋₂₀아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s로 임의로 치환되고, 여기서 R^s는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, -NH₂, -NO₂, -CHO, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -SH, -SO₂C₁₋₁₂알킬, -SO₂NH₂, 또는 C₁₋₁₂알킬이고, 여기서 R^s의 C₁₋₁₂알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환되고,

단, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 아닌, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

L은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆알킬렌이고, 여기서 L의 C₁₋₆알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t로 임의로 치환되고, 여기서 R^t는 C₁₋₆알킬 또는 -C(O)NH₂이고, 여기서 R^t의 C₁₋₆알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

n은 1이며; 그리고

R^e는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 고리모양 원자를 포함하고 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

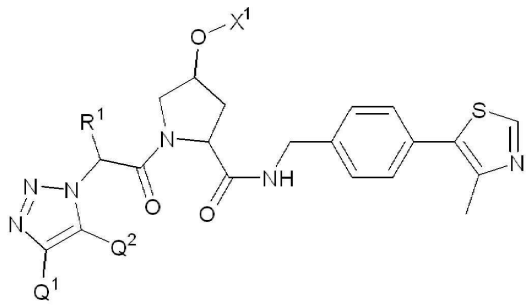
제4항에 있어서,

R^c 는 각 경우에 독립적으로 5원 헤테로아릴이고, 여기서 R^c 의 5원 헤테로아릴은 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하고 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식(I)의 화합물은 화학식(IA)의 화합물:

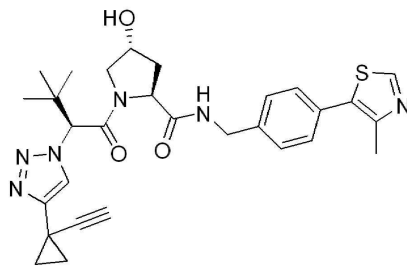
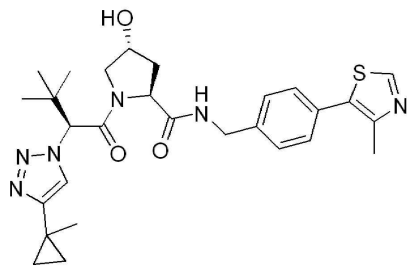
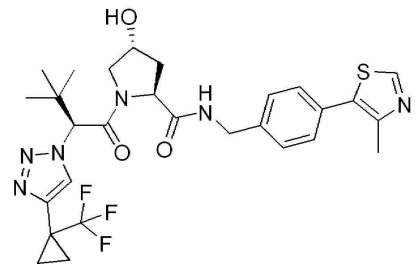
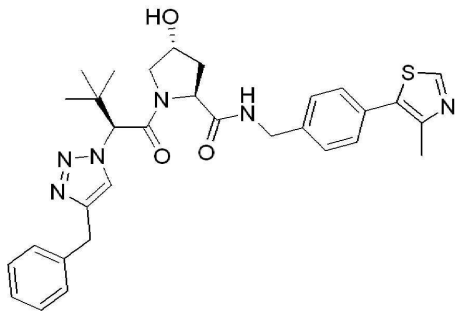
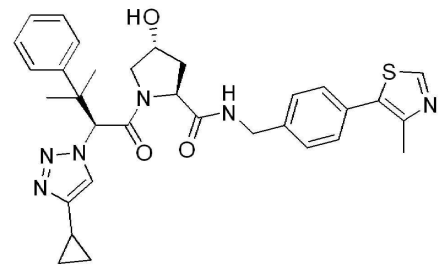
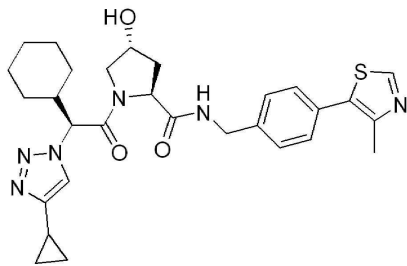


또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

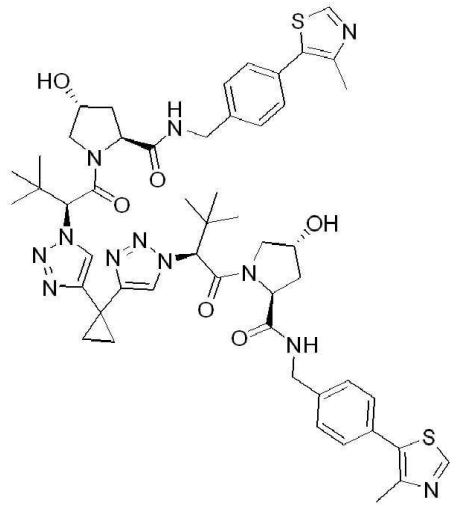
청구항 7

제6항에 있어서,

화학식(IA)의 화합물은



및

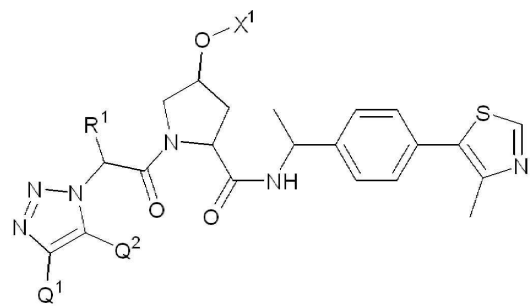


로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식(I)의 화합물은 화학식(IIB)의 화합물:

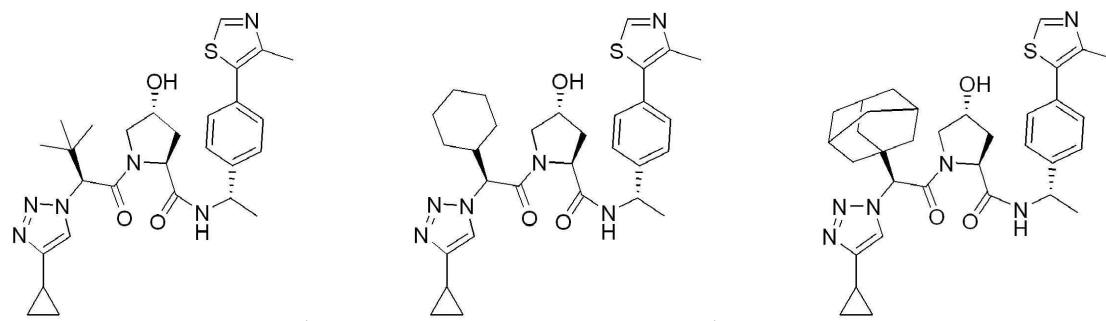


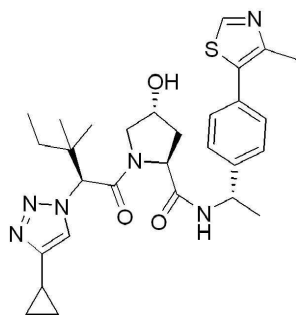
또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제8항에 있어서,

화학식(IIB)의 화합물은



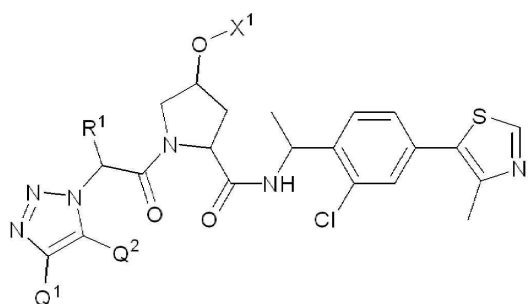


로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식(I)의 화합물은 화학식(IC)의 화합물:



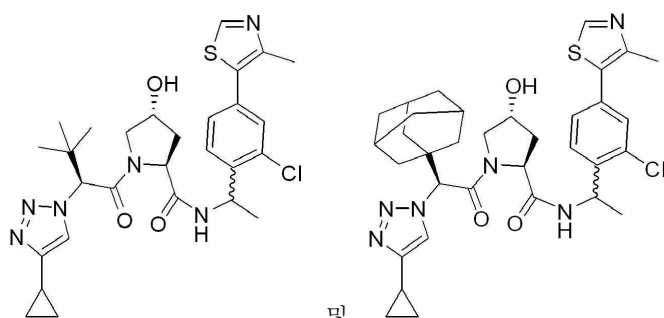
(IC),

또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제10항에 있어서,

화학식(IC)의 화합물은



및

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의

입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

n은 1이며; 그리고

R^e는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, 여기서 R^e의 C₆₋₂₀아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬 또는 할로로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적

으로 허용가능한 염.

청구항 13

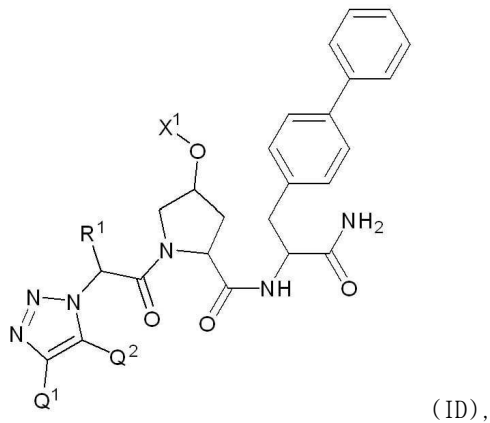
제9항에 있어서,

R^e 는 각 경우에 독립적으로 페닐이고, 여기서 R^e 의 페닐은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제3항, 제12항, 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식(I)의 화합물은 화학식(ID)의 화합물:

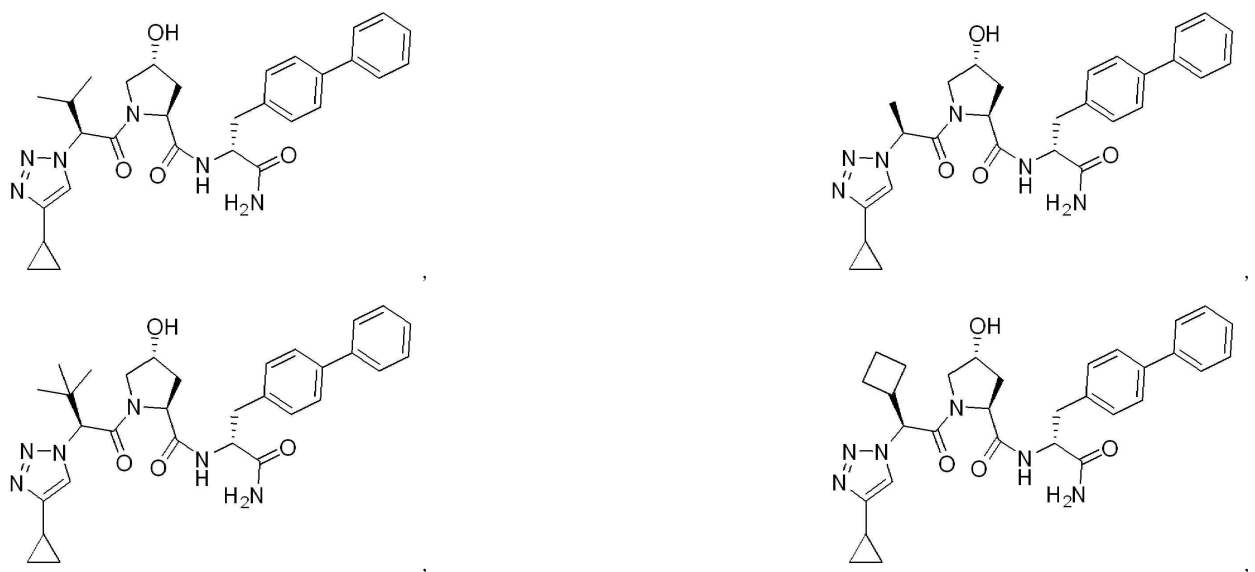


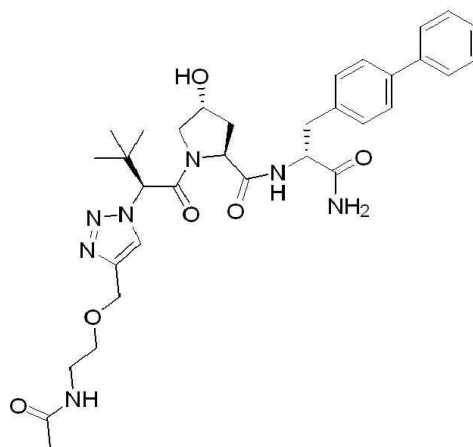
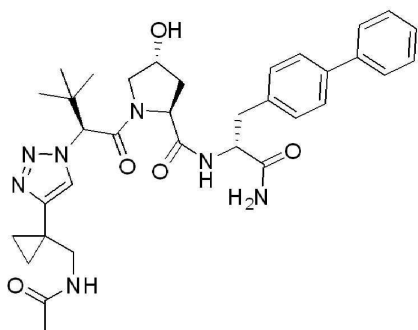
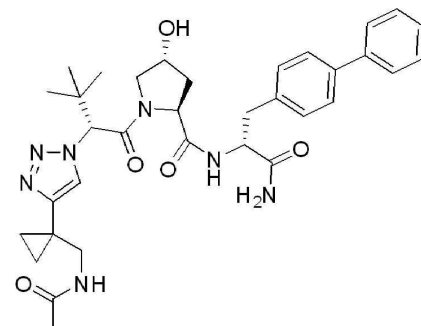
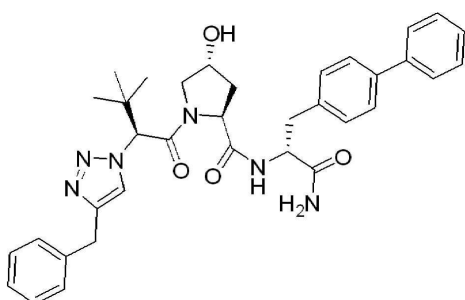
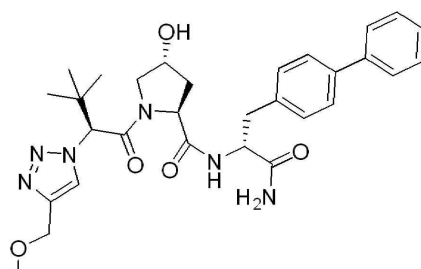
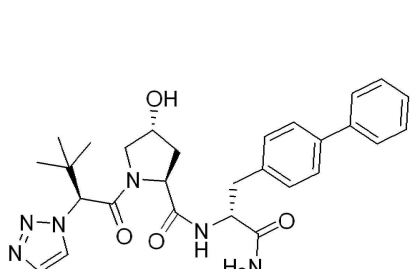
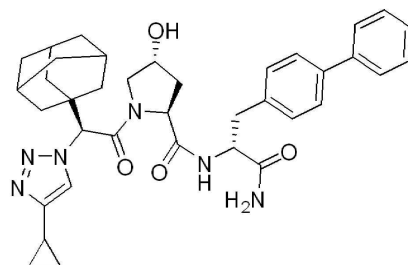
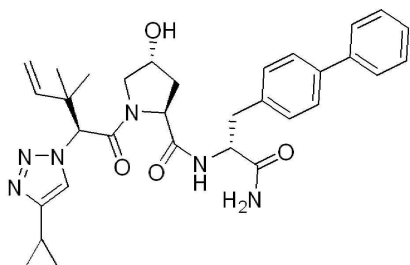
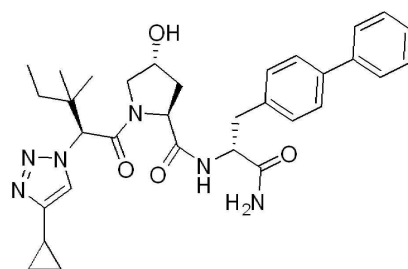
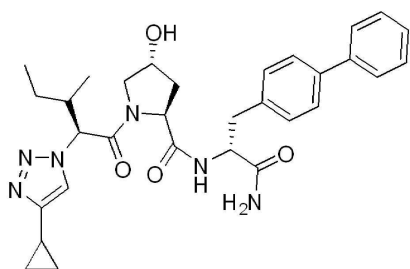
또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

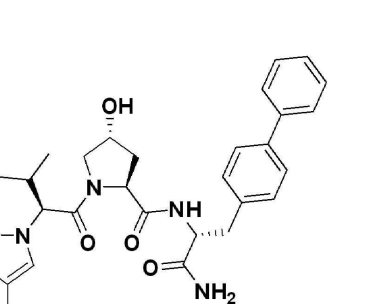
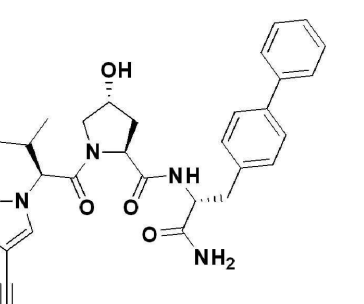
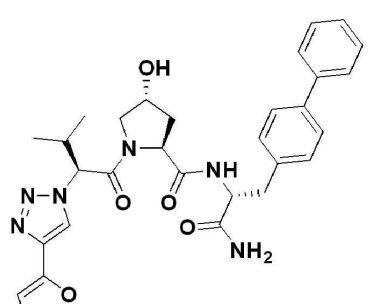
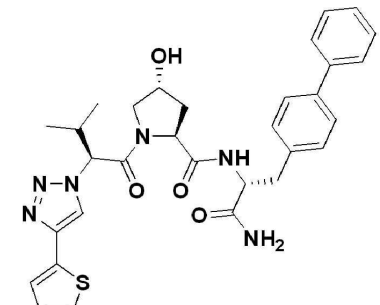
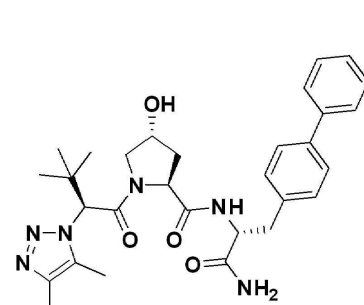
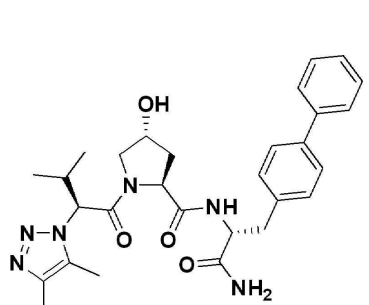
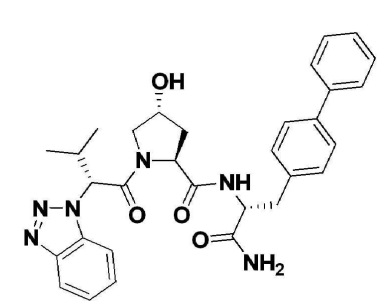
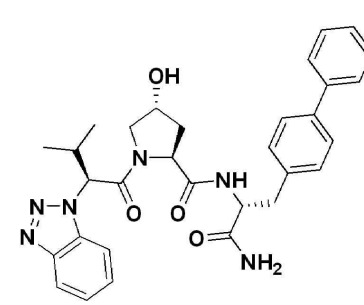
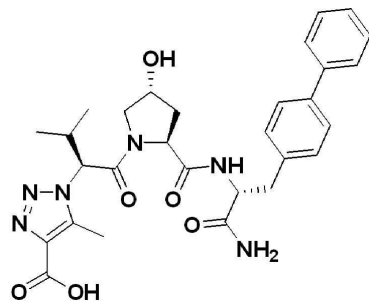
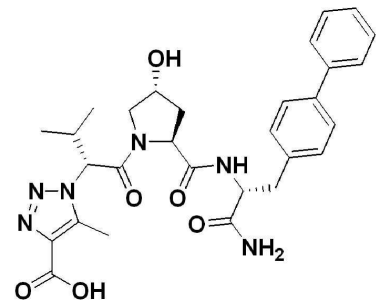
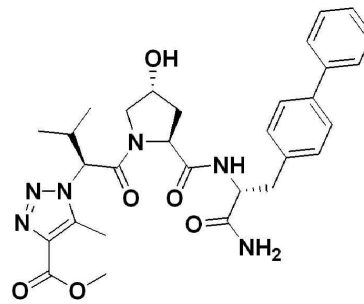
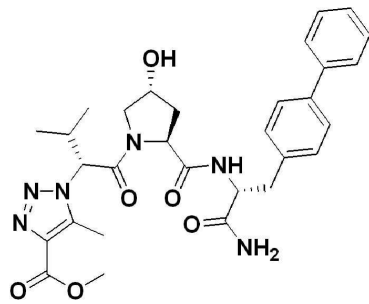
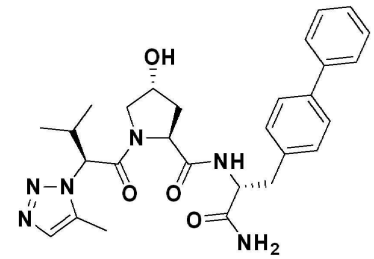
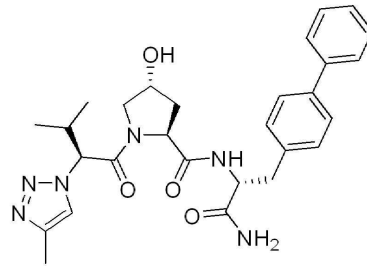
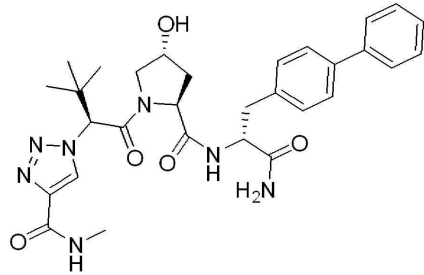
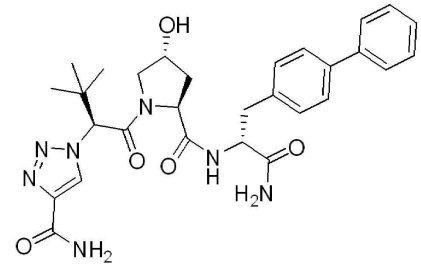
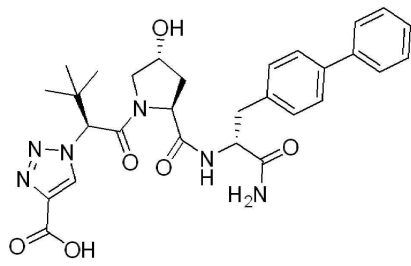
청구항 15

제14항에 있어서,

화학식(ID)의 화합물은







, 및

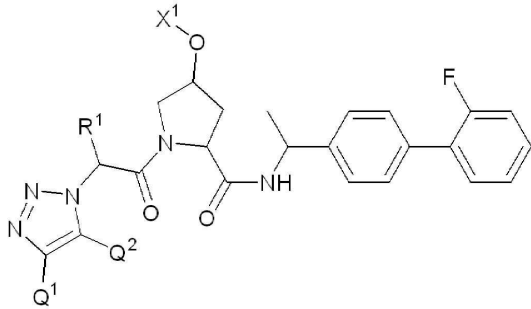
로 이

루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제3항, 제12항, 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식(I)의 화합물은 화학식(IE)의 화합물:

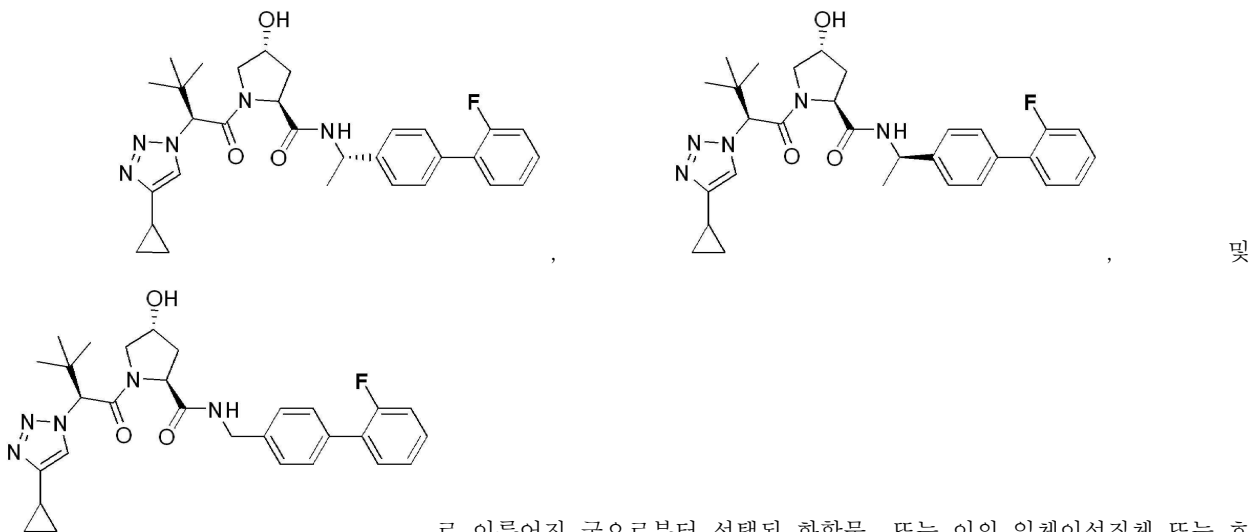


또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제16항에 있어서,

화학식(IE)의 화합물은



로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항에 있어서,

L은 각 경우에 독립적으로 부재하고,

고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₇₋₁₅시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항 또는 제18항에 있어서,

n은 각 경우에 독립적으로 1이고,

R^6 는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^6 의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하고 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

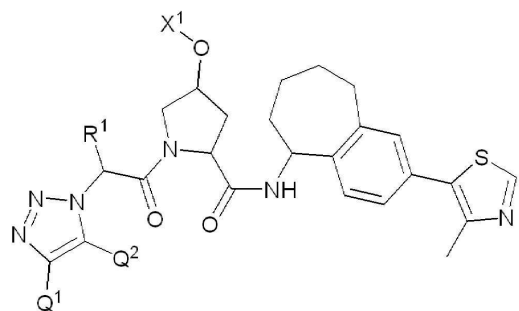
제19항에 있어서,

R^6 는 각 경우에 독립적으로 5원 헤테로아릴이고, 여기서 R^6 의 5원 헤테로아릴은 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하고 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제1항 및 제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

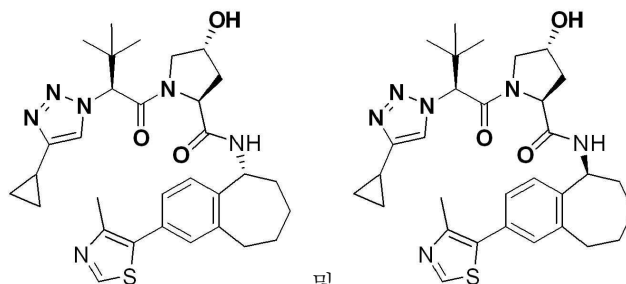
화학식(I)의 화합물은 화학식(IF)의 화합물:



또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제21항에 있어서,



화학식(IF)의 화합물은

로 이루어진 군으로부터 선택된

화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

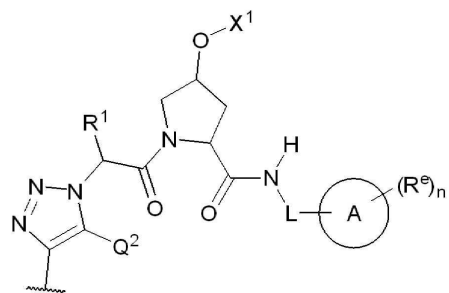
청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테

로시클릴, C₆₋₂₀아릴, 5-20원 헤테로아릴, -C(O)-O(R^a), 또는 -C(O)-N(R^b)(R^c)이고, 여기서, R^a, R^b, 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₁₂알킬이고,

여기서 Q¹ 또는 Q²의 C₁₋₁₂알킬 또는 C₃₋₁₅시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q로 임의로 치환되고, 여기서 R^q



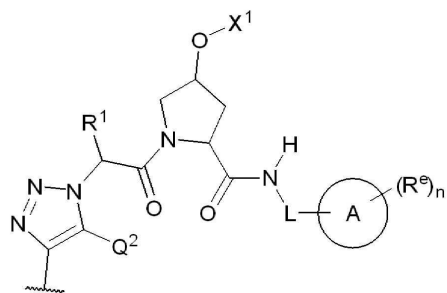
는 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₆₋₂₀아릴, C₁₋₁₂알콕시, 또는 이고,

여기서 R^q의 C₁₋₁₂알킬 또는 C₁₋₁₂알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 -NHC(O)-C₁₋₁₂알킬로 추가로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

Q¹은 C₃₋₁₅시클로알킬이고, 여기서 Q¹의 C₃₋₁₅시클로알킬은 하나 이상의 R^q로 임의로 치환되고, 여기서 R^q는 독립적



으로 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₆₋₂₀아릴, C₁₋₁₂알콕시, 또는 이

고, 여기서 R^q의 C₁₋₁₂알킬 또는 C₁₋₁₂알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 -NHC(O)-C₁₋₁₂알킬로 추가로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

Q¹은 비치환된 C₃₋₁₅시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

Q¹은 비치환된 시클로프로필인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^2 는 H인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고,

여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로 또는 OH로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제28항에 있어서,

Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{6-20} 아릴을 형성하는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제30항에 있어서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 *tert*-부틸, 또는 *이소*-프로필인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{3-15} 시클로알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{3-15} 시클로알킬은 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제32항에 있어서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{3-6} 시클로알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{3-6} 시클로알킬은 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 부착되어 있는 키랄 탄소 원자는 S의 입체화학 배열 상태에 있는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

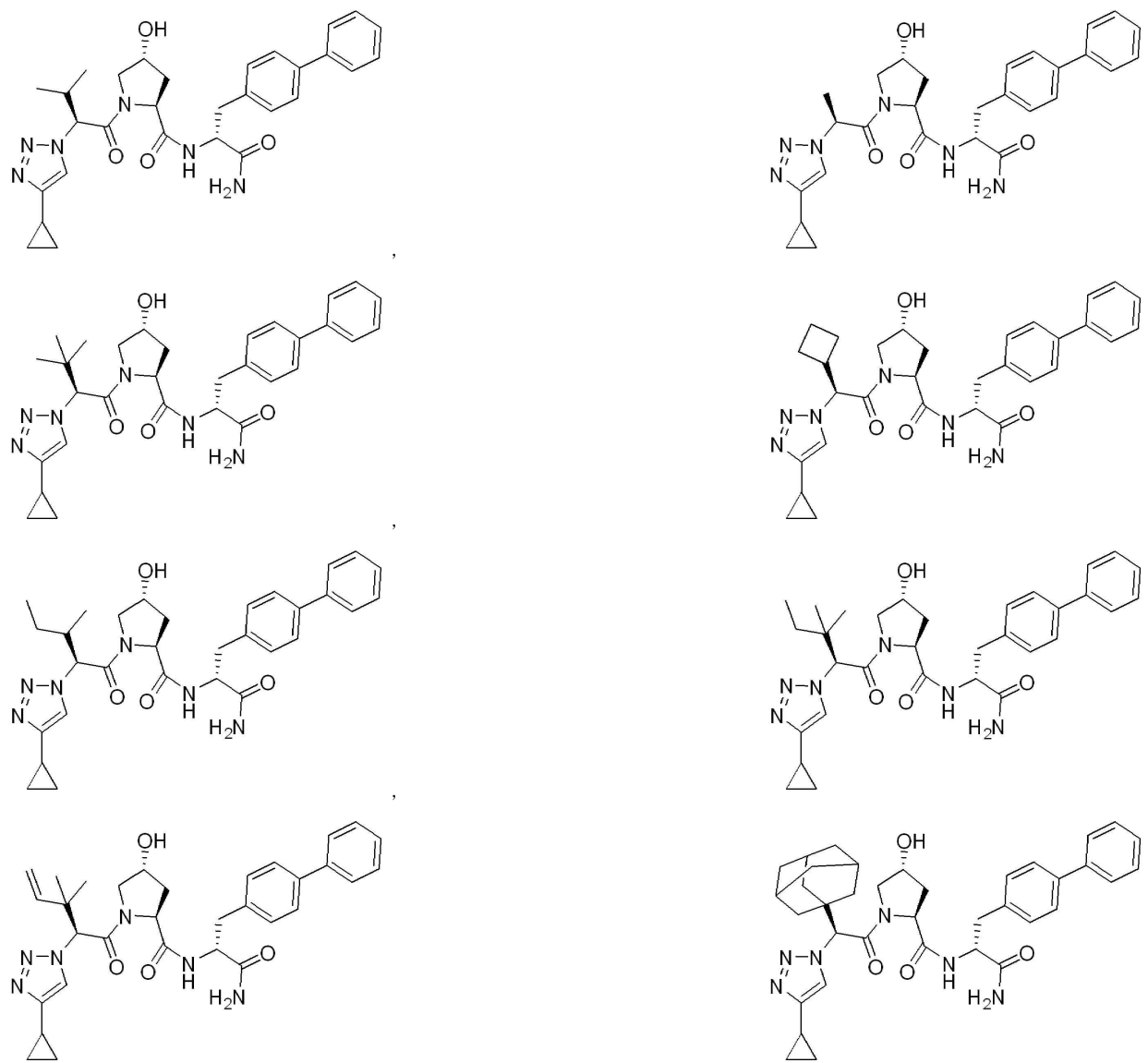
제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

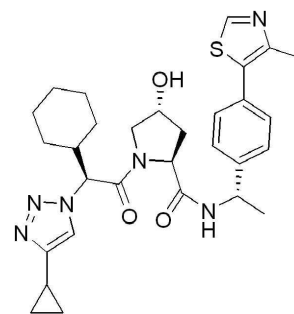
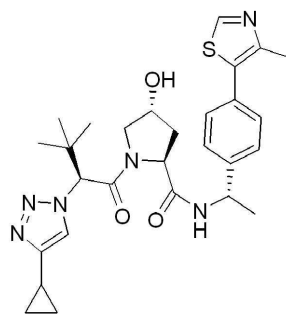
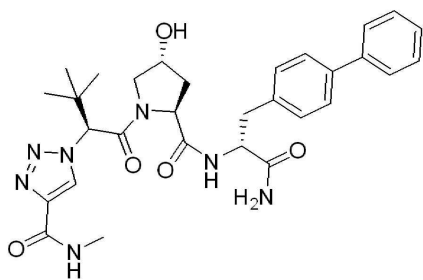
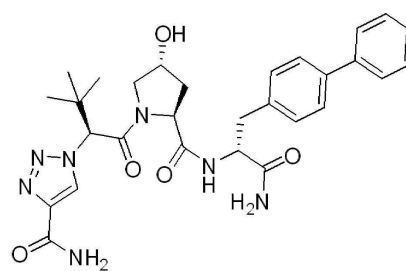
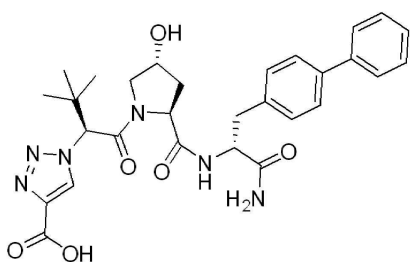
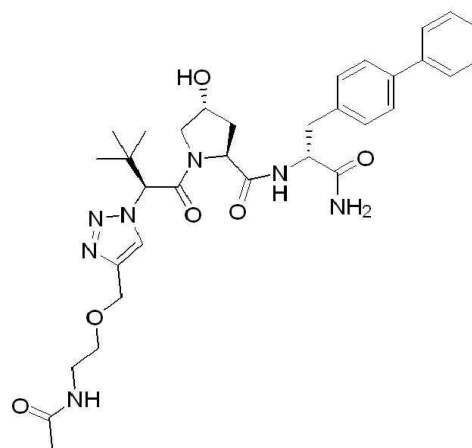
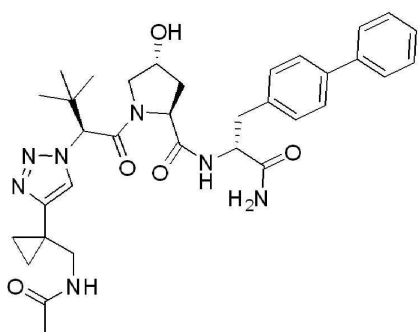
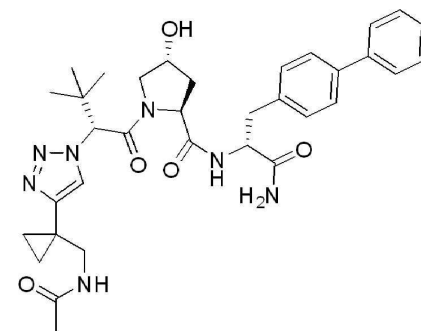
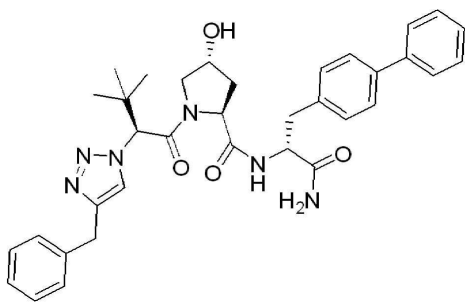
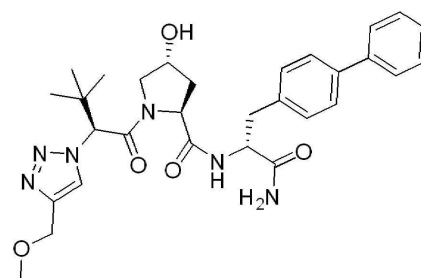
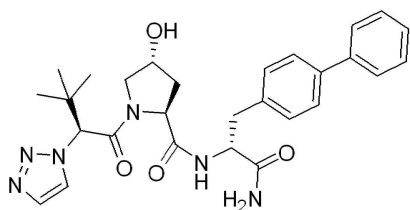
X^1 은 각 경우에 독립적으로 H인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

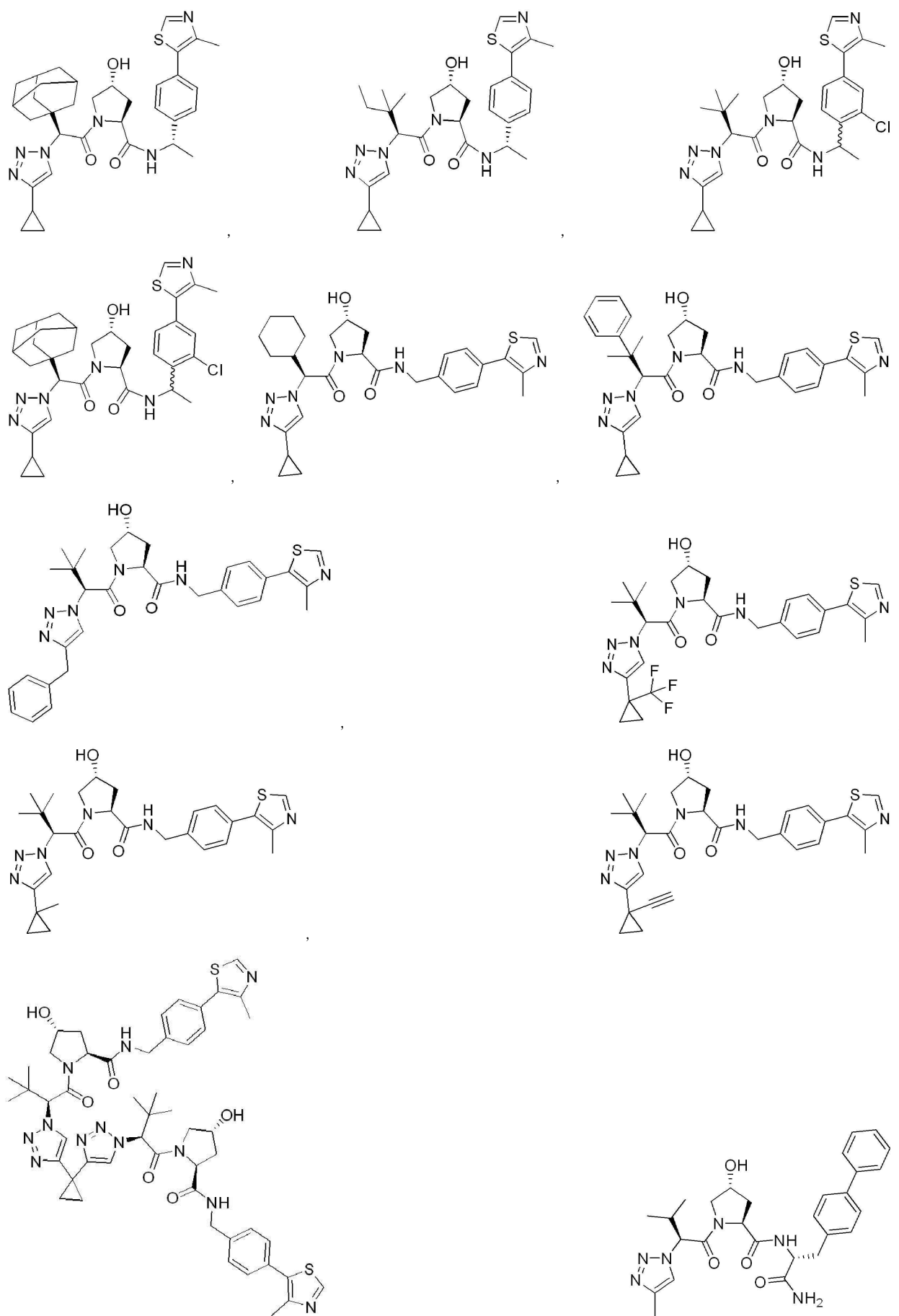
청구항 36

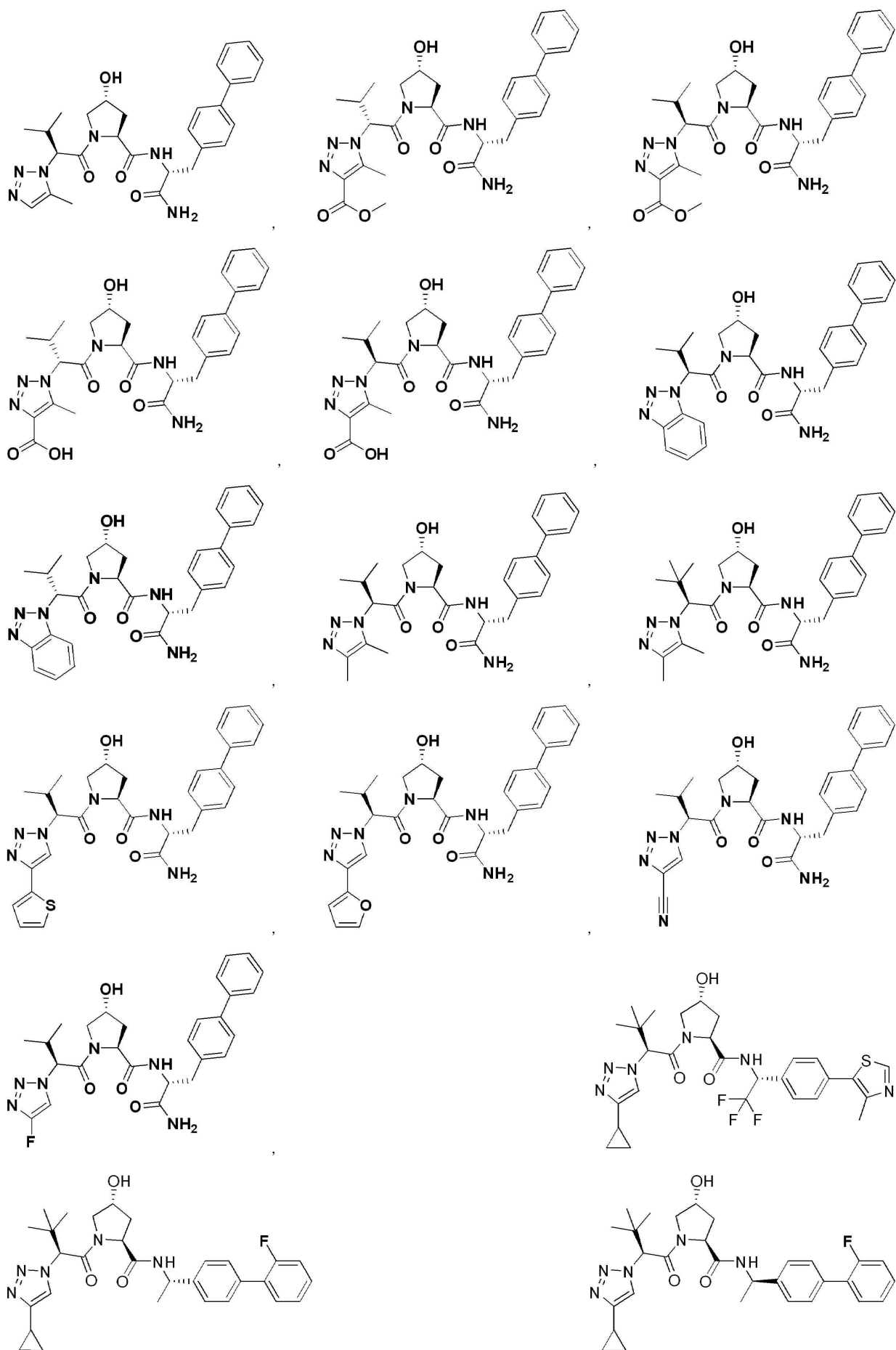
제1항에 있어서,

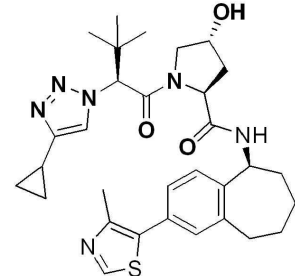
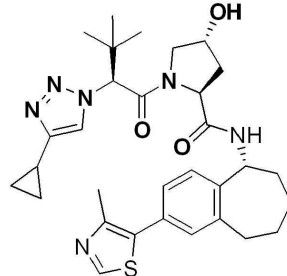
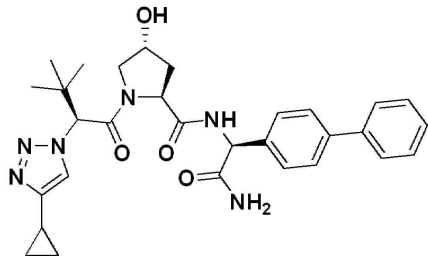
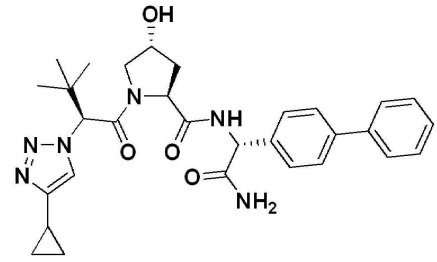
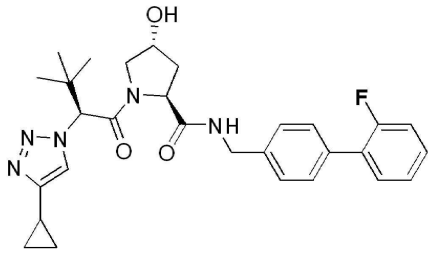
화합물은



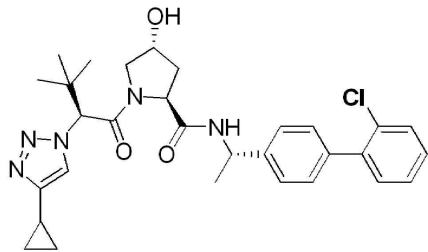








및



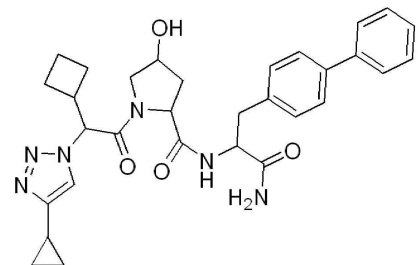
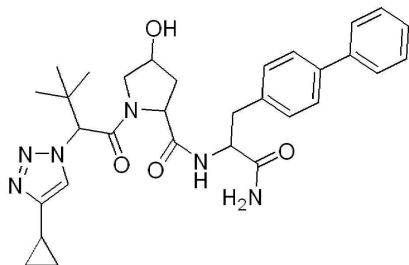
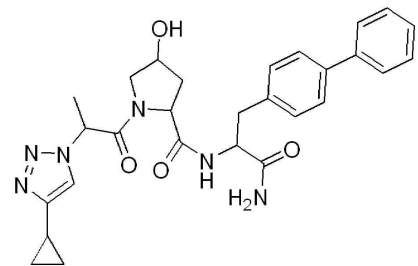
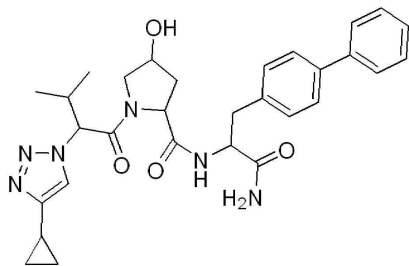
로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물,

