(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년12월29일
(11) 등록번호 10-2481876
(24) 등록일자 2022년12월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/4025* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/4025 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7039289
(22) 출원일자(국제) 2021년08월06일
심사청구일자 2021년11월30일
(85) 번역문제출일자 2021년11월30일
(65) 공개번호 10-2022-0031547
(43) 공개일자 2022년03월11일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/057281
(87) 국제공개번호 WO 2021/250648
국제공개일자 2021년12월16일
(30) 우선권주장
63/073,982 2020년09월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
Zhai Yangyang et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol.58, no.23, 2015, p.9414-9420
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 22 항

(73) 특허권자
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
(72) 발명자
오웬 다피드 리스
미국 매사추세츠주 02139 캠브릿지 메인 스트리트 610 화이자 인코포레이티드
페터슨 마틴 영진
미국 매사추세츠주 01460 리틀턴 길슨 로드 3
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

심사관 : 조호정