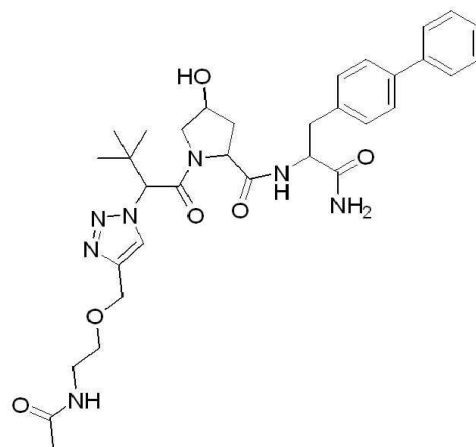
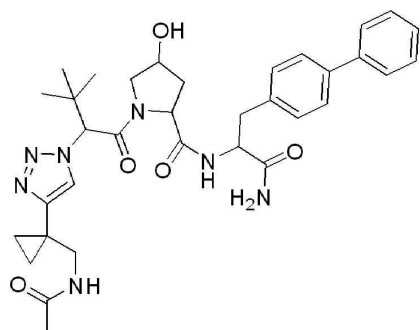
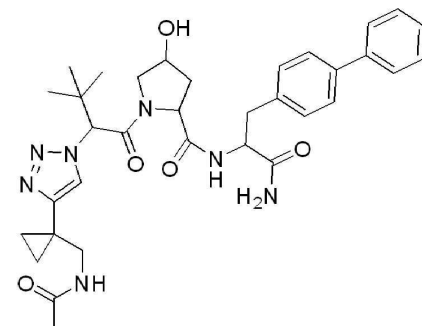
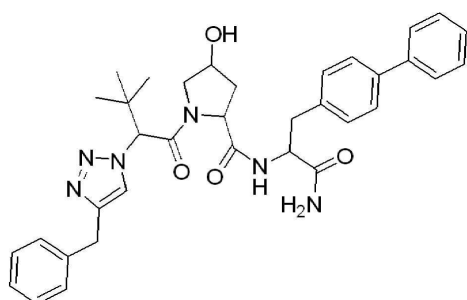
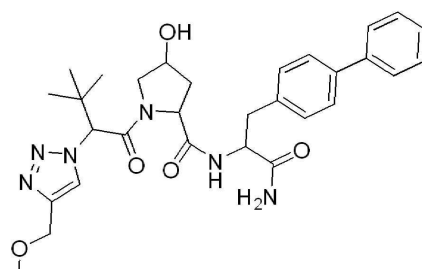
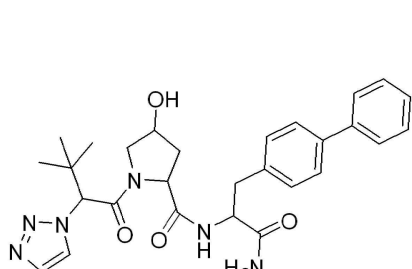
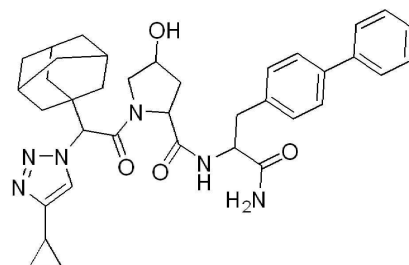
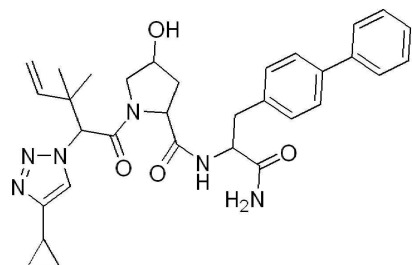
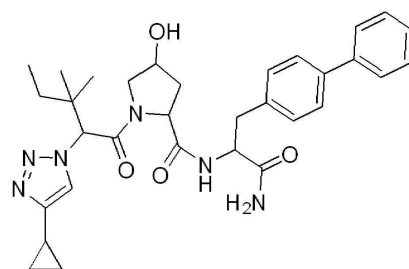
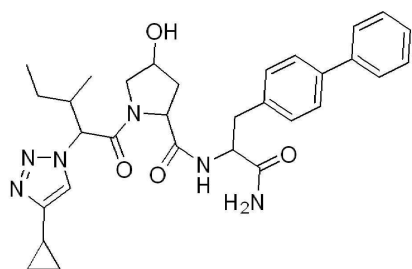
또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

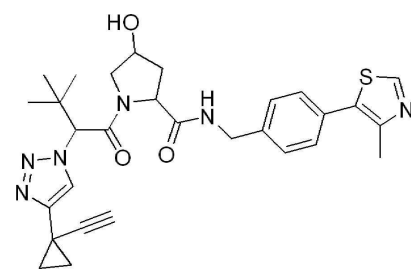
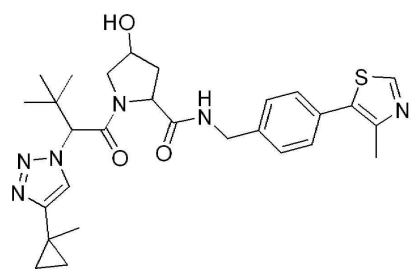
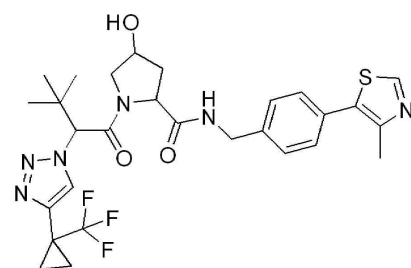
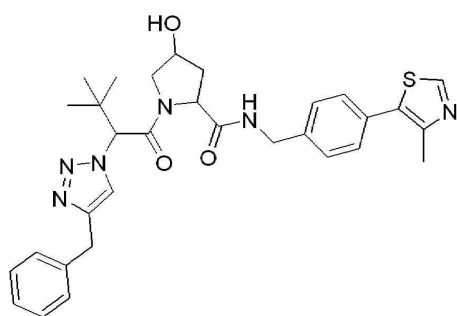
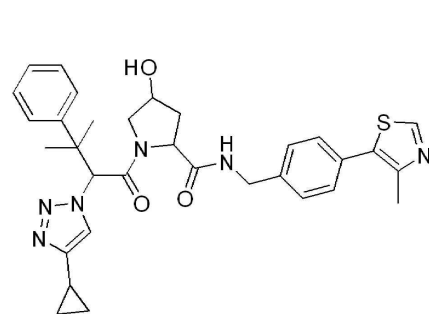
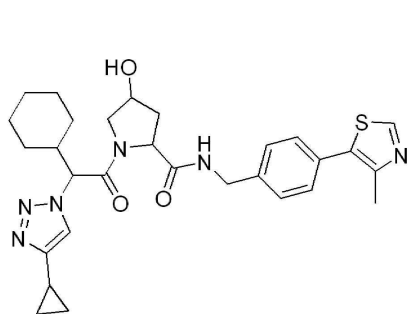
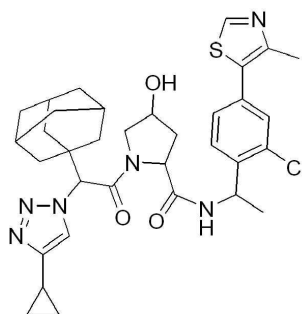
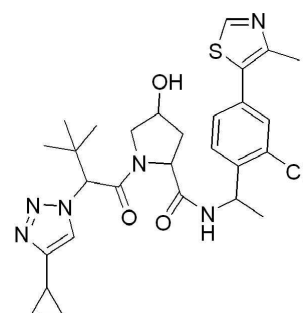
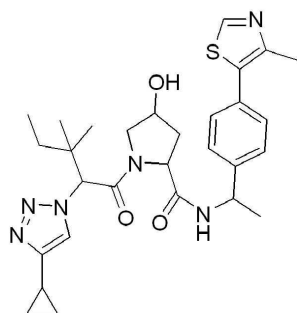
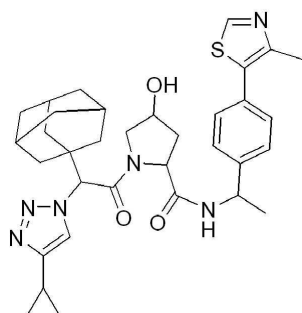
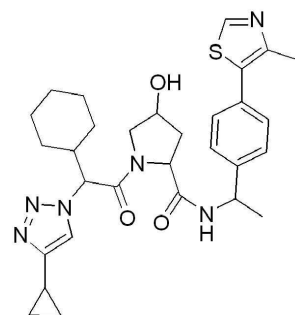
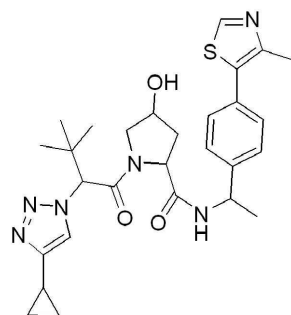
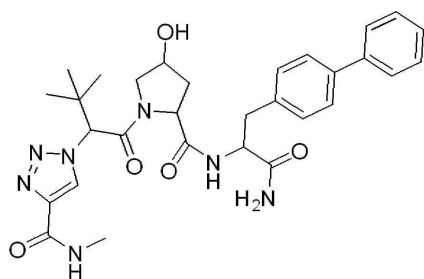
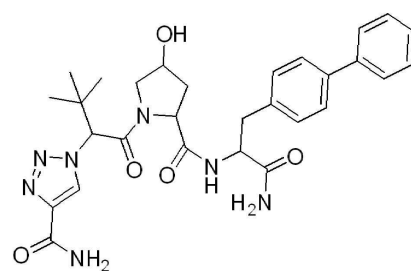
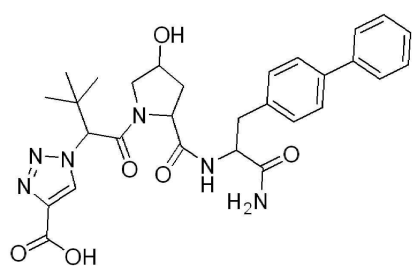
청구항 37

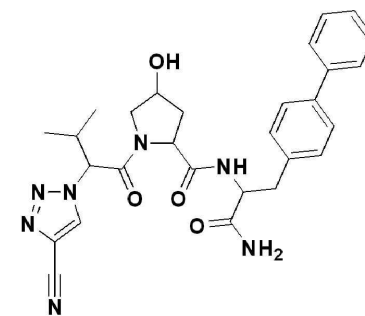
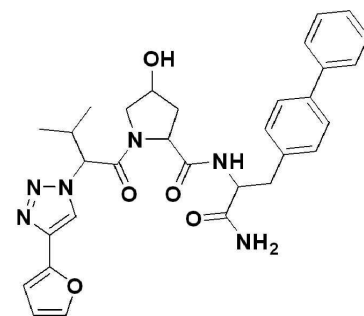
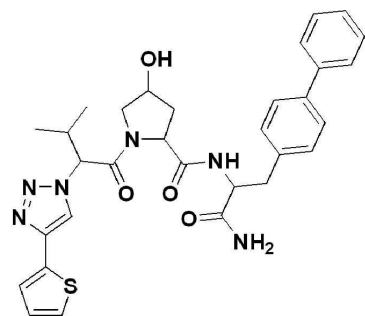
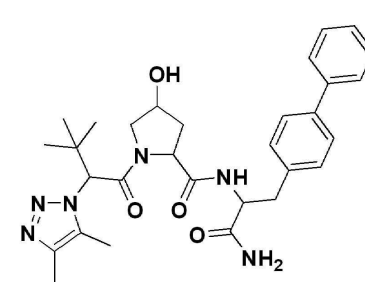
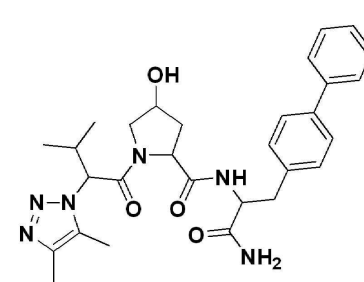
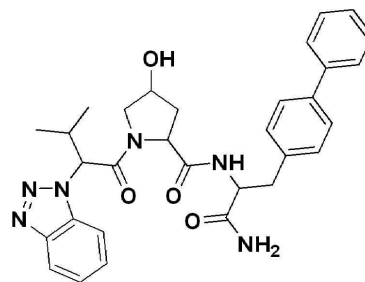
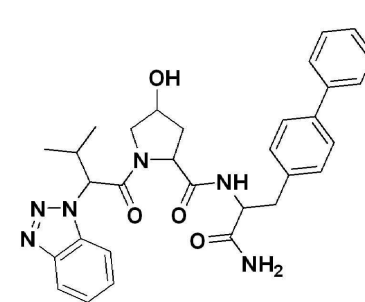
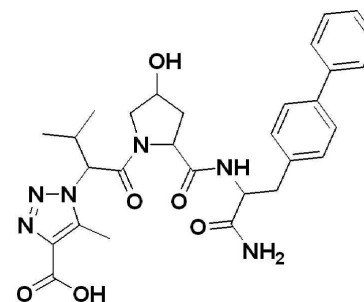
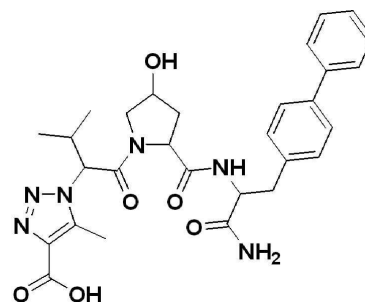
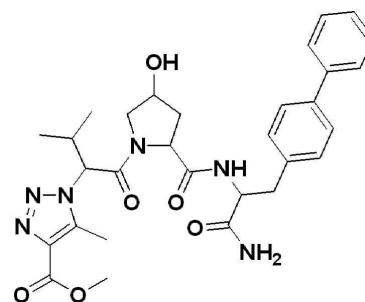
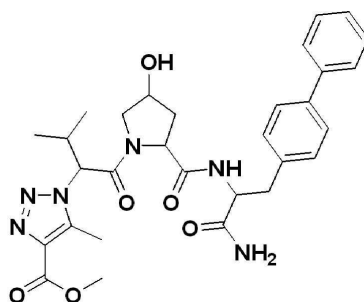
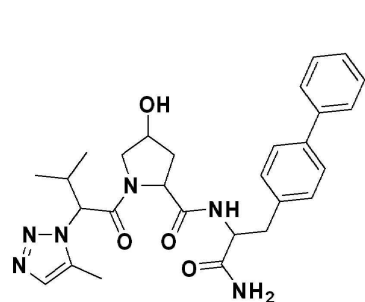
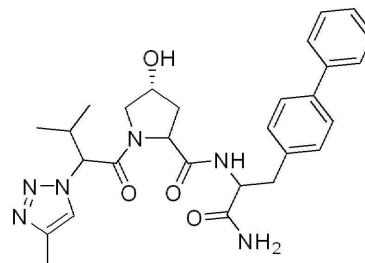
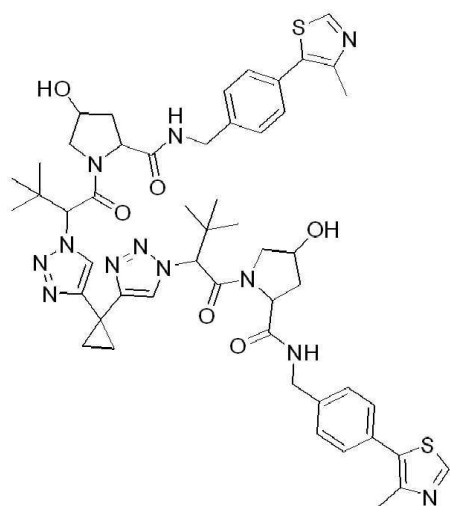
제1항에 있어서,

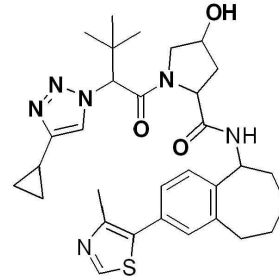
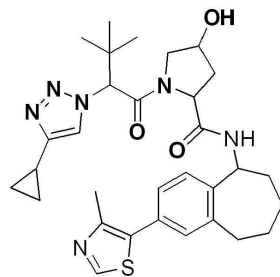
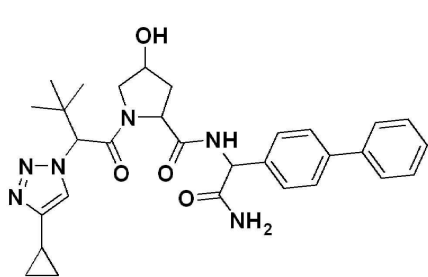
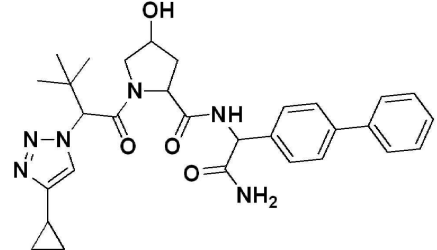
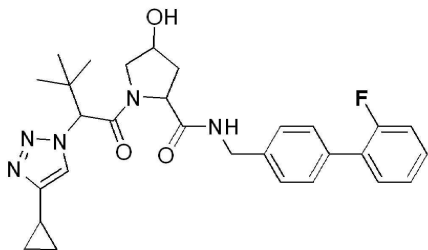
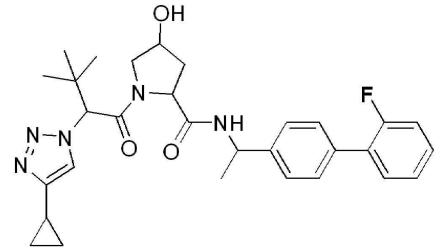
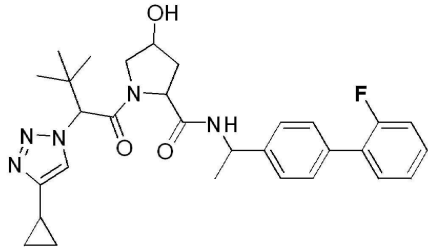
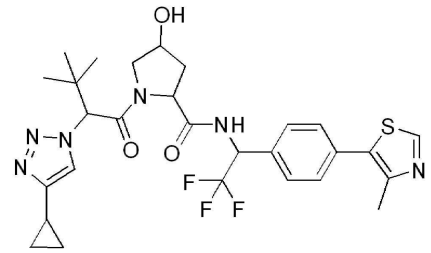
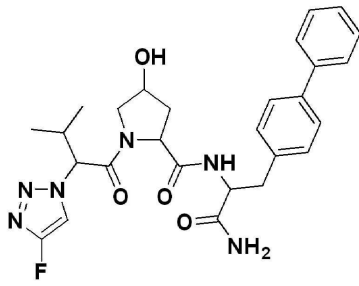
화합물은



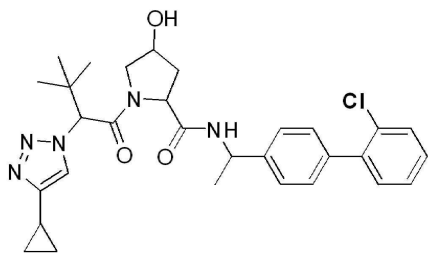








및



로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서,

추가로 생물 활성제를 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 40

세포에서 VHL을 조절하는 방법으로서,

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 유효량을 포함하는 조성물에 상기 세포를 노출시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

세포에서 VHL을 억제하는 방법으로서,

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 유효량을 포함하는 조성물에 상기 세포를 노출시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

치료가 필요한 인간의 질병, 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서,

상기 질병, 장애 또는 병태는 빈혈인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서,

상기 빈혈은 만성 빈혈, 또는 만성 신장 질환, 투석 또는 암 화학요법, 또는 이들의 임의의 조합과 관련된 빈혈인, 방법.

청구항 45

제42항에 있어서,

상기 질병, 장애 또는 병태는 허혈증, 뇌졸중 또는 허혈성 심혈관계의 손상, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 46

상처 치유를 필요로 하는 인간의 상처 치유를 증진하는 방법으로서,

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 47

상처 치유를 필요로 하는 인간의 상처 치유에 대한 이차적인 흉터를 감소시키는 방법으로서,

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 48

인간의 혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두를 증진하는 방법으로서,

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서,

혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두의 증진은 인간에서 국소적으로 발생하는, 방법.

청구항 50

인간에서 스텐트 폐색의 가능성을 감소시키는 방법으로서,

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 51

빈혈을 치료하는데 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 사용.

청구항 52

제51항에 있어서,

상기 빈혈은 만성 빈혈, 또는 만성 신장 질환, 투석 또는 암 화학요법, 또는 이들의 조합과 관련된 빈혈인, 사용.

청구항 53

허혈증, 뇌졸중 또는 허혈성 심혈관계의 손상, 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는데 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 사용.

청구항 54

상처 치유를 필요로 하는 인간의 상처 치유를 증진하는데 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 사용.

청구항 55

상처 치유를 필요로 하는 인간의 상처 치유에 대한 이차적인 흉터를 감소시키는데 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 사용.

청구항 56

혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두의 증진을 필요로 하는 인간에서 이를 위해 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 사용.

청구항 57

제56항에 있어서,

혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두의 증진은 인간에서 국소적으로 발생하는, 사용.

청구항 58

스텐트 폐색의 가능성의 감소를 필요로 하는 인간에서 이를 위해 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물의 사용.

청구항 59

빈혈을 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물.

청구항 60

만성 빈혈, 또는 만성 신장 질환, 투석 또는 암 화학요법, 또는 이들의 임의의 조합과 관련된 빈혈을 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물.

청구항 61

허혈증, 뇌졸중 또는 허혈성 심혈관계의 손상, 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물.

청구항 62

상처 치유를 필요로 하는 인간의 상처 치유를 증진하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물.

청구항 63

상처 치유를 필요로 하는 인간의 상처 치유에 대한 이차적인 흉터를 감소시키는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물.

청구항 64

혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두의 증진을 필요로 하는 인간에서 이를 위해 사용하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물.

청구항 65

인간의 혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두를 증진하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물로서,

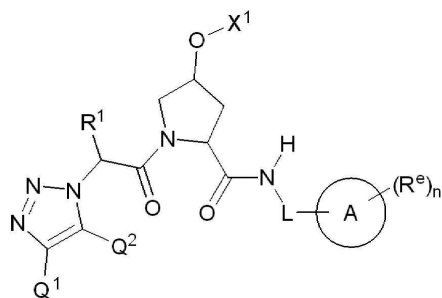
혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두의 증진은 인간에서 국소적으로 발생하는, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물.

청구항 66

스텐트 폐색의 가능성의 감소를 필요로 하는 인간에서 이를 위해 사용하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물.

청구항 67

화학식(I)의 화합물:



(I),

또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하기 위한 공정으로서

X^1 은 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬이고;

R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고;

L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 또는 C_{1-12} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-12} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

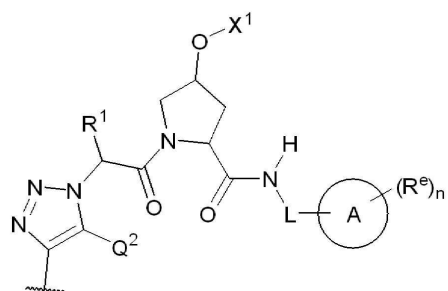
고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴 또는 C_{7-15} 시클로알킬이고;

R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 단, 적어도 하나의 R^e 는 C_{6-20} 아릴, 또는 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고;

n은 각 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이며; 그리고

Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서, R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고,

여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q



는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는 이고,

여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나,

또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고,

여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환되는, 공정.

청구항 68

제67항의 공정에 의해 제조된, 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 69

화학식(II)의 이형 이작용기성 화합물로서:

[A]-[B]-[C] (II),

여기서:

[A]는 제1항의 VHL 리간드의 모이어티이고;

[B]는 링커 모이어티이며; 그리고

[C]는 단백질-결합 모이어티인, 이형 이작용기성 화합물.

청구항 70

제69항의 이형 이작용기성 화합물을 사용하여 표적 단백질을 분해하는, 방법.

청구항 71

전술한 바와 같은 발명.

청구항 72

과증식성 장애를 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제38항 또는 제39항의 조성물.

청구항 73

제72항에 있어서,

상기 과증식성 장애는 암인, 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 11월 11일에 출원한 미합중국 가출원 제63/112,609호의 우선권 이익을 주장하며, 이의 개시 내용은 그 전체가 본원에 원용된다.

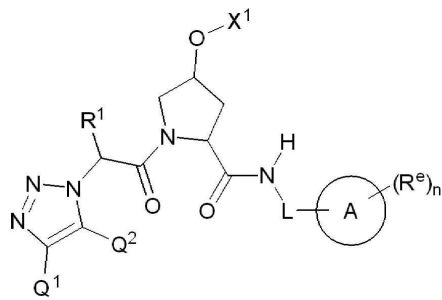
[0003] 본 개시는 VHL 리간드 모이어티를 포함하는 화합물 및 상기 화합물을 VHL의 리간드로서 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 개시는 추가로 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적 조성물의 일련의 질병, 장애 및 병태를 예방 및/또는 치료하기 위한 사용에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] E3 유비퀴틴 리가아제(인간에서 600개 초과가 공지되어 있음)는 유비퀴틴화에 대한 기질 특이성을 부여한다. 상기 리가아제에 결합하는 공지된 리간드가 있다. E3 유비퀴틴 리가아제 결합기(E3LB)는 E3 유비퀴틴 리가아제와 결합할 수 있는 펩티드 또는 소분자이다.
- [0005] 특정 E3 유비퀴틴 리가아제는 또한 엘롱긴(elongin) B 및 C, Cul2 및 Rbx1로 구성된 E3 리가아제 복합체 VCB(암, 만성 빈혈 및 허혈의 중요한 표적)의 기질 인식 하위단위인 폰 히펠-린다우(VHL) 종양 억제인자이다. VHL의 주요 기질은 낮은 산소 수준에 반응하여 사이토카인 에리스로포이에틴을 유도하는 적혈구 및 프로 혈관신생 성장 인자 VEGF와 같은 유전자를 상향 조절하는 전사 인자인 저산소증 유도 인자 1 α (HIF-1 α)이다. HIF-1 α 가 구성적으로 발현되는 반면, 이의 세포내 수준은 프로필 수산화효소 도메인(PHD) 단백질에 의한 하이드록실화 및 후속 VHL 매개 유비퀴틴화를 통해 정상산소 상태에서 매우 낮게 유지된다.
- [0006] 리간드를 갖는 VHL의 결정 구조가 획득되었으며, 이는 화합물이 VHL의 주요 기질인 전사 인자 HIF-1 α 의 결합 모드를 모방할 수 있음을 확인시켜 준다. 이들 화합물은 HIF-1 α 기질과 경쟁하는 VHL에 결합하여, VHL 단백질의 활성을 감소시키거나 차단한다. 광범위한 질환 적응증에 걸쳐 효과적인 소분자 VHL 리간드에 대한 당업계의 지속적인 요구가 존재한다.

발명의 내용

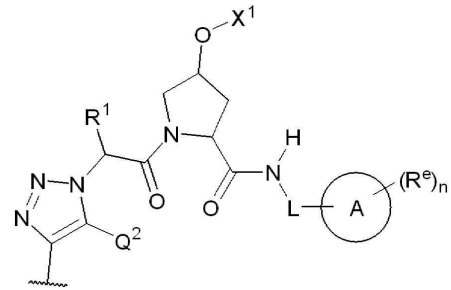
- [0007] 본 개시는 VHL 리간드, 구체적으로 VHL E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 VHL 리간드에 관한 것이다.
- [0008] 일 양태에서, 본 개시는 하기의 화학식(I)의 화합물:



- [0009] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로서, 여기서:
- [0011] X^1 은 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬이고;
- [0012] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,
- [0013] 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고;
- [0014] L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 또는 C_{1-12} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-12} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;
- [0015] 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴 또는 C_{7-15} 시클로알킬이고;
- [0016] R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고;
- [0017] n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이며; 그리고

[0018] Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고,

[0019] 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q



는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는 이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나,

[0020] 또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고,

[0021] 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환된다.

[0022] 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염 중 하나 이상, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0023] 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염 중 하나 이상, 또는 본원에 기재된 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 사용하여 VHL을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0024] 추가의 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염 중 하나 이상, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물들 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 질병, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 개시는 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 복합체에 결합하는 화합물에 관한 것이다. 특히, E3 리가아제 복합체 VCB의 기질 인식 하위단위인 폰 히펠-린다우(Von Hippel-Lindau; VHL)에 결합하는 화합물이 기재되어 있다.

[0026] 현재 개시된 요지는 본원의 하기에서 보다 완전하게 설명될 것이다. 하지만, 본원에 기재된 현재 개시된 요지의 많은 변형 및 다른 구현예들이 전술한 설명에서 제시된 교시의 이점을 가지면서 현재 개시된 요지가 속한 기술 분야의 숙련자에게 떠오를 것이다. 따라서, 현재 개시된 요지는 개시된 특정 구현예들에 제한되지 않으며 변형 및 기타 구현예들은 첨부된 청구범위에 속하는 것으로 의도됨을 이해하여야 한다. 즉, 본원에 기재된 요지는 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 인용된 문헌, 특허 및 유사한 자료들 중에서 하나 이상이 정의된 용어, 용어 용례 또는 기재된 기술 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 출원과 상이하거나 상충되는 경우, 본 출원이 우선한다. 다른 정의가 없다면, 본원에서 사용되는 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 기술분야에서

통상의 지식을 가진 자에게 공통적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지며, 해당 용어를 본 개시를 설명하는데 사용하는 문맥에서 적용한다. 본 명세서에 사용되는 용어들은 오직 특정 구현예들을 설명하기 위하여 사용되는 것이지 본 개시를 제한하려는 것이 아니다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참조문헌은 그 전체가 본원에 인용된다.

I. 정의

"잔기", "모이어터", "기"라는 용어는 다른 구성요소에 공유 결합되거나 연결된 구성요소를 의미한다.

"공유 결합된" 또는 "공유결합으로 연결된"이라는 용어는 하나 이상의 전자쌍을 공유함으로써 형성된 화학 결합을 의미한다.

"환자" 또는 "개체" 또는 "대상체"는 포유류이다. 포유류는 가축(예컨대, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예컨대, 인간 및 비인간 영장류, 예컨대, 원숭이), 토끼 및 설치류(예컨대, 마우스 및 래트)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예들에서, 상기 환자, 개체 또는 대상체는 인간이다. 일부 구현예들에서, 상기 환자는 "암 환자", 즉 하나 이상의 암 증상을 가지고 있거나 가질 위험이 있는 환자일 수 있다.

"암" 및 "암성"이라는 용어는 통상적으로 조절되지 않는 세포 성장/증식을 특징으로 하는 포유류의 생리학적 병태를 지칭하거나 설명한다. "종양"은 한 가지 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 본원의 다른 곳에서 제공된다.

"화학요법제" 또는 "항암제"는 암 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예는: 알킬화제, 예컨대, 티오테파 및 시클로포스파미드(CYTOXAN®); 알킬 설포네이트, 예컨대, 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대, 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토게닌(특히 블라타신 및 블라타시논); 델타-9-테트라하이드로칸나비놀(드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콘; 콜히친; 베툴린산; 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸(HYCANTIN®), CPT-11(이리노테칸, CAMPTOSAR®), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체 포함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토파이신(특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대, 클로르암부실, 클로르나파진, 콜로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노베티친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대, 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 항생제, 예컨대, 엔딘인 항생제(예컨대, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 gammaII 및 칼리키아마이신 omegaII(예컨대, Nicolaou et al., Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))); CDP323, 경구 알파-4 인테그린 억제제; 디네미신 A를 포함한 디네미신; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스테틴 발색단 및 연관된 색단백질 에네디네 항생제 발색단), 아클라치노미신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비친, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모미치니스, 닥티노마이신, 다우노루비친, 데토루비친, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(ADRIAMYCIN®, 몰포리노-독소루비신, 시아노몰포리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 독소루비신 HCl 리포좀 주사(DOXIL®), 리포좀성 독소루비신 TLC D-99(MYOCET®), 폐결화된 리포좀성 독소루비신(CAELYX®), 및 데옥시독소루비신을 포함), 에피루비친, 에소루비친, 이다루비친, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대, 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 퀘라마이신, 로도루비친, 스테렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르치딘, 우베니맥스, 지노스테틴, 조루비친; 항-대사물질, 예컨대, 메토크세이트, 겐시타빈(GEMZAR®), 테가푸르(UFTORAL®), 카페시타빈(XELODA®), 에포틸론, 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체들, 예컨대, 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메토크세이트; 퓨린 유사체들, 예컨대, 플루다라빈, 6-멜 캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체들, 예컨대, 안씨타빈, 아자씨티딘, 6-아자우리딘, 카르모퓨르, 씨타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노씨타빈, 플옥스우리딘; 안드로겐, 예컨대, 카루스테론, 드로모스타논 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-아드레날, 예컨대, 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 염산 보충물, 예컨대, 프로리닌산; 아세갈라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부칠; 비산트렌; 에다트라세이트; 데오파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 에립티니움 아세테이트; 에포틸론; 에토글루씨드; 갈리움 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다닌; 메이탄시노이드, 예컨대, 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존;

미토산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스테틴; 페나메트; 피라루비친; 로스옥산트론; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체(JHS Natural Products, Eugene, OR); 라조옥산; 리족신; 시조퓨란; 스피로게르마니움; 테누아존산; 트리아지퀴온; 2,2',2'-트리클로로트리에틸아민; 트리코테세네스(특히, T-2 독신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 양귀딘); 우레탄; 빈데신(ELDISINE®, FILDESIN®); 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포프로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 티오테파; 탁소이드, 예컨대, 파클리탁셀(TAXOL®), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형(ABRAXANETM), 및 도세탁셀(TAXOTERE®); 클로란부실; 6-티오구아닌; 멀캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 물질, 예컨대, 시스플라틴, 옥살리플라틴(예컨대, ELOXATIN®), 및 카르보플라틴; 튜블린 중합화에 의한 미소관 형성을 방해하는 빈카, 예컨대, 빈블라스틴(VELBAN®), 빈크리스틴(ONCOVIN®), 빈데신(ELDISINE®, FILDESIN®), 및 비노렐빈(NAVELBINE®)을 포함; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미토산트론; 류코보린; 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 토포이소메라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대, 베사로텐(TARGRETIN®)을 포함하는 레티논산; 비스포스포네이트, 예컨대, 클로드로네이트(예를 들어, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트(DIDROCAL®), NE-58095, 조레드론산/조레드로네이트(ZOMETA®), 알렌드로네이트(FOSAMAX®), 파미드로네이트(AREDIA®), 티루드로네이트(SKELID®), 또는 리세드로네이트(ACTONEL®); 트룩사씨타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 비정상적인 세포 증식에 연루된 신호생성 경로에서 유전자 발현을 억제하는 것들, 예컨대, 예를 들어, PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 상피 성장 인자 수용체(EGFR-R); 백신, 예컨대, THERATOPE® 백신 및 유전자 치료 백신, 예를 들면, ALLOVECTIN® 백신, LEUVECTIN® 백신, 및 VAXID® 백신; 토포이소메라제 1 억제제(예컨대, LURTOTECAN®); rmrh(예컨대, ABARELIX®); BAY439006(소라페닙; Bayer); SU-11248(수니티닙, SUTENT®, Pfizer); 페리포신, COX-2 억제제(예컨대, 셀레코시브 또는 에토리코시브), 프로테오솜 억제제(예컨대, PS341); 보르테조미(VELCADE®); CCI-779; 티피파르니브(R11577); 오라페니브, ABT510; Bcl-2 억제제, 예컨대, 오블리메르센 나트륨(GENASENSE®); 피산트론; EGFR 억제제들(아래의 정의를 참조); 티로신 키나제 억제제들; 세린-트레오닌 키나제 억제제들, 예컨대, 라파마이신(시롤리무스, RAPAMUNE®); 파르네실전이효소 억제제들, 예컨대, 로나파르니브(SCH 6636, SARASARTM); 및 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유사체들; 뿐만 아니라, 전술한 것 중 2개 이상의 복합체, 예컨대, CHOP(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 복합 요법의 약어); 및 FOLFOX(5-FU 및 류코보린과 복합된 옥살리플라틴(ELOXATINTM)의 치료 요법의 약어)를 포함한다.

[0033] 본원에서 정의된 바와 같이, 화학요법제는 암의 성장을 증진할 수 있는 호르몬의 효과를 조절, 감소, 차단 또는 저해하는 행동을 하는 "항호르몬 작용제" 또는 "내분비 치료제"를 포함한다. 이들은: 타목시펜(NOLVADEX®), 4-하이드록시타목시펜, 토레미펜(FARESTON®), 이독시펜, 드롤록시펜, 알록시펜(EVISTA®), 트리옥시펜, 케옥시펜 및 SERM3과 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)를 포함하는 혼합 효능제/길항제 프로파일을 갖는 항에스트로겐; 작용제 특성이 없는 순수한 항에스트로겐, 예컨대, 플베스트란트(FASLODEX®) 및 EM800(이러한 제제는 에스트로겐 수용체(ER) 이량체화를 차단하고, DNA 결합을 억제하고, ER 회전을 증가시키고, 그리고/또는 ER 수준을 억제할 수 있음); 스테로이드성 아로마타제 억제제, 예컨대, 포르메스탄 및 엑세메스탄(AROMASIN®), 및 비스테로이드성 아로마타제 억제제, 예컨대, 아나스트라졸(ARIMIDEX®), 레트로졸(FEMARA®) 및 아미노글루테티미드를 포함한 아로마타제 억제제, 및 보로졸(RIVISOR®), 메게스트롤 아세테이트(MEGASE®), 파드로졸, 및 4(5)-이미다졸을 포함한 기타 아로마타제 억제제; 류프롤라이드(LUPRON® 및 ELIGARD®), 고세렐린, 부세렐린 및 트립테렐린을 포함한 황체형성 호르몬 방출 호르몬 작용제; 프로게스테론, 예컨대, 메게스트롤 아세테이트 및 메드록시프로게스테론 아세테이트, 에스트로겐, 예컨대, 디에틸stil베스트롤 및 프미라린, 및 안드로겐/레티노이드, 예컨대, 플루옥시메스테론, 트랜스테티온산 및 펜레티나이드를 포함한 성 스테로이드; 오나프리스톤; 항프로게스테론; 에스트로겐 수용체 하향 조절제(ERD); 항안드로겐, 예컨대, 플루타미드, 닐루타미드 및 비칼루타미드; 및 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 둘 이상의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 호르몬 자체일 수 있다.

[0034] 본원에서 사용되는 "치료"(및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 이의 문법적 변형)는 치료를 받는 개체의 자연적 과정을 변경하려는 시도에 있어서의 임상적 개입을 의미하며, 예방을 위해 또는 임상 병리학 과정 중에 실시될 수 있다. 치료의 바람직한 효과에는 질병의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 완화, 상기 질병의 임의의 직접 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이의 예방, 질병 진행 속도의 감소, 상기 질병 상태의 개선 또는 경감, 그리고 차도 또는 개선된 예후가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 요지의 화합물 및 조성물은 질병의 발병을 지연시키거나 질병의 진행을 늦추는 데 사용된다. 일 구현예에서, 치료는 예방을 위해 배타적으로 실시된다. 다른 구현예에서, 치료는 임상 병리학의 과정 동안(즉, 예방을 위해서는 실시되지 않음) 배타적으로 실시된다. 다른 구현예에서, 치료는 임상 병리학 과정 및 예방을 위해 실시된다.

- [0035] 하나 이상의 다른 약물과 “동시에” 투여되는 약물은 동일한 치료 주기 동안, 하나 이상의 다른 약물과 동일한 치료 일자에, 그리고 임의적으로 상기 하나 이상의 다른 약물과 동일한 시간에 투여된다. 예를 들어, 3주마다 제공되는 암 요법의 경우에, 동시에 투여되는 약물은 각각 3주 주기의 1일 자에 투여된다.
- [0036] 용어 “효과적”은 이의 의도된 사용의 맥락 내에서 사용될 때 원하는 치료 또는 예방 결과를 달성하는 화합물, 조성물 또는 성분의 양을 설명하기 위해 사용된다.
- [0037] 상기 용어 유효량은 본 출원에서 달리 기재되거나 사용되는 치료적 유효량을 포함하는 다른 유효량 또는 유효농도 항(effective concentration term)을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “치료적 유효량”은 상기한 양을 투여받지 않은 해당 대상체와 비교하여 질병, 장애 또는 부작용의 치료 또는 질병 또는 장애의 진행 속도의 감소를 발생시키는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리적 기능을 향상시키는 데 효과적인 양을 이의 범위 내에 포함한다. 요법에 사용하기 위해, 본 개시의 VHL 리간드뿐만 아니라 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염이 미가공 화합물로서 투여될 수 있다. 또한, 활성 성분은 약학적 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, 청구항에서 달리 정의되지 않는 한, 용어 “임의적으로”는 후속적으로 설명되는 이벤트(들)가 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있다는 것을 의미하며, 발생하는 이벤트(들) 및 발생하지 않는 이벤트(들) 둘 모두를 포함한다.
- [0039] 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 정의되지 않는 한, 문구 “임의로 치환된”, “치환된” 또는 이의 변형은 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기를 갖는 다수의 치환도를 포함하는 선택적인 치환을 나타낸다. 문구는 본원에 기재되고 묘사된 치환들을 복제하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0040] 용어 “약학적 제제” 또는 “약학적 조성물”은 본원에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이게 되도록 허용하는 형태이고, 제제가 투여되는 대상체에게 허용 불가능하게 독성인 추가적인 성분을 함유하지 않는 제제를 의미한다.
- [0041] “약학적으로 허용가능한 부형제”는, 대상체에 비독성인, 활성 성분 외의, 약학적 제제 내에서의 성분을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 부형제는 완충제, 담체, 안정화제, 또는 보존제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0042] 본원에 사용된 문구 “약학적으로 허용가능한 염”은 분자의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염은 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브롬화물, 요오드화물, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산성 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산성 시트레이트, 타르트레이트, 올리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌 비스-(2-히드록시 3 나프토에이트)) 염을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 약학적으로 허용가능한 염은 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 기타 반대 이온과 같은 다른 분자의 통합을 포함할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은 이의 구조에 하나 초과 하전된 원자를 가질 수 있다. 다수의 하전된 원자가 약학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우는 다수의 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.
- [0043] 약학적으로 허용가능하지 않은 다른 염은 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용할 수 있으며 이들은 요지의 추가 양태를 형성하는 것으로 간주되어야 한다. 옥살산 또는 트리플루오로아세테이트와 같은 이들 염은 그 자체로는 약학적으로 허용되지 않지만 본원에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 수득하기 위해 중간체로서 유용한 염의 제조에 유용할 수 있다.
- [0044] “소분자” 또는 “소분자 화합물”은 일반적으로 크기가 약 5 킬로달톤(Kd) 미만인 유기 분자를 지칭한다. 일부 구현예들에서, 소분자는 약 4 Kd, 3 Kd, 약 2 Kd, 또는 약 1 Kd 미만이다. 일부 구현예들에서, 소분자는 약 800 달톤(D), 약 600 D, 약 500 D, 약 400 D, 약 300 D, 약 200 D, 또는 약 100 D 미만이다. 일부 구현예들에서, 소분자는 약 2000 g/mol 미만, 약 1500 g/mol 미만, 약 1000 g/mol 미만, 약 800 g/mol 미만, 또는 약 500 g/mol 미만이다. 일부 구현예들에서, 소분자는 비중합체성이다. 소분자는 단백질, 폴리펩티드, 올리고펩티드, 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 다당류, 당단백질, 프로테오글리칸 등이 아니다. 소분자의 유도체는 원래의 소분자와 동일한 구조적 코어를 공유하지만, 원래의 소분자로부터 일련의 화학 반응에 의해 제조

될 수 있는 분자를 의미한다.

[0045] 본원에 사용되는 용어 “알킬”은 1 내지 12개의 탄소원자(C_1-C_{12})의 임의의 길이를 갖는 포화된 직쇄 또는 분쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 상기 라디칼은 임의적으로 하기 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 다른 구현예에서, 알킬 라디칼은 1 내지 8개의 탄소 원자(C_1-C_8), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(C_1-C_6), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(C_1-C_4), 또는 1 내지 3개의 탄소 원자(C_1-C_3)이다. 알킬기의 예는 메틸(Me, $-CH_3$), 에틸(Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, 이소프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, 터트-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸(n-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0046] 본원에 사용되는 용어 “알킬렌”은 1 내지 12개의 탄소원자(C_1-C_{12})의 임의의 길이를 갖는 포화된 직쇄 또는 분쇄 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 상기 알킬렌 라디칼은 임의적으로 하기 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 다른 구현예에서, 알킬렌 라디칼은 1 내지 8개의 탄소 원자(C_1-C_8), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(C_1-C_6), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(C_1-C_4)이다. 알킬렌기의 예는 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$), 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$) 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0047] 용어 “알케닐”은 2 내지 12개의 탄소원자(C_2-C_{12})의 임의의 길이를 갖는 직쇄 또는 측쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 불포화, 즉, 탄소-탄소, sp^2 이중 결합의 적어도 하나의 부위를 갖고, 여기서, 상기 알케닐 라디칼은 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 치환될 수 있으며, “시스” 및 “트랜스” 배향 또는 대안적으로 “E” 및 “Z” 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 이의 예는 에틸레닐 또는 비닐($-CH=CH_2$), 알릴($-CH_2CH=CH_2$) 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0048] 용어 “알케닐렌”은 2 내지 12개의 탄소원자(C_2-C_{12})의 임의의 길이를 갖는 직쇄 또는 측쇄 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 불포화, 즉, 탄소-탄소, sp^2 이중 결합의 적어도 하나의 부위를 갖고, 여기서, 상기 알케닐렌 라디칼은 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 치환될 수 있으며, “시스” 및 “트랜스” 배향 또는 대안적으로 “E” 및 “Z” 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 이의 예는 에틸레닐렌 또는 비닐렌($-CH=CH-$), 알릴($-CH_2CH=CH-$) 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0049] 용어 “알키닐”은 2 내지 12개의 탄소원자(C_2-C_{12})의 임의의 길이를 갖는 직쇄 또는 측쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 불포화, 즉, 탄소-탄소, sp 3중 결합의 적어도 하나의 부위를 갖고, 여기서, 상기 알키닐 라디칼은 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 치환될 수 있다. 이의 예는 에티닐($-C\equiv CH$), 프로피닐(프로파르길, $-CH_2C\equiv CH$) 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0050] 용어 “알키닐렌”은 2 내지 12개의 탄소원자(C_2-C_{12})의 임의의 길이를 갖는 직쇄 또는 측쇄 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 불포화, 즉, 탄소-탄소, sp 3중 결합의 적어도 하나의 부위를 갖고, 여기서, 상기 알키닐렌 라디칼은 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 치환될 수 있다. 이의 예는 에티닐렌($-C\equiv C-$), 프로피닐렌(프로파르길렌, $-CH_2C\equiv C-$) 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0051] 용어 “카르보사이클”, “카르보시클릴”, “카르보시클릭 고리” 및 “시클로알킬”은 3 내지 15개의 탄소 원자(C_3C_{15})를 갖는 1가 비방향족, 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭한다. 이러한 고리는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭일 수 있으며, 3 내지 15개의 탄소가 모노사이클릭 고리에 존재하거나 7 내지 15개의 탄소 원자가 폴리사이클

릭(예컨대, 바이사이클릭) 고리에 존재한다. 7 내지 12개 원자를 갖는 바이사이클릭 탄소고리는, 예를 들어, 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열될 수 있고, 9 또는 10개 고리 원자를 갖는 바이사이클릭 탄소고리는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 또는 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로 [2.2.2]옥탄 및 바이사이클로 [3.2.2]노난과 같은 브릿지된 시스템으로서 배열될 수 있다. 전체적으로 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화된 폴리사이클릭(예컨대, 바이사이클릭) 고리는, 폴리사이클릭 고리 내의 하나 이상의 융합된 고리가 완전히 불포화된 경우(즉, 방향족)를 포함하는, 용어 "카르보사이클", "카르보사이클릴", "카르보사이클릭 고리" 및 "사이클로알킬"의 정의 내에 포함된다. 스피로 모이어티는 또한 상기 정의 범위내에 포함된다. 모노사이클릭 탄소고리의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실, 사이클로도데실, 인데닐, 인다닐, 1,2-디히드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 카르보사이클릴기는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0052] 용어 “카르보알킬렌”은 모노사이클릭 고리로서 3 내지 12개의 탄소원자(C_3-C_{12}) 또는 바이사이클릭 고리로서 7 내지 12개의 탄소원자를 갖는 2가 비-방향족 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리를 지칭한다. 7 내지 12개의 원자를 갖는 바이사이클릭 시클로알킬렌은, 예를 들어, 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열될 수 있고, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는 바이사이클릭 시클로알킬렌은 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 또는 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로 [2.2.2]옥탄 및 바이사이클로 [3.2.2]노난과 같은 브릿지된 시스템으로서 배열될 수 있다. 스피로 모이어티는 또한 상기 정의 범위내에 포함된다. 모노사이클릭 시클로알킬렌의 예는 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 1-시클로펜트-1-에닐렌, 1-시클로펜트-2-에닐렌, 1-시클로펜트-3-에닐렌, 시클로헥실렌, 1-시클로헥스-1-에닐렌, 1-시클로헥스-2-에닐렌, 1-시클로헥스-3-에닐렌, 시클로헥사디에닐렌, 시클로헵틸렌, 시클로옥틸렌, 시클로노닐렌, 시클로데실렌, 시클로운데실렌, 시클로도데실렌 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 시클로알킬렌기는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0053] “아릴”은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 6 내지 20개 탄소 원자(C_6-C_{20})의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴기는 예시적인 구조에서 "Ar"로 표시된다. 전형적인 아릴기는 벤젠(페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유래된 라디칼을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 아릴기는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0054] “아릴렌”은 모 방향족 고리 시스템의 2개 탄소원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 6 내지 20개 탄소 원자(C_6-C_{20})의 2가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴렌기는 예시적인 구조에서 "Ar"로 표시된다. 아릴렌은 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족 카르보사이클릭 고리에 융합된 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 전형적 아릴렌기는 벤젠(페닐렌), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐렌, 인데닐렌, 인다닐렌, 1,2-디히드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸 등으로부터 유래된 라디칼을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 아릴렌기는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0055] 용어 “헤테로사이클,” “헤테로사이클릴” 및 “헤테로사이클릭 고리”는 본원에서 함께 사용되고 3 내지 약 20개 고리 원자의 포화되거나 부분적으로 불포화된(즉, 상기 고리 내에 하나 이상의 2중 및/또는 3중 결합을 갖는) 카보사이클릭 라디칼을 언급하고, 여기서 적어도 하나의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자이고 나머지 고리 원자는 C이고, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. 헤테로사이클은 3 내지 7개의 고리원(2 내지 6개 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자)을 갖는 모노사이클 또는 7 내지 10개의 고리원(4 내지 9개 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 6개 헤테로원자)를 갖는 바이사이클, 예를 들어: 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템일 수 있다: 헤테로사이클은 Paquette, Leo A., “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 Chapters 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950에서 현재), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; 및 *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566에 기재되어 있다. “헤테로사이클릴”은 또한 헤테로사이클 라디칼이 포화된, 부분적으로 불포화된 고리, 또는 방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클릭 고리의 예는 모르폴린-4-일, 피페리딘-

1-일, 피페라지닐, 피페라진-4-일-2-온, 피페라진-4-일-3-온, 피롤리딘-1-일, 티오모르폴린-4-일, S-디옥소티오모르폴린-4-일, 아조칸-1-일, 아제티딘-1-일, 옥타하이드로피리도[1,2-a]피라진-2-일, [1,4]디아제판-1-일, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이코[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 아자바이사이클로[2.2.2]헥사닐, 3H-인돌릴 퀴놀리지닐 및 N-피리딜 우레아를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 스피로 모이어티는 또한 상기 정의 범위내에 포함된다. 2개 고리 원자가 옥소(=O) 모이어티로 치환된 헤테로사이클릭기의 예는 피리미디노닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다. 본원의 헤테로사이클기는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0056]

용어 “헤테로시클릴렌”은 3 내지 약 20개 고리 원자의 포화되거나 부분적으로 불포화된(즉, 상기 고리 내에 하나 이상의 2중 및/또는 3중 결합을 갖는) 카보사이클릭 라디칼을 지칭하고, 여기서 적어도 하나의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자이고 나머지 고리 원자는 C이고, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. 헤테로시클릴렌은 3 내지 7개의 고리원(2 내지 6개 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자)을 갖는 모노사이클 또는 7 내지 10개의 고리원(4 내지 9개 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 6개 헤테로원자)를 갖는 바이사이클, 예를 들어: 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템일 수 있다: 헤테로사이클은 Paquette, Leo A., “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 Chapters 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950에서 현재), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; 및 *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566에 기재되어 있다. “헤테로시클릴렌”은 또한 헤테로사이클 라디칼이 포화된, 부분적으로 불포화된 고리, 또는 방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합된 2가 라디칼을 포함한다. 헤테로시클릴렌의 예는 모르폴린-4-일렌, 피페리딘-1-일렌, 피페라지닐렌, 피페라진-4-일렌-2-온, 피페라진-4-일렌-3-온, 피롤리딘-1-일렌, 티오모르폴린-4-일렌, S-디옥소티오모르폴린-4-일렌, 아조칸-1-일렌, 아제티딘-1-일렌, 옥타하이드로피리도[1,2-a]피라진-2-일렌, [1,4]디아제판-1-일렌, 피롤리디닐렌, 테트라하이드로푸라닐렌, 디하이드로푸라닐렌, 테트라하이드로티에닐렌, 테트라하이드로피라닐렌, 디히드로피라닐렌, 테트라히드로티오피라닐렌, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티오옥사닐렌, 피페라지닐렌, 호모피페라지닐렌, 아제티디닐렌, 옥세타닐렌, 티에타닐렌, 호모피페리디닐렌, 옥세파닐렌, 티에파닐렌, 옥세피닐렌, 디아제피닐렌, 티아제피닐렌, 2-피롤리닐렌, 3-피롤리닐렌, 인돌리닐렌, 2H-피라닐렌, 4H-피라닐렌, 디옥사닐렌, 1,3-디옥솔라닐렌, 피라졸리닐렌, 디티아닐렌, 디티올라닐렌, 디히드로피라닐렌, 디히드로티에닐렌, 디히드로푸라닐렌, 피라졸리디닐이미다졸리닐렌, 이미다졸리디닐렌, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐렌, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐렌, 아자비시클로[2.2.2]헥사닐렌, 3H-인돌릴 퀴놀리지닐 및 N-피리딜 우레아를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 스피로 모이어티는 또한 상기 정의 범위내에 포함된다. 2개 고리 원자가 옥소(=O) 모이어티로 치환된 헤테로시클릴렌기의 예는 피리미디노닐렌 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다. 본원의 헤테로시클릴렌기는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0057]

용어 “헤테로아릴”은 5-, 6-, 또는 7-원 고리의 1가 방향족 라디칼을 지칭하고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 20개 원자의 융합된 고리 시스템(이의 적어도 하나는 방향족임)을 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피리디닐(예를 들어, 2-하이드록시피리디닐을 포함하는), 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 피리미디닐(예를 들어, 4-하이드록시피리미디닐을 포함하는), 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 시놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다. 헤테로아릴기는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0058]

용어 “헤테로아릴렌”은 5-, 6-, 또는 7-원 고리의 2가 방향족 라디칼을 지칭하고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 20개 원자의 융합된 고리 시스템(이의 적어도 하나는 방향족임)을 포함한다. 헤테로아릴렌기의 예는 피리디닐렌(예를 들어, 2-히드록시피리디닐렌을 포함), 이

미다졸릴렌, 이미다조피리디닐렌, 1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 피리미디닐렌 (예를 들어, 4-히드록시피리미디닐렌을 포함), 피라졸릴렌, 트리아졸릴렌, 피라지닐렌, 테트라졸릴렌, 푸릴렌, 티에닐렌, 이속사졸릴렌, 티아졸릴렌, 옥사디아졸릴렌, 옥사졸릴렌, 이소티아졸릴렌, 피롤릴렌, 퀴놀리닐렌, 이소퀴놀리닐렌, 테트라히드로이소퀴놀리닐렌, 인돌릴렌, 벤조이미다졸릴렌, 벤조푸라닐렌, 신놀리닐렌, 인다졸릴렌, 인돌리지닐렌, 프탈라지닐렌, 피리다지닐렌, 트리아지닐렌, 이소인돌릴렌, 프테리디닐렌, 퓨리닐렌, 옥사디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 푸라자닐렌, 벤조푸라자닐렌, 벤조티오펜릴렌, 벤조티아졸릴렌, 벤조사졸릴렌, 퀴나졸리닐렌, 퀴녹살리닐렌, 나프티리디닐렌, 및 푸로피리디닐렌이다. 헤테로아릴렌기는 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0059] 헤테로사이클 또는 헤테로아릴기는 가능한 경우 탄소(탄소-연결된) 또는 질소(질소-연결된) 결합될 수 있다. 비제한적으로 예를 들면, 탄소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6에서, 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6에서, 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6에서, 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6에서, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5에서, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5에서, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5에서, 아지리딘의 위치 2 또는 3에서, 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4에서, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에서 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에서 결합된다.

[0060] 비제한적으로 예를 들면, 질소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이디다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카바졸 또는 β -카볼린의 위치 9에서 결합된다.

[0061] 용어 "아실"은 치환 및 비치환된 아실 둘 모두를 지칭한다. 특정 구현예들에서, "아실"은 $-C(O)-R^{16}$ 일 수 있고, 여기서 R^{16} 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 일 구현예에서, 이는 치환된 C_1-C_3 알킬이다.

[0062] 용어 "옥소"는 " $=O$ "를 지칭한다.

[0063] 본원에 제공된 바와 같이, 실선으로 그려진, 동일한(예컨대, ) 중심에 표지를 갖는 폐쇄된 원을 포함하는 기호는 고리 모이어티를 나타내고, 여기서, 달리 나타내지 않는 한, 고리 모이어티는 임의의 적합한 수 및 유형의 환형 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 고리 모이어티는, 제한 없이, 임의의 적합한 수 및 유형의 환형 원자를 포함하는, 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬 모이어티, 아릴 모이어티, 헤테로시클릴 모이어티, 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함할 수 있다. 이러한 기호는 "고리"라는 용어와 함께 사용될 수 있다.

예시로서, 기호 "" 및 용어 "고리 X"는 상호교환가능하고, 둘 모두는 고리 모이어티 X를 지칭하고, 여기서, 달리 나타내지 않는 한, 고리 모이어티 X는 임의의 적합한 수 및 유형의 환형 원자를 포함할 수 있다.

[0064] 용어 "키랄"은 거울상 짝의 비겹침성 성질을 갖는 분자를 언급하고, 용어 "비키랄"은 이의 거울상 짝 상에 겹칠수 있는 분자를 지칭한다.

[0065] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만 공간내 원자 또는 기의 배열에 있어서 상이한 화합물을 지칭한다.

[0066] "부분입체이성질체"는 키랄성의 2개 이상의 중심을 갖는 입체이성질체를 지칭하고 상기 분자는 서로 거울상이 아니다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 성질, 예컨대, 용융점, 비등점, 스펙트럼 성질 및 반응성을 가진다. 부분입체이성질체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고분리능 분석적 절차하에 분리할 수 있다.

[0067] "거울상이성질체"는 서로 비겹침성 거울상인 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다.

[0068] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 규약은 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York을 따른다. 많은 유기 화합물이 광학 활성 형

태로 존재한다. 즉 평면 편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물 기재에서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배열을 나타내기 위해 사용된다. 접두어 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물의 평면 편광의 회전 징후를 지정하기 위해 사용되고, (-) 또는 l은 상기 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d의 접두사를 갖는 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 대해, 이들 입체이성질체는 서로 거울상임을 제외하고 동일하다. 특정 입체이성질체는 거울상이성질체로도 지칭될 수 있으며, 그러한 이성질체의 혼합물은 흔히 거울상이성질체 혼합물로 불린다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로 지칭되며, 이는 화학 반응 또는 공정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 발생할 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는 2개의 거울상이성질체 종의 등몰 혼합물을 지칭한다.

[0069] 용어 "공동-투여" 및 "공동-투여하는" 또는 "병용 요법"은, 치료제가 환자에게 어느 정도, 바람직하게는 유효량으로 동시에 존재하는 한, 동시 투여(동시에 2종 이상의 치료제의 투여) 및 시간 가변 투여(추가 치료제 또는 제제의 투여와 상이한 시간에 하나 이상의 치료제의 투여) 둘 모두를 지칭한다. 특정 바람직한 양태들에서, 본원에 기재된 하나 이상의 본 발명의 화합물은, 특히 항암제를 포함하는, 적어도 하나의 추가적인 생물 활성제와 병용으로 공동-투여된다. 특히 바람직한 양태들에서, 화합물의 공동-투여는 항암 활성을 포함하는 상승적 활성 및/또는 요법을 발생시킨다.

[0070] 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특정 화학 화합물을 의미하고, 이의 호변이성질체, 위치이성질체, 기하 이성질체, 및 적용가능한 경우, 이의 광학 이성질체(거울상이성질체) 및 다른 입체이성질체(부분입체이성질체)를 포함하는 입체이성질체, 및 문맥에서 적용가능한 경우, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 유도체(전구약물 형태를 포함)를 포함한다. 문맥상 이의 사용 내에서, 용어 화합물은 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 또한 다른 화합물, 예컨대, 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체(라세미 혼합물을 포함)뿐만 아니라 개시된 화합물의 특정 거울상이성질체 또는 거울상이성질체 풍부 혼합물을 포함할 수 있다. 이 용어는 또한, 맥락적으로, 활성 부위로의 화합물의 투여 및 전달을 용이하게 하기 위해 변형된 화합물의 전구약물 형태를 의미한다. 본 화합물을 기술함에 있어서, 다른 것들 중에서, 이와 연관된 다수의 치환기 및 변수가 기재된다는 것에 유의한다. 본원에 기재된 분자는 본원에 일반적으로 하기 기재된 바와 같은 안정한 화합물이라는 것이 당업자에 의해 이해된다. 결합 이 도시된 경우, 이중 결합 및 단일 결합 둘 모두가 도시된 화합물의 맥락 내에서 표현된다. 교차된 이중 결합()이 나타나는 경우, E 및 Z 배열 둘 모두는 도시된 화합물의 맥락 내에서 나타내며; 화합물은 E 이성질체 또는 Z 이성질체 또는 E 및 Z 이성질체 둘 모두의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0071] 문맥이 달리 나타내지 않는 한 일반적으로 상호교환적으로 사용되는 용어 "VCB E3 유비퀴틴 리가아제", "폰 힝켈-린다우(또는 VHL) E3 유비퀴틴 리가아제", "VHL" 또는 "유비퀴틴 리가아제"는 본원에 기재된 바와 같은 유비퀴틴 리가아제 잔기의 표적 효소(들) 결합 부위를 기재하는데 사용된다. VCB E3은 E2 유비퀴틴-접합 효소와 함께 표적 단백질 상의 리신에 유비퀴틴의 부착을 발생시키는 단백질이며; E3 유비퀴틴 리가아제는 프로테아좀에 의한 분해를 위해 특정 단백질 기질을 표적화한다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가아제는 단독 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 조합으로 유비퀴틴을 표적화된 단백질로 전달하는 역할을 한다. 일반적으로, 유비퀴틴 리가아제는 제2 유비퀴틴이 제1 유비퀴틴에 부착되고, 제3 유비퀴틴이 제2 유비퀴틴에 부착되는 등의 폴리유비퀴틴화에 관여한다. 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해를 위해 단백질을 표지한다. 하지만, 단일-유비퀴틴화로 제한되는 일부 유비퀴틴화 사건이 있으며, 여기서 단일 유비퀴틴만이 유비퀴틴 리가아제에 의해 기질 분자에 첨가된다. 모노-유비퀴틴화된 단백질은 분해를 위해 프로테아좀에 표적화되지 않지만, 대신에, 예를 들어, 유비퀴틴에 결합할 수 있는 도메인을 갖는 다른 단백질의 결합을 통해 이들의 세포 위치 또는 기능이 변경될 수 있다. 더 복잡한 문제들, 유비퀴틴 상의 상이한 리신들이 사슬을 제조하기 위해 E3에 의해 표적화될 수 있다. 가장 흔한 리신은 유비퀴틴 사슬 상의 Lys48이다. 이는 프로테아좀에 의해 인식되는 폴리유비퀴틴을 만들기 위해 사용되는 리신이다.

[0072] 본원에 사용된 바와 같이, E3 VHL 유비퀴틴 리가아제 또는 이의 성분에 결합하는 모이어티는 VHL 리간드로 지칭된다.

[0073] 본원에 개시된 특정 구현예들에서, 특정 기(예컨대, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴)는 "치환된"으로서 기재된다. 일부 이러한 구현예들에서, "치환된" 기는 본원에 나타낸 바와 같이 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 치환기로 치환될 수 있다. 특정 구현예들에서, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로(즉, 할로젠), 할로알킬, 옥소, OH, CN, -O-알킬, S-알킬, NH-알킬, N(알킬)₂, O-시클로알킬, S-시클로

알킬, NH-시클로알킬, N(시클로알킬)₂, N(시클로알킬)(알킬), NH₂, SH, SO₂-알킬, P(O)(O-알킬)(알킬), P(O)(O-알킬)₂, Si(OH)₃, Si(알킬)₃, Si(OH)(알킬)₂, CO-알킬, CO₂H, NO₂, SF₅, SO₂NH-알킬, SO₂N(알킬)₂, SONH-알킬, SON(알킬)₂, CONH-알킬, CON(알킬)₂, N(알킬)CONH(알킬), N(알킬)CON(알킬)₂, NHCONH(알킬), NHCON(알킬)₂, NHCONH₂, N(알킬)SO₂NH(알킬), N(알킬)SO₂N(알킬)₂, NHSO₂NH(알킬), NHSO₂N(알킬)₂, 및 NHSO₂NH₂로부터 선택되지 만, 이에 제한되지는 않는, 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다..

[0074] 여전히 추가적인 정의 및 약어가 본원에 제공된다.

[0075] 값들의 범위가 제공되는 경우, 그 범위의 상한 및 하한 사이의, (예컨대, 그 범위 내에 속하는 각각의 탄소 원자 수가 제공되는 경우에 탄소 원자들의 수를 함유하는 기의 경우에서와 같이) 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 각각의 개재 값이 하한 단위의 10번째까지 본 개시 내에 포함되는 것으로 이해된다. 더 작은 범위에 독립적으로 포함될 수 있는 이러한 작은 범위의 상한 및 하한이 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 제한에 따라서 본 개시에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우에, 포함된 한계 중 하나 또는 둘 모두를 제외하는 범위가 또한 본 개시에 포함된다.

[0076] 관사 "하나(a, an)" 및 "그것(the)" 은 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0077] 청구항들에서 뿐만 아니라 상기 명세서에서, "포함한", "포함하는", "보유하는", "갖는", "함유하는", "수반하는", "유지하는", "구성되는" 등과 같은 전이 문구들은 개방형(open-ended), 즉, 이에 제한되지 않지만 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 단지 "구성되는" 및 "본질적으로 구성되는" 전이 문구만이 미국 특허청 특허 심사 절차 매뉴얼, 섹션 2111.03에 제시된 바와 같이 각각 폐쇄되거나 반폐쇄되는 전이 문구일 것이다.

[0078] 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록과 관련하여 "적어도 하나"라는 문구는, 이러한 요소들의 목록에 있는 요소들 중 하나 이상으로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 해당 요소들의 목록에 구체적으로 열거된 각각의 그리고 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하여야 하는 것은 아니며 해당 요소들의 목록에 있는 요소들의 임의의 조합을 반드시 배제하는 것도 아니다. 이 정의는 또한 "적어도 하나"라는 문구가 지칭하는 요소들의 목록 내에서 구체적으로 식별된 요소들 이외의 요소들이, 구체적으로 식별된 요소들과 관련이 있든 없든, 임의적으로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 동등하게 "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 구현예에서, 적어도 하나의 A(임의적으로 하나 초과를 포함)이고 B는 존재하지 않고(그리고 임의적으로 B 이외의 요소들을 포함); 다른 구현예에서, 적어도 하나의 B(임의적으로 하나 초과를 포함)이고 A는 존재하지 않고(그리고 임의적으로 A 이외의 요소들을 포함); 또한 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 A(임의적으로 하나 초과를 포함), 그리고 적어도 하나의 B(임의적으로 하나 초과를 포함)를 의미할 수 있다.

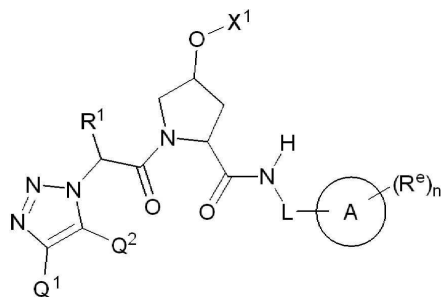
[0079] 또한, 문맥에서 달리 명백하게 지시되지 않는 한, 하나 초과와 단계 또는 작용을 포함하는 본원에 기재된 특정 방법들에서, 해당 방법의 단계 또는 작용의 순서는 해당 방법의 단계 또는 작용이 언급되어 있는 순서에 반드시 제한되는 것은 아니다.

[0080] II. 화합물

[0081] E3 유비퀴틴 리가아제(인간에서 600개 초과가 공지되어 있음)는 유비퀴틴화에 대한 기질 특이성을 부여한다. 상기 리가아제에 결합하는 공지된 리간드가 있다. E3 유비퀴틴 리가아제 결합기(E3LB)는 E3 유비퀴틴 리가아제와 결합할 수 있는 펩티드 또는 소분자이다.

[0082] 특정 E3 유비퀴틴 리가아제는 또한 엘론긴(elongin) B 및 C, Cul2 및 Rbx1로 구성된 E3 리가아제 복합체 VCB의 기질 인식 하위단위인 폰 히펠-린다우(VHL) 중앙 억제인자이다. VHL의 주요 기질은 낮은 산소 수준에 반응하여 사이토카인 에리스로포이에틴을 유도하는 적혈구 및 프로 혈관신생 성장 인자 VEGF와 같은 유전자를 상향 조절하는 전사 인자인 저산소증 유도 인자 1a(HIF-1a)이다.

[0083] 일 구현예에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물:



(I),

또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서:

X^1 은 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬이고;

R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고;

L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 또는 C_{1-12} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-12} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

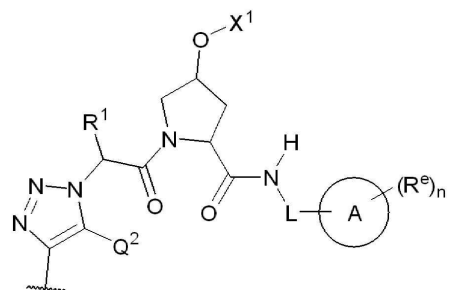
고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴 또는 C_{7-15} 시클로알킬이고;

R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고;

n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이며; 그리고

Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고,

여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q



는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는 이고,

여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나,

또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고,

- [0096] 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환된다.
- [0097] 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L은 각 경우에 독립적으로 부재한다.
- [0098] 다른 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-12} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-6} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-6} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 C_{1-3} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-3} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-6} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 에틸렌이고, 여기서 L의 에틸렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-6} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-6} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다.
- [0099] 다른 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L은 각 경우에 비치환된 에틸렌이다. 특정 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 에틸렌이고, 여기서 L의 에틸렌은 독립적으로 하나의 R^t 로 치환되고, 여기서 R^t 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-6} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 에틸렌이고, 여기서 L의 에틸렌은 1개의 $-C(O)NH_2$ 로 치환된다.
- [0100] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L은 각 경우에 비치환된 메틸렌이다. 특정 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 하나의 R^t 로 치환되고, 여기서 R^t 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-6} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 1개의 C_{1-6} 알킬로 치환된다. 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 메틸로 치환된다. 다른 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 $-CF_3$ 으로 치환된다.
- [0101] 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-16} 아릴이다. 또 다른 구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-12} 아릴이다. 일부 구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-10} 아릴이다. 다른

구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-8} 아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-16} 페닐이다.

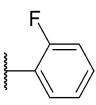
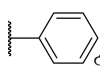
[0102] 다른 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{7-15} 시클로알킬이다. 일부 구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{7-12} 시클로알킬이다. 다른 구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{7-10} 시클로알킬이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{7-8} 시클로알킬이다. 일부 구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{10-15} 시클로알킬이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{12-15} 시클로알킬이다.

[0103] 일부 구현예들에서, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 다른 구현예들에서, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 다른 구현예들에서, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다. 다른 구현예들에서, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 또는 2이다. 특정 구현예들에서, n은 각 경우에 독립적으로 0 또는 1이다. 일부 구현예들에서, n은 각 경우에 독립적으로 2이다. 다른 구현예들에서, n은 각 경우에 독립적으로 1이다. 특정 구현예들에서, n은 각 경우에 독립적으로 0이다.

[0104] 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환된다.

[0105] 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로이다. 특정 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로이고, 여기서 할로는 독립적으로 플루오로 또는 클로로이다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로이고, 여기서 할로는 클로로이다.

[0106] 다른 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 비치환된 C_{6-20} 아릴이다. 다른 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴은 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴은 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, 여기서 할로는 플루오로이다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경

우에 독립적으로 이다. 다른 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 이다.

[0107] 특정 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 고리모양 헤테로원자를 포함한다. 일부 구현예들에서, R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 1 또는 2개의 고리모양 헤테로 원자를 포함한다. 다른 구현예들에서, R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 2개의 고리모양 헤테로 원자를 포함한다. 또 다른 구현예들에서, R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 1개의 고리모양 헤테로 원자를 포함한다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2,

3, 또는 4개의 고리모양 헤테로원자를 독립적으로 포함한다. 일부 구현예들에서, 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자는 모든 동일한 헤테로원자이다. 다른 구현예들에서, 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자는 상이한 헤테로원자의 조합을 포함한다.

[0108]

일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 5-16원 헤테로아릴이다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-12원 헤테로아릴이다. 다른 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-10원 헤테로아릴이다. 또 다른 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-7원 헤테로아릴이다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-6원 헤테로아릴이다. 다른 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 6원 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5원 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 티아졸릴이고, 여기서 R^e 의 티아졸릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 티아졸릴이고, 여기서 R^e 의 티아졸릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로 티아졸릴이고, 여기서 R^e 의 티아졸릴은 독립적으로 하나 이상의 메틸로 임의로 치환



된다. 일부 구현예들에서, R^e 는 각 경우에 독립적으로

[0109]

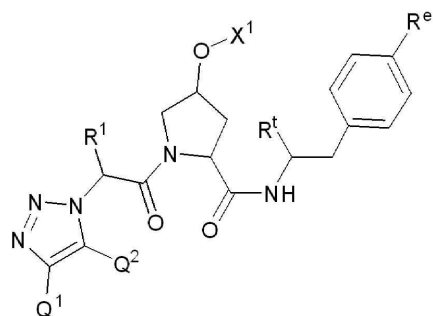
일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-12} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환되고, 여기서 R^f 는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^f 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되며, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이다. 다른 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-6} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환되고, 여기서 R^f 는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^f 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되며, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이다. 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-6} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환되고, 여기서 R^f 는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^f 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되며, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 페닐이다. 다른 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 에틸렌이고, 여기서 L의 에틸렌은 독립적으로 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환되고, 여기서 R^f 는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^f 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되며, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 페닐이다.

[0110]

일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-12} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환되고, 여기서 R^f 는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^f 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이고, R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-6} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환되고, 여기서 R^f 는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^f 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 독립적으

로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이고, R^e는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬 또는 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆알킬렌이고, 여기서 L의 C₁₋₆알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이고, R^e는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환된다.

[0111] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IA)의 화합물:



(IA),

[0113] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

[0114] X¹은 각 경우에 독립적으로 H, C₁₋₁₂알킬, 또는 -C(O)-C₁₋₁₂알킬이고;

[0115] R¹은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₃₋₁₅시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

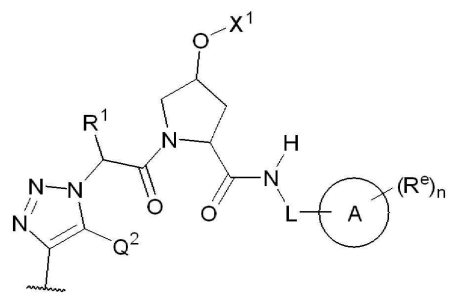
[0116] 여기서 R¹의 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₃₋₁₅시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬, C₆₋₂₀아릴, -S(O)₂-C₁₋₁₂알킬, 또는 -C(O)-C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환되고;

[0117] R²는 H, C₁₋₁₂알킬 또는 -C(O)NH₂이고, 여기서 R²의 C₁₋₁₂알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0118] R^e는 각 경우에 독립적으로 할로, C₆₋₂₀아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e의 C₆₋₂₀아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬 또는 할로로 임의로 치환되며; 그리고

[0119] Q¹ 및 Q²는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C₁₋₁₂알킬, C₃₋₁₅시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C₆₋₂₀아릴, 5-20원 헤테로아릴, -C(O)-O(R^a), 또는 -C(O)-N(R^b)(R^c)이고, 여기서 R^a, R^b, 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₁₂알킬이고,

[0120] 여기서 Q¹ 또는 Q²의 C₁₋₁₂알킬 또는 C₃₋₁₅시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q로 임의로 치환되고, 여기서 R^q



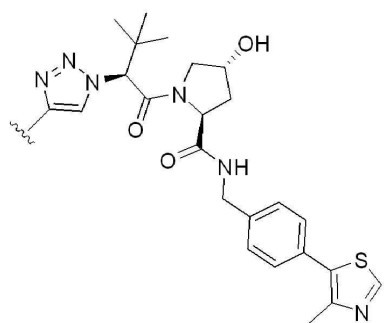
는 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₆₋₂₀아릴, C₁₋₁₂알콕시, 또는 이고,

여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나, 또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고,

[0121] 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환된다.

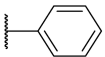
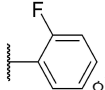
[0122] 구현예들에서, X^1 은 H이고; R^1 은 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐 또는 C_{3-15} 시클로알킬이고, 여기서 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{6-20} 아릴로 임의로 치환되고; R^1 은 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고; R^e 는 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고; Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서

[0123] R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는

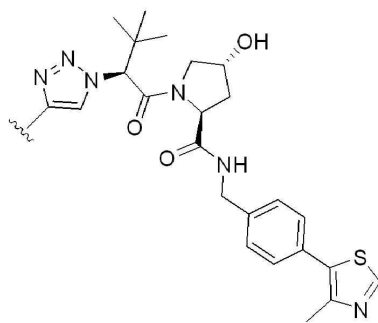


이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나, 또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, or C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환된다.

[0124] 구현예들에서, X^1 은 H이고; R^1 은 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐 또는 C_{3-15} 시클로알킬이고, 여기서 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{6-20} 아릴로 임의로 치환되고; R^1 은 H, 메틸, $-CF_3$, 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^1 의 메틸은 추가로

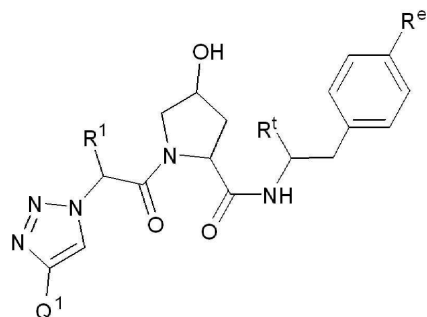
하나 이상의 할로로 임의로 치환되고; R^e 는 각 경우에 독립적으로 , , 또는 이고; Q^1

및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-5} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q



는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알킬닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나, 또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, or C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환된다.

[0125] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IA-1)의 화합물:



[0126] (IA-1),

[0127] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

[0128] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알킬닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

[0129] 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알킬닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고;

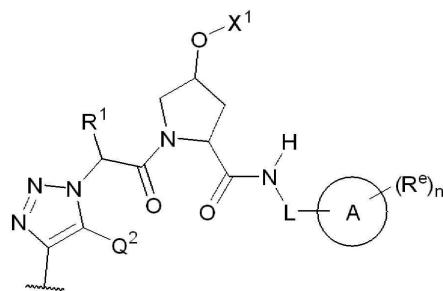
[0130] R^t 는 H, C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0131] R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되며; 그리고

[0132] Q^1 은 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-$

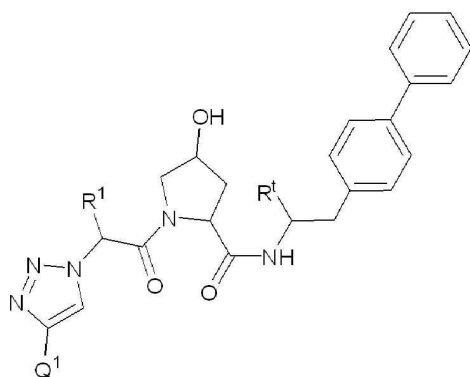
$O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고,

[0133] 여기서 Q^1 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알



킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는 이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환된다.

[0134] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IA-2)의 화합물:



[0135] (IA-2),

[0136] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

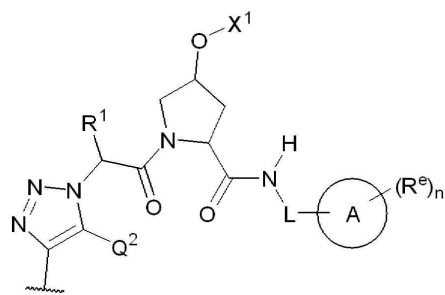
[0137] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

[0138] 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고;

[0139] R^t 는 H, C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되며; 그리고

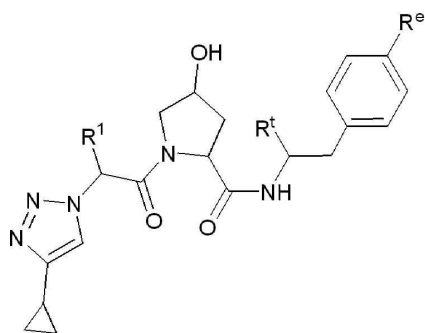
[0140] Q^1 은 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고,

[0141] 여기서 Q^1 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알



킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₆₋₂₀아릴, C₁₋₁₂알콕시, 또는 이고, 여기서 R^q의 C₁₋₁₂알킬 또는 C₁₋₁₂알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 -NHC(O)-C₁₋₁₂알킬로 추가로 임의로 치환된다.

[0142] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IA-3)의 화합물:



[0143] (IA-3),

[0144] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

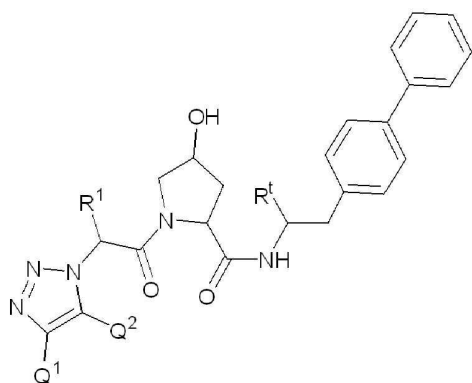
[0145] R¹은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₃₋₁₅시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

[0146] 여기서 R¹의 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₃₋₁₅시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬, C₆₋₂₀아릴, -S(O)₂-C₁₋₁₂알킬, 또는 -C(O)-C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환되고;

[0147] R^t는 H, C₁₋₁₂알킬 또는 -C(O)NH₂이고, 여기서 R^t의 C₁₋₁₂알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되며; 그리고

[0148] R^ᵉ는 각 경우에 독립적으로 할로, C₆₋₂₀아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^ᵉ의 C₆₋₂₀아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬 또는 할로로 임의로 치환된다.

[0149] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IA-4)의 화합물:



[0150] Q¹ (IA-4),

[0151] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

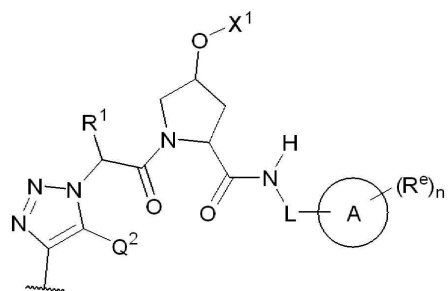
[0152] R¹은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₃₋₁₅시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

[0153] 여기서 R¹의 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₃₋₁₅시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬, C₆₋₂₀아릴, -S(O)₂-C₁₋₁₂알킬, 또는 -C(O)-C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환되고;

[0154] R^t는 H, C₁₋₁₂알킬 또는 -C(O)NH₂이고, 여기서 R^t의 C₁₋₁₂알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되며; 그리고

[0155] Q¹ 및 Q²는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C₁₋₁₂알킬, C₃₋₁₅시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C₆₋₂₀아릴, 5-20원 헤테로아릴, -C(O)-O(R^a), 또는 -C(O)-N(R^b)(R^c)이고, 여기서 R^a, R^b, 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₁₂알킬이고,

[0156] 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q

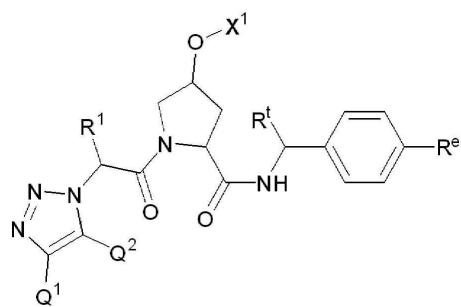


는 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₆₋₂₀아릴, C₁₋₁₂알콕시, 또는 이고,

여기서 R^9 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나, 또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고,

[0157] 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환된다.

[0158] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약화적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(II)의 화합물:



[0159]

(IB),

[0160]

또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

[0161]

X^1 은 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬이고;

[0162]

R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

[0163]

여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고;

[0164]

R^t 는 H, C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0165]

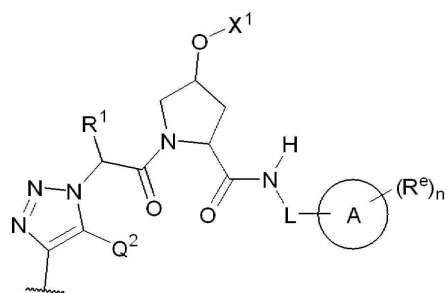
R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되며; 그리고

[0166]

Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고,

[0167]

여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q



는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는 이고,

여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나, 또는

[0168]

Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고,

[0169]

여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상

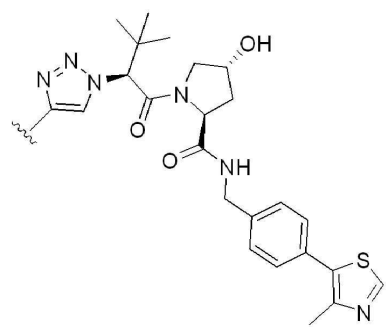
의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환된다.

[0170]

구현예들에서, X^1 은 H이고; R^1 은 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐 또는 C_{3-15} 시클로알킬이고, 여기서 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{6-20} 아릴로 임의로 치환되고; R^t 는 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고; R^e 는 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고; Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서

[0171]

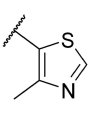
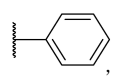
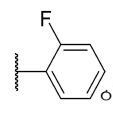
R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는

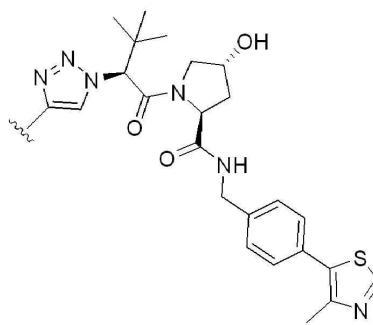


이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나, 또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, or C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환된다.

[0172]

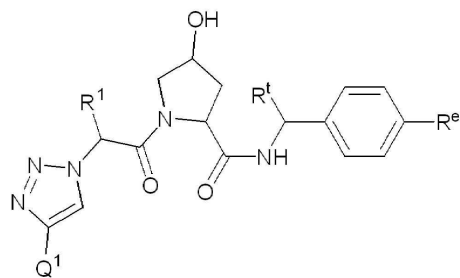
구현예들에서, X^1 은 H이고; R^1 은 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐 또는 C_{3-15} 시클로알킬이고, 여기서 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{6-20} 아릴로 임의로 치환되고; R^t 는 H, 메틸, $-CF_3$, 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 메틸은 추가로

하나 이상의 할로로 임의로 치환되고; R^e 는 각 경우에 독립적으로 , , 또는 이고; Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-5} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q



는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나, 또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, or C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 임의로 치환된다.

[0173] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IB-1)의 화합물:



[0174] (IB-1),

[0175] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

[0176] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

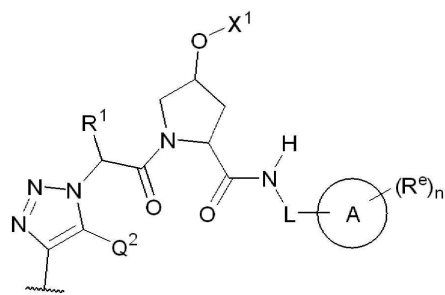
[0177] 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고;

[0178] R^t 는 H, C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0179] R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되며; 그리고

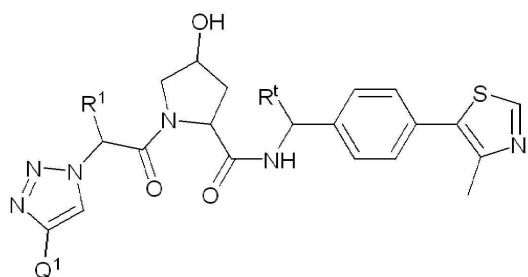
[0180] Q^1 은 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고,

[0181] 여기서 Q^1 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알



킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₆₋₂₀아릴, C₁₋₁₂알콕시, 또는 이고, 여기서 R^q의 C₁₋₁₂알킬 또는 C₁₋₁₂알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 -NHC(O)-C₁₋₁₂알킬로 추가로 임의로 치환된다.

[0182] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IB-2)의 화합물:



[0183] (IB-2),

[0184] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

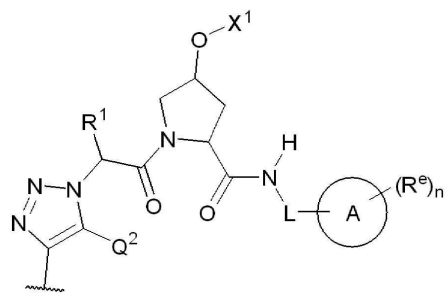
[0185] R¹은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₃₋₁₅시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

[0186] 여기서 R¹의 C₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₃₋₁₅시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬, C₆₋₂₀아릴, -S(O)₂-C₁₋₁₂알킬, 또는 -C(O)-C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환되고;

[0187] R^t는 H, C₁₋₁₂알킬 또는 -C(O)NH₂이고, 여기서 R^t의 C₁₋₁₂알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되며; 그리고

[0188] Q¹은 H, 할로, 시아노, C₁₋₁₂알킬, C₃₋₁₅시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C₆₋₂₀아릴, 5-20원 헤테로아릴, -C(O)-O(R^a), 또는 -C(O)-N(R^b)(R^c)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^a, R^b, 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₁₂알킬이고,

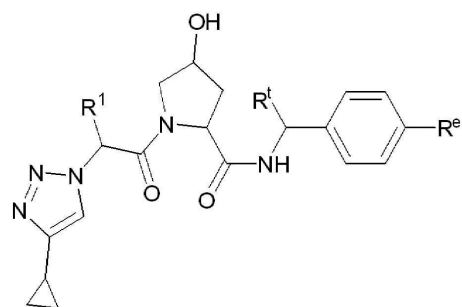
[0189] 여기서 Q¹의 C₁₋₁₂알킬 또는 C₃₋₁₅시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q로 임의로 치환되고, 여기서 R^q는 C₁₋₁₂알



킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₁₂알키닐, C₆₋₂₀아릴, C₁₋₁₂알콕시, 또는 이고, 여기서 R^q의 C₁₋₁₂알킬 또는 C₁₋₁₂알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 -NHC(O)-C₁₋₁₂알킬로 추가로 임의로

치환된다.

[0190] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IB-3)의 화합물:



[0191] (IB-3),

[0192] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

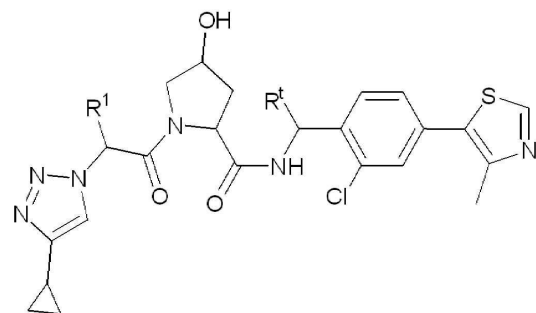
[0193] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

[0194] 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고;

[0195] R^t 는 H, C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되며; 그리고

[0196] R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환된다.

[0197] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IB-4)의 화합물:



[0198] (IB-4),

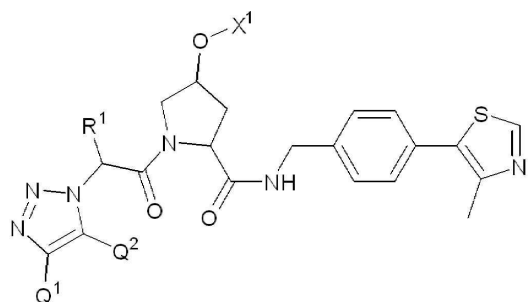
[0199] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서:

[0200] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고,

[0201] 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되며; 그리고

[0202] R^t 는 H, C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 추가로 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다.

[0203] 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이고, R^ε는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^ε의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환된다. 다른 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이고, R^ε는 각 경우에 독립적으로 티아졸릴이고, 여기서 R^ε의 티아졸릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IC)의 화합물:

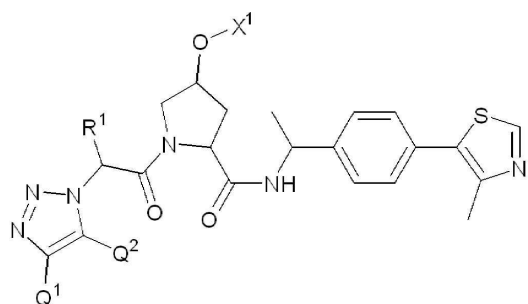


(IC),

[0204] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0206] 다른 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이고, R^ε는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^ε의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환된다. 다른 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이고, R^ε는 각 경우에 독립적으로 티아졸릴이고, 여기서 R^ε의 티아졸릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환된다.

[0207] 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(ID)의 화합물:

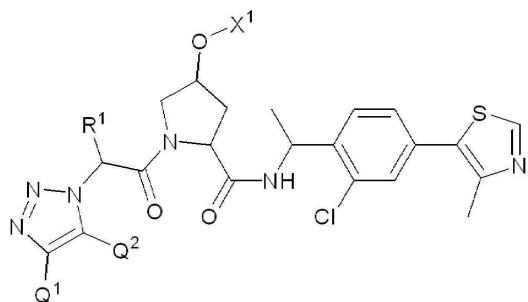


(ID),

[0208] 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0210] 다른 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 2이고, R^ε 중 하나는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^ε의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환되며, R^ε 중 다른 하나는 각 경우에 독립적으로 할로이다. 다른 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로

C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 2이고, R^e 중 하나는 각 경우에 독립적으로 티아졸릴이고, 여기서 R^e의 티아졸릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환되며, R^e 중 다른 하나는 각 경우에 독립적으로 할로이다. 일부 구현예들에서, R^e의 할로는 각 경우에 독립적으로 클로로이다. 특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IE)의 화합물:

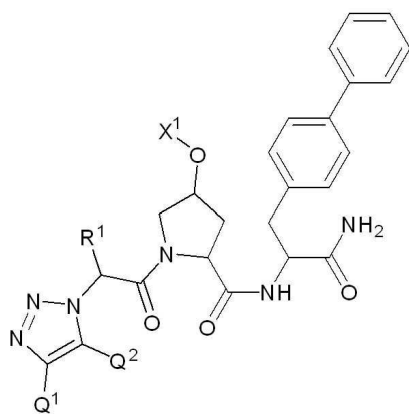


(IE),

또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염이다.

특정 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₁₂알킬렌이고, 여기서 L의 C₁₋₁₂알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t로 임의로 치환되고, 여기서 R^t는 독립적으로 C₁₋₁₂알킬 또는 -C(O)NH₂이고, 여기서 R^t의 C₁₋₁₂알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이며, R^e는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, 여기서 R^e의 C₆₋₂₀아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬 또는 할로로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆알킬렌이고, 여기서 L의 C₁₋₆알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t로 임의로 치환되고, 여기서 R^t는 각 경우에 독립적으로 C₁₋₁₂알킬 또는 -C(O)NH₂이고, 여기서 R^t의 C₁₋₁₂알킬은 추가로 독립적으로 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이며, R^e는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, 여기서 R^e의 C₆₋₂₀아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬 또는 할로로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆알킬렌이고, 여기서 L의 C₁₋₆알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 -C(O)NH₂로 임의로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이며, R^e는 각 경우에 독립적으로 C₆₋₂₀아릴이고, 여기서 R^e의 C₆₋₂₀아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬 또는 할로로 임의로 치환된다.

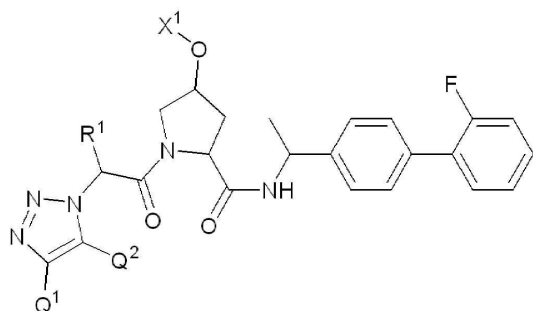
특정 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 에틸렌이고, L의 에틸렌은 독립적으로 하나 이상의 -C(O)NH₂로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 페닐이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이며, R^e는 각 경우에 독립적으로 비치환된 페닐이다. 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IF)의 화합물:



(IF),

또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염이다.

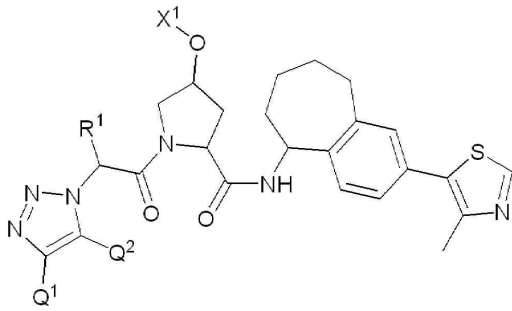
일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 페닐이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이며, R^e는 각 경우에 독립적으로 페닐이고, 여기서 R^e의 페닐은 독립적으로 하나 이상의 할로로 치환된다. 특정 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 메틸렌이고, 여기서 L의 메틸렌은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₆알킬로 치환되고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 페닐이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이며, R^e는 각 경우에 독립적으로 페닐이고, 여기서 R^e의 페닐은 독립적으로 하나 이상의 할로로 치환되고, 여기서 할로는 플루오로이다. 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IG)의 화합물:



(IG),

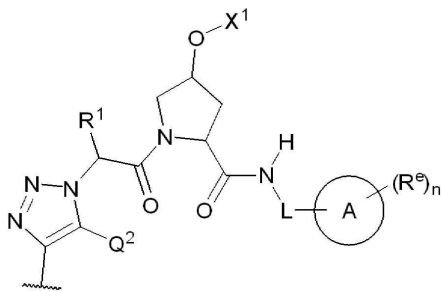
또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염이다.

일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L은 각 경우에 독립적으로 부재하며, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₇₋₁₅시클로알킬이다. 다른 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 부재하고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₇₋₁₅시클로알킬이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이며, R^e는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e의 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, L은 각 경우에 독립적으로 부재하고, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C₇₋₁₅시클로알킬이고, n은 각 경우에 독립적으로 1이며, R^e는 각 경우에 독립적으로 티아졸릴이고, 여기서 R^e의 티아졸릴은 독립적으로 하나 이상의 C₁₋₁₂알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 화학식(I)의 화합물은 화학식(IIH)의 화합물:

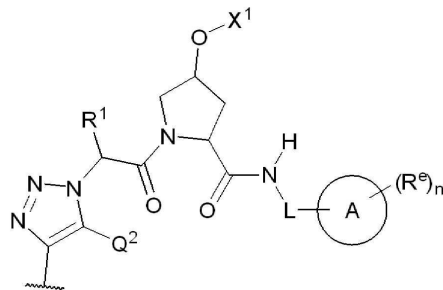


또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염이다.

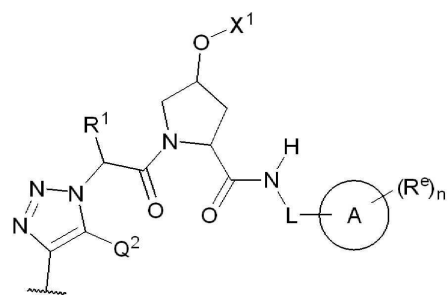
일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로, H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는



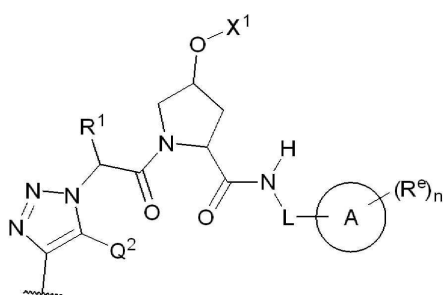
이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴,



C_{1-12} 알콕시, 또는 이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되며, Q^2 는 H이다. 일부 구현예들에서, Q^2 는 각 경우에 독립적으로, H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-}



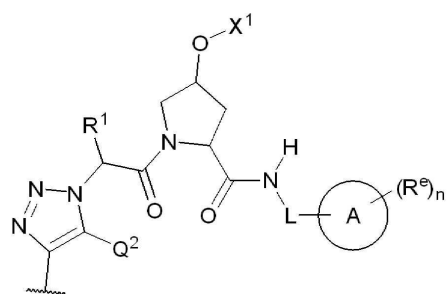
$_{12}$ 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는 이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되며, Q^1 은 H이다. 다른 구현예들에서, Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알



키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는 이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환된다. 또 다른 구현예들에서, Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H이다.

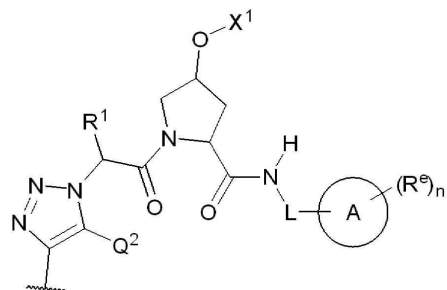
[0224]

일부 구현예들에서, Q^1 은 C_{3-15} 시클로알킬이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-15} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는

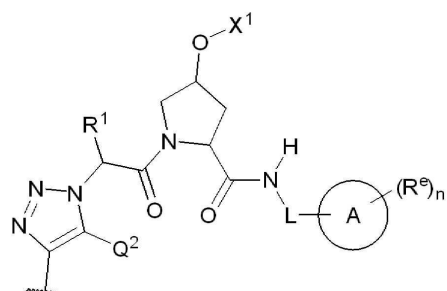


이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환된다. 다른 구현예들에서, Q^1 은 C_{3-12} 시클로알킬이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-12} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 C_{3-10} 시클로알킬이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-10} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, Q^1 은 C_{3-8} 시클로알킬이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-8} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 C_{3-6} 시클로알킬이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-6} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 C_{3-5} 시클로알킬이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-5} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 시클로프로필이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-5} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 시클로프로필이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-5} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 시클로프로필이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-5} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 시클로프로필이고, 여기서 Q^1 의 C_{3-5} 시클로알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환된다.

의 시클로프로필은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알키닐, 또는



이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 시클로프로필이고, 여기서 Q^1 의 시클로프로필은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알키닐, 또는



이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되며, Q^2 는 H이다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 비치환된 시클로프로필이다. 특정 구현예들에서, Q^1 은 비치환된 시클로프로필이고, Q^2 는 H이다.

[0225]

일부 구현예들에서, Q^1 은 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 의 C_{1-12} 알킬은 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 독립적으로 C_{6-20} 아릴 또는 C_{1-12} 알콕시이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되고, Q^2 는 각 경우에 독립적으로 H이다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 메틸이고, Q^2 는 각 경우에 독립적으로 H이다. 다른 구현예들에서, Q^1 은 H이고, Q^2 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^2 의 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴 또는 C_{1-12} 알콕시이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 H이고 Q^2 는 각 경우에 독립적으로 메틸이다. 다른 구현예들에서, Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, 여기서 R^q 는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴 또는 C_{1-12} 알콕시이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 메틸이다.

[0226]

일부 구현예들에서, Q^1 은 $-C(O)-O(R^a)$ 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, Q^2 는 각 경우에 독립적으로 H이다. 다른 구현예들에서, Q^1 은 $-C(O)-O(R^a)$ 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이며, Q^2 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬이다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 $-C(O)-O(R^a)$ 또는 $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이며, Q^2 는 각 경우에 독립적으로 메틸이다.

- [0227] 일부 구현예들에서, Q^1 은 5-20원 헤테로아릴이다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 5-16원 헤테로아릴이다. 다른 구현예들에서, Q^1 은 5-12원 헤테로아릴이다. 또 다른 구현예들에서, Q^1 은 5-10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 5-8원 헤테로아릴이다. 다른 구현예들에서, Q^1 은 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 5원 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, Q^1 은 퓨라닐이다. 다른 구현예들에서, Q^1 은 티오펜이다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 5-20원 헤테로아릴이고 Q^2 는 각 경우에 독립적으로 H이다.
- [0228] 일부 구현예들에서, Q^1 은 시아노이다. 특정 구현예들에서, Q^1 은 시아노이고, Q^2 는 각 경우에 독립적으로 H이다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 할로이다. 일부 구현예들에서, Q^1 은 할로이고 Q^2 는 각 경우에 독립적으로 H이다. 특정 구현예들에서, Q^1 은 플루오로이고 Q^2 는 각 경우에 독립적으로 H이다.
- [0229] 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 하나 이상의 할로 또는 OH로 추가로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_{6-20} 아릴을 형성하고, 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{6-20} 아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_{6-20} 아릴을 형성한다. 특정 구현예들에서, Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_{6-10} 아릴을 형성한다. 특정 구현예들에서, Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_6 아릴을 형성한다.
- [0230] 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 R^1 은 각각의 경우 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 비치환된 C_{1-12} 알킬이다. 다른 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{1-6} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 다른 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{1-6} 알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{6-20} 아릴로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 메틸, *tert*-부틸, *sec*-부틸, *i*소-프로필, 또는 *tert*-펜틸이다. 특정 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 메틸, *tert*-부틸, 또는 *i*소-프로필이다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로

tert-부틸 또는 *i*/소-프로필이다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 *tert*-부틸이다. 다른 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 *i*/소-프로필이다.

[0231]

일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{3-15} 시클로알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{3-12} 시클로알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{3-12} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 다른 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{3-10} 시클로알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{3-10} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 또 다른 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{3-8} 시클로알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{3-8} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{3-6} 시클로알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{3-6} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 다른 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{3-5} 시클로알킬이고, 여기서 R^1 의 C_{3-5} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 시클로부틸이고, 여기서 R^1 의 시클로부틸은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 시클로로부틸이다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 시클로헥실이고, 여기서 R^1 의 시클로헥실은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다. 특정 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 비치환된 시클로헥실이다. 일부 구현예들에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 비치환된 아다만틸이다.

[0232]

일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 R^1 은 각 경우에 독립적으로 3-15원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^1 의 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다.

[0233]

일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 R^1 이 부착되어 있는 키랄 탄소 원자는 S의 입체화학 배열 상태에 있다. 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 R^1 이 부착되어 있는 키랄 탄소 원자는 R의 입체화학 배열 상태에 있다.

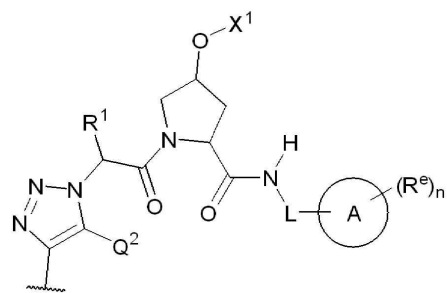
[0234]

일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체

이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 X^1 은 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬이다. 일부 구현예들에서, X^1 은 각 경우에 독립적으로 H이다. 다른 구현예들에서, X^1 은 각 경우에 독립적으로 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬이다. 다른 구현예들에서, X^1 은 각 경우에 독립적으로 $-C(O)-CH_3$ 이다. 일부 구현예들에서, X^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬이다. 특정 구현예들에서, X^1 의 C_{1-12} 알킬은 비치환된다.

[0235]

일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서: X^1 은 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬이고; R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^1 의 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환되고; L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 또는 C_{1-12} 알킬렌이고, 여기서 L의 C_{1-12} 알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 R^t 는 C_{1-12} 알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 여기서 R^t 의 C_{1-12} 알킬은 하나 이상의 할로로 추가로 임의로 치환되고; 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴 또는 C_{7-15} 시클로알킬이고; n은 각 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; R^e 는 각 경우에 독립적으로 할로, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴이고, 단, 적어도 하나의 R^e 는 C_{6-20} 아릴 또는 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하는 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서, R^e 의 C_{6-20} 아릴 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬 또는 할로로 임의로 치환되고; Q^1 및 Q^2 는 서로 독립적으로 및 각 경우에 독립적으로 H, 할로, 시아노, C_{1-12} 알킬, C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 5-20원 헤테로아릴, $-C(O)-O(R^a)$, 또는 $-C(O)-N(R^b)$ 이고, 여기서 R^a , R^b , 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 Q^1 또는 Q^2 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{3-15} 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^q 로 임의로 치환되고, R^q 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-20} 아릴, C_{1-12} 알콕시, 또는



이고, 여기서 R^q 의 C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-12} 알콕시는 독립적으로 하나 이상의 할로 또는 $-NHC(O)-C_{1-12}$ 알킬로 추가로 임의로 치환되거나, 또는 Q^1 및 Q^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 Q^1 및 Q^2 에 의해 형성된 C_{3-15} 시클로알킬, 3-15원 헤테로시클릴, C_{6-20} 아릴, 또는 5-20원 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^s 로 임의로 치환되고, 여기서 R^s 는 OH, 시아노, 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_{1-12}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, 또는 C_{1-12} 알킬이고, 여기서 R^s 의 C_{1-12} 알킬은 하나 이상의 할로, 시아노, 또는 OH로 추가로 임의로 치환된다.

[0236]

전술한 것의 일부 구현예들에서, C_{6-20} 아릴 또는 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하는 5-20원 헤테로아릴인

적어도 하나의 R^e 는 고리 A의 오르토 위치에서 고리 A에 결합된다. 다른 구현예들에서, C_{6-20} 아릴 또는 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하는 5-20원 헤테로아릴인 적어도 하나의 R^e 는 고리 A의 메타 위치에서 고리 A에 결합된다. 다른 구현예들에서, C_{6-20} 아릴 또는 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하는 5-20원 헤테로아릴인 적어도 하나의 R^e 는 고리 A의 파라 위치에서 고리 A에 결합된다.

[0237] 전술한 것의 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L이 각 경우에 독립적으로 비치환된 메틸렌인 경우, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이고; n은 각 경우에 독립적으로 1이고; R^e 는 각 경우에 독립적으로 5-20원 헤테로아릴이고, 여기서 R^e 의 5-20원 헤테로아릴은 하나 이상의 고리모양 황 원자를 포함하고 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬로 임의로 치환되고; Q^1 은 비치환된 시클로프로필이고, 이때 R^1 은 C_{1-3} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^1 의 C_{1-3} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다.

[0238] 전술한 것의 다른 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L이 각 경우에 독립적으로 비치환된 메틸렌인 경우, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이고; n은 각 경우에 독립적으로 1이고; R^e 는 각 경우에 독립적으로 티아졸이고, 여기서 R^e 의 티아졸은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬로 임의로 치환되고; Q^1 은 비치환된 시클로프로필이고, 이때 R^1 은 C_{1-3} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^1 의 C_{1-3} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다.

[0239] 전술한 것의 일부 구현예들에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 L이 각 경우에 독립적으로 비치환된 메틸렌인 경우, 고리 A는 각 경우에 독립적으로 C_{6-20} 아릴이고; n은 각 경우에 독립적으로 1이고; R^e 는 각 경우에 독립적으로 티아졸이고, 여기서 R^e 의 티아졸은 독립적으로 하나 이상의 메틸로 임의로 치환되고; Q^1 은 비치환된 시클로프로필이고, 이때 R^1 은 C_{1-3} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^1 의 C_{1-3} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-15} 시클로알킬, 또는 3-15원 헤테로시클릴은 독립적으로 하나 이상의 C_{1-12} 알킬, C_{6-20} 아릴, $-S(O)_2-C_{1-12}$ 알킬, 또는 $-C(O)-C_{1-12}$ 알킬로 임의로 치환된다.

[0240] 전술한 것의 일부 양태들에서, 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염은 (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 전술한 것의 일부 양태들에서, 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염은 (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지 않는다.

[0241] 본원에 제공된 X^1 , R^1 , Q^1 , Q^2 , 고리 A, n, L, R^a , R^b , R^c , R^e , R^q , R^s , 및 R^t 의 임의의 변형 또는 구현예는, 마치 각각 및 모든 조합이 개별적으로 및 구체적으로 기재된 바와 같이, X^1 , R^1 , Q^1 , Q^2 , ring A, n, L, R^a , R^b , R^c ,

R^e , R^q , R^s , 및 R^t 의 모든 다른 변형 또는 구현예와 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

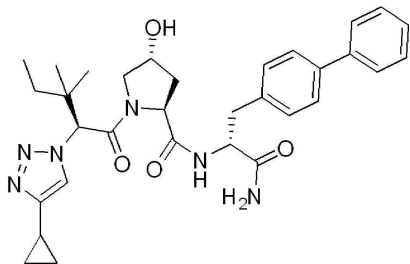
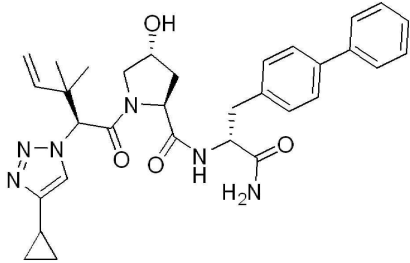
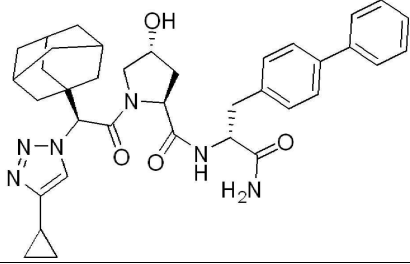
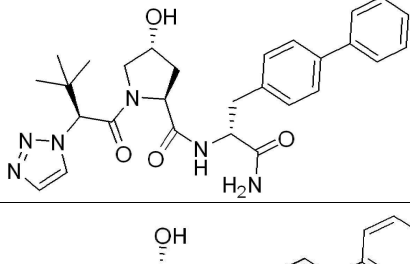
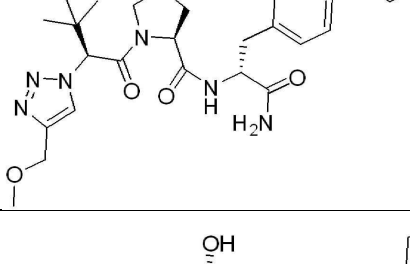
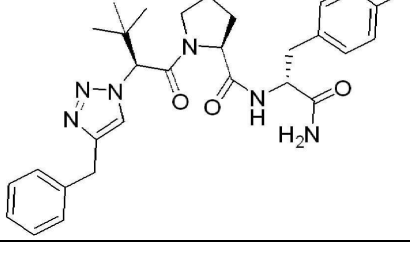
[0242]

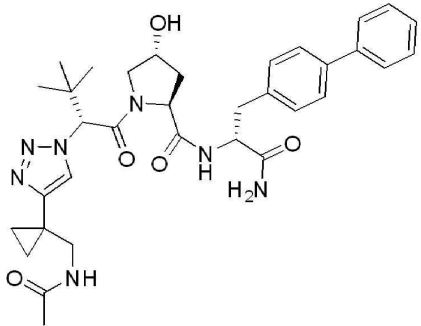
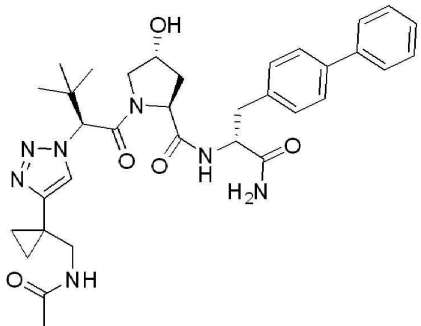
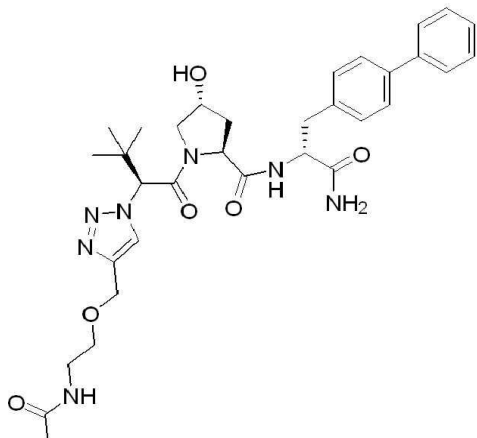
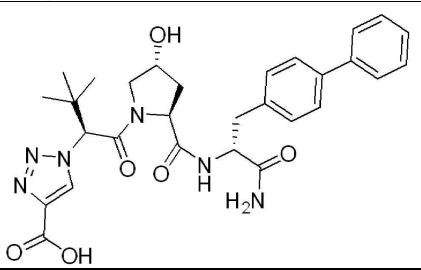
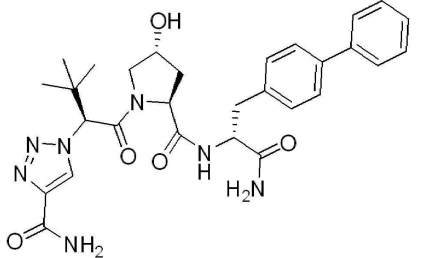
일 구현예에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 예컨대, 화학식(IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), 또는 (IH)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 상기 화합물은 표 1의 화합물들로부터 선택된다.

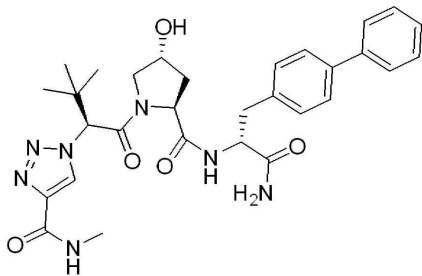
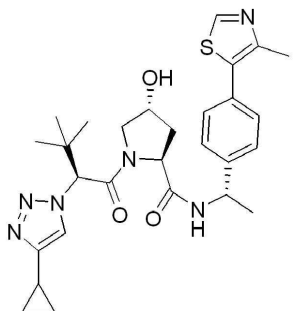
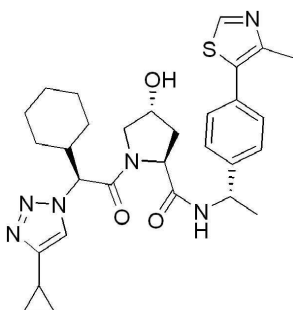
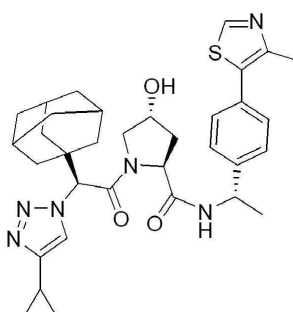
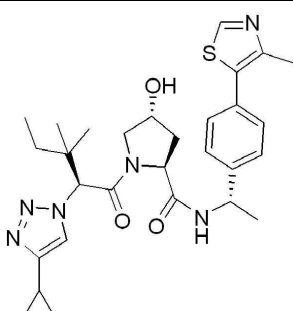
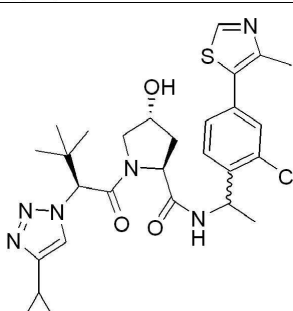
표 1

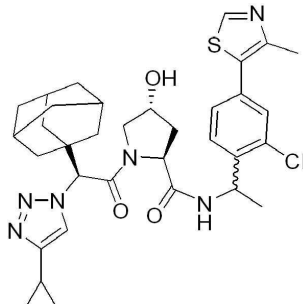
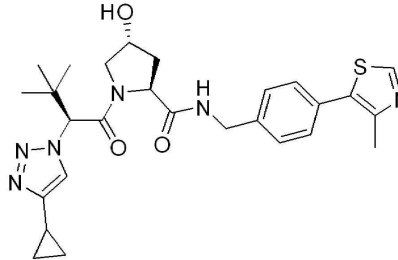
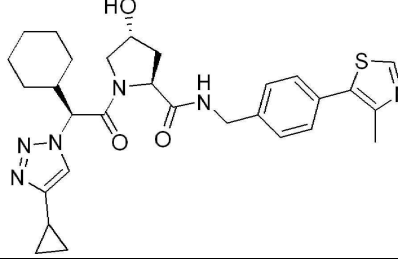
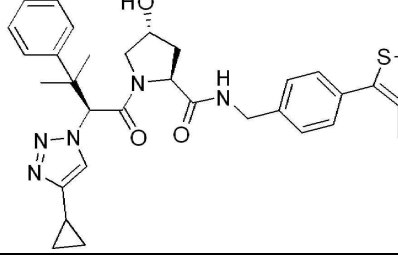
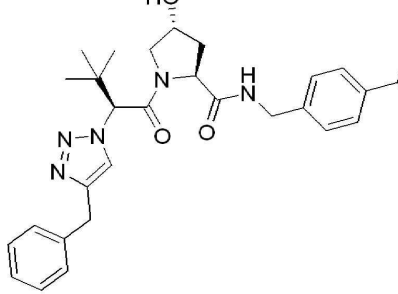
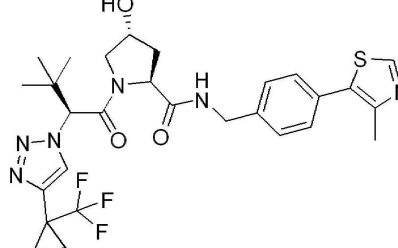
[0243]

#	화합물 구조	화합물 명칭
1		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
2		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로파노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
3		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
4		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-시클로부틸-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
5		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((2S,3S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드

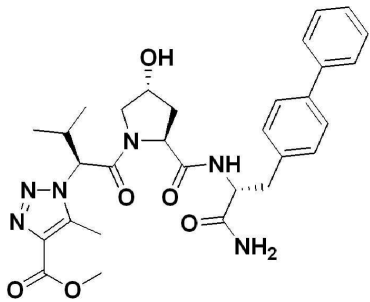
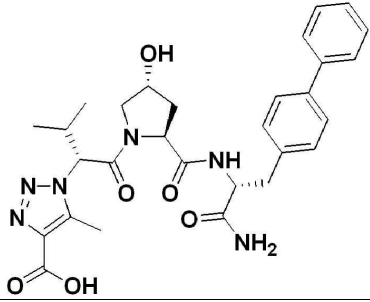
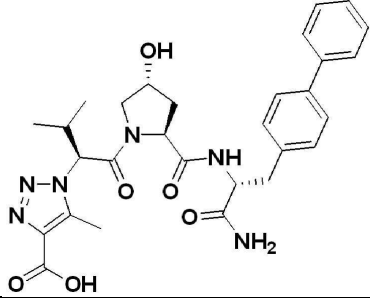
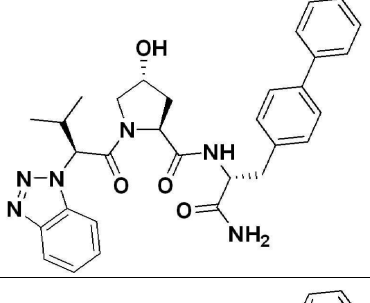
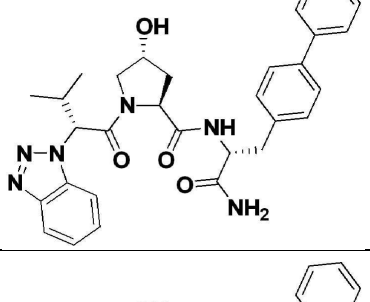
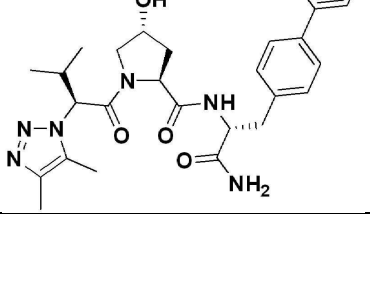
6		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
7		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
8		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((2S)-2-(아다만탄-1-일)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
9		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
10		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-2-(4-(메톡시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드
11		(2S,4R)-N-((R)-3-((1,1'-비페닐)-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드

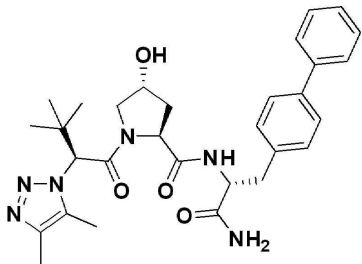
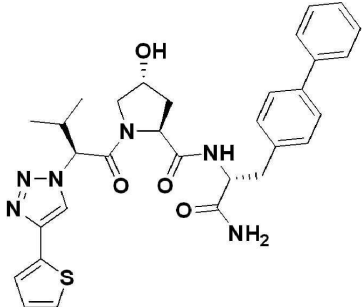
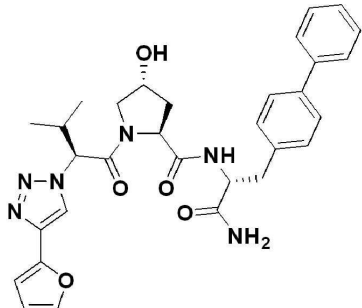
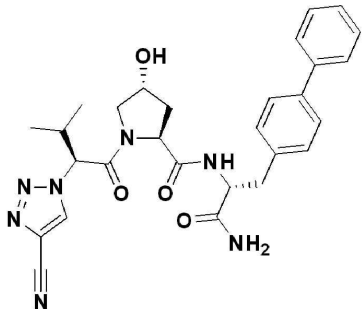
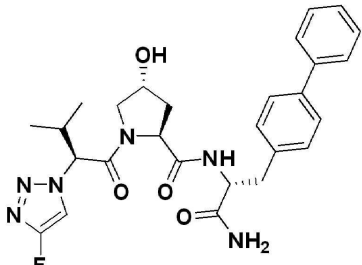
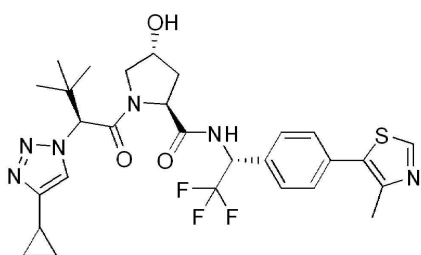
12		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((R)-2-(4-(1-(아세트아미도메틸)시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
13		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-(1-(아세트아미도메틸)시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
14		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-((2-아세트아미도메톡시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
15		1-((S)-1-((2S,4R)-2-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산
16		1-((S)-1-((2S,4R)-2-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드

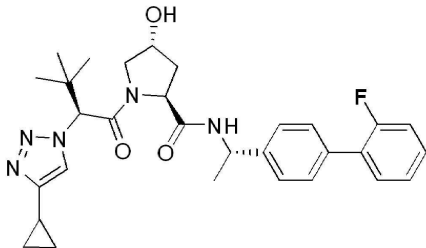
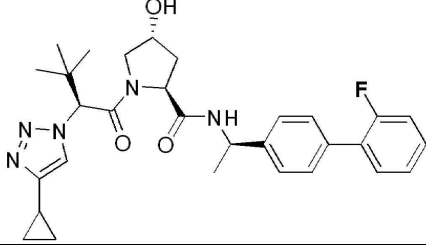
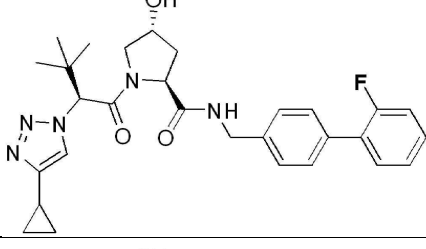
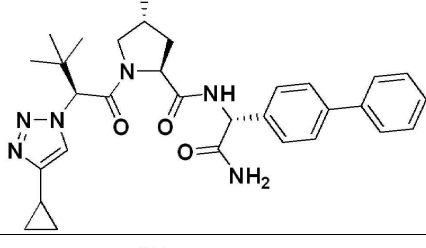
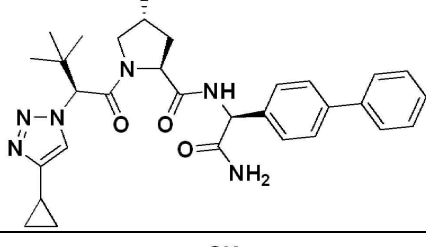
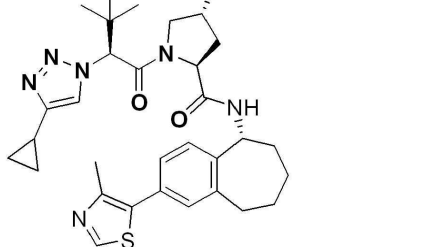
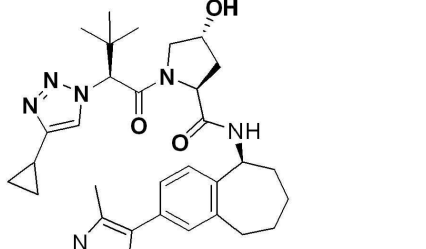
17		1-((S)-1-((2S,4R)-2-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-N-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드
18		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드
19		(2S,4R)-1-((S)-2-시클로헥실-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드
20		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드
21		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸펜타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드
22		(2S,4R)-N-(1-(2-클로로-4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드

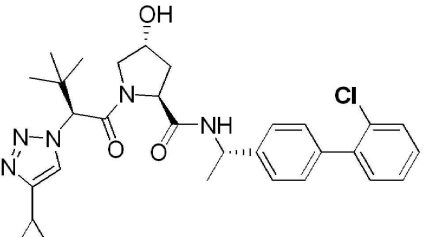
23		(2S,4R)-1-((2S)-2-(아다만탄-1-일)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-N-(1-(2-클로로-4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
24		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드
25		(2S,4R)-1-((S)-2-시클로헥실-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드
26		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸-3-페닐부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드
27		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드
28		(2S,4R)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드

29		(2S,4R)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(4-(1-(메틸시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드
30		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(1-에틸닐시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드
31		(2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(시클로프로판-1,1-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-4,1-디일))비스(3,3-디메틸부타노일))비스(4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드)
32		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드
33		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드
34		메틸 1-((R)-1-((2S,4R)-2-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산염

35		메틸 1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산염
36		1-((R)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산
37		1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산
38		(2S,4R)-1-((S)-2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
39		(2S,4R)-1-((R)-2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
40		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4,5-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드

41		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4,5-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
42		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(4-(티오펜-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드
43		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-(퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
44		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시아노-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
45		(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-플루오로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
46		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드

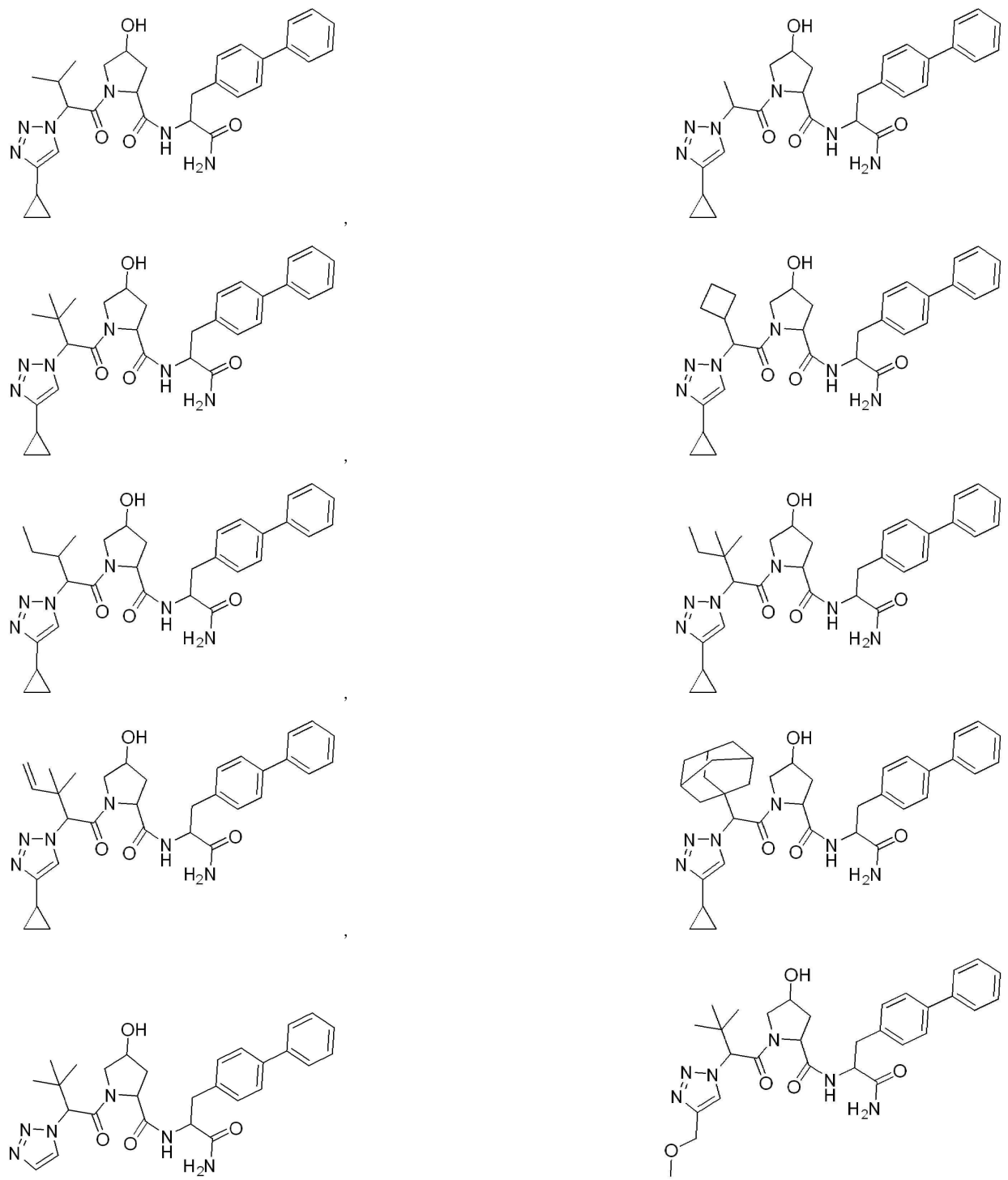
47		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
48		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-N-((R)-1-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
49		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-N-((2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
50		(2S,4R)-N-((R)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-아미노-2-옥소에틸)-1-((S)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
51		(2S,4R)-N-((S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-아미노-2-옥소에틸)-1-((S)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
52		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((R)-2-(4-메틸티아졸-5-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드
53		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-2-(4-메틸티아졸-5-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드

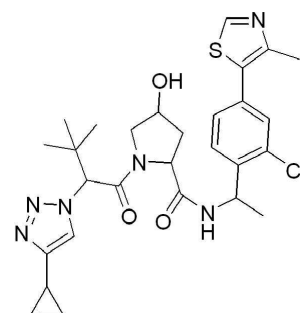
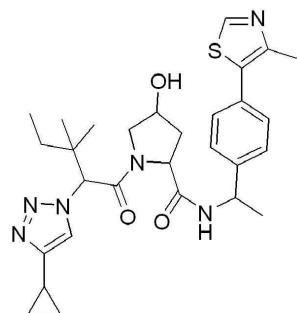
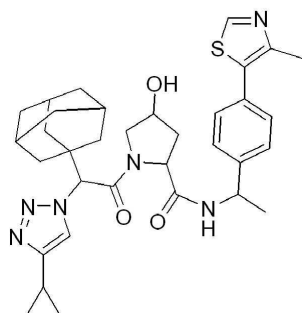
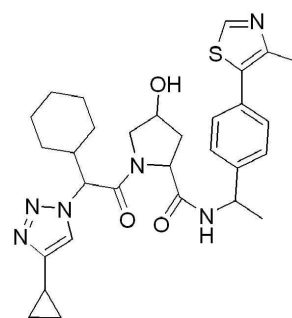
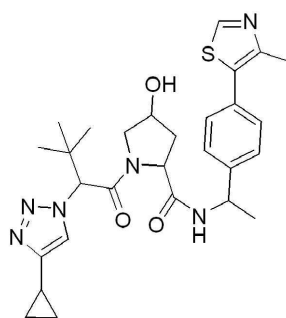
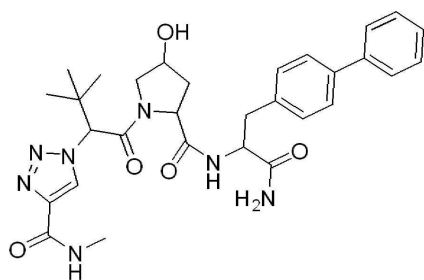
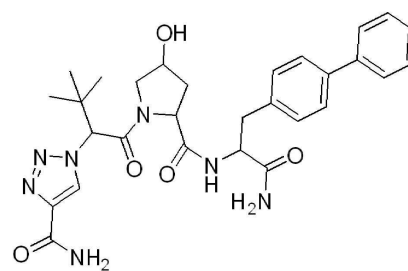
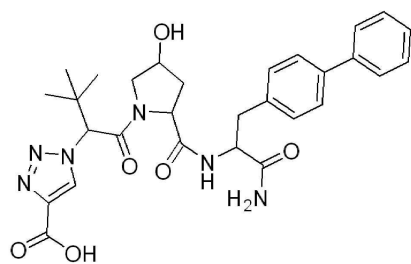
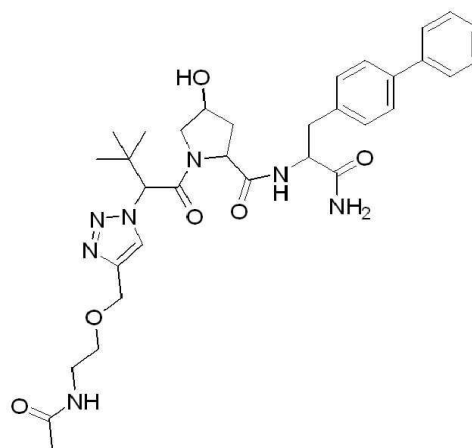
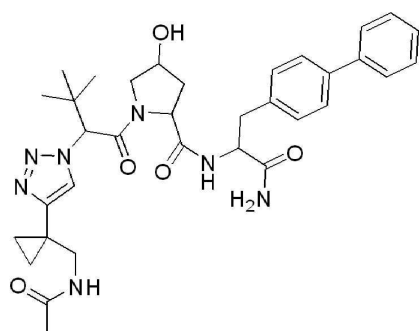
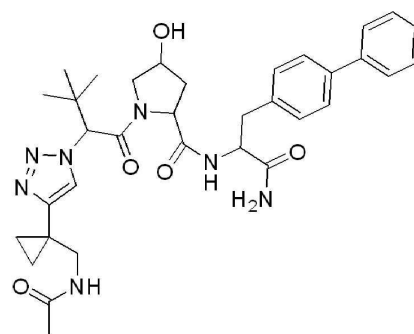
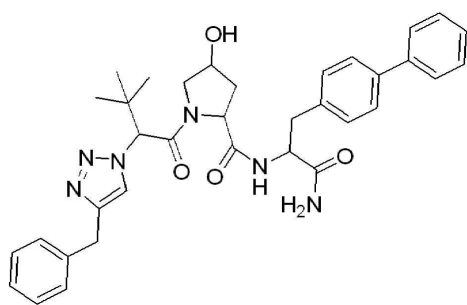
54		(2S,4R)-N-((S)-1-(2'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드
----	---	--

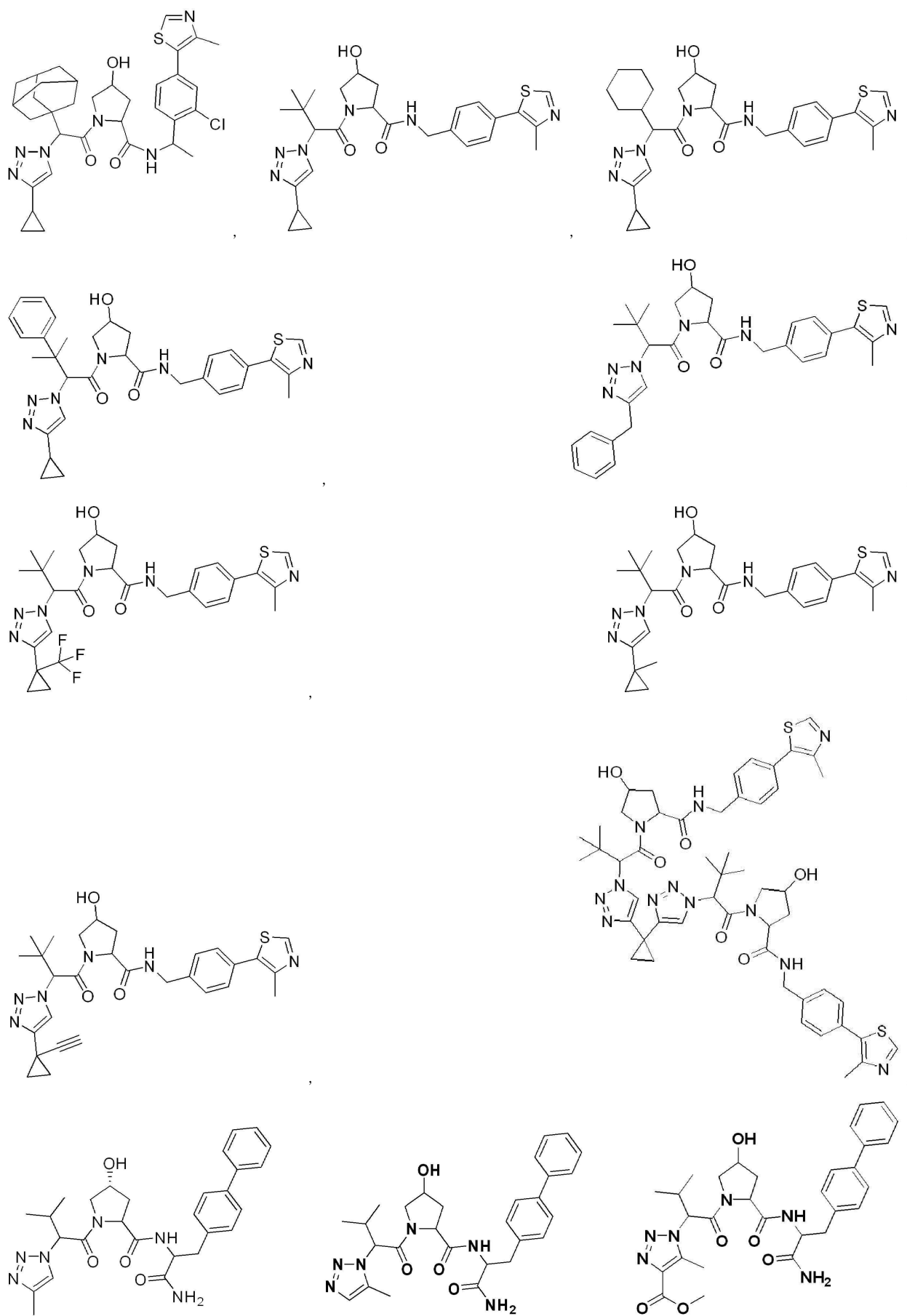
[0244]

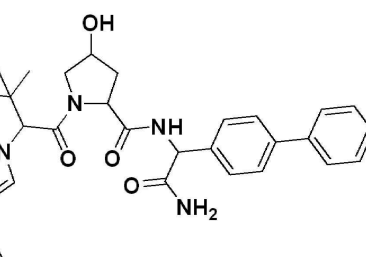
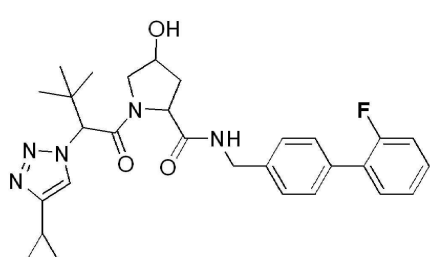
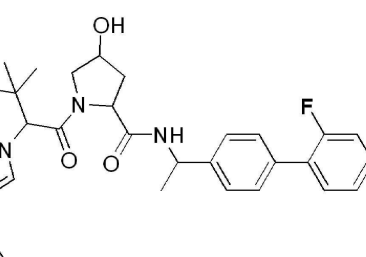
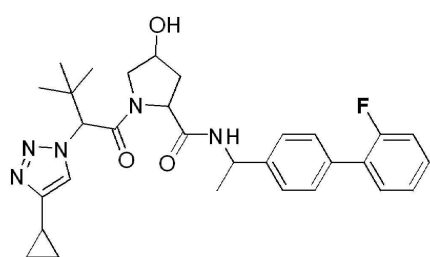
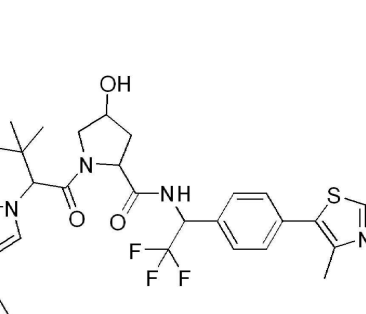
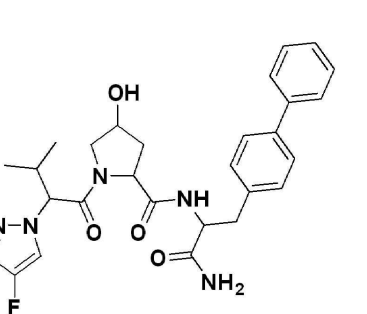
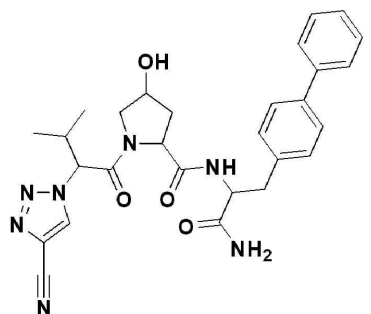
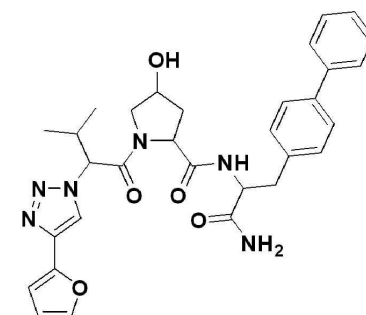
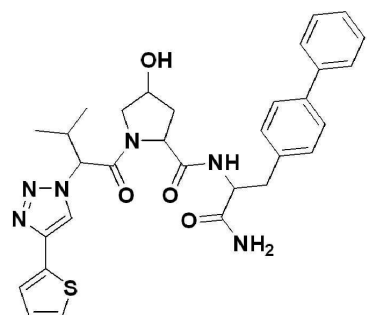
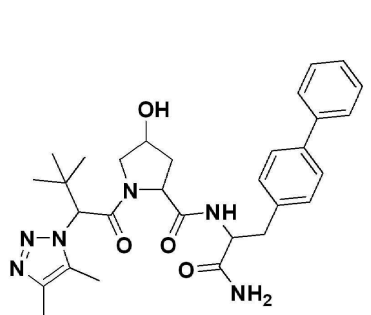
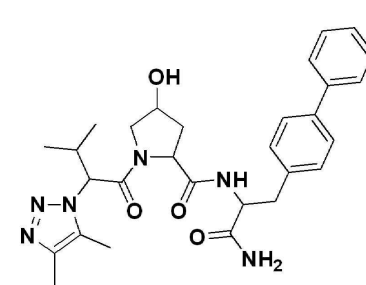
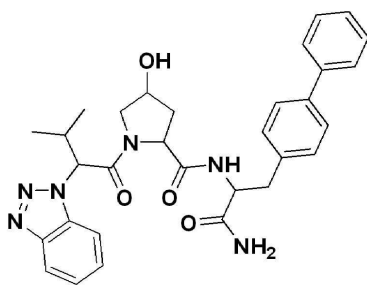
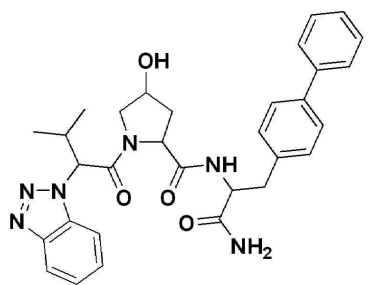
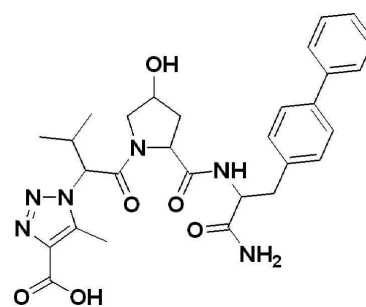
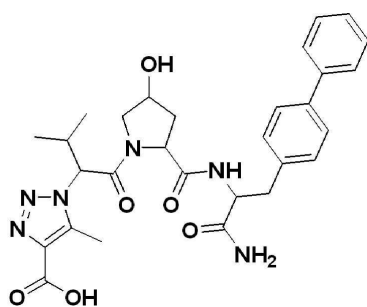
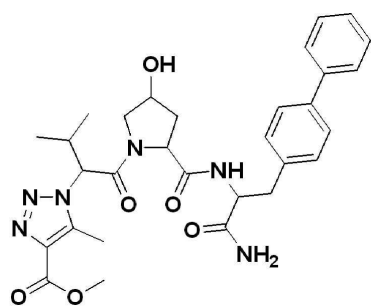
일 구현예에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 상기 화합물은 하기의

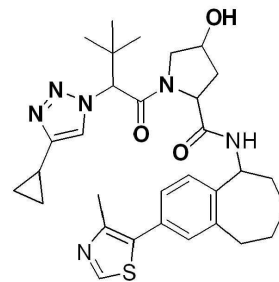
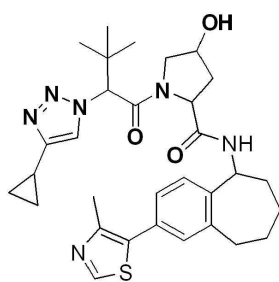
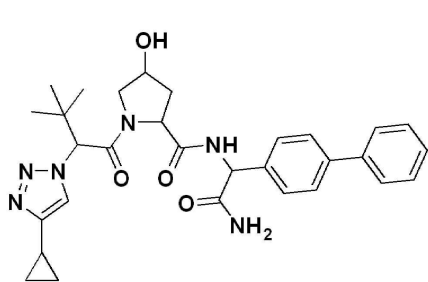
[0245]



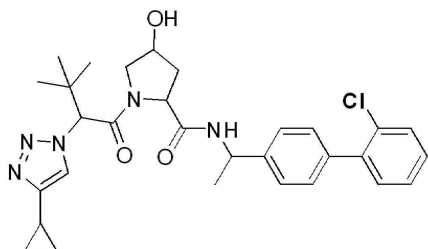








및



로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

- [0246] 일 구현예에서, 본원에서는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되고, 여기서 상기 화합물은:
- [0247] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0248] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로파노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0249] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0250] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-시클로부틸-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0251] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0252] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0253] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸펜트-4-에노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0254] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(아다만탄-1-일)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0255] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(3,3-디메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0256] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-(2-(4-(메톡시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0257] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0258] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-(1-(아세트아미도메틸)시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0259] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-((2-아세트아미도에톡시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;

- [0260] 1-(1-(2-((3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산;
- [0261] 1-(1-(2-((3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;
- [0262] 1-(1-(2-((3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-N-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드;
- [0263] 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0264] 1-(2-시클로헥실-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-(1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0265] 1-(2-(아다만탄-1-일)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-(1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0266] 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸펜타노일)-4-히드록시-N-(1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0267] N-(1-(2-클로로-4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0268] 1-(2-(아다만탄-1-일)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-N-(1-(2-클로로-4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0269] 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0270] 1-(2-시클로헥실-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0271] 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸-3-페닐부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0272] 1-(2-(4-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0273] 1-(3,3-디메틸-2-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0274] 1-(3,3-디메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0275] 1-(2-(4-(1-에티닐시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0276] 1,1'-(2,2'-(시클로프로판-1,1-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-4,1-디일))비스(3,3-디메틸부타노일))비스(4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드);
- [0277] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-(3-메틸-2-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0278] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-(3-메틸-2-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0279] 메틸 1-(1-(2-((3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산염;
- [0280] 1-(1-(2-((3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산;

- [0281] 1-(2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0282] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4,5-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0283] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4,5-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0284] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-(3-메틸-2-(4-(티오펜-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0285] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-(퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0286] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-시아노-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0287] N-(3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-(2-(4-플루오로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0288] 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0289] 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-N-(1-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0290] 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-N-((2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0291] N-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-아미노-2-옥소에틸)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0292] 1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(2-(4-메틸티아졸-5-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드; 및
- [0293] N-(1-(2'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-1-(2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0294] 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0295] 표 1 및 상기 단락의 목록에 포함된 화합물 명칭은 ChemDraw® 소프트웨어 버전 18.2.0.48을 사용하여 자동 생성되었다.
- [0296] 본원에 기재된 바와 같은 VHL 리간드는 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있다. 고체 상태에서, 상기 리간드는 결정형 또는 비결정형 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 숙련된 기술자는 약학적으로 허용가능한 용매화물이 결정성 또는 비결정성 화합물에 대해 형성될 수 있음을 인식할 것이다. 결정질 용매화물에서, 용매 분자는 결정화 중에 결정 격자에 통합된다. 용매화물은 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세트산, 에탄올아민 또는 에틸아세테이트와 같은 비수성 용매를 수반할 수 있지만, 이에 제한되지 않거나, 또는 결정성 격자에 혼입되는 용매로서 물을 수반할 수 있다. 물이 결정성 격자 내에 혼입된 용매인 용매화물은 일반적으로 “수화물”이라고 한다. 수화물은 화학양론적 수화물뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 조성물을 포함한다. 본원에 기재된 요지는 이러한 용매화물을 포함한다.
- [0297] 당업자는 이의 다양한 용매화물을 포함하여 결정 형태로 존재하는 본원에 기재된 특정 VHL 리간드가 다형성(즉, 상이한 결정 구조에서 발생할 수 있는 능력)을 나타낼 수 있음을 추가로 인식할 것이다. 이러한 상이한 결정 형태는 일반적으로 "다형체"로 공지되어 있다. 본원에 개시된 요지는 이러한 모든 다형체를 포함한다. 다형체는 화학 조성은 같지만 패킹, 기하학적 배열, 및 결정질 고체 상태의 기타 기술적 특성이 상이하다. 따라서, 다형체는 모양, 밀도, 경도, 변형성, 안정성 및 용해 특성과 같은 물리적 특성이 상이할 수 있다. 다형체는 일반적으로 식별에 사용할 수 있는 상이한 녹는점, IR 스펙트럼 및 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 당업자는, 예를 들어, 화합물 제조에 사용되는 반응 조건 또는 시약을 변경하거나 조정함으로써 상이한 다형체를 생성할 수 있

음을 이해할 것이다. 예를 들어, 온도, 압력 또는 용매의 변화는 다형체를 발생시킬 수 있다. 또한, 하나의 다형체는 특정 조건하에서 자발적으로 다른 다형체로 전환될 수 있다.

[0298] 본원에 기재된 VHL 리간드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다(예컨대, 이는 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유한다). 개별 입체이성질체(거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 이들의 혼합물은 본원에 개시된 요지의 범위 내에 포함된다. 마찬가지로, 화합물 또는 화학식(I)의 염은 화학식에 나타난 것 이외에 다른 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이들은 또한 본원에 개시된 요지의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본원에 개시된 주제는 본원에 기재된 특정 군의 조합 및 하위집합을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 개시된 요지의 범위는 입체이성질체의 혼합물뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로/부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 본원에 개시된 요지는 상기 본원에 정의된 특정 군의 조합 및 하위집합을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0299] 본원에 개시된 요지는 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는 본원에 기재된 화합물의 동위원소 표지된 형태를 포함한다. 본원에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 요오드, 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 를 포함한다.

[0300] 전술한 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본원에 개시된 바와 같은 VHL 리간드 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본원에 개시된 요지의 범위 내에 있다. 동위원소 표지된 화합물이 본원에 개시되고, 예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 포함된 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C , 동위원소는 제조 및 검출의 용이성으로 인해 일반적으로 사용된다. ^{11}C 및 ^{18}F 동위원소는 PET(양전자 방출 단층 촬영)에 유용하고, ^{125}I 동위원소는 SPECT(단일 광자 방출 전산화 단층 촬영)에 유용하며, 이들 모두는 뇌 영상에 유용하다. 추가로, 중수소, 즉 ^2H 와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구 사항으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 화학식 I의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 동위원소 표지되지 않은 시약을 쉽게 입수 가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 반응식 및/또는 하기의 실시예에 개시된 절차를 실시함으로써 제조할 수 있다.

[0301] 일부 구현예들에서, 본원에 제공된 VHL 리간드는 이형 이작용기성 분자로 통합된다. 일부 구현예들에서, 이형 이작용기성 분자는 (i) 본원에 제공된 바와 같은 VHL 리간드, 및 (ii) 분해를 위해 표적화된 목적 단백질에 결합할 수 있는 모이어티를 갖는 화학적 분해 유도제(CIDE)이고, 여기서 (i) 및 (ii)는 공유적으로 연결된다. 일부 구현예들에서, (i) 및 (ii)는 링커 모이어티, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 사슬 또는 알킬 사슬을 통해 공유 결합된다. 일부 구현예들에서, CIDE는 표적 단백질, 본원에 기재된 이형 이작용기성 분자, 및 유비퀴틴 리가아제 사이에 삼원 복합체를 형성함으로써 표적 단백질을 선택적으로 분해할 수 있다. 일부 구현예들에서, 유비퀴틴 리가아제는 VHL E3 유비퀴틴 리가아제이다. 비제한적으로 예를 들면, 상기 표적 단백질은, 예를 들어, 구조 단백질, 효소, 수용체, 또는 세포 표면 단백질일 수 있다.

[0302] 일부 구현예들에서, 이형 이작용기성 분자는 하기의 화학식(II)의 화합물이고:

[0303] [A]-[B]-[C] (II),

[0304] 여기서 [A]는 본원에 제공된 VHL 리간드이고, [B]는 링커 모이어티이며, [C]는 단백질-결합 모이어티이다.

[0305] III. 제형

[0306] 추가의 양태에서, 기재는, 예컨대, 적어도 하나의 VHL 리간드를 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 중 적어도 하나의 유효량을 포함하는 치료 또는 약학적 조성물을 제공한다. 본 개시의 적어도 하나의 VHL 리간드의 유효량, 및 임의로 본원에 달리 기재된 하나 이상의 화합물의 유효량을 담체, 첨가제, 또는 부형제, 및 임의로 추가의 생물 활성제의 유효량과 조합하여 포함하는 약학적 조성물은 본 개시의 추가의 양태를 나타낸다.

[0307] 특정 구현예들에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 산 또는 염기 부가염을 포함한다. 상기한 염기 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 제조하는데 사용되는 산은, 무독성 산 부가염, 즉, 수많은 것들 중에서도, 약학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예컨대, 하이드로클로

라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 바이타르트레이트, 석시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트 및 파모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3 나프토에이트)]염을 형성하는 것을 포함한다.

[0308] 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 또한 화합물 또는 유도체의 약학적으로 허용가능한 염 형태를 제조하는데 사용될 수 있다. 성질상 산성인 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물과 함께 비독성 염기 염을 형성하는 것이다. 이러한 비-독성 염기 염은, 특히 알칼리 금속 양이온(예컨대, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예컨대, 칼슘, 아연 및 마그네슘)과 같은 이러한 약학적으로 허용가능한 양이온, N-메틸글루카민-(메글루민)과 같은 암모늄 또는 수용성 아민 첨가염, 및 저급 알칸올암모늄 및 약학적으로 허용가능한 유기 아민의 다른 염기 염으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0309] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 특정 구현예들에서 경구, 비경구 또는 국소 경로에 의해 단일 또는 분할 단위 용량으로 투여될 수 있다. 화합물의 투여는 하루 당 연속적(정맥내 적하) 내지 수회의 경구 투여(예를 들어, Q.I.D.)의 범위일 수 있고, 다른 투여 경로 중에서도, 흡입 분무에 의한, 직장, 질 내, 또는 이식된 저장소를 통한, 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(침투 촉진제를 포함할 수 있음), 협측, 설하 및 좌약 투여를 포함할 수 있다. 장용성 코팅 경구 정제는 또한 경구 투여 경로로부터 화합물의 생체이용률을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 가장 효과적인 투여 형태는 환자에서 질환의 중증도뿐만 아니라 선택된 특정 작용제의 약동학에 의존할 것이다. 비내, 기관내 또는 폐 투여를 위한 스프레이, 미스트 또는 에어로졸로서 본 개시에 따른 화합물의 투여가 또한 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시는 또한 임의로 약학적으로 허용가능한 담체, 첨가제 또는 부형제와 조합하여 본 발명에 따른 화합물의 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 개시에 따른 화합물은 즉시 방출, 중간 방출 또는 지속 또는 제어 방출 형태로 투여될 수 있다. 지속 또는 조절 방출 형태는 바람직하게는 경구 투여되지만, 좌제 및 경피 또는 다른 국소 형태로 투여될 수도 있다. 리포솜 형태의 근육내 주사는 또한 주입 부위에서 화합물의 방출을 제어 또는 지속하기 위해 사용될 수 있다.

[0310] 따라서, 일 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 VHL 리간드의 약학적 제제는 약학적으로 허용가능한 비경구 비히클(vehicle)과 단위 투여량 주사가 가능한 형태로 비경구 투여를 위해 제조될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 경막내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내로 투여된다. 원하는 정도의 순도를 갖는 VHL 리간드는 임의적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.)와 재구성을 위한 동결건조 제제 또는 수용액의 형태로 혼합된다.

[0311] 본 개시의 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있고, 또한 제어-방출 제형으로 투여될 수 있다. 본 개시의 화합물은 표준 제약 관행에 따라 약학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 이러한 양태에 따르면, 본원에 기재된 VHL 리간드를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0312] 일반적인 제제는 본 개시의 화합물을 담체 및/또는 희석제와 같은 부형제와 혼합하여 제조한다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 일반적으로 공지되어 있고, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽창가능한 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 화합물이 적용되는 수단 및 목적에 따라 달라진다. 이들 약학적 조성물에 사용될 수 있는 다른 약학적으로 허용가능한 담체는 이온 교환기, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 알부민, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대, 프롤아민 황산염, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0313] 일반적으로 용매는 당업자가 포유류에 투여 가능한 안전 물질(GRAS)이라고 인식하는 용매를 기반으로 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매란 물 및 물에 용해되거나 혼합될 수 있는 기타 무독성 용매와 같은 무독성 수성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG 400, PEG 300) 등, 그리고 이들의 혼합물을 포함한다. 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 및 안정제는 사용되는 투여량 및 농도에서

수용자에게 무독성이며, 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 방부제(예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올 및 m-크레졸 등); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 고분자; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 포도당, 만노스 또는 텍스트린을 포함하는 당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로즈, 만니톨, 트레할로즈 또는 소르비톨과 같은 당류; 나트륨과 같은 염 형성 반대 이온; 금속 착물(예컨대, Zn-단백질 착물); 및/또는 TWEEN[™], PLURONICS[™] 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다.

[0314] 제제는 또한 VHL 리간드의 원활한 제시를 제공하거나 의약품 제조를 돕기 위해 한 가지 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 침윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화 작용제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미료, 방향제, 풍미제, 및 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다. 제제는 통상적인 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[0315] 제제는 주위 온도에서 적절한 pH에서 및 원하는 정도의 순도에서, 생리학적으로 허용 가능한 담체, 다시 말하면, 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성인 담체와 혼합함으로써 실시될 수 있다. 제제의 pH는 화합물의 특정 사용 및 농도에 주로 의존하지만, 약 3 내지 약 8까지의 범위에 이를 수 있다. pH 5의 아세테이트 완충액 내 제제는 적합한 구현예이다.

[0316] 약학적 조성물은 무균 주사가능 제제, 예컨대, 무균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 특히, 생체내 투여에 이용되는 제제는 무균이어야 한다. 이러한 멸균은 무균 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성된다. 이러한 현탁액은 전술된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 당해 분야에서 공지된 기술에 따라서 제형화될 수 있다. 무균 주사용 제제는 또한 1,3-부탄디올과 같은 무독성 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 무균 주사용 제제는 또한 동결건조 분말로 제조될 수 있다. 이용될 수 있는 허용 가능한 운반제와 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 무균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하여 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 마찬가지로 주사용 오일 뿐만 아니라, 올리브 오일 또는 피마자유와 같은 천연 약학적으로 허용가능한 오일, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 버전의 제조에 사용될 수 있다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 Ph. 헬프 또는 유사 알코올을 함유할 수 있다.

[0317] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 세균발육저지제, 및 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성과 비수성 무균 주사용 용액; 그리고 현탁제 및 농화제를 포함할 수 있는 수성과 비수성 무균 현탁액을 포함한다.

[0318] 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 임의의 경구로 허용가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 흔히 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요할 때, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 원한다면, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0319] 대안적으로, 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이는 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서 녹아 약물을 방출할 적합한 비자극성 부형제와 혼합됨으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 비즈왁스 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0320] 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 또한 국소적으로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제제는 이들 영역 또는 기관의 각각에 대해 용이하게 제조된다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제제(상기 참조) 또는 적합한 관장 제제로 실시될 수 있다. 국소적으로 허용가능한 경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0321] 국소 적용을 위해, 약학적 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 개시의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액상 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 개시의 특정 바람직한 양태들에서, 화합물은 환자의 스텐트에서 발생하는 폐색의 가능성을 억

제하거나 감소시키기 위해 환자 내로 외과적으로 이식되는 스텐트 상에 코팅될 수 있다.

- [0322] 대안적으로, 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세타리알 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0323] 안과용 사용을 위해, 약학적 조성물은 등장성 pH 조절된 멸균 식염수 중의 미분화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성 pH 조절된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있으며, 이는 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제를 포함하지 않는다. 대안적으로, 안과용을 위해, 약학적 조성물은 페트롤라툼과 같은 연고로 제형화될 수 있다.
- [0324] 본 개시의 약학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 분야에서 일반적으로 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0325] VHL 리간드 조성물은 통상적으로 고체 조성물, 동결 건조된 제제 또는 수성 용액으로서 보관될 수 있다.
- [0326] 본 개시의 VHL 리간드를 포함한 약학적 조성물은 모범 의료행위 지침과 일치하는 방식, 다시 말하면, 양, 농도, 일정, 과정, 운반제 및 투여 경로로 제형화, 투약 및 투여될 수 있다. 이와 관련하여 고려해야 할 요소에는 치료 중인 특정 장애, 치료 중인 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 병태, 장애의 원인, 제제 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의료 종사자에게 공지된 기타 요소가 포함된다. 투여되는 화합물의 "치료적 유효량"은 이러한 고려 사항에 의해 좌우될 것이며, 장애를 예방, 개선 또는 치료하는 데 필요한 최소량이다. 그러한 양은 바람직하게는 숙주에 독성이 있거나 숙주를 원치 않는 부작용에 좀 더 유의적으로 취약하게 만드는 양 미만이다.
- [0327] VHL 리간드는 쉽게 제어가능한 투여량의 약물을 제공하고 규정된 요법에 대한 환자 순응도를 가능하게 하기 위한 약학적 제형으로 조제된다. 적용을 위한 약학적 조성물(또는 제제)은 약물을 투여하는 데 사용된 방법에 따라서 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 유통 물품은 적절한 형태에서 약학적 제제가 그 안에 축적된 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 일반적으로 공지되어 있고, 그리고 병(플라스틱 및 유리), 향주머니, 앰플, 플라스틱 가방, 금속 기통 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한, 패키지의 내용물에 무분별한 접근을 방지하기 위한 탬퍼-프루프 조립을 포함할 수 있다. 이에 더하여, 용기는 용기의 내용물을 설명하는 표지가 그 위에 부착된다. 표지는 또한 적절한 주의사항을 포함할 수 있다.
- [0328] 제제는 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어, 밀봉된 앰플 및 바이알에서 포장될 수 있고, 사용 직전에 주사를 위한 무균 액체 담체, 예를 들어, 물의 첨가만을 필요로 하는 동결 건조된(동결 건조) 상태에서 보관될 수 있다. 즉석 주입 용액 및 현탁액은 전술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여량 제제는 본원에 전술한 바와 같이 활성 성분의 일일 용량 또는 단위 일일 하위 용량, 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 것이다.
- [0329] 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이 요법, 투여 시간, 배설률, 약물 조합, 및 치료 중인 특정 질병 또는 병태의 중증도를 포함하는 다양한 요인에 따라 달라지는 것으로 이해될 것이다.
- [0330] 본 개시에 따른 화합물을 사용하는 요법을 필요로 하는 환자 또는 대상체는 임의로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 내에 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 본 개시에 따른 화합물의 유효량을 단독으로 또는 본원에 달리 확인된 바와 같은 다른 공지된 적혈구생성 촉진제와 조합하여 환자(대상체)에게 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0331] 활성 화합물은 치료되는 환자에서 심각한 독성 효과를 일으키지 않으면서, 원하는 적응증에 대한 치료적 유효량을 환자에게 전달하기에 충분한 양으로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제에 포함된다. 본원에 언급된 병태에 대한 활성 화합물의 바람직한 용량은 일일 수용자/환자의 체중 킬로그램 당 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg, 더 일반적으로는 0.5 내지 약 25 mg의 범위이다. 상기 언급된 요소들에 따라, 하나의 전형적인 일일 투여량의 범위는 약 1 µg/kg 내지 100 mg/kg 또는 그 이상이 될 수 있다. 전형적인 국소 투여량은 적합한 담체 중 0.01 내지 5% wt/wt 범위일 것이다.
- [0332] 화합물은 단위 투여 형태 당 1 mg 미만, 1 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 5 내지 500 mg의 활성 성분을 함유하

는 것을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 임의의 적합한 단위 투여 형태로 편리하게 투여된다. 약 25-250 mg의 경구 투여량이 종종 편리하다.

[0333] 활성 성분은 바람직하게는 약 0.00001-30 mM, 바람직하게는 약 0.1-30 mM의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여된다. 이는, 예를 들어, 활성 성분의 용액 또는 제제를 임의로 염수 또는 수성 매질로 정맥내 주사함으로써 달성될 수 있거나, 또는 활성 성분의 볼루스(bolus)로서 투여될 수 있다. 경구 투여는 또한 유효 혈장 농도의 활성제를 생성하기에 적절하다.

[0334] 약물 조성물 중 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 불활성화, 및 배출 속도 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 의존할 것이다. 투여량 값은 또한 완화될 병태의 중증도에 따라 달라질 것임에 유의해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특정 투여 요법은 조성물의 투여를 투여 또는 감독하는 사람의 개인적 필요성 및 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조절되어야 하고, 본원에 제시된 농도 범위는 단지 예시적이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하도록 의도되지 않는다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 상기 유효 성분은 1회 투여될 수도 있거나, 또는 이보다 적은 수의 용량으로 나누어져 다양한 시간 간격으로 투여될 수도 있다.

[0335] 일 구현예에서, 활성 화합물은 이식물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제와 같은 신체로부터의 급속한 제거로부터 화합물을 보호할 담체로 제조된다. 생물분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세트산염, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리유산이 이용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다.

[0336] 리포솜 현탁액은 또한 약학적으로 허용가능한 담체일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다(이의 전체 내용은 본원에 원용됨). 예를 들어, 리포솜 제형은 무기 용매에 적절한 지질(들)(예컨대, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을 용해시킨 후 증발시켜 용기의 표면에 건조 지질의 박막을 남김으로써 제조될 수 있다. 그런 다음, 활성 화합물의 수용액이 용기 내로 도입된다. 이어서, 용기를 손으로 소용돌이쳐서 용기의 측면으로부터 자유 지질 물질을 형성하고 지질 응집체를 분산시켜 리포솜 현탁액을 형성한다.

[0337] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 적용가능하다면, 화합물의 용해 및 생체이용률을 촉진하기 위해 환자의 위장관의 위액에서 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 제시되는 하나 이상의 본원에 기재된 화합물의 염 형태를 기재하기 위해 명세서 전체에 걸쳐 사용된다. 약학적으로 허용가능한 염은, 적용가능한 경우, 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유도된 것들을 포함한다. 적합한 염은 제약 분야에 일반적으로 공지된 다수의 다른 산 및 염기 중에서, 알칼리 금속, 예컨대, 칼륨 및 나트륨, 알칼리 토금속, 예컨대, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염으로부터 유래된 것을 포함한다. 본 개시에 따른 포스페이트의 중화 염으로서 나트륨 및 칼륨 염이 특히 바람직하다.

[0338] 용어 "약학적으로 허용가능한 유도체"는 환자에게 투여시, 본 화합물 또는 본 화합물의 활성 대사산물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공하는 임의의 약학적으로 허용가능한 전구약물 형태(예컨대, 에스테르, 아미드 다른 전구약물기)를 기술하기 위해 명세서 전체에 걸쳐 사용된다.

[0339] 요지는 따라서 수의학적 담체와 함께 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 수의학적 조성물을 더 제공한다. 수의학적 담체는 조성물을 투여하는 목적에 유용한 물질이며, 그렇지 않으면 수의학 분야에서 불활성이거나 허용 가능한 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있고 활성 성분과 양립할 수 있다. 상기 수의학적 조성물은 비경구 또는 임의의 다른 원하는 경로에 의해 투여할 수 있다.

[0340] IV. 적응증 및 치료 방법

[0341] 본원에 개시된 VHL 리간드는 다양한 질병, 장애 또는 병태를 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물들 중 임의의 하나는 VHL에 의해 조절되는 질병 또는 병태, 예컨대, 본원에 열거된 질병 및 병태 중 임의의 것의 치료에 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 본원에 제공된 화합물들 중 임의의 것은 VHL에 의해 조절되는 병태, 예컨대, 본원에 열거된 질병 및 병태 중 임의의 것을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있는 것으로 또한 이해된다.

[0342] 본원에 개시된 화합물들은 치료법에 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 본원에 개시된 화합물들은 VHL 활성과 관련된 질병 또는 적응증, 예컨대, 그 전체가 본원에 원용된 Zhang et al., *J. Med. Chem.* 219, 62, 5725-5749에서의 질병 및 적응증, 그리고 (빈혈, 허혈 및 종양과 관련된 상태를 포함)구체적으로 본원에 개시된 적응증 및 질병에 관하여 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 추가로 고려된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물들 중 임의의

하나는 VHL에 의해 조절되는 병태의 치료에 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 일부 구현예들에서, 본원에 개시된 VHL 리간드는 VHL 조절과 관련된 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예들에서, 본원에 개시된 VHL 리간드는 고형 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 고형 종양은 유방암(예컨대, 삼중-음성 유방암), 폐암, 다발성 골수종 또는 신장 세포 암종(RCC)이다.

[0343] 대안적인 양태들에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자 또는 대상체에서 적혈구 생성을 향상시키기 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 환자 또는 대상체에게 임의적으로 추가의 적혈구 생성 자극 화합물과 조합하여 상기 기재된 바와 같은 적어도 하나의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명에 따른 방법은 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물의 유효량을 투여함으로써 환자의 적혈구 수 및/또는 적혈구 용적률을 증가시키는데 사용될 수 있다. 본 발명의 추가적인 방법의 양태들은 치료를 필요로 하는 환자 또는 대상체의 만성 빈혈 또는 허혈을 포함하는 빈혈을 치료하는 것에 관한 것이며, 상기 방법은 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물의 유효량을 이를 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명에 따른 방법은 만성 신장 질환, 투석 및 화학요법과 관련된 빈혈과 같은 만성 빈혈을 포함하는 빈혈, 및 국소 허혈, 뇌졸중 및 심혈관 허혈을 포함하는 허혈을 치료하고 이들 질환 상태 및/또는 병태의 결과로서 발생하는 손상을 제한하는데 사용될 수 있다.

[0344] 본 발명의 추가적인 방법의 양태는 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물을 상처 치유를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 상처 치유를 향상시키고 상처 치유 동안 흉터 조직 형성을 감소시키는 것에 관한 것이다. 추가의 방법은 본 발명의 적어도 하나의 화합물의 유효량을 임의로 추가의 적혈구생성 자극 화합물과 조합하여 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자 또는 대상체에서 국소 혈관신생을 유도하는 단계를 포함한다. 환자의 적혈구 수 및/또는 적혈구 용적률을 증가시키는 단계, 만성 빈혈 및 만성 신장 질환, 투석 및 암 화학요법과 관련된 빈혈을 포함하는 빈혈, 허혈, 뇌졸중 및 심혈관 허혈 동안 심혈관 조직에 대한 손상을 치료하는 단계뿐만 아니라, 상처 치유 과정을 개선시키는 단계, 및 상처 치유 과정과 관련되거나 이차적인 흉터를 예방/감소시키는 단계를 포함하는, 대상체 또는 환자의 적혈구생성을 자극하는 방법은 본 발명의 추가적인 양태들을 나타낸다.

[0345] 본 발명의 다른 방법은 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물을, 임의로 본원에 달리 기재된 적혈구생성 자극 화합물과 조합으로 사용하여 환자 또는 대상체에서 VEGF의 유도를 통한 혈관신생의 국소 강화에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 방법은 환자 또는 대상체 내 외과적으로 이식된 스텐트에서 폐색의 감소 및/또는 억제에 관한 것이다.

[0346] 본원에 기재된 화합물은 다수의 질병, 장애 또는 병태를 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 투여는 환자 또는 대상체에서 EPO 생성의 유도를 포함한, 환자 또는 대상체에서 적혈구 생성의 자극을 제공한다. 다른 구현예들에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 투여는 만성 빈혈 및 허혈(국소 빈혈, 허혈 및/또는 뇌졸중 및 심혈관 허혈 동안의 심혈관 조직의 손상의 에피소드(episode) 동안의 뇌 손상을 제한하는)의 치료뿐만 아니라 상처 치유 과정을 향상시키기 위해 제공된다. 환자의 적혈구 수 및/또는 적혈구 용적률을 증가시키는 단계, 만성 빈혈 및 만성 신장 질환, 투석 및 암 화학요법과 관련된 빈혈을 포함하는 빈혈, 허혈, 뇌졸중 및 심혈관 허혈 동안 심혈관 조직에 대한 손상을 치료하는 단계뿐만 아니라, 상처 치유 과정을 개선시키는 단계, 및 치유에 이차적인 흉터를 예방/감소시키는 단계를 포함하는, 대상체 또는 환자의 적혈구생성을 자극하는 방법은 본 발명의 추가적인 치료 양태들을 나타낸다. 상처 치유를 포함하는 VEGF의 유도를 통한 혈관형성의 국소적 강화 및 스텐트 폐색의 감소는 본 발명의 추가적인 양태들에 남아 있다.

[0347] 또한, 다수의 질병, 장애 및 병태의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 사용이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 빈혈의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 사용이 본원에 제공된다. 일부 구현예들에서, 상기 빈혈은 만성 빈혈, 또는 만성 신장 질환, 투석 또는 암 화학요법과 관련된 빈혈, 또는 이들의 임의의 조합이다. 다른 구현예들에서, 허혈, 뇌졸중, 또는 허혈 동안 심혈관계에 대한 손상, 또는 이들의 임의의 조합의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 사용이 본원에 제공된다. 일부 구현예들에서, 본원에서는 상처 치유를 필요로 하는 인간에서 상처 치유의 증진을 위해 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 사용이 제공된다. 다른 구현예들에서, 본원에서는 상처 치유를 필요로 하는 인간에서 상처 치유에 대한 이차적인 흉터의 감소에 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 사용이다. 일부 구현예들에서, 본원에서는 이를 필요로 하는 인간에서 혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두의 증진에 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 사용이 제공된다. 특정 구현예들에서, 혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두의 증진은 인간에서 국소적으로 일어난다. 일부 구현예들에서, 본원에서는 이를 필요로 하는 인간에서 스텐트 폐색의 가능성을 감소시키는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 사용이 본원

에 제공된다.

[0348] 또한, 본원에서는 빈혈의 치료에 사용하기 위한 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화합물이 제공된다. 일부 구현예들에서, 상기 빈혈은 만성 빈혈, 또는 만성 신장 질환, 투석 또는 암 화학요법과 관련된 빈혈, 또는 이들의 임의의 조합이다. 다른 구현예들에서, 본원에서는 허혈, 뇌졸중, 또는 허혈 동안 심혈관계에 대한 손상, 또는 이들의 임의의 조합의 치료에 사용하기 위한 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화합물이 제공된다. 일부 구현예들에서, 본원에서 상처 치유를 필요로 하는 인간에서의 상처 치유의 증진에 사용하기 위한 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화합물이 제공된다. 다른 구현예들에서, 본원에서는 상처 치유를 필요로 하는 인간에서 상처 치유에 대한 이차적인 흉터의 감소에 사용하기 위한 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화합물이 제공된다. 일부 구현예들에서, 본원에서는 이를 필요로 하는 인간에서 혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두의 증진을 위한 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화합물이 제공된다. 일부 구현예들에서, 혈관신생 또는 동맥형성, 또는 둘 모두의 증진은 인간에서 국소적으로 일어난다. 일부 구현예들에서, 이를 필요로 하는 인간에서 스텐트 폐색의 가능성을 감소시키는 데 사용하기 위한 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[0349] 용어 "병용 투여" 또는 "병용 요법"은 2개 이상의 화합물 각각의 유효량 또는 농도가 환자에서 주어진 시점에 발견될 수 있도록 적어도 2개의 화합물 또는 조성물을 동시에 환자에게 투여하는 것을 의미한다. 본 발명에 따른 화합물이 동시에 환자에게 공동-투여될 수 있지만, 상기 용어는 동시에 또는 상이한 시간에 2개 이상의 작용제의 투여 둘 모두를 포괄하며, 단, 모든 공동-투여된 화합물 또는 조성물의 유효 농도는 주어진 시간에 상기 환자에서 발견된다. 본 발명의 특정 바람직한 양태들에서, 상기 기재된 본 발명의 하나 이상의 화합물은 적혈구 생성을 증진시키고, 만성 빈혈 및 허혈을 치료하기 위해(국소 빈혈, 허혈 및/또는 뇌졸중, 및 심혈관 허혈 동안 심혈관의 조직에 대한 손상의 에피소드 동안의 뇌 손상을 제한함) 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 적혈구 생성 자극 활성을 가질 뿐만 아니라 상처 치유 과정을 증진시키고, 혈관신생을 자극하고, 외과적으로 이식된 스텐트에서 폐색을 억제 또는 예방하는 적어도 하나의 추가적인 생물 활성제와 병용으로 동시 투여된다. 본 발명의 특히 바람직한 양태들에서, 화합물의 공동-투여는 상승적 적혈구 생성 활성 및/또는 치료를 발생시킨다.

[0350] 용어 "추가적인 적혈구 생성 자극제"는 EPO(procrit 또는 epogen) 또는 다르바포이에틴 알파(에리트로포이에틴의 합성 형태)와 같은 전통적인 폴리펩티드를 의미할 것이다.

[0351] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있고, 또한 제어-방출 제형으로 투여될 수 있다. 이들 약학적 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체는 이온 교환기, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 알부민, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대, 프롤아민 황산염, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0352] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 비강, 협측, 질내 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 경막내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내로 투여된다.

[0353] 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 비독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 용액 또는 현탁액일 수 있다.

[0354] 이용될 수 있는 허용가능한 운반제와 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하여 임의의 브랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산은, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화 버전과 같은 천연 약학적으로 허용가능한 오일과 같이, 주사제의 제조에 유용하다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 Ph. 헬프 또는 유사 알코올을 함유할 수 있다.

[0355] 본 발명의 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 임의의 경

구로 허용가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 흔히 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요할 때, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 원한다면, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0356] 대안적으로, 본 발명의 약학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이는 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서 녹아 약물을 방출할 적합한 비자극성 부형제와 혼합됨으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 비즈왁스 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0357] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제제는 이들 영역 또는 기관의 각각에 대해 용이하게 제조된다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제제(상기 참조) 또는 적합한 관장 제제로 실시될 수 있다. 국소적으로 허용가능한 경피 패치가 또한 사용될 수 있다. 국소 적용을 위해, 약학적 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액상 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 특정 바람직한 양태들에서, 화합물은 환자의 스텐트에서 발생하는 폐색의 가능성을 억제하거나 감소시키기 위해 환자 내로 외과적으로 이식되는 스텐트 상에 코팅될 수 있다.

[0358] 대안적으로, 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 안과용 사용을 위해, 약학적 조성물은 등장성 pH 조절된 멸균 식염수 중의 미분화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성 pH 조절된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있으며, 이는 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제를 포함하거나 포함하지 않는다. 대안적으로, 안과용을 위해, 약학적 조성물은 페트롤라툼과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0359] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 분야에서 일반적으로 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

[0360] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체와 조합될 수 있는 본 발명의 약학적 조성물 중 화합물의 양은 치료되는 숙주 및 질병, 특정 투여 방식에 따라서 가변될 것이다. 바람직하게는, 조성물은 특히 적혈구생성을 증진시키고, 만성 빈혈 및 허혈을 치료하고(국소 빈혈, 허혈 및/또는 뇌졸중의 에피소드 동안의 뇌 손상 및 심혈관 허혈 동안의 심혈관 조직의 손상을 제한함), 상처 치유 과정을 증진시키고, 혈관신생을 자극하고 외과적으로 이식된 스텐트에서 폐색을 억제 또는 예방하기 위해, 약 0.05 밀리그램 내지 약 750 밀리그램 이상, 더 바람직하게는 약 1 밀리그램 내지 약 600 밀리그램, 보다 더 바람직하게는 약 10 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 단독으로 또는 본 발명에 따른 적어도 하나의 다른 화합물 또는 적혈구생성 자극제(EPO, 다바포이에틴 알파)와 조합하여 함유하도록 제형화되어야 한다.

[0361] 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이 요법, 투여 시간, 투여 경로, 배설률, 약물 조합, 및 치료 중인 특정 질병 또는 병태의 중증도를 포함하는 다양한 요인에 따라 달라지는 것으로 이해될 것이다.

[0362] 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 요법을 필요로 하는 환자 또는 대상체는 임의로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 내에 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 본 발명에 따른 화합물의 유효량을 단독으로 또는 본원에 달리 확인된 바와 같은 다른 공지된 적혈구생성 촉진제와 조합하여 환자(대상체)에게 투여함으로써 치료될 수 있다. 이들 화합물은 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어, 경구, 액체, 크림, 젤, 또는 고체 형태를 포함하는 경구, 비경구, 정맥내, 피내, 피하, 또는 국소, 또는 에어로졸 형태로 투여될 수 있다. 활성 화합물은 치료되는 환자에서 심각한 독성 효과를 일으키지 않으면서, 원하는 적응증에 대한 치료적 유효량을 환자에게 전달하기에 충분한 양으로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제에 포함된다. 본원에 언급된 모든 병태에 대한 활성 화합물의 바람직한 용량은 일일 수용자/환자의 체중 킬로그램 당 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg, 더 일반적으로는 0.5 내지 약 25 mg의 범위이다. 전형적인 국소 투여량은 적합한 담체 중 0.01 내지 5% wt/wt 범위일 것이다. 화합물은 단위 투여 형태 당 1

mg 미만, 1 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 5 내지 500 mg의 활성 성분을 함유하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 임의의 적합한 단위 투여 형태로 편리하게 투여된다. 약 25-250 mg의 경구 투여량이 종종 편리하다.

[0363] 활성 성분은 바람직하게는 약 0.00001-30 mM, 바람직하게는 약 0.1-30 μ M의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여된다. 이는, 예를 들어, 활성 성분의 용액 또는 제제를 임의로 염수 또는 수성 매질로 정맥내 주사함으로써 달성될 수 있거나, 또는 활성 성분의 볼루스(bolus)로서 투여될 수 있다. 경구 투여는 또한 유효 혈장 농도의 활성제를 생성하기에 적절하다.

[0364] 약물 조성물 중 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 비활성화, 및 배출 속도 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 의존할 것이다. 투여량 값은 또한 완화될 병태의 중증도에 따라 달라질 것임에 유의해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특정 투여 요법은 조성물을 투여 또는 이의 투여를 감독하는 사람의 개인적 필요성 및 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조절되어야 하고, 본원에 제시된 농도 범위는 단지 예시적이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하도록 의도되지 않는다는 것이 추가로 이해되어야 한다.

[0365] 상기 유효 성분은 1회 투여될 수도 있거나, 또는 이보다 적은 수의 용량으로 나누어져 다양한 시간 간격으로 투여될 수도 있다. 경구 조성물은 일반적으로 불활성 회식제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡슐로 둘러싸이거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물 또는 이의 전구약물 유도체는 부형제와 혼합되어 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 결합제, 및/또는 보조제 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미세결정질 셀룰로스, 트래거캔스 겔 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토오스, 분산제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스 (Sterotes); 활택제, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향. 단위 투여 형태가 캡슐제인 경우에는, 상기 유형의 물질 이외에, 지방유와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당, 셀락(shellac) 또는 장용제(enteric agent)의 코팅을 함유할 수 있다.

[0366] 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉 껌 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물 이외에 감미제로서 수크로스 및 특정 보존제, 염료 및 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 원하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 원하는 작용을 보충하는 물질, 예컨대, 특히 EPO 및 다르바포이에틴 알파를 포함하는 에리트로포이에틴 자극제와 혼합될 수 있다. 본 발명의 특정 바람직한 양태들에서, 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물은 본원에 달리 기재된 바와 같이 항생제를 포함하여 에리스로포이에틴 자극제 또는 상처 치유제와 같은 다른 생물 활성제와 함께 병용 투여된다.

[0367] 비경구, 피내, 피하 또는 국소 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균주사용수, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 회식제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 향균제; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이팅제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제 및 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 장성 조절제. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 만든 다용량 바이알에 넣을 수 있다. 정맥내로 투여되는 경우, 바람직한 담체는 생리식염수 또는 인산완충식염수 (PBS)이다. 일 구현예에서, 활성 화합물은 이식물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제와 같이 신체로부터의 급속한 제거로부터 화합물을 보호할 담체와 함께 제조된다. 생물분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세트산염, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리유산이 이용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다.

[0368] 리포솜 현탁액은 또한 약학적으로 허용가능한 담체일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호(이는 그 전체가 본원에 원용됨)에 기재된 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 무기 용매에 적절한 지질(들)(예컨대, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을 용해시킨 후 증발시켜 용기의 표면에 건조 지질의 박막을 남김으로써 제조될 수 있다. 그런 다음, 활성 화합물의 수용액이 용기 내로 도입된다. 이어서, 용기를 손으로 소용돌이쳐서 용기의 측면으로부터 유리 지질 물질을 형성하고 지질 응집체를 분산시켜 리포솜 현탁액을 형성한다.

[0369] **V. 제조 물품**

[0370] 다른 양태에서, 본원에서는 제조 물품이 기재되며, 예를 들어, 상기 기재된 질병 및 장애의 치료에 유용한 물질을 함유하는 "키트"가 제공된다. 상기 키트는 VHL 리간드를 포함하는 용기를 포함한다. 상기 키트는 용기 상에 또는 용기와 결합된 표지 또는 포장 삽입물을 더 포함할 수 있다. "약품 설명서(package insert)"라는 용어는 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 사용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는 치료 제품의 상용 패키지에 관례적으로 포함되는 지침서를 지칭하는 데 사용된다.

[0371] 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 블리스터 팩 등을 포함한다. "바이알"은 액체 또는 동결건조 제제를 담기에 적합한 용기이다. 일 구현예에서, 상기 바이알은 일회용 바이알, 예컨대, 마개가 달린 20-cc 일회용 바이알이다. 상기 용기는 다양한 재료들, 예컨대, 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 병태를 치료하는 데 효과적인 VHL 리간드 또는 이의 제형을 포함하며, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 구멍을 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다).

[0372] 조성물 내에 적어도 한 가지 활성제는 본 개시의 VHL 리간드이다. 표지 또는 패키지 삽입물(약품 설명서)은 조성물이 선택된 병태, 예컨대, 암을 치료하는 데 이용된다는 것을 지시한다. 또한, 표지 또는 패키지 삽입물은 치료될 환자가 과증식성 장애, 신경변성, 심장 비대, 통증, 편두통 또는 신경외상성 질병 또는 이벤트와 같은 장애를 갖는 환자임을 나타낼 수 있다. 일 구현예에서, 표지 또는 패키지 삽입물은 VHL 리간드를 포함하는 조성물이 비정상적인 세포 성장으로 인한 장애를 치료하는 데 사용될 수 있음을 나타낸다. 표지 또는 패키지 삽입물은 조성물이 기타의 장애를 치료하는 데 사용될 수 있음을 나타낼 수도 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 상기 제조 물품은 약학적으로 허용가능한 완충액, 예컨대, 주사(BWFI)용 정균수, 인산염 완충 식염수, 링거 용액 및 텍스트로즈 용액이 포함된 제2 용기를 더 포함할 수 있다. 이는 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 포함하여, 상업적 관점 및 이용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0373] 키트는 VHL 리간드 및 존재하는 경우 제2 약학적 제형의 투여를 위한 지시사항을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 만약 키트가 VHL 리간드를 포함하는 제1 조성물 및 제2 약학적 제형을 포함하는 경우, 상기 키트는 이를 필요로 하는 환자에게 제1 및 제2 약학적 조성물의 동시적, 순차적 또는 개별적 투여를 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다.

[0374] 다른 구현예에서, 상기 키트는 VHL 리간드의 고체 경구 형태, 예컨대, 정제 또는 캡슐의 전달에 적합하다. 이러한 키트는 바람직하게는, 다수의 단위 투여량을 포함한다. 이러한 키트는 이의 의도된 사용의 순서로 배향된 용량을 갖는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 포장 업계에서 일반적으로 공지되어 있고 약학적 단위 제형을 포장하는 데 폭넓게 이용된다. 원하는 경우에, 메모리 지원이, 예를 들어, 숫자, 문자 또는 다른 마킹의 형태에서, 또는 치료 일정에서 용량이 투여될 수 있는 일자를 지정하는 일정표 삽입물로 제공될 수 있다.

[0375] 일 구현예에 따라서, 키트는 (a) 이의 내부에 VHL 리간드가 함유된 제1 용기; 및 임의적으로 (b) 이의 내부에 제2 약학적 제형이 함유된 제2 용기를 포함할 수 있고, 여기서 제2 약학적 제형은 항-과증식 활성을 갖는 제2 화합물을 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 키트는 약학적으로 허용 가능한 완충액, 예컨대, 정균성 주사용수(BWFI), 인산염 완충 식염수, 링거액 및 텍스트로즈 용액을 포함하는 제3 용기를 더 포함할 수 있다. 이는 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 포함하여, 상업적 관점 및 이용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0376] 키트가 VHL 리간드 및 제2 치료제를 포함하는 특정한 다른 구현예들에서, 키트는 분리된 병 또는 분리된 호일 팩킷과 같은 별도의 조성물을 함유하기 위한 용기를 포함할 수 있고; 하지만, 별도의 조성물은 분할되지 않은 단일 용기 내에 함유될 수도 있다. 일반적으로, 키트에는 개별 구성 요소의 투여 안내가 포함되어 있다. 키트 형태는 개별 성분이 바람직하게는 상이한 투여 제형(예컨대, 경구 및 비경구)로 투여되거나, 상이한 투여 간격으로 투여되거나, 조합의 개별 성분의 적정이 처방 의사에 의해 요구되는 경우에 특히 유리하다.

[0377] **VI. 실시예**

[0378] 하기의 실시예는 제한이 아니라 예시를 위해 제공된다. 하기의 실시예에서 사용된 화합물 중 일부는 호변이성질체이다. 하기에 제공된 이들 화합물의 예시는 단일 호변이성질체만을 도시하지만, 이들 예시는 제한적인 의미로 간주되어서는 안되며, 오히려 상응하는 호변이성질체는 또한 화합물의 각각의 호변이성질체 및 모든 호변이성질체가 개별적으로 도시된 것처럼 하기의 실시예에 의해 의도되고 포함된다.

[0379]	약어
[0380]	다음의 약어가 실시예에서 사용된다:
[0381]	ABPR - 자동 배압조절기
[0382]	Ac ₂ O - 아세트산 산무수물
[0383]	ACN - 아세토니트릴
[0384]	Boc - tert-부톡시카르보닐
[0385]	CDCl ₃ - 듀테로클로로포름
[0386]	Cy ₃ PHBF ₄ - 트리시클로헥실포스핀 테트라플루오로보레이트
[0387]	DBU - 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔
[0388]	DCE - 1,2-디클로로에탄
[0389]	DCM - 디클로로메탄
[0390]	DEA - 디에탄올아민
[0391]	DIPEA 또는 DIEA - N,N-디이소프로필에틸아민
[0392]	DME - 디메톡시에탄
[0393]	DMF - 디메틸포름아미드
[0394]	DMEM - <i>둘베코 변형 이글 배지</i>
[0395]	DMSO - 디메틸 설펝사이드
[0396]	DTT - 디티오프레이트
[0397]	EDCI - N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산염
[0398]	EDTA - 에틸렌다이아민테트라아세트산
[0399]	ESI - 전자분무 이온화
[0400]	Et ₃ N - 트리에틸아민
[0401]	EtOAc - 에틸 아세테이트
[0402]	EtOH - 에탄올
[0403]	FA - 포름산
[0404]	Fmoc - 플루오레닐메틸옥시카르보닐
[0405]	HATU - 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
[0406]	HEPES - 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄설펝산
[0407]	Hex - 헥산
[0408]	HOAc - 아세트산
[0409]	HOBt 또는 HOBt - 히드록시벤조트리아졸
[0410]	HPLC - 고성능 액체 크로마토그래피
[0411]	KOAc - 아세트산 칼륨
[0412]	LC/MS 또는 LCMS - 액체 크로마토그래피 질량 분석기
[0413]	LDA - 리튬 디이소프로필아미드

[0414]	LiHMDS - 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
[0415]	MeI - 요오드화 메틸
[0416]	MeOH - 메탄올 또는 메틸알코올
[0417]	MeONa 또는 NaOMe- 메톡사이드 나트륨
[0418]	MSD - 질량 선택적 검출기
[0419]	MeSO ₂ Na - 소듐 메탄설퍼네이트
[0420]	MTBE - 메틸 tert-부틸 에테르
[0421]	NBS - N-브로모숙신이미드
[0422]	n-BuLi - 부틸리튬
[0423]	(n-Bu) ₃ SnCl - 트리부틸린 클로라이드
[0424]	NIS --N-요오도숙신이미드
[0425]	NMP - N-메틸-2-피롤리돈
[0426]	NMR - 핵자기 공명
[0427]	PBS - 인산염 완충된 식염수
[0428]	Pd/C - 탄소상 팔라듐
[0429]	Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂ - [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄
[0430]	Pd(PPh ₃) ₄ - 팔라듐-테트라키스(트리페닐포스핀)
[0431]	PEG - 폴리에틸렌 글리콜
[0432]	Ph ₃ P - 트리페닐포스핀
[0433]	PPTS - 피리디늄 파라톨루엔설퍼네이트
[0434]	SFC - 초임계 유체 크로마토그래피
[0435]	TAMRA - 카르복시테트라메틸로다민
[0436]	TBAF - 테트라부틸암모늄 플루오라이드
[0437]	TBS - tert-부틸디메틸실릴
[0438]	TBSCl - tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
[0439]	tBuOK - 포타슘 터트-부톡사이드
[0440]	TCEP - 트리스(2-카르복시에틸)포스핀
[0441]	TEA - 트리에틸아민
[0442]	TFA - 트리플루오로아세트산
[0443]	THF - 테트라히드로푸란
[0444]	TMSCN - 시안화 트리메틸실릴
[0445]	TMSI - 요오드화 트리메틸실릴
[0446]	TMSOTf - 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설퍼네이트
[0447]	TsCl - 4-톨루엔설퍼닐 클로라이드
[0448]	TsOH - 톨루엔설퍼산

- [0449] UV - 자외선
- [0450] LC/MS 방법
- [0451] 방법 A: 실험은 Shim-Pack XR-ODS C18 50 x 3.0 mm 2.2 μ m 컬럼 및 1.2 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.05% TFA를 함유한 아세트오니트릴이고, 구배는 3.6분에 걸쳐 20-80% 용매 B, 0.4분에 걸쳐 80-100% 용매 B로 구성되었고, 0.5분 동안 100% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0452] 방법 B: 실험은 Shim-pack XR-ODS C18 50 x 3.0 mm 컬럼 및 1.2 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매계는 0.05% TFA를 함유한 95% 물(용매 A) 및 0.05% TFA를 함유한 5% 아세트오니트릴(용매 B)로 시작하여 1.1분에 걸쳐 100% 용매 B 까지 증가시키는 구배였다. 최종 용매계를 추가로 0.6분 동안 일정하게 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0453] 방법 C: 실험은 Ascentis Express C18 50 x 2.1 mm 컬럼 및 1.0 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매계는 0.05% TFA를 함유한 95% 물(용매 A) 및 0.05% TFA를 함유한 5% 아세트오니트릴(용매 B)로 시작하여 1.1분에 걸쳐 100% 용매 B 까지 증가시키는 구배였다. 최종 용매계를 추가로 0.5분 동안 일정하게 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0454] 방법 D: 실험은 Shim-pack XR-ODS 50 x 3.0 mm 컬럼 및 1.2 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매계는 0.05% TFA를 함유한 95% 물(용매 A) 및 0.05% TFA를 함유한 5% 아세트오니트릴(용매 B)로 시작하여 2.0분에 걸쳐 95% 용매 B 까지 증가시키는 구배였다. 최종 용매계를 추가로 0.7분 동안 일정하게 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0455] 방법 E: 실험은 CORTECS C18 50 x 3.1 mm 컬럼 및 1.0 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매계는 0.05% TFA를 함유한 95% 물(용매 A) 및 0.05% TFA를 함유한 5% 아세트오니트릴(용매 B)로 시작하여 1.1분에 걸쳐 100% 용매 B 까지 증가시키는 구배였다. 최종 용매계를 추가로 0.5분 동안 일정하게 유지하였다. LC 컬럼 온도는 45° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0456] 방법 F: 실험은 Poroshell HPH-C18 50 x 3.0 mm 컬럼 및 1.2 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 Shimadzu MSD 질량 분광계를 갖는 Shimadzu 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% NH_4HCO_3 를 함유한 물이고, 용매 B는 아세트오니트릴이다. 구배는 3.5분에 걸쳐 10-50% 용매 B에 이어서 0.5분에 걸쳐 50-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0457] 방법 G: 실험은 XSELECT CSH C18 50 x 3.0 mm 컬럼 및 1.5 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매계는 0.1% FA를 함유한 90% 물(용매 A) 및 0.1% FA를 함유한 10% 아세트오니트릴(용매 B)로 시작하여 1.1분에 걸쳐 100% 용매 B 까지 증가시키는 구배였다. 최종 용매계를 추가로 0.6분 동안 일정하게 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0458] 방법 H: 실험은 Accucore C18 50 x 2.1 mm 컬럼 및 1.0 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매계는 0.1% FA를 함유한 90% 물(용매 A) 및 0.1% FA를 함유한 10% 아세트오니트릴(용매 B)로 시작하여 2분에 걸쳐 95% 용매 B 까지 증가시키는 구배였다. 최종 용매계를 추가로 0.7분 동안 일정하게 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0459] 방법 I: 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 SHIMADZU MSD 질량 분광계와 연결된 Shimadzu LCMS-2020 상에서 실험을 실시하였다. LC 분리는 1 ml/분 유속을 갖는 CAPCELL CORE C18, 50 x 2.1 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.05% TFA를 함유한 아세트오니트릴이다. 구배는 2.0분에 걸쳐 5-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지

400 nm에서 수집하였다.

- [0460] 방법 J: 실험은 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 SHIMADZU MSD 질량 분광계와 연결된 Shimadzu LCMS-2020 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.2 ml/분 유속을 갖는 Shim-pack XR-ODS, 50 x 3.0 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.05% TFA를 함유한 아세트오니트릴이다. 구배는 3.7분에 걸쳐 5-70% 용매 B, 0.2분에 걸쳐 70-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0461] 방법 K: 실험은 Shimadzu LCMS-2020 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.2 ml/분 유속을 갖는 Ascentis Express C18, 100 x 4.6 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 메탄올이다. 구배는 10분에 걸쳐 30-95% 용매 B로 이루어졌고, 2분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0462] 방법 L: 실험은 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 SHIMADZU MSD 질량 분광계와 연결된 Shimadzu LCMS-2020 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.0 ml/분 유속을 갖는 Kinetex EVO C18, 50 x 2.1 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% NH_4HCO_3 를 함유한 물이고, 용매 B는 아세트오니트릴이다. 구배는 1.1분에 걸쳐 10-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.5분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 35° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0463] 방법 M: 실험은 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 질량 분광계와 연결된 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.5 ml/분 유속을 갖는 MK RP18e, 25 x 2 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 4 L 물 중 1.5 mL TFA였고, 용매 B는 4 L 아세트오니트릴 중 0.75 mL TFA였다. 구배는 0.7분에 걸쳐 5-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.4분 동안 95%를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 50° C였다. UV 흡광도를 220 nm 내지 254 nm에서 수집하였다.
- [0464] 방법 N: 실험은 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 질량 분광계와 연결된 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.5 ml/분 유속을 갖는 MK RP18e, 25 x 2 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 4 L 물 중 1.5 mL TFA였고, 용매 B는 4 L 아세트오니트릴 중 0.75 mL TFA였다. 구배는 7분에 걸쳐 10-80% 용매 B로 이루어졌고, 0.4분 동안 95%를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 50° C였다. UV 흡광도를 220 nm 내지 254 nm에서 수집하였다.
- [0465] 방법 O: 실험은 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 질량 분광계와 연결된 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.5 ml/분 유속을 갖는 MK RP18e, 25 x 2 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 4 L 물 중 1.5 mL TFA였고, 용매 B는 4 L 아세트오니트릴 중 0.75 mL TFA였다. 구배는 7분에 걸쳐 0-60% 용매 B로 이루어졌고, 0.4분 동안 95%를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 50° C였다. UV 흡광도를 220 nm 내지 254 nm에서 수집하였다.
- [0466] 방법 P: 실험은 Shim-Pack XR-ODS C18 50 x 3.0 mm 2.2 μm 컬럼 및 1.2 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.05% TFA를 함유한 아세트오니트릴이다. 구배는 2.0분에 걸쳐 5-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0467] 방법 Q: 실험은 Shim-Pack XR-ODS C18 50 x 3.0 mm 2.2 μm 컬럼 및 1.2 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.05% TFA를 함유한 아세트오니트릴이다. 구배는 3.2분에 걸쳐 5-60% 용매 B, 0.5분에 걸쳐 60-100% 용매 B로 이루어졌고, 0.8분 동안 100% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0468] 방법 R: 실험은 Shim-Pack XR-ODS C18 50 x 3.0 mm 2.2 μm 컬럼 및 1.2 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.05% TFA를 함유한 아세트오니트릴이다. 구배는 3.6분에 걸쳐 20-60% 용매 B, 0.4분에 걸쳐 60-100% 용매 B로 이루어졌고, 0.5분 동안 100% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0469] 방법 S: 실험은 Shimadzu LCMS-2020 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.5 ml/분 유속을 갖는 Ascentis Express C18, 100 x 4.6 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 ACN/0.05%TFA이다. 구배는 0.8분에 걸쳐 5% B, 7.2분에 걸쳐 5-40% 용매 B, 2.0분에 걸쳐 40-95% 용매 B로 이루어졌고, 2.0분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 60° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.

- [0470] 방법 T: 실험은 Shimadzu LCMS-2020 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.5 ml/분 유속을 갖는 Ascentis Express C18, 100 x 4.6 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 ACN/0.05%TFA이다. 구배는 10분에 걸쳐 10-60% 용매 B, 1.0분에 걸쳐 60-95% 용매 B로 이루어졌고, 2.0분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 60° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0471] 방법 U: 실험은 Shimadzu LCMS-2020 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.0 ml/분 유속을 갖는 Ascentis Express C18, 100 x 4.6 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 ACN/0.05%TFA이다. 구배는 10분에 걸쳐 10-60% 용매 B, 2.0분에 걸쳐 60-95% 용매 B로 이루어졌고, 2.0분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 60° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0472] 방법 V: 실험은 Shimadzu LCMS-2020 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.0 ml/분 유속을 갖는 Ascentis Express C18, 100 x 4.6 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 ACN/0.05%TFA이다. 구배는 8분에 걸쳐 5-95% 용매 B로 이루어졌고, 2.0분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 60° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0473] 방법 W: 실험은 Poroshell HPH-C18 50 x 3.0 mm 컬럼 및 1.2 mL/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 Shimadzu MSD 질량 분광계를 갖는 Shimadzu 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% NH₄HCO₃를 함유한 물이고, 용매 B는 아세트니트릴이다. 구배는 2.0분에 걸쳐 10-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0474] 방법 X: 실험은 Poroshell HPH-C18 50 x 3.0 mm 컬럼 및 1.2 mL/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 Shimadzu MSD 질량 분광계를 갖는 Shimadzu 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% NH₄HCO₃를 함유한 물이고, 용매 B는 아세트니트릴이다. 구배는 3.5분에 걸쳐 10-70% 용매 B, 0.5분에 걸쳐 70-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0475] 방법 Y: 실험은 Poroshell HPH-C18 50 x 3.0 mm 컬럼 및 1.2 mL/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 Shimadzu MSD 질량 분광계를 갖는 Shimadzu 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% NH₄HCO₃를 함유한 물이고, 용매 B는 아세트니트릴이다. 구배는 4.0분에 걸쳐 30-70% 용매 B, 0.5분에 걸쳐 70-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.3분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0476] 방법 Z: 실험은 Poroshell HPH-C18 50 x 3.0 mm 컬럼 및 1.2 mL/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 Shimadzu MSD 질량 분광계를 갖는 Shimadzu 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% NH₄HCO₃를 함유한 물이고, 용매 B는 아세트니트릴이다. 구배는 4.0분에 걸쳐 30-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0477] 방법 AA: 실험은 Accucore C18 50 x 2.1 mm 컬럼 및 1.0 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.1% FA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.1% FA를 함유한 아세트니트릴이다. 구배는 3.0분에 걸쳐 10-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0478] 방법 BB: 실험은 Accucore C18 50 x 2.1 mm 컬럼 및 1.0 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.1% FA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.1% FA를 함유한 아세트니트릴이다. 구배는 3.5분에 걸쳐 10-50% 용매 B, 0.5분에 걸쳐 50-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0479] 방법 CC: 실험은 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 SHIMADZU MSD 질량 분광계와 연결된 Shimadzu LCMS-2020 상에서 실시하였다. LC 분리는 1.2 ml/분 유속을 갖는 Shim-pack XR-ODS, 50 x 3.0 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.05% TFA를 함유한 아세트니트릴이다. 구배는 3.5분에 걸쳐 5-50% 용매 B, 0.2분에 걸쳐 50-100% 용매 B로 이루어졌고, 1.0분 동안 100% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.
- [0480] 방법 DD: 실험은 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 SHIMADZU MSD 질량 분광계와 연결된 Shimadzu LCMS-2020

상에서 실시하였다. LC 분리는 1.2 ml/분 유속을 갖는 Shim-pack XR-ODS, 50 x 3.0 mm 컬럼을 사용하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 0.05% TFA를 함유한 아세트니트릴이다. 구배는 2.0분에 걸쳐 5-95% 용매 B로 이루어졌고, 0.7분 동안 95% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.

[0481] 방법 EE: 실험은 Ascentis Express C18 50 x 2.1 mm 컬럼 및 1.2 ml/분 유속을 사용하여 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하는 SHIMADZU MSD 질량 분광계를 갖는 SHIMADZU 2020 HPLC 상에서 실시하였다. 용매 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고, 용매 B는 MeOH이다. 구배는 10분에 걸쳐 30-85% 용매 B로 이루어졌고, 3.2분 동안 80% B를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 40° C이다. UV 흡광도를 190 nm 내지 400 nm에서 수집하였다.

[0482] 방법 FF: 실험은 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 질량 분광계를 갖는 MK RP18e 25-2 mm 상에서 실시하였다. 용매 A는 물 중 1.5 mL/4 L의 TFA였고, 용매 B는 아세트니트릴 중 0.75 mL/4 L의 TFA였다. 구배는 0.7분에 걸쳐 5-95% 용매 B로 이루어졌고, 1.5 mL/분 유속으로 0.4분 동안 95%를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 50° C였다. UV 흡광도를 220 nm 및 254 nm에서 수집하였다.

[0483] 방법 GG: 실험은 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하여 질량 분광계를 갖는 Xtimate C18 2.1*30 mm, 3 μm 컬럼 상에서 실시하였다. 용매 A는 물 중 1.5 mL/4 L의 TFA였고, 용매 B는 아세트니트릴 중 0.75 mL/4 L의 TFA였다. 구배는 6분에 걸쳐 10-80% 용매 B로 이루어졌고, 0.8 mL/분 유속으로 0.5분 동안 80%를 유지하였다. LC 컬럼 온도는 50° C였다. UV 흡광도를 220 nm 및 254 nm에서 수집하였다.

[0484] SFC 방법

[0485] 방법 1: 칼럼: 키랄팩(Chiralpak) AD-3 150 x4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: A: CO₂; B: 에탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내 5% 내지 40%의 B 및 0.5분 내 40% 내지 5%의 B, 1.5분 동안 5%의 B 유지; 유속: 2.5 mL/분; 컬럼 온도: 35° C; ABPR: 1500 psi.

[0486] 방법 2: 칼럼: 키랄셀(Chiralcel) OD-3 100x4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: A: CO₂; B: 에탄올(0.05% DEA); 구배: 4.5분 내 5% 내지 40%의 B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이후 1분 동안 5%의 B를 유지; 유속: 2.8 mL/분; 컬럼 온도: 40° C.

[0487] 방법 3: 칼럼: 키랄셀 OJ-3 100x4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: A: CO₂; B: 메탄올(0.05% DEA); 구배: 4.5분 내 5% 내지 40%의 B 및 0.5분 동안 40% 유지, 이후 1분 동안 5%의 B를 유지; 유속: 2.8 mL/분; 컬럼 온도: 40° C.

[0488] 방법 4: 칼럼: 키랄셀 OJ-H 150x4.6 mm I.D., 5 μm; 이동상: A: CO₂; B: 에탄올(0.05% DEA); 구배: 5.5분 내 5% 내지 40%의 B, 이후 1.5분 동안 5%의 B; 유속: 2.5 mL/분; 컬럼 온도: 40° C.

[0489] 방법 5: 칼럼: 키랄셀 OJ-H 150*4.6mm I.D., 5 μm; 이동상: A: CO₂; B: 에탄올(0.05% DEA); 구배: 0.5분 동안 5% 유지, 이후 3.5분 내 5% 내지 40%의 B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이후 1.5분 동안 5%의 B를 유지; 유속: 3 mL/분; 컬럼 온도: 40° C.

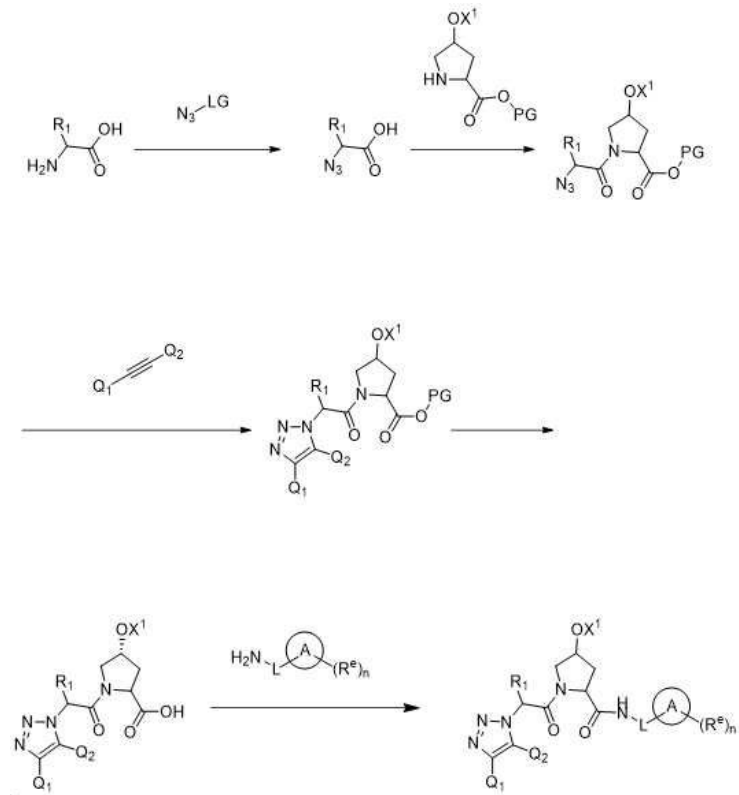
[0490] 방법 6: 칼럼: 키랄팩 AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: A: CO₂; B: 이소-프로판올(0.05% DEA); 구배: 5분 내 5% 내지 40%의 B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이후 2.5분 동안 5%의 B를 유지; 유속: 2.5 mL/분; 컬럼 온도: 35° C; ABPR: 1500 psi.

[0491] 방법 7: 칼럼: 키랄셀 OJ-3 100x4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: A: CO₂; B: 에탄올(0.05% DEA); 구배: 4.5분 내 5% 내지 40%의 B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이후 1분 동안 5%의 B를 유지; 유속: 2.8 mL/분; 컬럼 온도: 40° C.

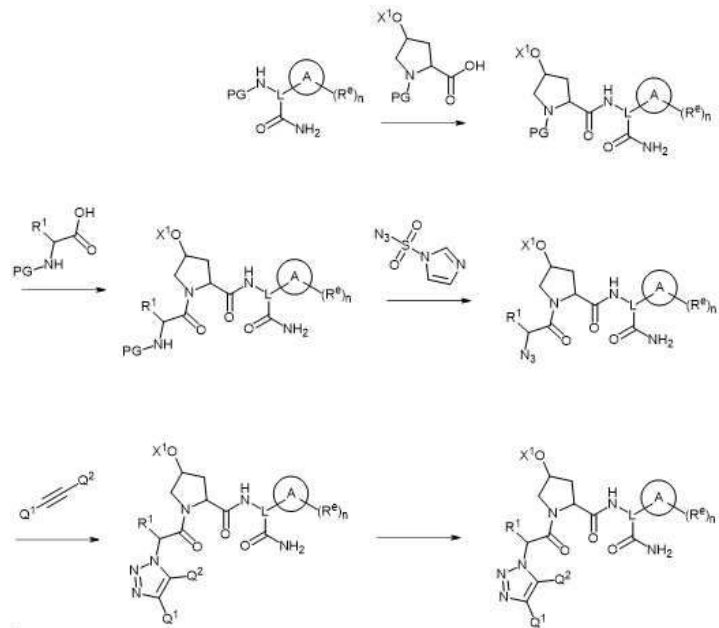
[0492] 하기 일반식은 개시된 화합물, 중간체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하기 위해 사용된다. 개시된 화합물 및 중간체는 표준 유기 합성 기술과 시판되는 출발 물질 및 시약을 사용하여 제조할 수 있다. 개시된 화합물 및 중간체의 제조에 사용되는 합성 절차는 화합물 또는 중간체에 존재하는 특정 치환기에 따라 달라지며, 유기 합성에서 표준적인 다양한 보호, 탈보호 및 전환 단계가 요구될 수 있으나, 하기의 일반식에는 예시되지 않을 수 있다는 것을 유의하여야 한다. 또한, 하기 일반식 중 어느 하나에 도시된 단계들 중 임의의 것은 원하는 중간체 또는 개시된 화합물을 달성하기 위해 화학적으로 실현 가능한 임의의 조합 및 임의의 순서로 사용될 수 있다는 것도 이해되어야 한다. 다음의 일반화된 반응식에서 다양한 모이어티는 본 명원의 다른 곳에서 정의

된 바와 같음을 유념한다. 다음의 일반화된 반응식 및 실시예에서는, 는 고체 지지체, 예를 들어, 링크

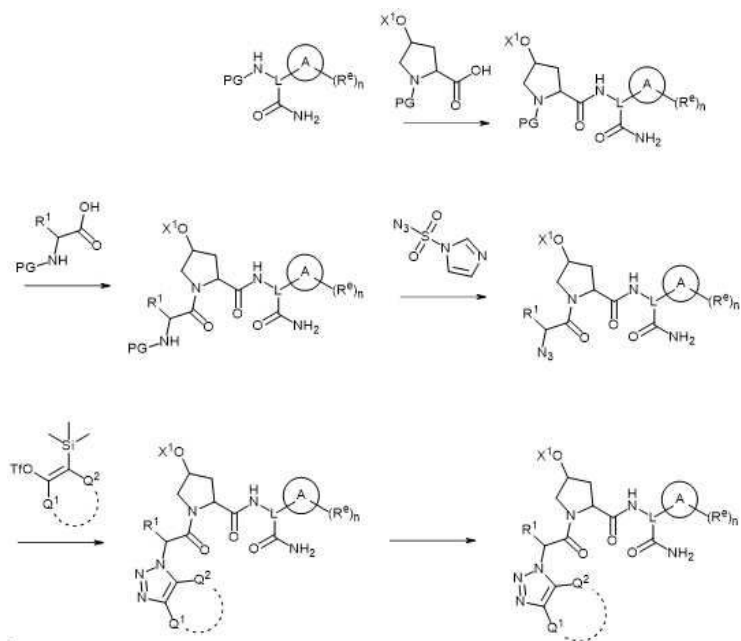
반응식 1



반응식 2

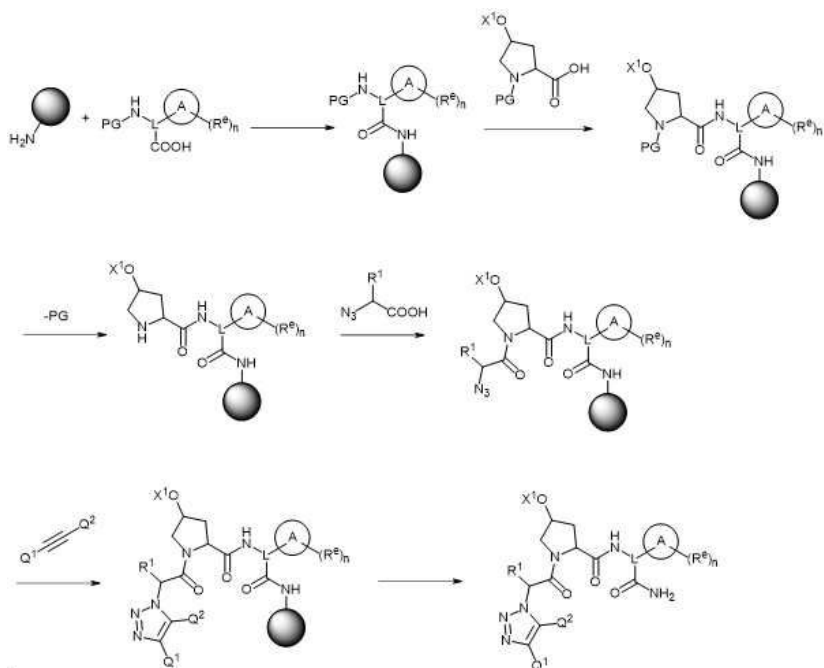


[0497] 반응식 3



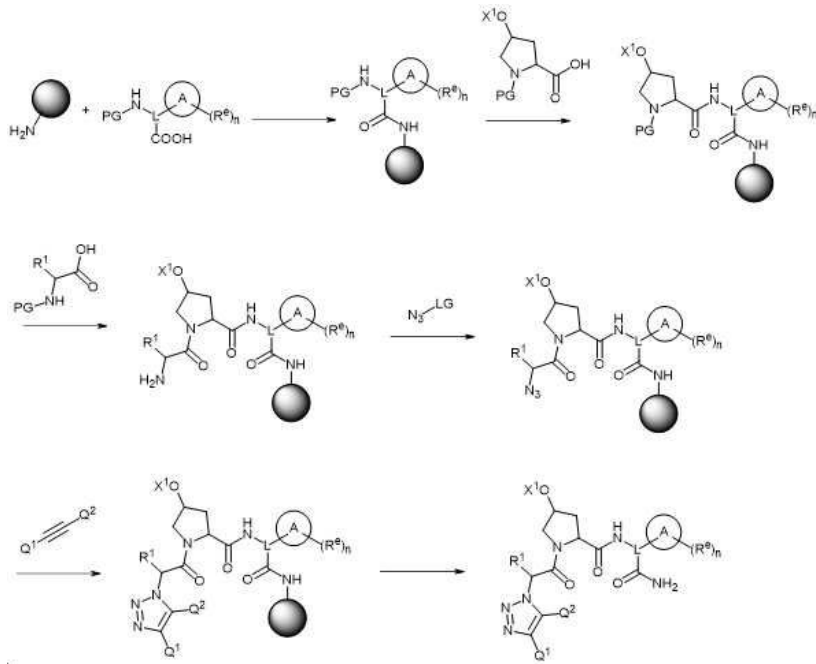
[0498]

[0499] 반응식 4

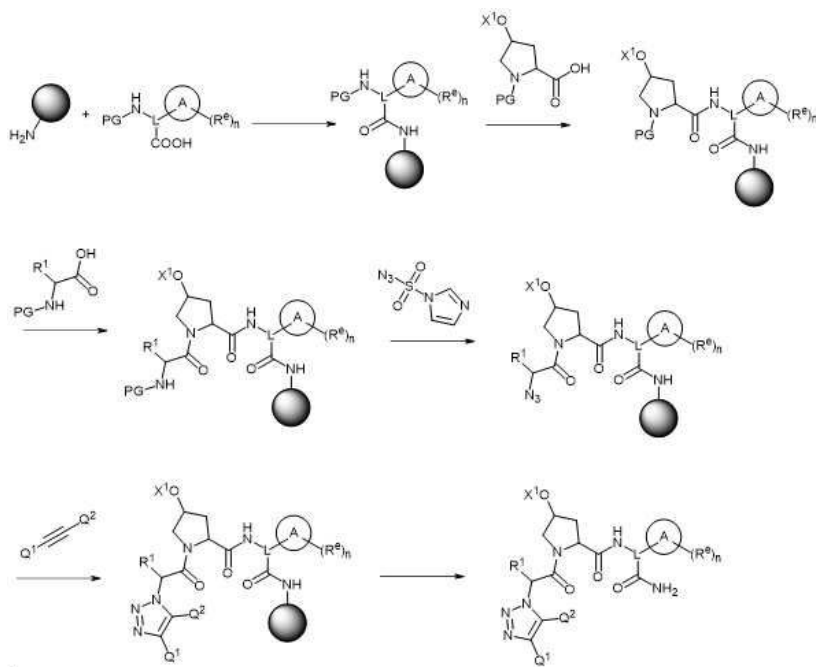


[0500]

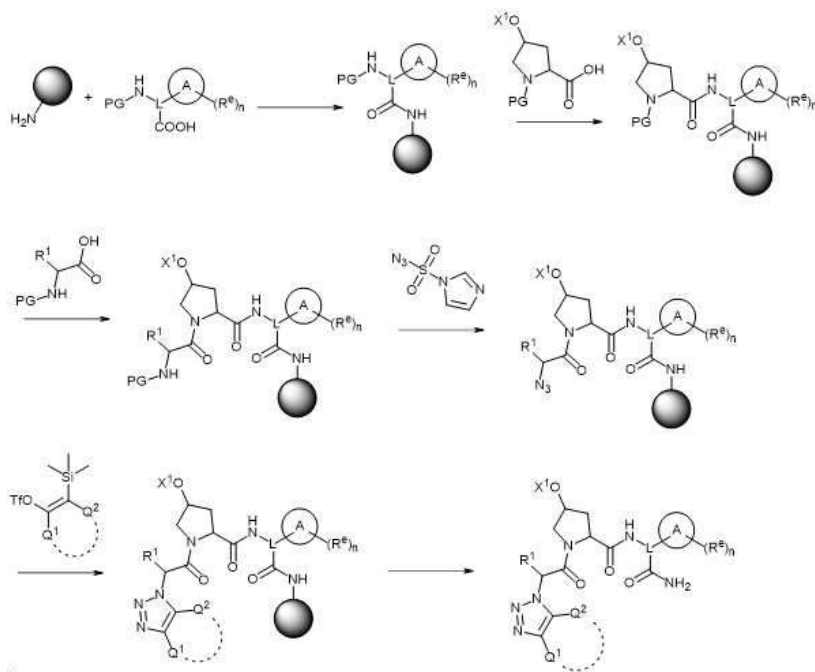
[0501] 반응식 5



[0503] 반응식 6



[0505] 반응식 7



[0506]

[0507]

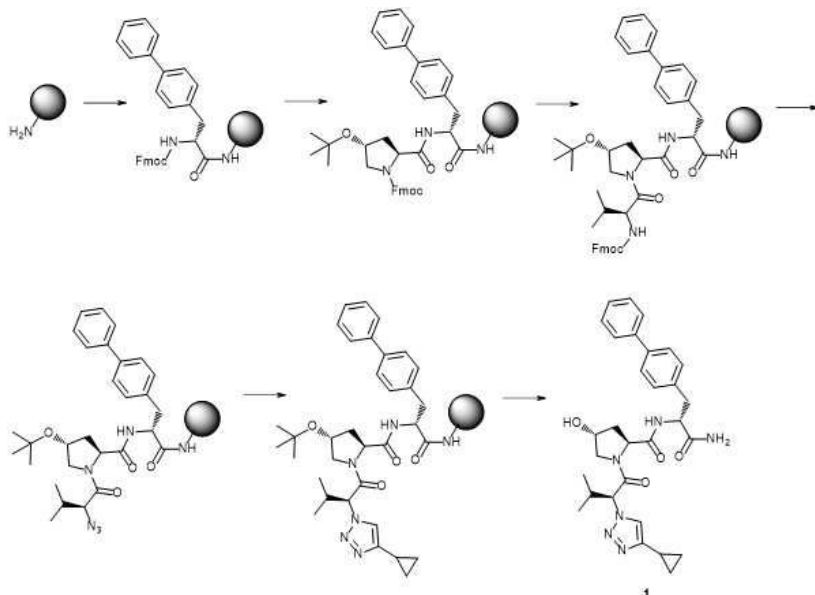
하기의 실시예에는 제한이 아니라 예시를 위해 제공된다. 하기의 실시예에서 사용된 화합물 중 일부는 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 하기에 제공된 이들 화합물의 예시는 단일 호변이성질체만을 도시하지만, 이들 예시는 제한적인 의미로 간주되어서는 안되며; 오히려 상응하는 호변이성질체는 또한 화합물의 각각의 호변이성질체 및 모든 호변이성질체가 개별적으로 도시된 것처럼 하기의 실시예에 의해 의도되고 포함된다.

[0508]

실시예 S1: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 1)의 합성

[0509]

합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0510]

[0511]

링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고, 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고, 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드

록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 후, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고, 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 후, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고, 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3-메틸부탄산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에티닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기에 첨가하고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 545.3, found: 545.3.

[0512]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 10.6, 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.23 (dp, J = 4.3, 2.0 Hz, 1H), 3.70 (td, J = 9.9, 8.9, 4.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 13.9, 10.5 Hz, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 1.94 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.54 (ddd, J = 13.1, 8.8, 4.5 Hz, 1H), 0.98 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 3H), 0.93 - 0.75 (m, 2H), 0.77 - 0.64 (m, 2H), 0.62 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 3H).

[0513]

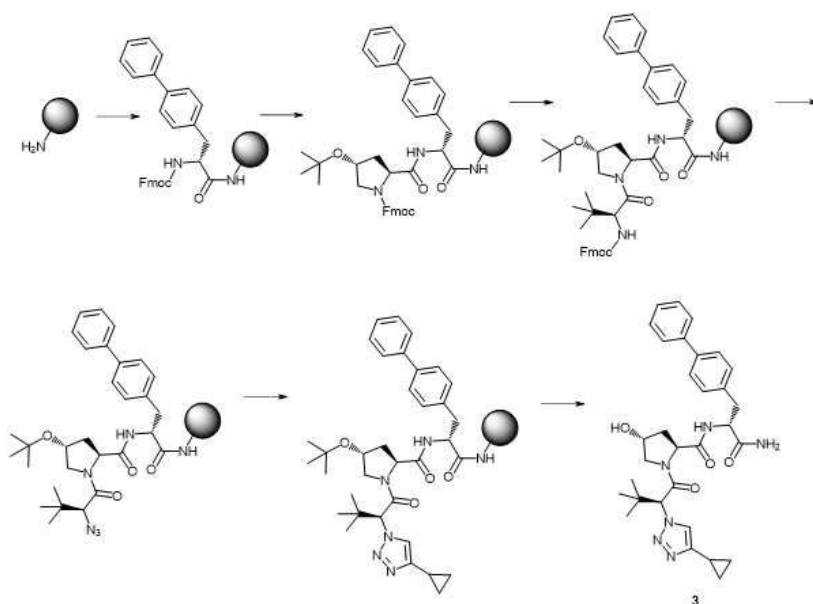
실시예 S2: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로파노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 2)의 합성

mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 배수시켰다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 517.3, found: 517.3.

[0517] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 5.67 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 6.1, 3.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 14.2, 11.0 Hz, 1H), 1.94 (tt, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), 0.82 - 0.71 (m, 2H).

[0518] **실시예 S3: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 3)의 합성**

[0519] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0520]

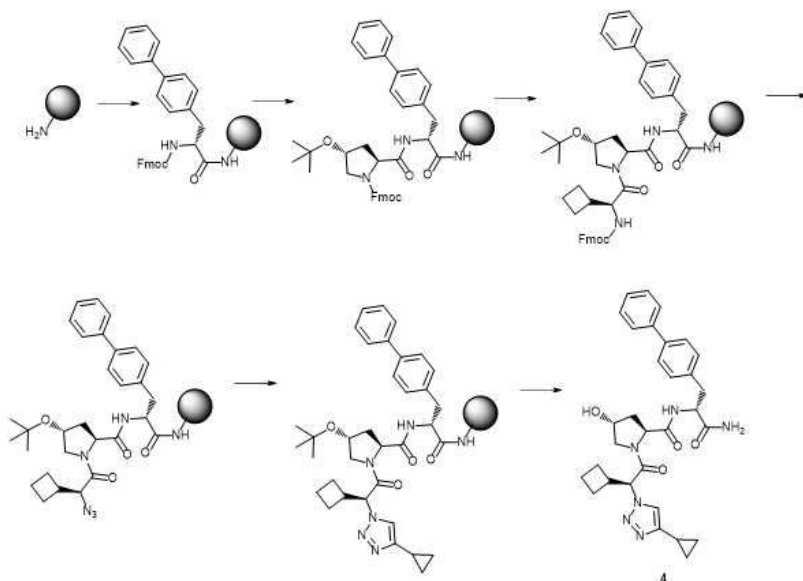
[0521] 링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고, 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로

세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸бут산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에티닐실클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 559.3, found: 559.3.

[0522] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 4.72 – 4.61 (m, 1H), 4.52 – 4.34 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 14.3, 11.2 Hz, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.99 – 0.92 (m, 2H), 0.81 – 0.71 (m, 2H).

[0523] 실시예 S4: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-시클로부틸-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드 (화합물 4)의 합성

[0524] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0525]

[0526] 링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)

아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고, 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-시클로부틸아세트산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰일 아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 1시간 동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에틸닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 557.3, found: 557.3.

[0527]

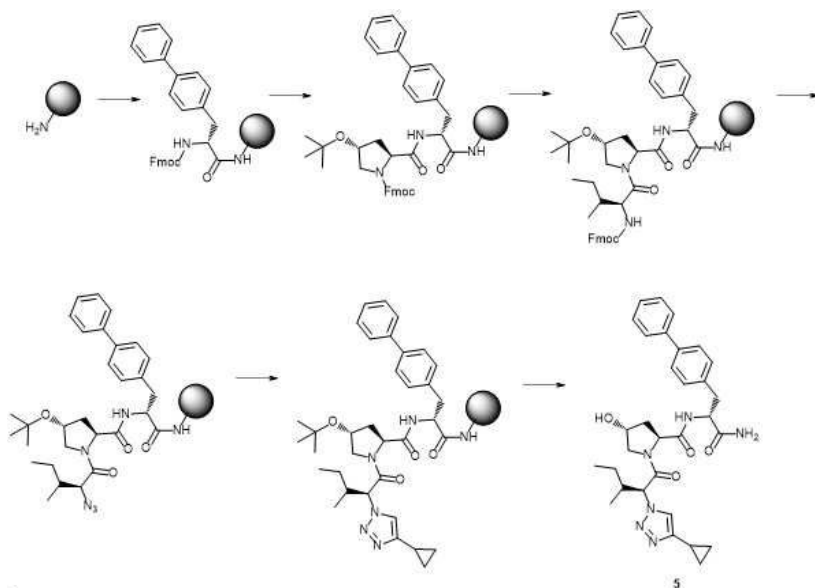
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 5.52 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (dt, J = 11.1, 1.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 6H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.72 (ddd, J = 13.4, 9.1, 4.4 Hz, 1H), 1.01 - 0.88 (m, 2H), 0.81 - 0.70 (m, 2H).

[0528]

실시예 S5: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((2S,3S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 5)의 합성

[0529]

합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0530]

[0531]

링크 아마이드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-L-이소류신(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰일 아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 1시간 동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에틸닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 559.3, found: 559.3.

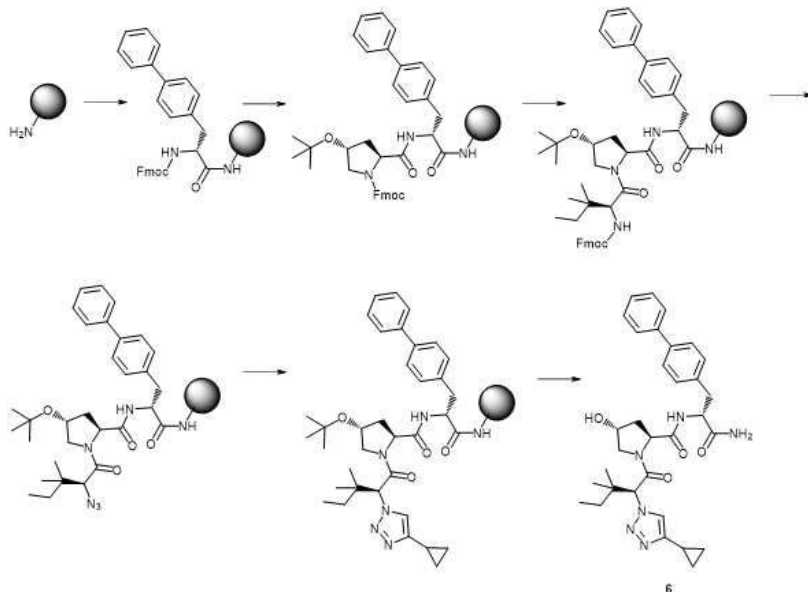
[0532]

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.80 - 8.60 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 5.23 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 14.3, 11.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.73 (ddd, J = 13.4, 9.5, 4.3 Hz, 1H), 1.02 (dd, J = 6.7, 3.5 Hz, 4H), 0.98 - 0.92 (m, 3H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.78 - 0.71 (m, 2H).

[0533]

실시예 S6: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 6)의 합성

[0534] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0535]

[0536] 링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰 아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 1시간 동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에틸닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로

실시예 S7: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸페트-4-에노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드 (화합물 7)의 합성

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 7. The scheme starts with an amine (H₂N) reacting with a resin-bound intermediate. The intermediate is a resin bead with an Fmoc-protected amine. The reaction proceeds through several steps, including deprotection and coupling, to yield the final product 7, which is a resin-bound molecule with a complex side chain containing a triazole ring and a cyclopropyl group.

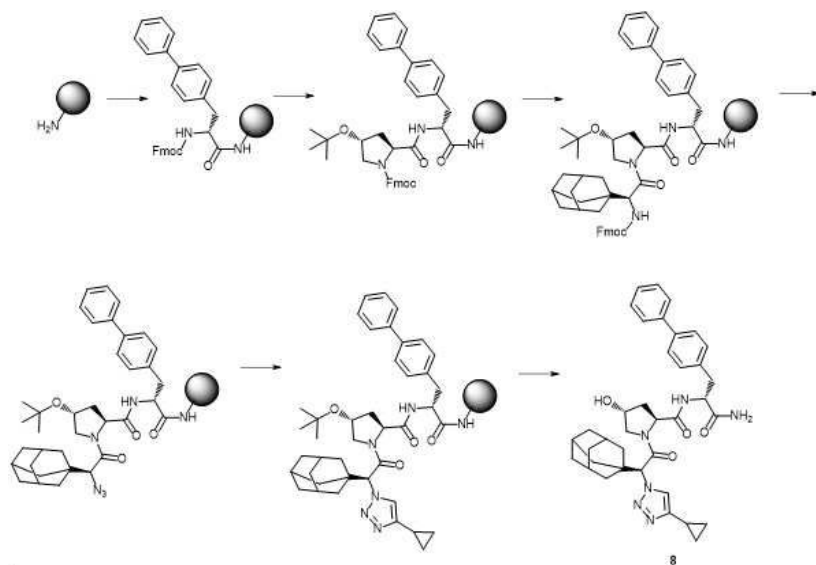
– 108 –

켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노-3,3-디메틸펜트-4-엔산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰일 아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고, 질소하에 1시간 동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고, 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에틸닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 571.3, found: 571.3.

[0542] ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (ddt, J = 16.2, 8.7, 1.8 Hz, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 6.14 - 6.01 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 10.8, 1.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 17.5, 1.1 Hz, 2H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 14.3, 11.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.74 (ddd, J = 13.4, 9.7, 4.2 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), 0.79 - 0.67 (m, 2H).

[0543] **실시예 S8: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((2S)-2-(아다만탄-1-일)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 8)의 합성**

[0544] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0545]

[0546] 링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고, 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로

세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(아다만탄-1-일)아세트산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰일 아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 1시간 동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 핵스플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에틸닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 637.3, found: 637.3.

[0547]

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 14.2, 4.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.2, 11.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 5H), 1.80 - 1.65 (m, 7H), 1.59 (t, J = 14.7 Hz, 6H), 1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.82 - 0.67 (m, 2H).

[0548]

실시예 S9: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 9)의 합성

[0554]

[0555]

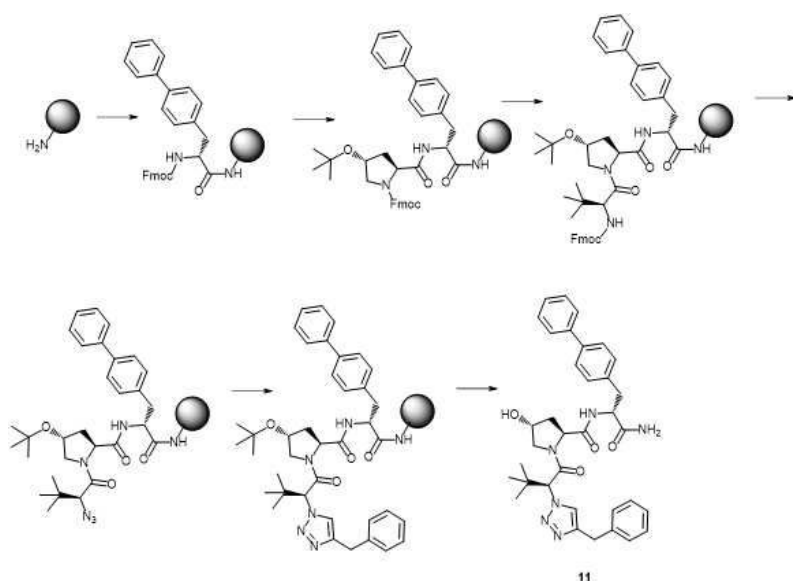
- 112 -

10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필산을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 563.3, found: 563.3.

[0557] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.18 (m, 5H), 5.46 (s, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 3H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.25 (dt, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 2.76 (dd, J = 14.0, 10.8 Hz, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.57 (ddd, J = 13.3, 9.4, 4.3 Hz, 1H), 0.95 (s, 10H).

[0558] **실시예 S11: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 11)의 합성**

[0559] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0560]

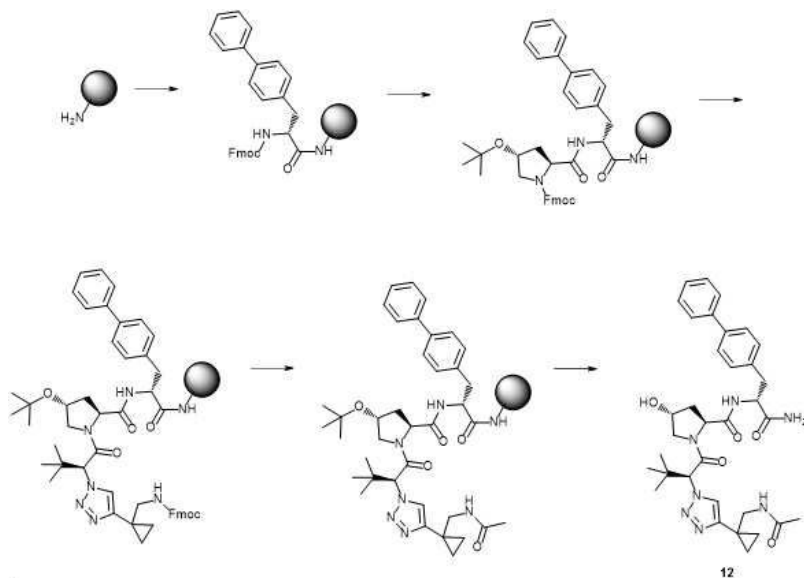
[0561] 링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량),

에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보다이미드(3.0 당량)의 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 프로프-2-아인-1-일벤젠(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 609.3, found: 609.3.

[0562] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.40 (m, 5H), 7.39 – 7.14 (m, 10H), 5.42 (s, 1H), 4.46 – 4.29 (m, 2H), 4.23 (dt, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.98 (d, J = 7.2 Hz, 0H), 3.66 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 13.9, 3.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.0, 10.6 Hz, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 1H), 1.55 (ddd, J = 13.1, 9.2, 4.3 Hz, 1H), 0.92 (s, 8H), 0.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

[0563] 실시예 S12: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((R)-2-(4-(1-(아세트아미도메틸)시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드 (화합물 12)의 합성

[0564] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0565]

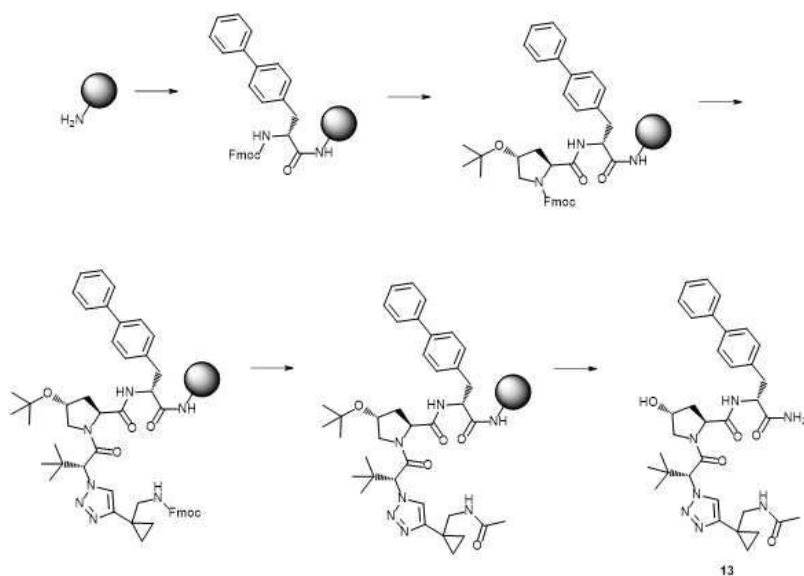
[0566] 링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보다이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10

mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-(4-(1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)메틸)시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 디클로로메탄 10 mL 중 아세트산 무수물(5.0 당량)과 N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 30분 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 630.3, found: 630.3.

[0567] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.16 (m, 8H), 5.37 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.22 (dq, J = 6.5, 3.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 3.12 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.54 (ddd, J = 12.9, 8.4, 4.7 Hz, 1H), 1.05 – 0.97 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.94 – 0.84 (m, 4H).

[0568] 실시예 S13: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-(1-(아세트아미도메틸)시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 13)의 합성

[0569] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0570]

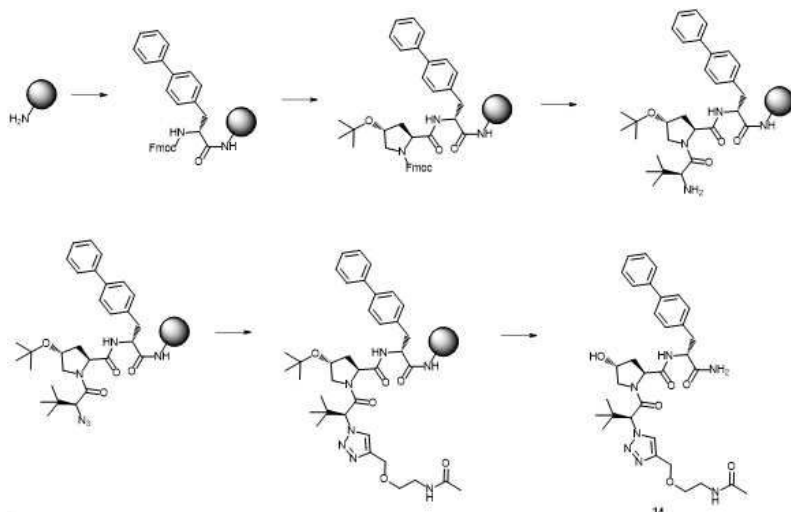
[0571] 링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-

메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(4-(1-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)메틸)시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 아세트산 무수물(5.0 당량)과 N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 30분 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 630.3, found: 630.3.

[0572] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 5H), 7.45 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.23 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 2H), 4.23 (dq, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.20 (ddd, J = 13.8, 7.3, 4.6 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 14.0, 10.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.72 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.55 (ddd, J = 13.3, 9.3, 4.4 Hz, 1H), 1.02 (ddd, J = 7.3, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 0.93 (s, 8H), 0.98 - 0.79 (m, 4H).

[0573] **실시예 S14: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-((2-아세트아미도에톡시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 14)의 합성**

[0574] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0575]

[0576]

링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세트오닐)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 N-(2-(프로프-2-아인-1-일옥시)에틸)아세트아미드(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필 실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세트오닐)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 634.3, found: 634.3.

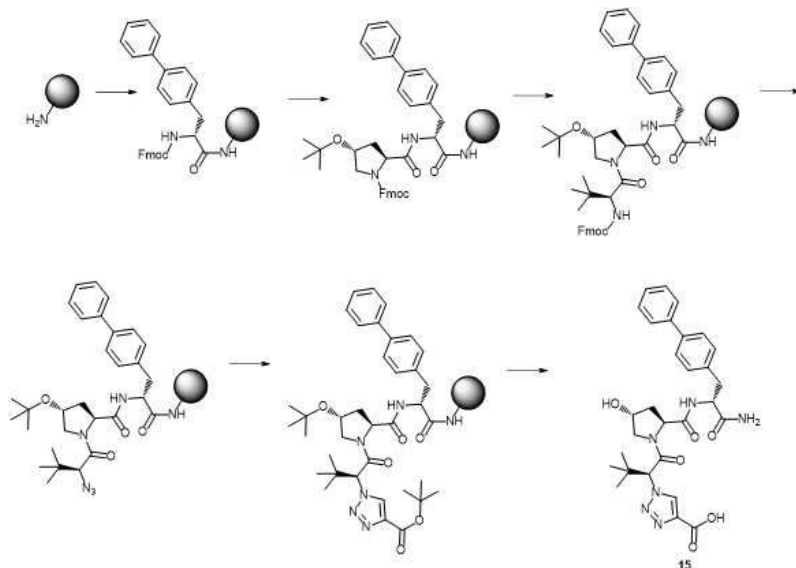
[0577]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 3H), 6.51 (s, OH), 5.46 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.44 (ddd, J = 10.8, 8.8,

3.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 9.3, 7.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.67 (dd, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.76 (dd, J = 14.0, 10.7 Hz, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.56 (ddd, J = 13.2, 9.4, 4.3 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.95 (s, 8H).

[0578] **실시예 S15:** 1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산(화합물 15)의 합성

[0579] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0580]

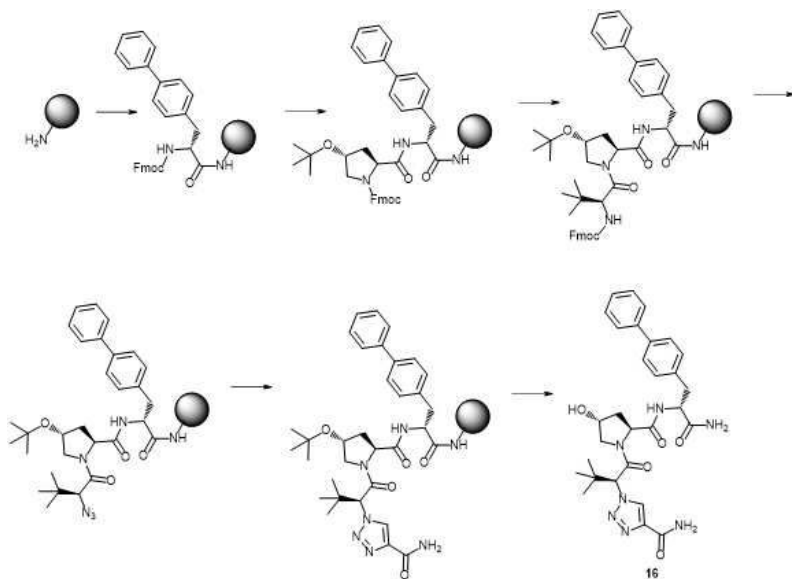
[0581] 링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 tert-부틸 프로피올레이트(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용

액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 563.3, found: 563.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 4H), 7.45 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 5.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.66 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.23 (dd, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.0, 10.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.57 (ddd, J = 13.3, 9.4, 4.3 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H).

실시예 S16: 1-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드(화합물 16)의 합성

합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보다이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2*S*,4*R*)-1-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(*tert*-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보다이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보다이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시

간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 프로피올아미드(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 562.3, found: 562.2.

[0587]

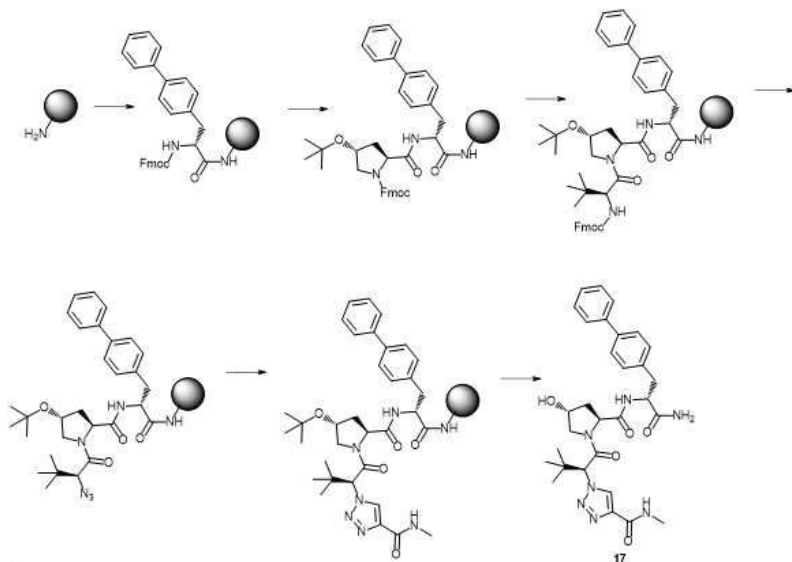
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 5H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 4.25 (dq, J = 4.7, 2.3 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.23 (dd, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.0, 10.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.57 (ddd, J = 13.3, 9.4, 4.2 Hz, 1H), 0.96 (s, 10H).

[0588]

실시예 S17: 1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-N-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드(화합물 17)의 합성

[0589]

합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0590]

[0591]

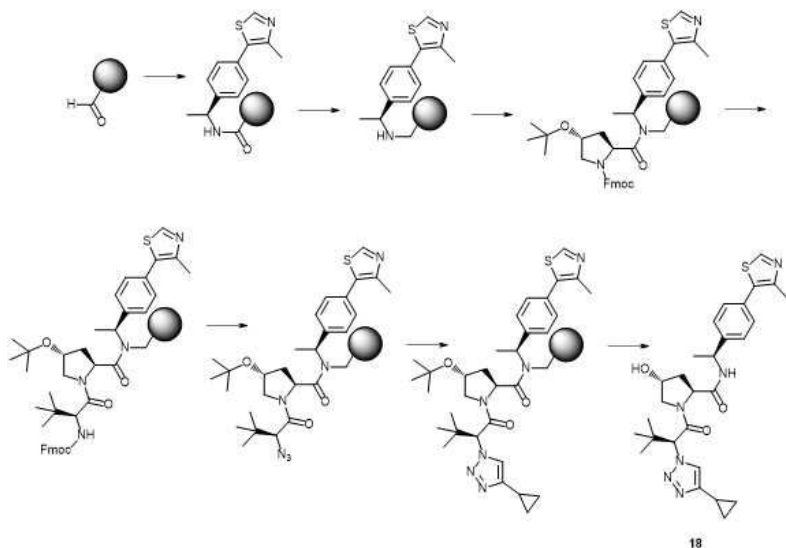
링크 아미드 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노-3-([1,1'-비페닐]-4-일)프로판산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 에틸시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10

mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세트오니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 N-메틸프로피올아미드(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세트오니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 576.3, found: 576.3.

[0592] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 - 8.55 (m, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 1H), 7.63 (ddt, J = 7.1, 6.1, 1.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 5H), 5.55 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.41 (dddd, J = 18.5, 9.5, 8.2, 3.7 Hz, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.32 - 3.06 (m, 2H), 2.76 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.53 (dddd, J = 32.8, 12.8, 8.7, 4.5 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 9.2 Hz, 9H).

[0593] **실시예 S18: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 18)의 합성**

[0594] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0595]

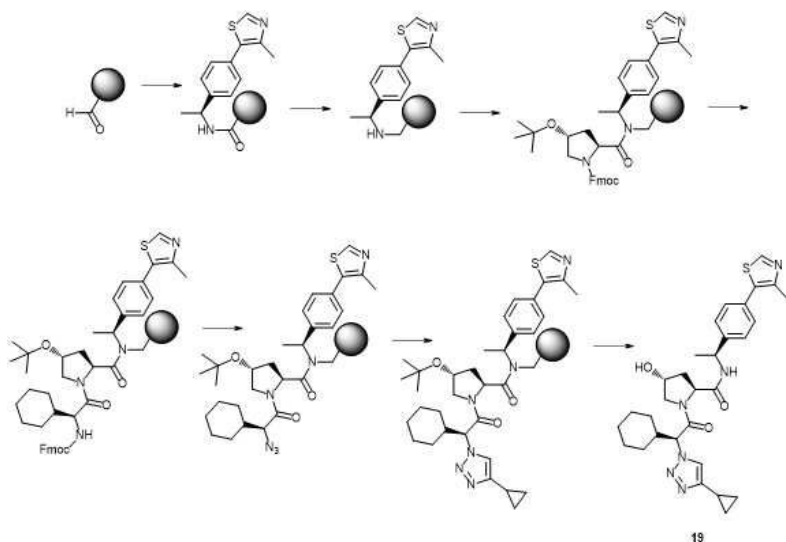
[0596] 4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 (S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄-1-아민 염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리에틸아민(10.0 당량) 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-

1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 핵사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 핵사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에틸닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 537.3, found: 537.3.

[0597] ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 9.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 5.46 (s, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 2.50 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.20 (ddt, J = 13.2, 7.7, 1.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.58 (dd, J = 35.9, 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 3.0 Hz, 9H), 1.02 - 0.90 (m, 2H), 0.84 - 0.72 (m, 2H).

[0598] **실시예 S19: (2S,4R)-1-((S)-2-시클로헥실-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 19)의 합성**

[0599] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:

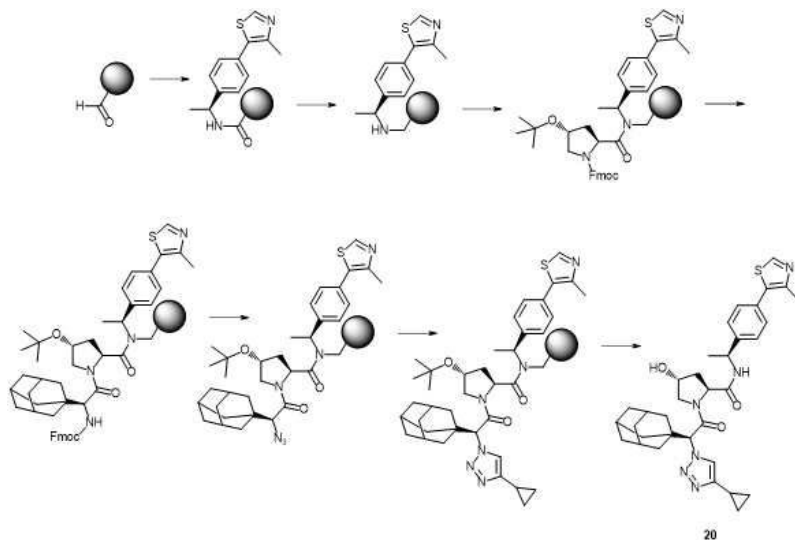


[0600]

[0601] 4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 (S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄-1-아민 염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리에틸아민(10.0 당량) 용액의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고,

[0603] 실시예 S20: (2S,4R)-1-((2S)-2-(아다만탄-1-일)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-페틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드 (화합물 20)의 합성

[0604] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0605]

[0606]

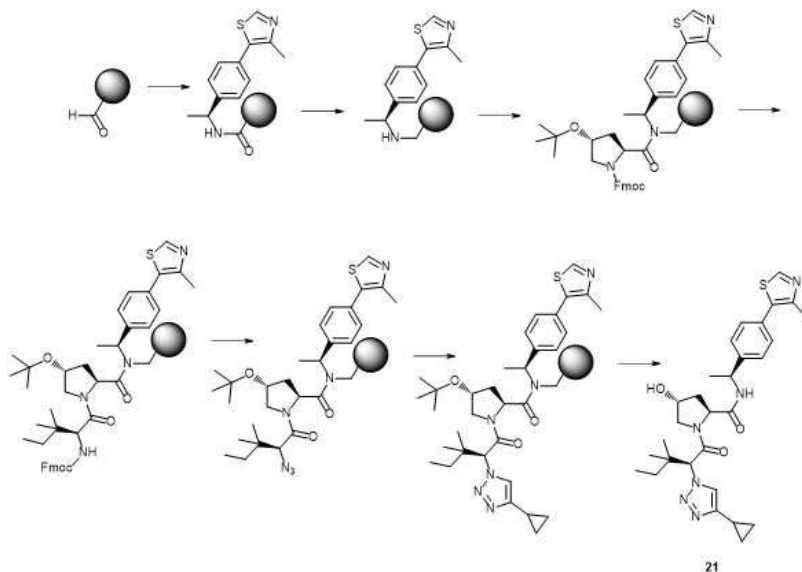
4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 (S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄-1-아민 염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리에틸아민(10.0 당량) 용액의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 핵사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(아다만탄-1-일)아세트산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰일 아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄 중에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 1시간 동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 핵사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에티닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20 ° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated:

615.3, found: 615.3.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.98 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 4H), 5.30 (s, 1H), 5.12 – 4.96 (m, 2H), 4.54 (dd, *J* = 9.3, 7.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.20 (ddt, *J* = 11.3, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 5H), 1.85 – 1.58 (m, 14H), 1.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.79 (ddt, *J* = 6.4, 4.9, 2.2 Hz, 2H).

실시예 S21: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸펜타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드 (화합물 21)의 합성

합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



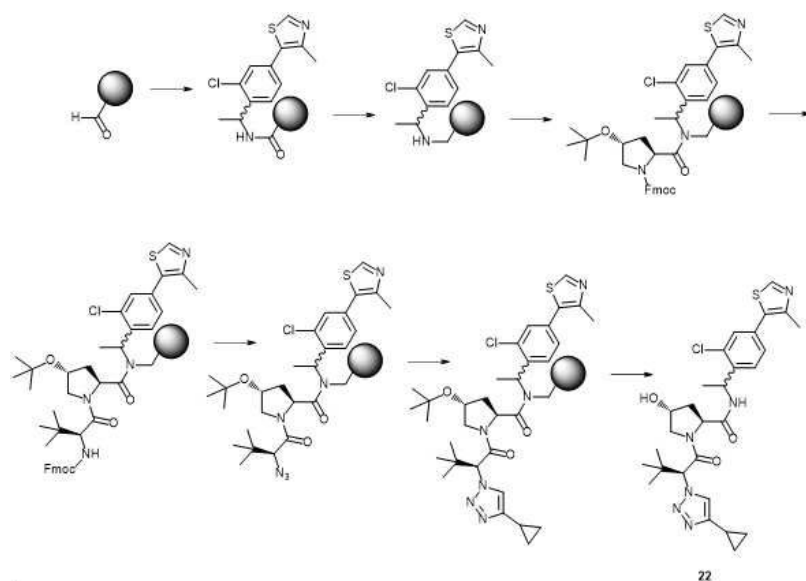
4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 (S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄-1-아민 염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리에틸아민(10.0 당량) 용액의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3,3-디메틸헨탄산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세트레이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰일 아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄 중에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 1시간

동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에티닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 551.3, found: 551.3.

[0612] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.92 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 8.9, 7.7 Hz, 1H), 4.29 (dt, J = 4.8, 2.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 (ddt, J = 11.4, 7.7, 2.1 Hz, 1H), 1.96 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J = 13.1, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 - 1.11 (m, 2H), 1.00 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.94 - 0.84 (m, 3H), 0.88 - 0.67 (m, 6H).

[0613] **실시예 S22: (2S,4R)-N-(1-(2-클로로-4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 22)의 합성**

[0614] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0615]

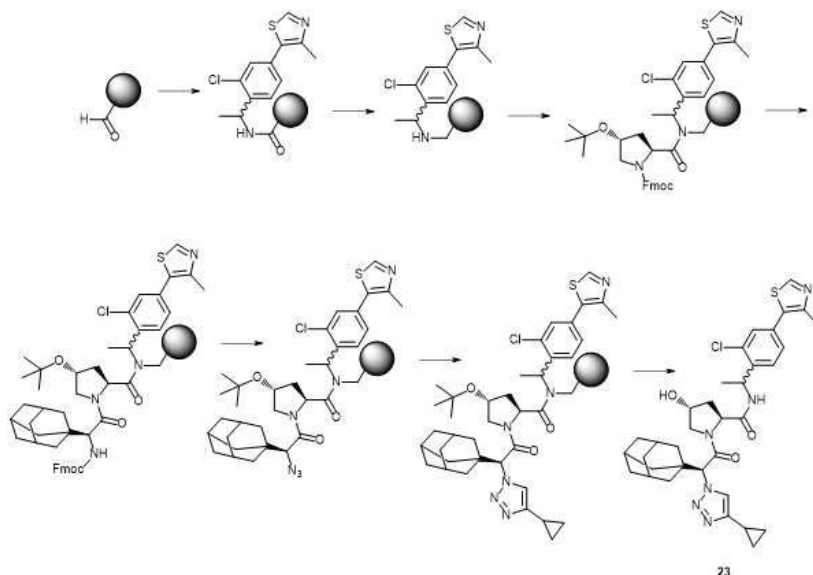
[0616] 4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 1-[2-클로로-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에탄-1-중염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리에틸아민(10.0 당량) 용액의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디

클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸бут산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세트오닐)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에틸닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20 ° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세트오닐)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 571.2, found: 571.2.

[0617] ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.55 (dd, $J = 9.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.44 (p, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 11.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 2.48 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 2.22 (ddt, $J = 13.3, 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.57 (dd, $J = 34.4, 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 4.6$ Hz, 9H), 1.02 - 0.90 (m, 2H), 0.84 - 0.72 (m, 2H).

[0618] **실시예 S23: (2S,4R)-1-((2S)-2-(아다만탄-1-일)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-N-(1-(2-클로로-4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 23)의 합성**

[0619] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0620]

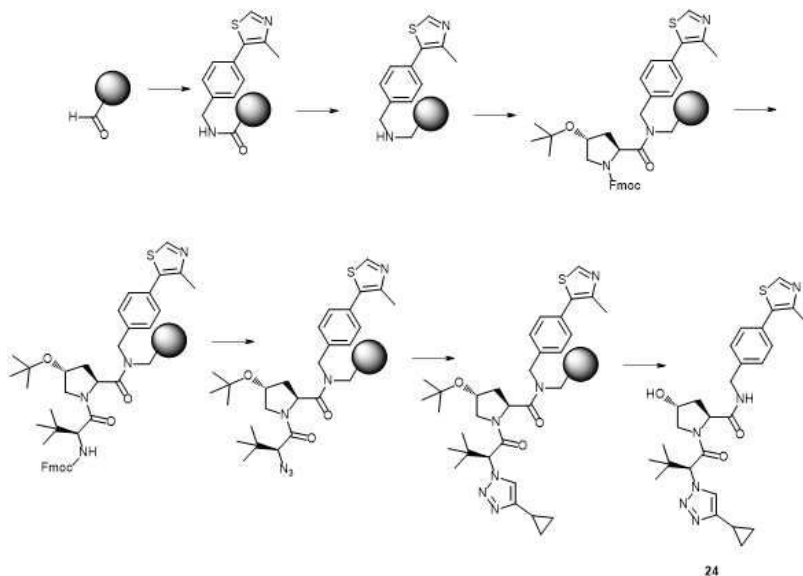
[0621] 4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 1-[2-클로로-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에탄-1-중염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리에틸아민(10.0 당량)의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-

((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 핵사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(아다만탄-1-일)아세트산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰일 아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄 중에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 1시간 동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 핵사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 캡티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에티닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 649.3, found: 649.3.

[0622] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.17 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (dt, J = 5.6, 2.7 Hz, 2H), 3.71 - 3.51 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.11 (dd, J = 12.9, 7.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 4H), 1.80 - 1.56 (m, 8H), 1.55 - 1.42 (m, 7H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 0.80 - 0.69 (m, 2H).

[0623] 실시예 S24: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 24)의 합성

[0624] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0625]

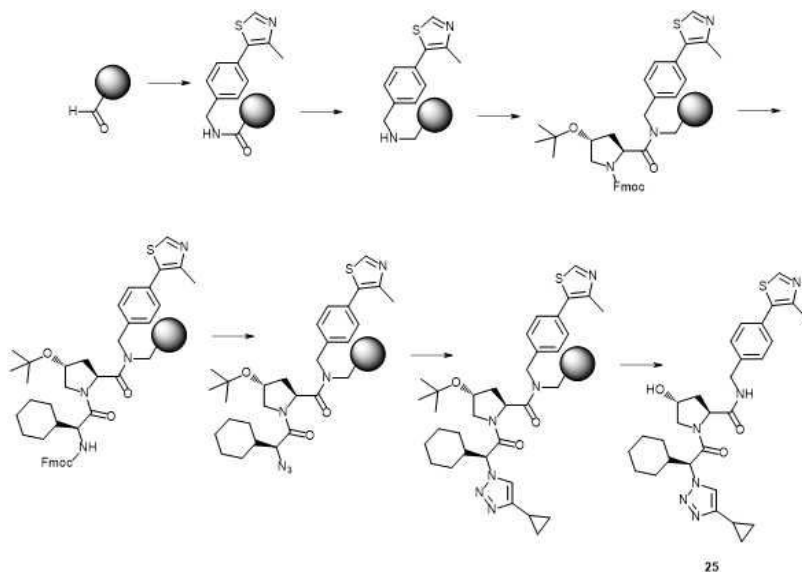
[0626] 4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민 중염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리ethyl아민(10.0 당량)의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량), 에틸 시아노(히드록시이미노)아세테이트(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에틸닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20 ° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 523.2, found: 523.2.

[0627] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (t, J = 6.0 Hz, OH), 8.00 (s, OH), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 5.41 (s, OH), 4.47 - 4.26 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 19H), 3.64 - 3.54 (m, OH), 2.46 (s, 1H), 2.12 - 1.85 (m, 1H), 0.97 (d, J = 8.5 Hz, 5H), 0.93 - 0.83 (m, 1H), 0.80 - 0.67 (m, 1H).

[0628] 실시예 S25: (2S,4R)-1-((S)-2-시클로헥실-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-4-히드록시-N-

(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 25)의 합성

합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 플라스틱 반응기에 [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민 중염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 (1 mL) 중 트리ethyl아민(10.0 당량)의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰일 아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄 중에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 1시간 동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에티닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20 ° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상

HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 549.3, found: 549.3.

[0632]

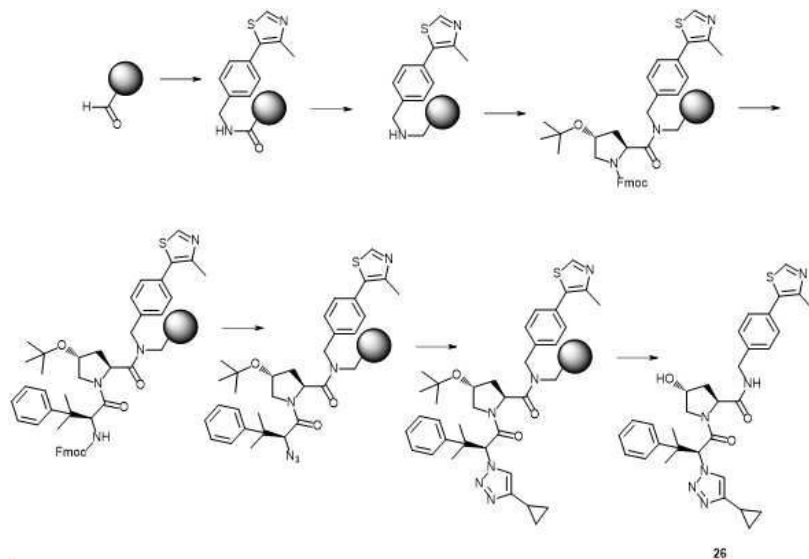
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 5.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 3H), 1.68 - 1.55 (m, 4H), 1.12 (s, 4H), 1.12 - 0.98 (m, 1H), 0.96 - 0.79 (m, 5H), 0.79 - 0.64 (m, 2H).

[0633]

실시예 S26: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸-3-페닐부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 26)의 합성

[0634]

합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0635]

[0636]

4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민 중염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 triethylamine(10.0 당량)의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸-3-페닐부탄산(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 1H-이미다졸-1-설폰아지드 염산염(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)을 디클로로메탄 중에서 혼합하였다. 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 1시간 동안 반응시켜 아민을 아지드로 전환시켰다. 용매를 진공하에 배수

시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트 (0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 에틸닐시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 585.3, found: 585.3.

[0637]

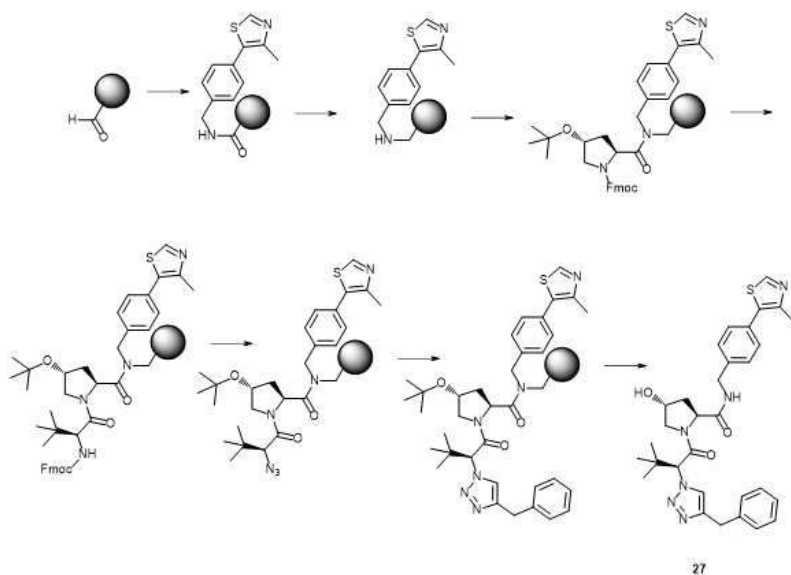
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J = 2.2 Hz, 0H), 8.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 2H), 3.81 (s, 17H), 3.54 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.46 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 0.84 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 0.68 - 0.54 (m, 1H).

[0638]

실시예 S27: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 27)의 합성

[0639]

합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0640]

[0641]

4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민 중염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리에틸아민(10.0 당량)의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키

고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보다이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 1-에티닐-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리에이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20 ° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 591.2, found: 591.2.

[0647]

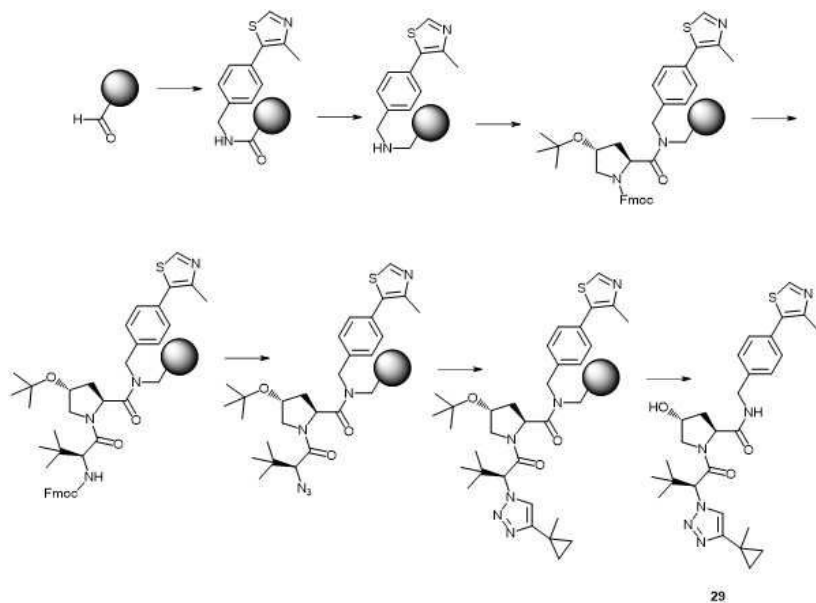
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 5.54 (s, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 3H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (ddd, J = 9.7, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 13.1, 9.0, 4.4 Hz, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 4H), 0.97 (d, J = 9.4 Hz, 10H).

[0648]

실시예 S29: (2S,4R)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(4-(1-(메틸시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 29)의 합성

[0649]

합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0650]

[0651]

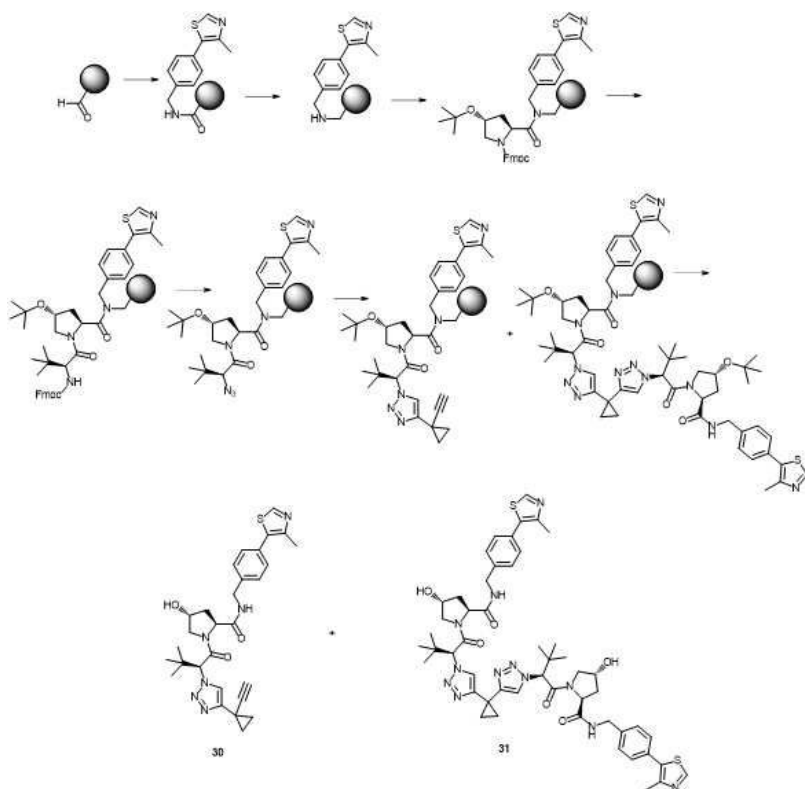
4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민 중염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리에틸아민(10.0 당량)의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-

1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 중의 20% 4-메틸피페리딘 10 mL를 반응 용기 내로 옮기고 질소하에 15분 동안 반응시켜 Fmoc 기를 탈보호시켰다. 용매를 진공하에 배수시키고 탈보호를 반복하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보다이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(0.2 당량)를 펩티드 합성 용기에 직접 첨가하여 수지상 "클릭(click)" 반응을 실시하였다. N,N-디메틸포름아미드(질소 퍼징) 10 mL 중 1-에티닐-1-메틸시클로프로판(5.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(10.0 당량)의 혼합물을 반응 용기 내로 옮기고 질소하에서 밤새 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20 ° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고 역상 HPLC(30%-60% 아세토니트릴)로 분리하였다. 원하는 생성물을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ calculated: 537.3, found: 537.3.

[0652] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, OH), 8.64 (t, J = 6.0 Hz, OH), 7.95 (s, OH), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 5.43 (s, OH), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.76 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, OH), 3.61 (d, J = 11.2 Hz, OH), 2.45 (s, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.4, 5.8, 4.0 Hz, OH), 1.40 (s, 1H), 0.98 (s, 4H), 0.96 (s, 1H), 0.74 (t, J = 1.4 Hz, 1H).

[0653] 실시예 S30: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(1-에티닐시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 30) 및 (2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(시클로프로판-1,1-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-4,1-디일))비스(3,3-디메틸부타노일))비스(4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카르복사미드)(화합물 31)의 합성

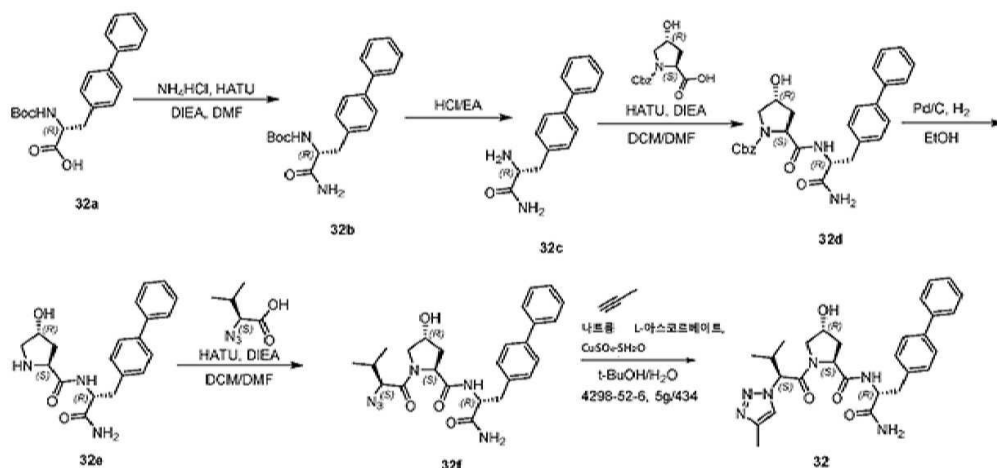
[0654] 합성은 하기의 주어진 고체상 합성 반응식에 따라 실시하였다:



[0655]

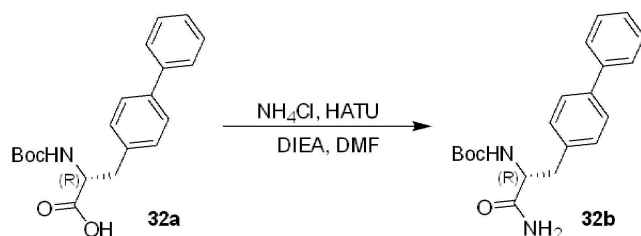
- [0656] 4-포르밀-3-메톡시-페닐옥시메틸 폴리스티렌 수지(0.100 mmol)를 플라스틱 펩티드 합성 용기에 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄 10 mL을 첨가하고 수지를 질소하에 30분 동안 팽창시켰다. 수지를 진공하에 배수시켰다. 상기 플라스틱 반응기에 [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민 중염산염(3.0 당량)을 첨가하였다. 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중 트리에틸아민(10.0 당량)의 용액을 제조하였다. 용액을 플라스틱 반응기 내로 옮기고 2시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응기를 개방하고, 소듐 시아노보로하이드라이드(10.0 당량) 및 아세트산(2 당량)을 반응기에 첨가하였다. 반응기를 매니폴드(manifold) 상에 개방된 상태로 두고, 피펫팅에 의해 혼합하고, RT에서 밤새 반응시켰다. 수지를 메탄올 10 mL, N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (2S,4R)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-4-(tert-부톡시)피롤리딘-2-카르복실산(3.0 당량), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(3.0 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(3.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음; 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 세척 과정을 3회 반복하였다. N,N-디메틸포름아미드 10 mL 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(3.0 당량) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.0 당량)의 혼합물을 첨가한 다음, 혼합물을 합성 용기 내로 옮기고 질소하에 2시간 동안 반응시켰다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드 10 mL에 이어서 디클로로메탄 10 mL로 세척하고, 진공하에 배수시켰다. 95% 트리플루오로아세트산에 5% 트리아이소프로필실란을 혼합하여 절단 용액을 제조하였다. 용액을 반응 용기 내로 옮기고 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하였다. 남은 잔류물을 냉 에테르 50 mL(-20° C)와 혼합하여 화합물을 침전시켰다. 침전물을 수집하고, 혼합물을 역상 HPLC(30%60% 아세토니트릴)로 분리하여 **화합물 30** 및 **화합물 31**을 수득하였다. 원하는 생성물인 **화합물 30**을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 547.2, found: 547.2.
- [0657] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, OH), 8.66 (t, J = 6.0 Hz, OH), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, OH), 7.43 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 5.46 (s, OH), 4.43 (q, J = 8.3 Hz, OH), 4.35 (dt, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 20H), 3.75 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, OH), 3.63 (d, J = 11.1 Hz, OH), 2.46 (s, 2H), 2.13 - 2.03 (m, OH), 1.92 (ddd, J = 13.0, 9.0, 4.4 Hz, OH), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 0.98 (d, J = 8.0 Hz, 5H).
- [0658] 원하는 생성물인 **화합물 31**을 동결 건조시키고 LC-MS에 의해 특성화하였다. ESI-MS: m/z [M+H]⁺ calculated: 1003.4, found: 1003.4.
- [0659] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 2H), 8.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 9H), 5.45 (s, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 3H), 4.36 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 3H), 4.27 (dd, J = 15.7, 5.7 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 5H), 2.07 (dd, J = 13.0, 7.8 Hz, 2H), 1.91 (ddd, J = 13.0, 9.0, 4.4 Hz, 2H), 1.53 (q, J = 4.0, 3.6 Hz, 2H), 1.31 (p, J = 3.8 Hz, 2H), 0.97 (s, 2H), 0.93 (s, 16H), 0.91 (s, 2H).
- [0660] **실시예 S31: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 32)의 합성**

[0661] 합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0662]

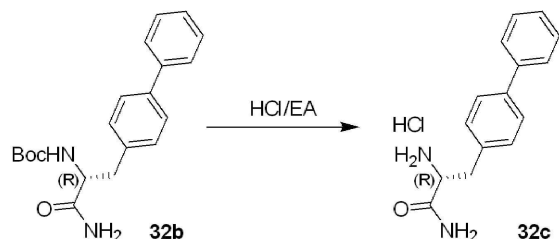
[0663] **중간체 32b의 제조**



[0664]

[0665] 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(100 mL) 중 (*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (9.60 g, 28.1 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(9.30 mL, 56.2 mmol)의 용액에 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(12.8 g, 33.7 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 용액을 0°C에서 5분 동안 교반한 다음, 염화 암모늄(1.80 g, 33.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 8시간 동안 교반하고 물(400 mL)로 희석하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 감압 하에 건조시켜 (*R*)-*tert*-부틸 (3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(9.50 g, 99.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

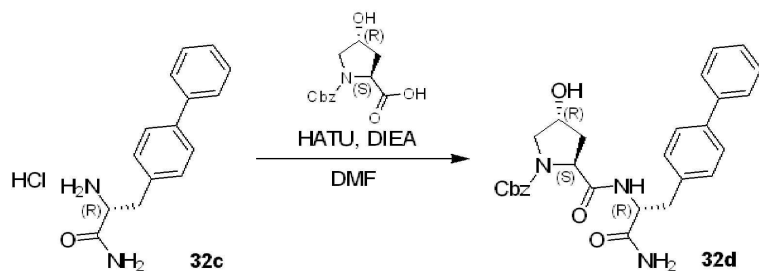
[0666] **중간체 32c의 제조**



[0667]

[0668] HCl(에틸 아세테이트 중 4.0 M, 100 mL, 400 mmol) 중 (*R*)-*tert*-부틸 (3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(9.50 g, 27.8 mmol)의 용액을 25°C에서 8시간 동안 교반하고 감압하에서 농축하여 (*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-아미노프로판아미드 염산염(6.80 g, 88.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

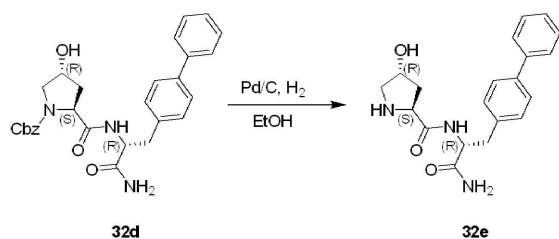
[0669] 중간체 32d의 제조



[0670]

[0671] 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(100 mL) 중 (*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-아미노프로판아미드 염산염(6.80 g, 24.6 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(14 mL, 84.9 mmol) 및 (2*S*, 4*R*)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산(6.52 g, 24.6 mmol)의 용액에 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(12.9 g, 34.0 mmol)를 20°C에서 첨가하였다. 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(600 mL)과 에틸 아세테이트(600 mL) 사이에 분배하였다. 분리한 유기층을 염수(400 mL)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 농축 건조하였다. 잔류물을 RP-HPLC(물(0.1% TFA)-ACN)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-벤질 2-(((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(8.00 g, 67.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

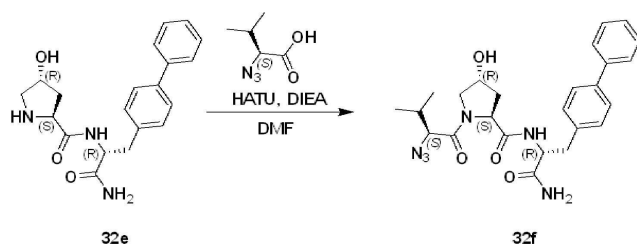
[0672] 중간체 32e의 제조



[0673]

[0674] 메탄올(70 mL) 중 (2*S*,4*R*)-벤질 2-(((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(7.00 g, 14.4 mmol) 및 Pd(탄소상 10%, 1.51 g, 1.44 mmol)의 혼합물을 40°C에서 8시간 동안 수소화하고(15 psi) 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 조 (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(3.50 g, 69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

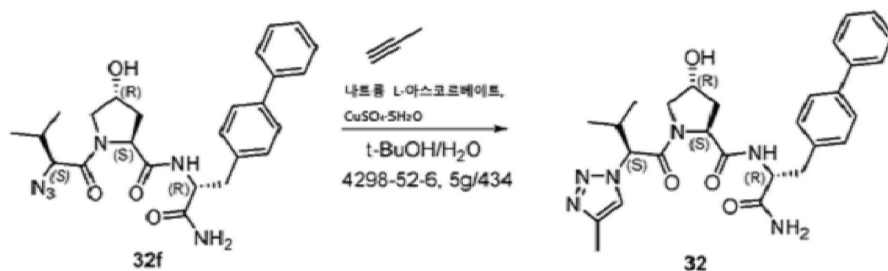
[0675] 중간체 32f의 제조



[0676]

[0677] *N,N*-디메틸포름아미드(25 mL) 중 (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(2.20 g, 6.23 mmol), (2*S*)-2-아지도-3-메틸-부탄산(1.07 g, 7.47 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.10 mL, 18.7 mmol) 및 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(2.84 g, 7.47 mmol)의 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 희석시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 건조하여 조 (2*S*, 4*R*)-*N*-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((*S*)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(2.40 g, 80.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0678] 중간체 32의 제조



[0679]

[0680]

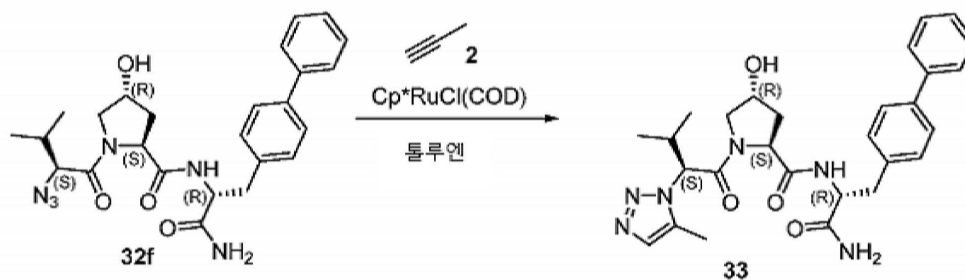
물(4 mL) 및 tert-부틸 알콜(4 mL) 중 나트륨 L-아스코르베이트(165.6 mg, 0.8400 mmol)의 용액에 L-프로핀(0.25 mL, 0.25 mmol), 황산구리 펜타하이드레이트(67.8 mg, 0.27 mmol) 및 (2S, 4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(100 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수로 세척하고(2 x 20 mL), 건조하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RP-HPLC(물 중 아세트니트릴 25-65/0.075%)로 정제하여 (2S, 4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드(38.0 mg, 34.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.08 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.764분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519.2$.

[0681]

실시예 S32: (2S, 4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 33)의 합성

[0682]

합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0683]

[0684]

톨루엔(10 mL) 중 (2S, 4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(200 mg, 0.42 mmol)의 용액에 1-프로핀(0.50 mL, 0.50 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)(펜타메틸시클로펜타디엔)루테늄(II)(6.35 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 잔류물을 RP-HPLC(물 중 아세트니트릴 28-58/0.075%TFA)로 정제하여 (2S, 4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드(42.0 mg, 19% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 - 7.50 (m, 4H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 4.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.32 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.764분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519.2$.

[0685]

실시예

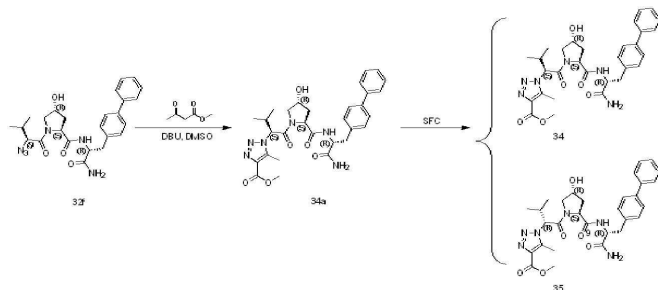
S33:

메틸

1-((R)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산염(화합물 34) 및 메틸 1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산염(화합물 35)의 합성

[0686]

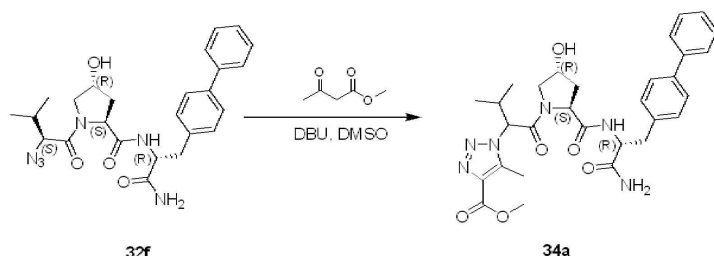
합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0687]

[0688]

중간체 34a의 제조



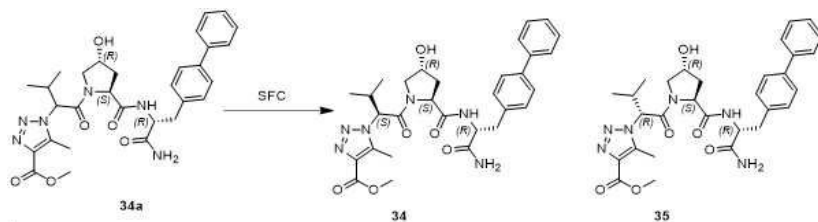
[0689]

[0690]

디메틸 설펡시드(5 mL) 중 (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(450 mg, 0.94 mmol)의 용액에 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.70 mL, 4.70 mmol) 및 메틸 3-옥소부타노에이트(0.30 mL, 2.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조건하에서 80°C에서 2시간 동안 가열하고 냉각하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 x 30 mL). 취합한 유기층을 감압하에서 건조 및 농축하였다. 잔류물을 RP-HPLC(물(0.2% FA)-ACN)로 정제하여 1-((2S,4R)-2-(((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실레이트(200 mg, 36.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0691]

화합물 34 및 화합물 35의 제조



[0692]

[0693]

상기 부분입체이성질체 혼합물을 키랄 SFC에 의해 추가로 분리하여 제1-용리 이성질체 A 및 제2-용리 이성질체 B를 수득하였다:

[0694]

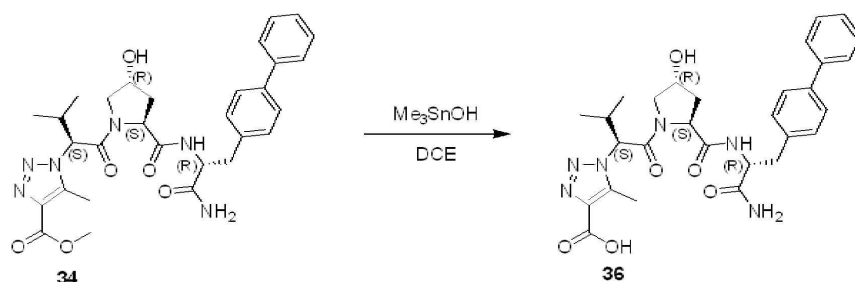
이성질체 A: (피크 1, 체류 시간 = 1.872분) (100 mg, 49% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 5.25 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.57 (m, 1H), 4.48 - 4.46 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 3H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.42 - 3.40 (m, 1H), 3.24 - 3.22 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T =

0.767분, $[M+H]^+ = 577.3$.

[0695] **이성질체 B:** (피크 2, 체류 시간 = 2.195분) (100 mg, 49% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.59 - 7.53 (m, 4H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 5.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 2H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.766$ 분, $[M+H]^+ = 577.3$.

[0696] **실시예 S34:** 1-((*R*)-1-((2*S*, 4*R*)-2-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산(화합물 36)의 합성

[0697] 합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:

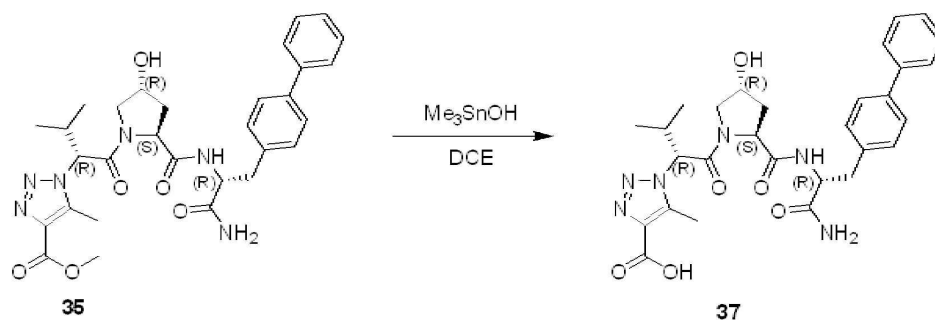


[0698]

[0699] 1,2-디클로로에탄(10 mL) 중 메틸 1-((*S*)-1-((2*S*, 4*R*)-2-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실레이트(89.0 mg, 0.15 mmol)의 용액에 트리메틸주석 수산화물(419 mg, 2.32 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 8시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 혼합물을 RP-HPLC(물(0.2% FA)-ACN)로 정제하여 1-((*S*)-1-((2*S*, 4*R*)-2-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산(31.3 mg, 35.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 3H), 5.24 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.703$ 분, $[M+H]^+ = 563.3$.

[0700] **실시예 S35:** 1-((*S*)-1-((2*S*, 4*R*)-2-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산(화합물 37)의 합성

[0701] 합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0702]

[0703] 1,2-디클로로에탄(10 mL) 중 메틸 1-((*R*)-1-((2*S*, *R*)-2-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실레이트(67.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 트리메틸주석 수산화물(315 mg, 1.74 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 8시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RP-HPLC(물(0.2% FA)-ACN)로 정제하여 1-((*R*)-1-((2*S*,

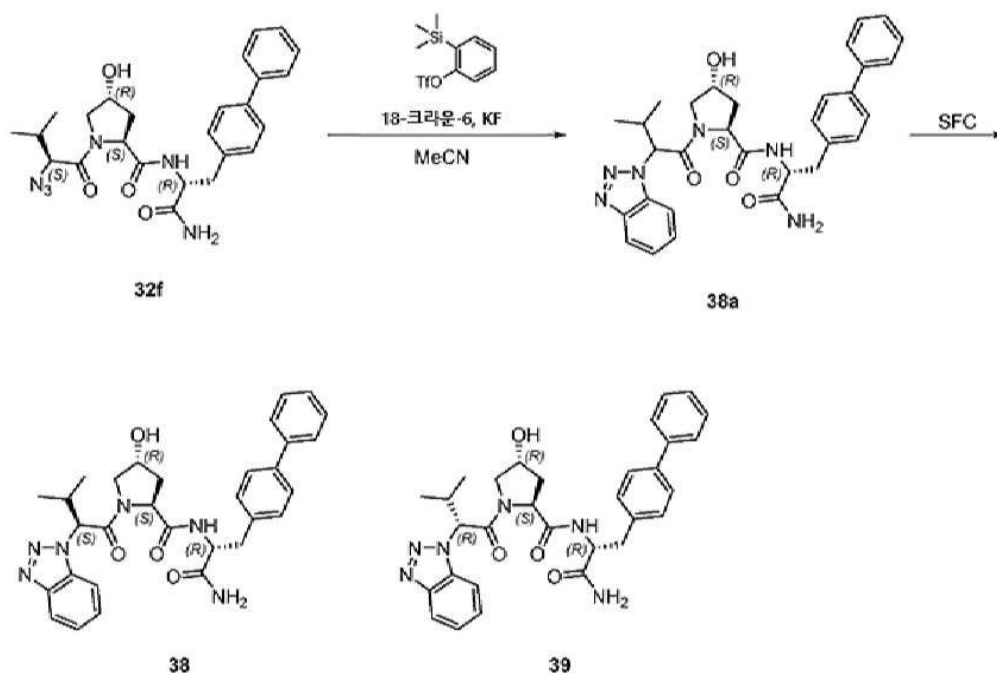
4R)-2-(((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바모일)-4-히드록시피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산(33.9 mg, 50.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.59 – 7.53 (m, 4H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 3H), 5.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.66 – 4.62 (m, 1H), 4.43 – 4.36 (m, 2H), 3.77 – 3.73 (m, 1H), 3.57 – 3.54 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 2.92 – 2.80 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.92 – 1.87 (m, 1H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.710분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563.2$.

[0704]

실시예 S36: (2S,4R)-1-((R)-2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 38) 및 (2S,4R)-1-((R)-2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 39)의 합성

[0705]

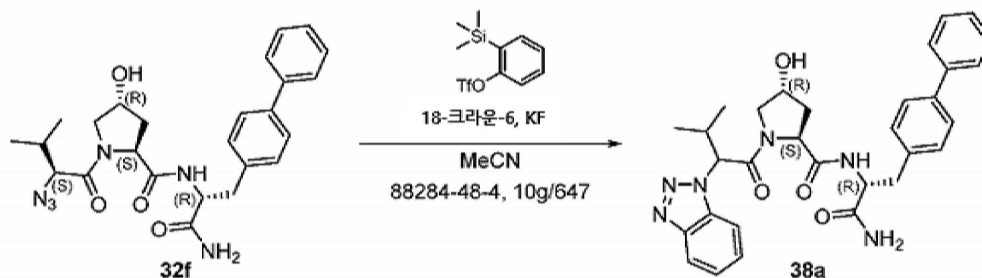
합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0706]

[0707]

중간체 38a의 제조



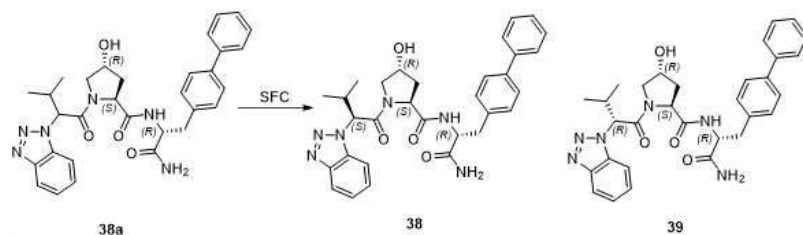
[0708]

[0709]

아세트니트릴(4 mL) 중 (2S, 4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(200 mg, 0.42 mmol), 18-크라운-6(221 mg, 0.84 mmol), 2-(트리메틸실릴)페닐 트리플루오로메탄술포네이트(187 mg, 0.63 mmol) 및 불화칼륨(97.1 mg, 1.67 mmol)의 혼합물을 125°C에서 30분 동안 마이크로파 조건하에서 교반하고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 RP-HPLC(물 중 아세트니트릴 35-65/0.075% TFA)로 정제하여 (2S,4R)-1-(2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-

히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(85.0 mg, 36.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0710] 화합물 38 및 화합물 39의 제조



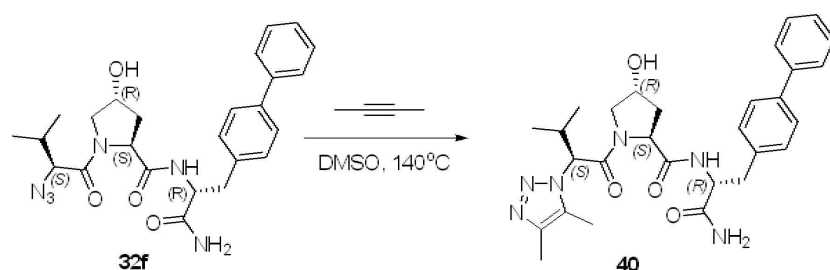
상기 부분입체이성질체 혼합물을 키랄 SFC에 의해 추가로 분리하여 제1-용리 이성질체 A 및 제2-용리 이성질체 B를 수득하였다:

이성질체 A: (피크 1, 체류 시간 = 4.646분) (24.4 mg, 27.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.38 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 4H), 5.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.53 (m, 1H), 4.20 – 4.33 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.48 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.22 – (m, 1H), 2.61 – 2.94 (m, 2H), 1.70 – 1.85 (m, 1H), 1.50 – 1.60 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.818분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 555.1$.

이성질체 B: (피크 2, 체류 시간 = 5.434분) (47.0 mg, 54.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 – 8.06 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 4H), 7.31 – 7.22 (m, 4H), 5.66 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.26 – 5.09 (m, 1H), 4.68 – 4.51 (m, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.78 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.71 – 2.70 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.43–1.42 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.824분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 555.1$.

실시예 S37: (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((*S*)-2-(4,5-디메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 40)의 합성

합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



디메틸 설폭시드(2 mL) 중 (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((*S*)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(200 mg, 0.42 mmol)의 용액에 부트-2-아인(0.07 mL, 0.84 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 140°C에서 6시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 RP-HPLC(물 중 아세토니트릴 30-60/0.075%)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((*S*)-2-(4,5-디메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(75.0 mg, 32.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (s, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.90 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.37 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H),

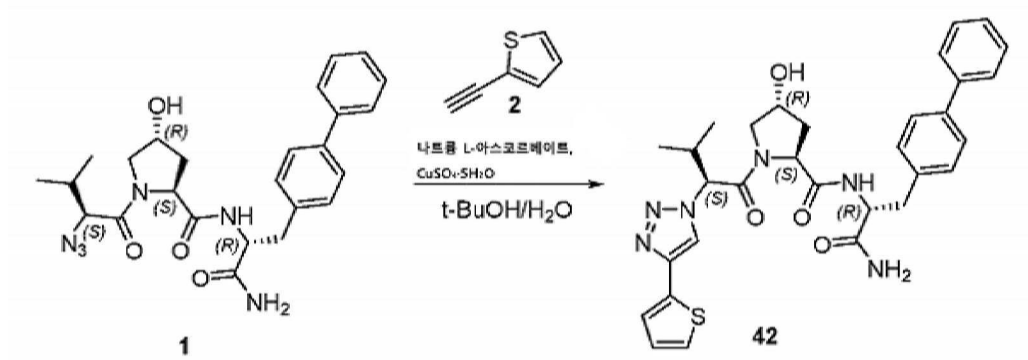
2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.760$ 분, $[M+H]^+ = 533.3$.

[0719]

실시예 S38: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(4-(티오펜-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 42)의 합성

[0720]

합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0721]

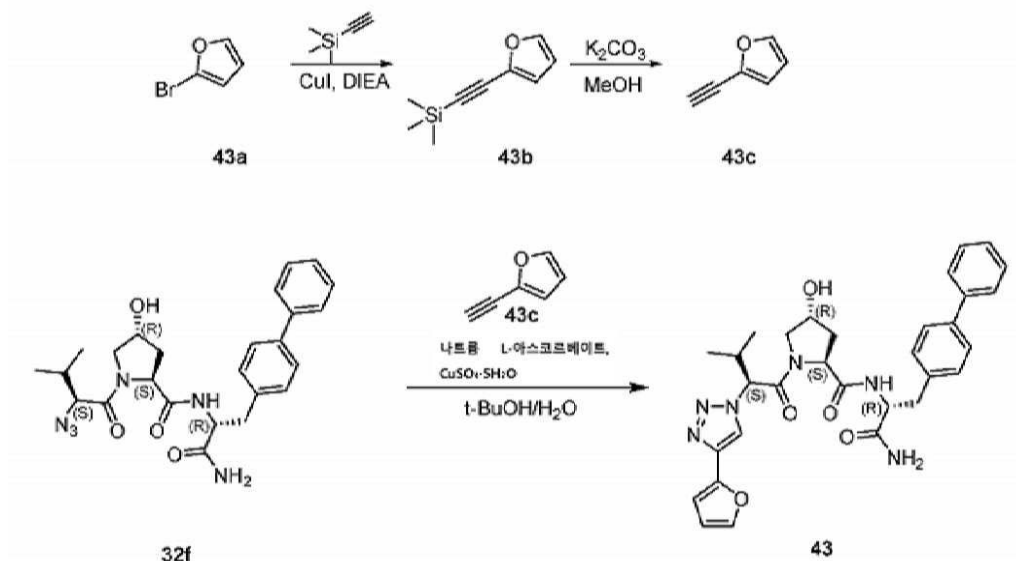
[0722]

물(4 mL) 및 tert-부틸 알콜(4 mL) 중 나트륨 L-아스코르베이트(166 mg, 0.84 mmol)의 용액에 2-에티닐티오펜(22.6 mg, 0.21 mmol), 황산구리 펜타하이드레이트(67.8 mg, 0.27 mmol) 및 (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(100 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RP-HPLC(물 중 아세토니트릴 35-75/0.075%)로 정제하여 (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(4-(티오펜-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드(48.8 mg, 39% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 4H), 7.39 - 7.46 (m, 3H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 7.02 - 6.87 (m, 1H), 6.90 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 5.14 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.74 - 4.87 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.26 - 4.38 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.75 - 3.87 (m, 1H), 3.17 - 3.27 (m, 1H), 3.07 - 3.16 (m, 1H), 2.41 - 2.54 (m, 1H), 1.96 - 2.13 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.816$ 분, $[M+H]^+ = 587.2$.

[0723]

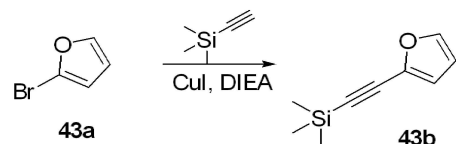
실시예 S39: (2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((S)-2-(4-(퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 43)의 합성

[0724] 합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0725]

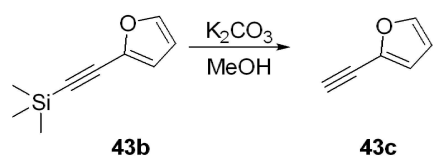
[0726] **중간체 43b의 제조**



[0727]

[0728] 테트라히드로푸란(12 mL) 중 2-브로모푸란(1.50 g, 10.2 mmol), 비스-트리페닐포스핀-팔라듐(II) 클로라이드(227 mg, 0.32 mmol), 요오드화 구리(I)(120 mg, 0.63 mmol) 및 디이소프로필아민(2.67 mL, 19.2 mmol)의 용액에 아르곤으로 완전히 탈기시키고, 트리메틸실릴 아세틸렌(1.94 mL, 14.1 mmol)을 25°C에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에테르 중 0-2% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (푸란-2-일에티닐)트리메틸실란(0.60 g, 35.8% 수율)을 컬러 오일로서 수득하였다.

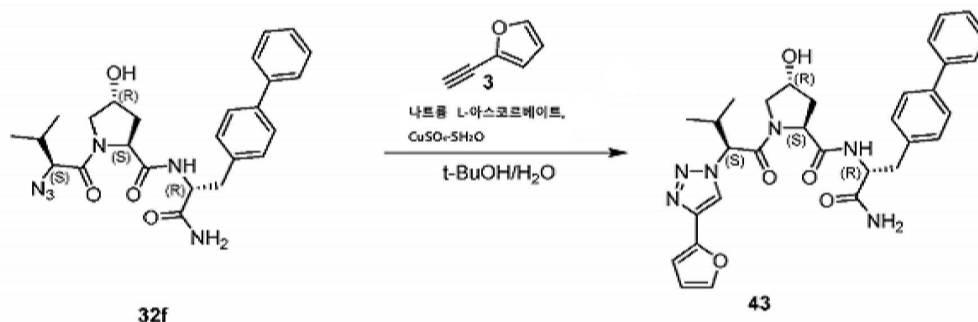
[0729] **화합물 43c의 제조**



[0730]

[0731] 메탄올(3 mL) 중 (푸란-2-일에티닐)트리메틸실란(250 mg, 1.52 mmol)의 용액에 탄산칼륨(0.48 g, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고 물(30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 추출하였다. 취합한 유기상을 물(20 mL), 염수(3 × 20 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 조 2-에티닐푸란(140 mg, 99.9% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0732] 화합물 43의 제조



[0733]

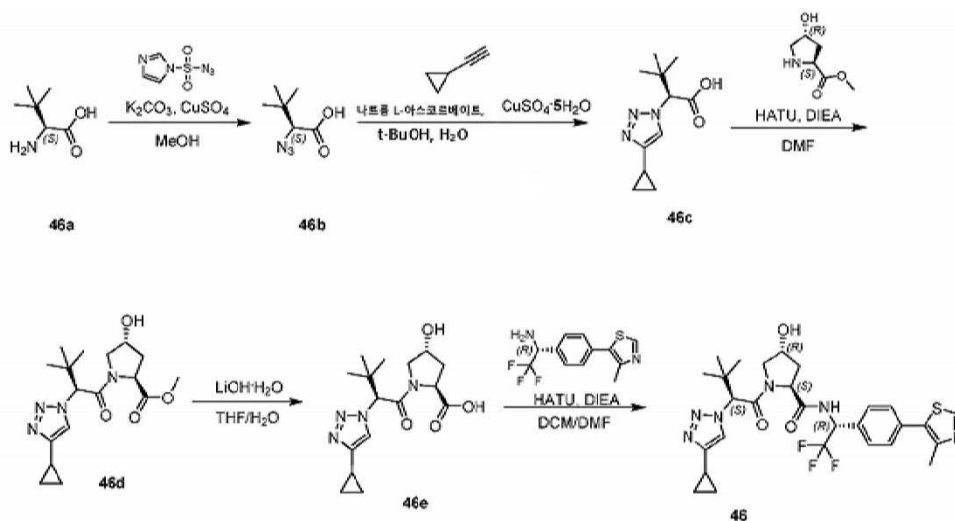
[0734] 물(4 mL) 중 (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((*S*)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(110 mg, 0.23 mmol) 용액에 2-에티닐퓨란(0.28 mL, 0.28 mmol), 황산구리 오수화물(74.6 mg, 0.30 mmol) 및 나트륨 L-아스코르베이트(182 mg, 0.92 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 잔류물을 RP-HPLC(물 중 아세토니트릴 33-63/0.075%)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-3-([1,1'-비페닐]-4-일)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-1-((*S*)-2-(4-(퓨란-2-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(35.0 mg, 26.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.56 - 7.35 (m, 10H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.40 - (m, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): *R*_T = 0.796분, [M+H]⁺ = 571.2.

[0735]

실시예 S40: (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-*N*-((*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 46)의 합성

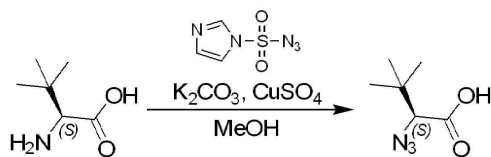
[0736]

합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0737]

[0738] **중간체 46b의 제조**



[0739]

46a

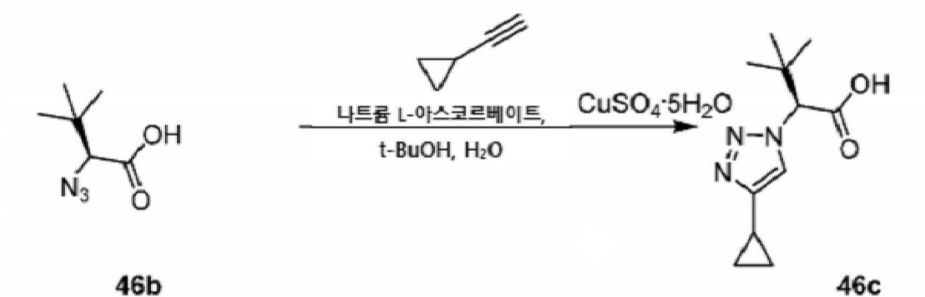
46b

[0740]

메탄올(100 mL) 중 (S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄산(8.00 g, 61.0 mmol), 탄산칼륨(21.2 g, 152 mmol) 및 황산 구리(976 mg, 6.10 mmol)의 혼합물에 1H-이미다졸-1-술폰닐 아지드(12.8 g, 61.0 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(60 mL)로 희석하고 진공하에 농축하여 메탄올을 제거하였다. 수상을 중황산 칼륨을 사용하여 pH = 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리 및 농축하여 조 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(8.00 g, 83.5% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0741]

중간체 46c의 제조



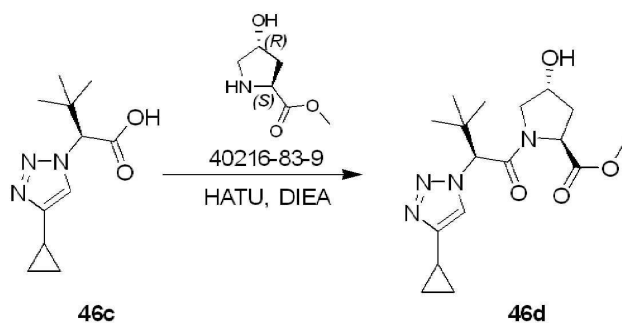
[0742]

[0743]

tert-부틸 알코올(5 mL) 및 물(10 mL) 혼합물(1:2) 중 (S)-2-아지도-3,3-디메틸부탄산(500 mg, 3.18 mmol) 및 에티닐시클로프로판(0.40 mL, 4.77 mmol)의 용액에 구리(II) 설페이트 오수화물(397 mg, 1.59 mmol) 및 나트륨 L-아스코르베이트(63.0 mg, 0.32 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 켄칭하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(30.0 mL) 및 식염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고 건조 농축하여 (S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부탄산(560 mg, 78.8% 수율)을 청색 오일로서 수득하였다.

[0744]

중간체 46d의 제조



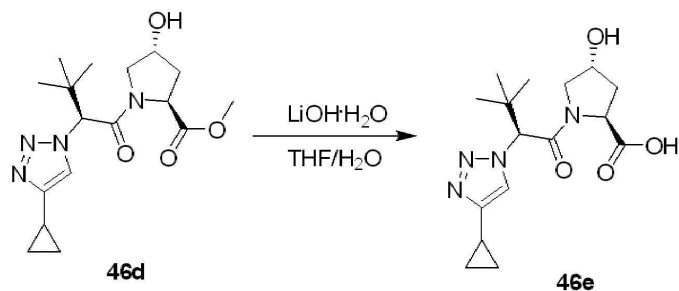
[0745]

[0746]

무수 N,N-디메틸포름아미드(25 mL) 중 (S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부탄산(554 mg, 2.48 mmol), 메틸(2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트(300 mg, 2.07 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.02 mL, 6.20 mmol)의 용액에, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(943 mg, 2.48 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 취합한 유기층을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 건조하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 RP-HPLC(물(0.2% FA)-

ACN)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-메틸-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트(320 mg, 44.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

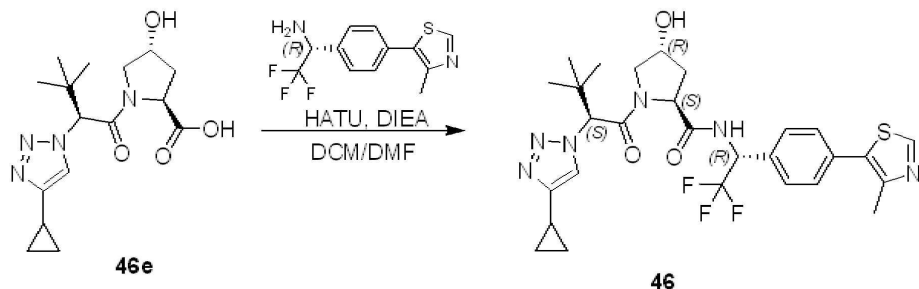
[0747] **중간체 46e의 제조**



[0748]

[0749] 테트라히드로푸란(10 mL) 및 물(10 mL) 중 (2*S*,4*R*)-메틸 1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트(100 mg, 0.29 mmol)의 용액에 25°C에서 수산화리튬 일수화물(12.0 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 테트라히드로푸란을 제거하였다. pH = 5가 될 때까지 5% 중황산 칼륨을 반응 혼합물에 첨가하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 취합한 유기층을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 조 (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실산(80.0 mg, 83.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0750] **중간체 46의 제조**



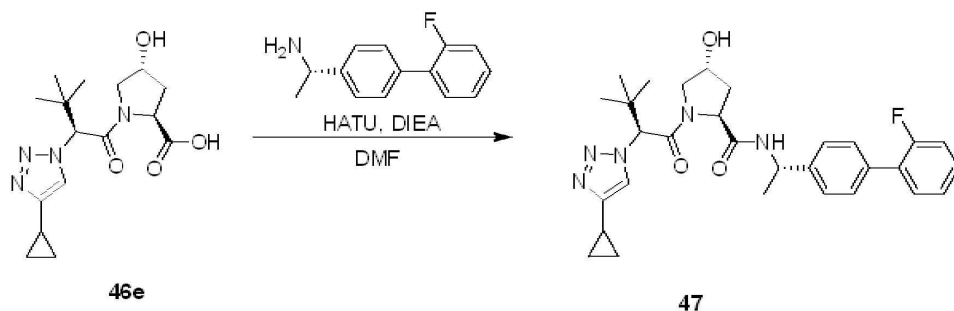
[0751]

[0752] 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(25 mL) 중 (2*S*, 4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실산(89.0 mg, 0.26 mmol)(*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄아민(60.0 mg, 0.22 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.11 mL, 0.66 mmol)의 용액에 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(100 mg, 0.26 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 킨칭하고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 취합한 유기층을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 건조하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 pre-HPLC(물(0.2% FA)-ACN)로 정제하여 **화합물 46** (2*S*, 4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-*N*-((*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(29.2 mg, 21.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0753] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.92 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 4H), 5.77 - 5.71 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 2.51 - 2.50 (m, 3H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 9H), 0.80 - 0.79 (m, 2H), 0.78 - 0.77 (m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): *R*_T = 0.760분, [M+H]⁺ = 591.1.

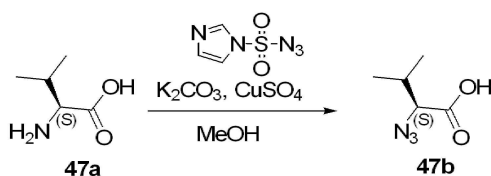
[0754] **실시예 S41: (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-*N*-((*S*)-1-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드(화합물 47)의 합성**

[0755] 합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0756]

[0757] **중간체 47b의 제조**

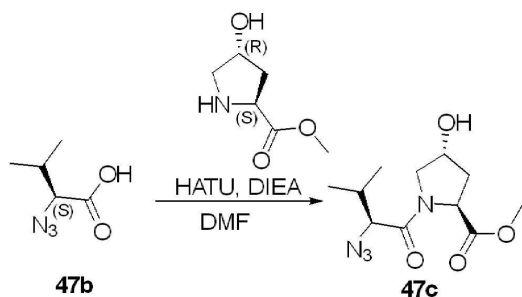


[0758]

[0759] 메탄올(20 mL) 중 (S)-2-아미노-3-메틸부탄산(1.00 g, 8.54 mmol), 탄산칼륨(2.97 g, 21.3 mmol) 및 황산구리(136.6 mg, 0.85 mmol)의 혼합물에 1H-이미다졸-1-술폰일 아지드(1.79 g, 8.54 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하고 물(60 mL)로 희석하였다. 메탄올을 감압하에 제거하고, 수성 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 그런 다음, 수성층을 중황산 칼슘을 첨가하여 pH = 5로 조정하고 에틸 아세테이트(2 x 150 mL)로 추출하였다. 취합한 유기층을 건조 및 진공하에 농축하여 조 (S)-2-아지도-3-메틸부탄산(1.20 g, 98.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0760]

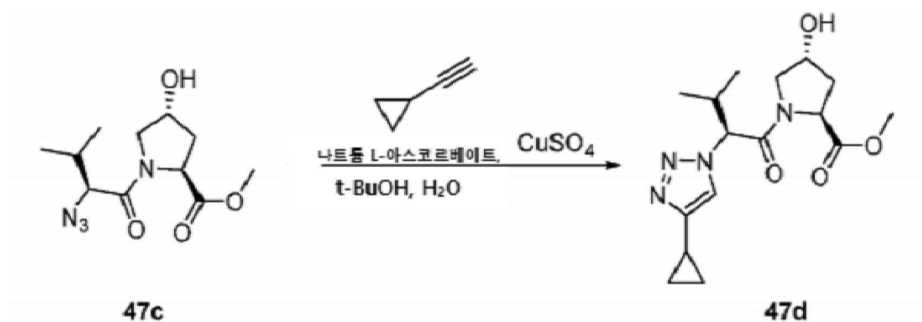
중간체 47c의 제조



[0761]

[0762] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 (S)-2-아지도-3-메틸부탄산(1.00 g, 6.99 mmol), (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트(1.01 g, 6.99 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(5.77 mL, 34.9 mmol) 및 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b] 피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트 (2.66 g, 6.99 mmol)의 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하고 물(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 조 (2S,4R)-메틸 1-((S)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트(1.00 g, 53% 수율)을 청색 고체로서 수득하였다.

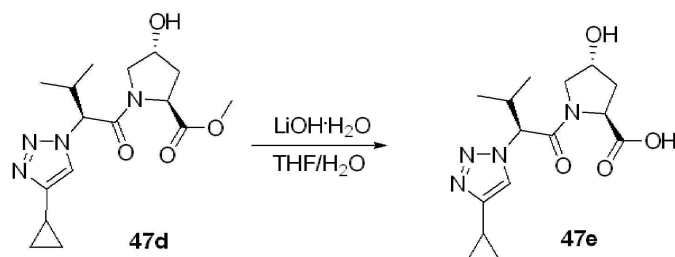
[0763] 중간체 47d의 제조



[0764]

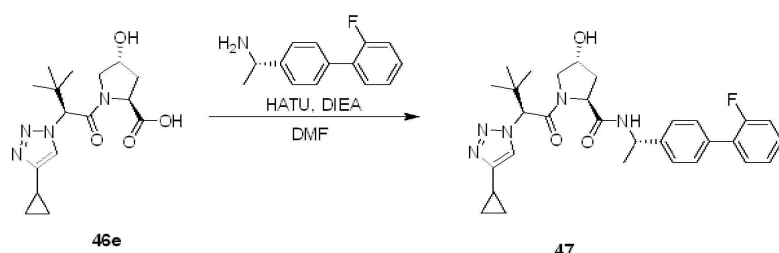
[0765] 물(20 mL) 및 tert-부틸 알콜(20 mL) 중 나트륨 L-아스코르베이트(2.93 g, 14.8 mmol)의 용액에 에틸닐시클로프로판(0.31 mL, 3.7 mmol), 황산구리 오수화물(1.51 g, 4.81 mmol) 및 (2S,4R)-메틸 1-((S)-2-아지도-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트(1.00 g, 3.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에테르 중 0-4% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (2S,4R)-메틸 1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트(1.10 g, 88.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0766] 중간체 47e의 제조



[0767]

[0768] 물(5 mL) 및 테트라히드로푸란(10 mL) 중 (2S,4R)-메틸 1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트(300 mg, 0.89 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물(37.42 mg, 0.89 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)와 물(15 mL) 사이에 분배하였다. 염산(2 M)을 첨가하여 수성 층을 pH = 4로 조정하고 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 취합한 유기층을 건조 및 감압하에 농축하여 조 (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실산(200 mg, 69.6% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.



[0769]

[0770] N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중 (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실산(113 mg, 0.33 mmol), (S)-1-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에탄아민(60.0 mg, 0.28 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.14 mL, 0.84 mmol) 및 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b] 피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(127 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RP-HPLC(물(0.2% FA)-ACN)로 정제하여 (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드(47.1 mg, 31.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.89 (s, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.40 (m, 1H),

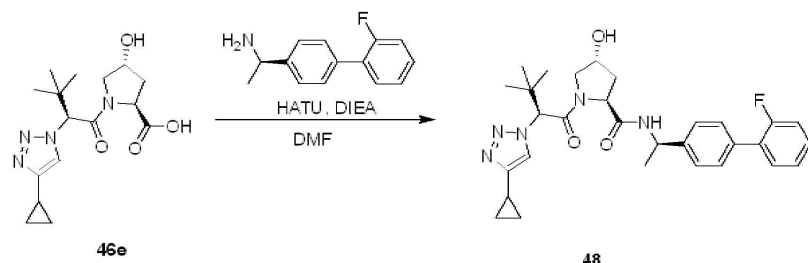
7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 2H), 4.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.94 - 0.80 (m, 4H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.862$ 분, $[M+H]^+ = 534.7$.

[0771]

실시예 S42: (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-*N*-((*R*)-1-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 48)의 합성

[0772]

합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0773]

[0774]

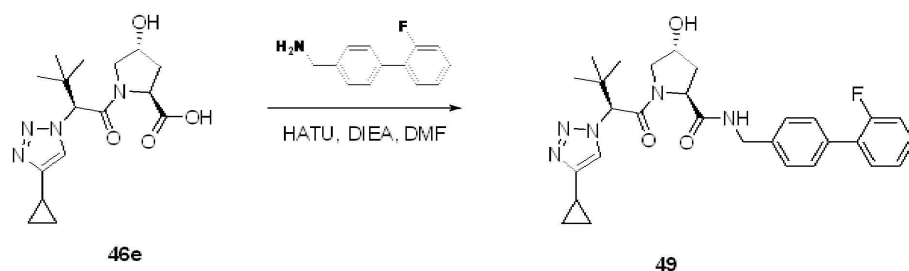
N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중 (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산(113 mg, 0.33 mmol), (*R*)-1-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에탄아민(60.0 mg, 0.28 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.14 mL, 0.84 mmol) 및 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*] 피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(127 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 20° C에서 2시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RP-HPLC(물(0.2% FA)-ACN)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-*N*-((*R*)-1-(2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(36.9 mg, 24.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 2H), 4.01 (br d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.67 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.68 - 2.46 (m, 1H), 2.09 (br d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.91 (br s, 1H), 1.56 (br d, $J = 4$ Hz, 3H), 1.00 - 0.80 (m, 13H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.861$ 분, $[M+H]^+ = 534.7$.

[0775]

실시예 S43: (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-*N*-((2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 49)의 합성

[0776]

합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0777]

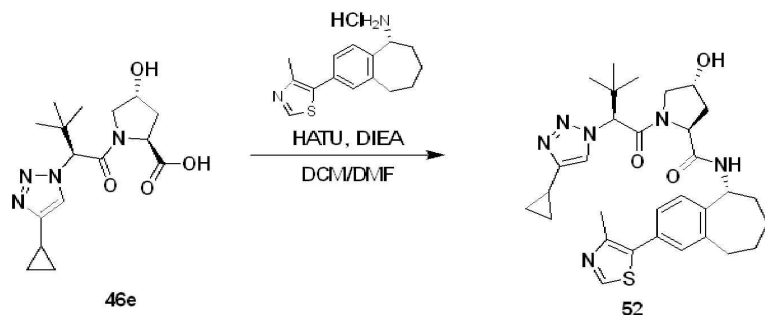
[0778]

무수 *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중 (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산(162 mg, 0.48 mmol), (2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)에탄아민(80.78 mg, 0.40 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.11 mL, 0.66 mmol)의 용액에 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*] 피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(200 mg, 0.52 mmol)를 25° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 채칭하고 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 취합한 유기층을 건조시키고 농축 건조하였다. 잔류물을 pre-HPLC(물(0.2% FA)-ACN 45-75%)로 정제하여 **화합물 49** (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-시클로프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-*N*-((2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(100 mg, 47% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0779] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.38 – 7.26 (m, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 7.14 – 6.94 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.62 – 4.58 (m, 3H), 4.55 – 4.54 (m, 1H), 4.48 – 4.46 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.05 – 3.75 (m, 1H), 2.45 – 2.44 (m, 1H), 2.11 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.88 (m, 1H), 1.04 – 0.99 (m, 9H), 0.93 – 0.90 (m, 2H), 0.80 – 0.78 (m, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.868$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520.1$.

[0780] **실시예 S44:** (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((R)-2-(4-메틸티아졸-5-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 52)의 합성

[0781] 합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:

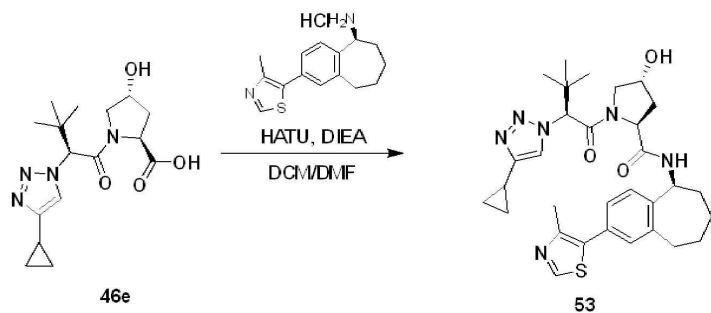


[0782]

[0783] N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중 (R)-2-(4-메틸티아졸-5-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-아민 염산염(65.0 mg, 0.25 mmol), (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산(70.0 mg, 0.21 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.09 mL, 0.52 mmol) 및 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b] 피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(95.0 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 20° C에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RP-HPLC(물 중 아세트산 42-72/0.225% FA)로 정제하여 (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((R)-2-(4-메틸티아졸-5-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드(38.8 mg, 31.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.86 – 8.82 (m, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 5.19 – 5.12 (m, 1H), 4.67 – 4.63 (m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 2.48 – 2.47 (m, 3H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 3H), 1.81 – 1.76 (m, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 1H), 1.08 – 1.07 (m, 9H), 1.00 – 0.95 (m, 2H), 0.80 – 0.77 (m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 1.105$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 577.2$.

[0784] **실시예 S45:** (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-2-(4-메틸티아졸-5-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 53)의 합성

[0785] 합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



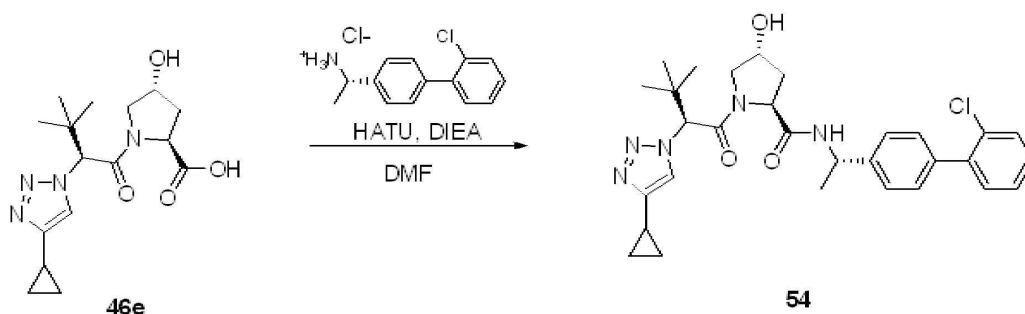
[0786]

[0787] N,N-디메틸포름아미드(25 mL) 중 (S)-2-(4-메틸티아졸-5-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-아민

염산염(64.5 mg, 0.25 mmol), (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산(70.0 mg, 0.21 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.09 mL, 0.52 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b] 피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(95.0 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 20° C에서 2시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 RP-HPLC(물 중 아세토니트릴 3969/0.2% FA)로 정제하여 (2S,4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-2-(4-메틸티아졸-5-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드(43.8 mg, 35.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 4H), 1.90 - 1.68 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 10H), 0.85 - 0.76 (m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 1.105 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 577.2$.

[0788] **실시예 S46:** (2S,4R)-N-((S)-1-(2'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(화합물 54)의 합성

[0789] 합성은 하기의 주어진 반응식에 따라 실시하였다:



[0790]

[0791] 무수 N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 (S)-1-(2'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)에탄아민염 클로라이드(69.9 mg, 0.26 mmol) 및 (2S, 4R)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산(80.0 mg, 0.24 mmol) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.17 mL, 0.95 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트 (0.14 mL, 0.29 mmol)를 0° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25° C에서 3시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 pre-HPLC(물(0.225% FA)-ACN 31%-61%)로 정제하여 **화합물 54** (2S, 4R)-N-((S)-1-(2'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)에틸)-1-((S)-2-(4-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드(95 mg, 71.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.99 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 7H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.55 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.07 (m, 9H), 1.00 - 0.95 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.892분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 550.1$.

[0792] **생물학적 검증**

[0793] **실시예 A: 형광 편광(FP) VHL 결합 검증**

[0794] VHL 엘론긴(Elongin) B/C 복합체에 대한 시험 화합물의 결합은 형광 편광 추적자 경쟁 분석을 사용하여 측정하였다. 분석에 사용된 VHL/엘론긴 B/C 단백질 복합체는 다음과 같이 생성되었다. TEV-프로테아제 절단 부위를 갖는 N-말단 His6 태그를 갖는 인간 VHL의 아미노산 E55-D213에 대한 코딩 영역을 대장균에서 엘론긴 B(잔기 M1-Q118) 및 엘론긴 C(잔기 M17-C112)와 공동-발현시켰다. VHL/엘론긴 B/C 복합체를 친화성 니켈 컬럼, 음이온 교환 HiTrap QP HP 컬럼 크로마토그래피, 및 슈퍼dex 75 26/60 컬럼을 사용한 겔 여과를 사용하여 정제하였다. 정제된 VHL/엘론긴 B/C 복합체를 제형 완충액: 20 mM 비스-트리스 pH 7.0, 150 mM NaCl, 1 mM DTT에 투석하였다. VHL 형광 편광 프로브는 카르복시테트라메틸로다민(TAMRA)에 결합된 VHL 리간드; (2S,4R)-N-(2-(2-(3',6'-

비스(디메틸아미노)-3-옥소-3H-스파이로[이소벤조퓨란-1,9'-잔텐]-5-카르복사미도)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((R)-3-메틸-2-(3-메틸이속사졸-5-일)부타노일)피롤리딘-2-카리복사미드로 구성되었다. 화합물을 최종 원하는 농도보다 25배 더 높은 농도로 DMSO에서 연속 희석물로서 제조하고, ProxiPlate-384 Plus F, Black 384-shallow well Microplate(파트 번호 6008260)에 음향적으로 분배하였다(400 nl). DMSO를 "VHL 대조군"(화합물 없음)으로 지정된 웰에 분배하였다. "검정 완충액"은 50 mM 트리스 pH 8.0, 120 mM NaCl, 0.005% Nonidet P-40, 및 1% DMSO(v/v)로 구성되었다. 5.28 μ M VHL 엘론긴 B/C 복합체를 함유하는 검정 완충액을 제조하고, BioRapTR(Beckman Coulter)을 사용하여 검정 플레이트의 각각의 웰에 5 μ l를 분배하였다. 분석 완충액을 또한 동일한 방법을 사용하여 "비-VHL 대조군" 웰에 분배하였다. "사전-검정" 형광 측정은 Infinite® M1000(Tecan) 플레이트 판독기(여기 530 nm, 방출 574 nm, 대역폭 10 nm)를 사용하여 실시하였다. 3.34 nM의 VHL FP 프로브를 함유하는 검정 완충액을 검정 완충액에서 제조하고, BioRapTR(Beckman Coulter)을 사용하여 5 μ l를 검정 플레이트의 각각의 웰에 분배하였다. 최종 VHL/엘론긴 B/C 단백질 농도는 2.64 nM이고 최종 프로브 농도는 1.67 nM이다. 검정 플레이트를 간단히 원심분리하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. "사후 분석" 형광 편광 측정은 "사전 분석" 형광 측정에 대해 기재된 바와 같이 실시하였다. 형광 편광은 각각의 샘플에 대해 계산하였다; "사전-분석" 형광 측정을 고려하고, 편광의 각각의 평면에 대해, "사후-분석" 형광 편광 측정으로부터 화합물/VHL 단독의 형광 신호("사전-분석")를 차감하였다. 데이터는 Genedata Screener 소프트웨어를 사용하여 분석하였고, "비-VHL 대조군" 및 "VHL 대조군"(화합물 없음)으로 표준화하였다. IC₅₀ 값은 4 파라미터 곡선 맞춤(curve fit)(Robust method)을 사용하여 계산하였다.

[0795] 실시예 B: 표면 플라즈몬 공명 검정

[0796] 비아코어(Biacore) T200을 사용하여, 엘론긴 B 및 C와 함께 동시 발현된 아비딘(Avidin) 태그된 VHL을 DMSO 없이 러닝 완충액에서 비아코어 SA 칩에 고정시켰다. 화합물을 20° C에서 러닝 완충액(50 mM HEPES pH 7.2, 150 mM NaCl, 0.5 mM TCEP, 0.001% Tween 20, 0.2% PEG3350, 2% DMSO) 중에서 다양한 농도로 개별적으로 시험하였다. 센서그램은 80 μ L/분의 유량을 사용하여 저농도부터 고농도순으로 진행된다. 회합(association) 및 분리(disassociation) 시간은 시험된 화합물의 추정된 효능에 따라 가변된다. 결합 곡선의 분석 및 동역학적 매개변수의 결정은 평가 소프트웨어(버전 2.0, 비아코어)를 사용하여 실시한다.

[0797] 실시예 C: VHL HEK-293 BRET 검정

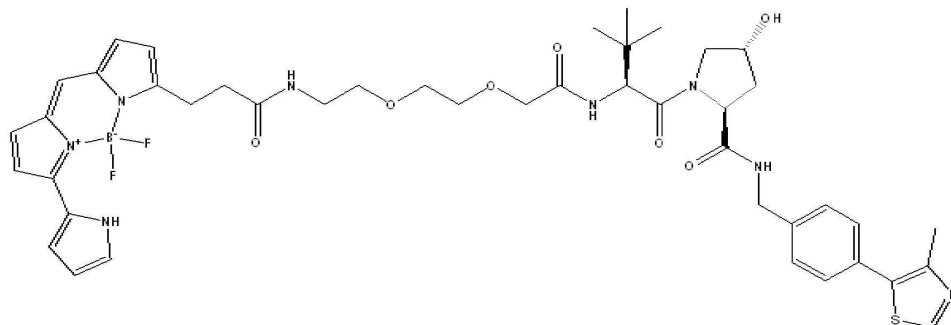
[0798] VHL NanoBRET™ 표적 결합 검정(Target Engagement Assay)은 세포에서 안정하게 발현되는 NanoLuc® VHL 융합 단백질에 가역적으로 결합되는 VHL NanoBRET™ 추적자의 경쟁적 치환에 의해 세포에서 VHL에 대한 시험 화합물의 걸보기 친화도를 분석한다.

[0799] 적정 시리즈를 제조하기 위해, 시험 화합물을 Echo 555 리퀴드 핸들러(Liquid Handler, Labcyte)를 사용하여 2.5 nL 증분으로 그리고 적절하게는 중간 스톱 농도의 화합물을 사용하여 검정 플레이트(384 웰 화이트 비-결합 코닝 검정 플레이트(Well White Non-Binding Corning Assay Plates, Corning-3574))로 옮겼다. 50 nL의 대조군 화합물(10 mM; 모 비표지된 VHL 길항제; 하기의 구조를 참조) 및 50 nL의 DMSO(음성 대조군)를 적절한 대조군 웰에 분배하였다. DMSO를 필요에 따라 최종 부피 50 nL로 역충전하였다. DMSO 중 1 mM VHL NanoBRET™ 트레이서(Tracer, NanoBRET™ Tracer-PEG2-590(하기의 구조를 참조))의 웰당 50 nl을 에코(Echo) 555를 사용하여 각 웰로 옮겼다(궁극적으로 1 μ M의 최종 농도를 수득함). HEK 293 RT VHL-NanoLuc® 안정한 세포를 피루베이트(Pyruvate), 10% 소 태아 혈청, 2 mg/mL의 제네티신 선택적 항생제(Geneticin Selective Antibiotic, 50 mg/ml) 및 2 mM HEPES(1 M)를 함유하는 DMEM 고 글루코스(High Glucose)에서 배양하였다. 세포를 옵티-MEM, Life Technologies-11058-021), 1.7×10^5 세포/mL, 웰당 40 μ l로 검정 플레이트에 접종하고, 500 rpm에서 30초 동안 원심분리하고, 2시간 동안 인큐베이션하였다. 최대 신호(Max Signal) 대조군 웰은 DMSO만 처리된 웰로 구성되었다. 최소 신호(Minimum Signal) 대조군 웰은 10 μ M 모 비표지된 VHL 길항제(대조군 화합물 - 하기의 구조를 참조)를 함유하였다. 3X 완전 기질(Complete Substrate) + 억제제 용액(Inhibitor Solution)을 옵티-MEM(NanoBRET™ Nano-Glo® 기질의 1:166 희석 및 옵티-MEM 중 세포외(Extracellular) NanoLuc® 억제제의 1:500 희석으로 구성됨)에서 제조하고, 20 μ l를 384-웰 플레이트의 각 웰에 분배하고, 1000 rpm에서 1분 동안 원심분리하고, 이어서 실온에서 2분 동안 인큐베이션하였다. 백그라운드 시그널(Background Signal) 대조군 웰은 배경 교정 단계에 대한 추적자 없이 제조하였다.

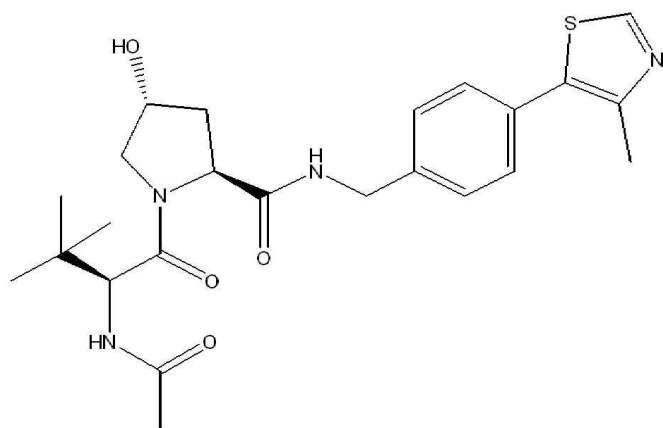
[0800] 플레이트는 발광(Luminescence) 옵션(거울: BRET2 Enh(PE 바코드 659), 방출 필터: 오메가 610LP(바코드 504), 2차 방출 필터: 움벨리페론(Umbelliferone) 460(바코드 207), 측정 높이: 6.5 mm, 측정 시간: 1초를 구비한 퍼

킨엘머 엔비전 판독기(PerkinElmer Envision Reader, 모델 2104-0020)를 사용하여 판독하였다. 미가공 BRET 비 값은 각각의 샘플에 대해 수용체 방출 값(610 nm)을 공여체 방출 값(460 nm)으로 나누어 계산하였다. 배경을 보정하기 위해, 추적자 부재하에서의 BRET 비(비-추적자 대조군 샘플의 평균)를 각 샘플의 BRET 비로부터 차감하였다. 미가공 BRET 단위는 각각의 미가공 BRET 값에 1,000을 곱하여 milliBRET 단위(mBU)로 변환하였다. 표준화된 나노(Nano)BRET™ 신호를 최대 신호 대조군 웰(DMSO 처리된 대조군 웰) 및 최소 신호 대조군 웰에 대해 계산하였다. 억제율(percentage inhibition)은 최소 신호 대조군 및 최대 신호 대조군 웰에 대하여 계산하였다. IC₅₀ 값은 로버스트(Robust) 방법을 사용하여 4개의 파라미터 곡선 맞춤에 의해 도출하였다.

나노BRET™ 추적자-PEG2-590:



모 비표지된 VHL 길항제(대조군 화합물):



FP 검정 및 HEK-293 BRET 검정으로부터의 VHL 결합 IC₅₀ 값 및 SPR 검정에서 측정된 K_d 값에 대한 결과를 표 2에 나타낸다. 동일한 검정에 대해 1회 초과 측정 실시한 경우, 보고된 값은 모든 값의 기하 평균이다.

표 2

합성 실시예의 최종 생성물	VHL 결합 FP (μM)	세포 내 VHL 결합(HEK293 nanoBRET, μM)	VHL 나노BRET(+ 디기토닌(Digitonin)) EC50 (μM)	비율 셀 투과성 이동
실시예 S1의 최종 생성물	0.11	0.22	0.19	2.09
실시예 S2의 최종 생성물	-	15.10	6.53	2.31
실시예 S3의 최종 생성물	0.15	0.15	0.14	0.97
실시예 S4의 최종 생성물	-	0.19	0.20	0.96
실시예 S5의 최종 생성물	-	0.13	0.17	0.77
실시예 S6의 최종 생성물	-	0.10	0.14	0.76
실시예 S7의 최종 생성물	-	0.11	0.16	0.68
실시예 S8의 최종 생성물	-	0.12	0.16	0.73

실시예 S9의 최종 생성물	-	0.45	0.32	1.39
실시예 S10의 최종 생성물	-	0.28	0.21	1.36
실시예 S11의 최종 생성물	-	0.15	0.23	0.63
실시예 S12의 최종 생성물	-	>100	24.48	-
실시예 S13의 최종 생성물	-	2.27	0.22	10.22
실시예 S14의 최종 생성물	0.08	20.70	-	264.37
실시예 S15의 최종 생성물	-	69.80	0.61	115.18
실시예 S16의 최종 생성물	-	3.31	0.40	8.30
실시예 S17의 최종 생성물	-	2.21	0.48	4.65
실시예 S18의 최종 생성물	-	0.01	0.01	0.85
실시예 S19의 최종 생성물	-	<0.005	<0.005	~ 1
실시예 S20의 최종 생성물	-	0.00	0.01	0.54
실시예 S21의 최종 생성물	-	0.00	0.01	0.67
실시예 S22의 최종 생성물	-	0.01	0.01	0.72
실시예 S23의 최종 생성물	-	0.02	0.04	0.42
실시예 S24의 최종 생성물	0.01	0.01	0.01	1.22
실시예 S25의 최종 생성물	-	0.00	0.00	0.67
실시예 S26의 최종 생성물	-	0.02	0.02	1.02
실시예 S27의 최종 생성물	0.02	0.02	0.02	0.88
실시예 S28의 최종 생성물	-	0.04	0.04	0.98
실시예 S29의 최종 생성물	-	0.01	0.01	1.04
실시예 S30의 화합물 30	-	0.02	0.02	1.15
실시예 S30의 화합물 31	-	0.31	0.02	19.75
실시예 S31의 최종 생성물	-	0.46	0.31	1.48
실시예 S32의 최종 생성물	-	5.40	3.64	1.48
실시예 S33의 이성질체 A	-	62.50	43.70	1.43
실시예 S33의 이성질체 B	-	1.62	0.99	1.64
실시예 S34의 최종 생성물	-	>100	>100	-
실시예 S35의 최종 생성물	-	>100	13.00	-
실시예 S36의 이성질체 A	-	0.30	0.39	0.77
실시예 S36의 이성질체 B	-	68.50	68.00	1.01
실시예 S37의 최종 생성물	-	1.66	1.16	1.43

실시예 S38의 최종 생성물	-	0.19	0.17	1.12
실시예 S39의 최종 생성물	-	0.11	0.11	0.93
실시예 S40의 최종 생성물	-	0.08	0.11	0.74
실시예 S41의 최종 생성물	-	0.01	0.01	0.72
실시예 S42의 최종 생성물	-	1.10	1.54	0.71
실시예 S43의 최종 생성물	-	0.03	0.03	1.03
실시예 S44의 최종 생성물	-	<0.005	<0.005	-
실시예 S45의 최종 생성물	-	0.20	0.23	0.86
실시예 S46의 최종 생성물	-	0.01	0.01	0.84

[0807]

기재된 설명은 최상의 모드를 비롯한 본 발명을 개시하고, 또한 임의의 장치 또는 시스템을 제조 및 사용하고, 임의의 포함된 방법을 수행하는 것을 비롯하여 어떠한 당업자라도 본 발명을 실행할 수 있도록, 예시를 사용한다. 본 발명의 특허 가능한 범위는 청구 범위에 의해 정의되며, 당업자에게 발생하는 다른 예시를 포함할 수 있다. 이러한 다른 예시는, 청구 범위의 문자 언어와 상이하지 않은 구조적 요소를 가지는 경우, 또는 청구 범위의 문자 언어와 비실질적 차이를 포함하는 균등한 구조적 요소를 포함하는 경우, 청구 범위의 범주 내에 있는 것으로 간주된다.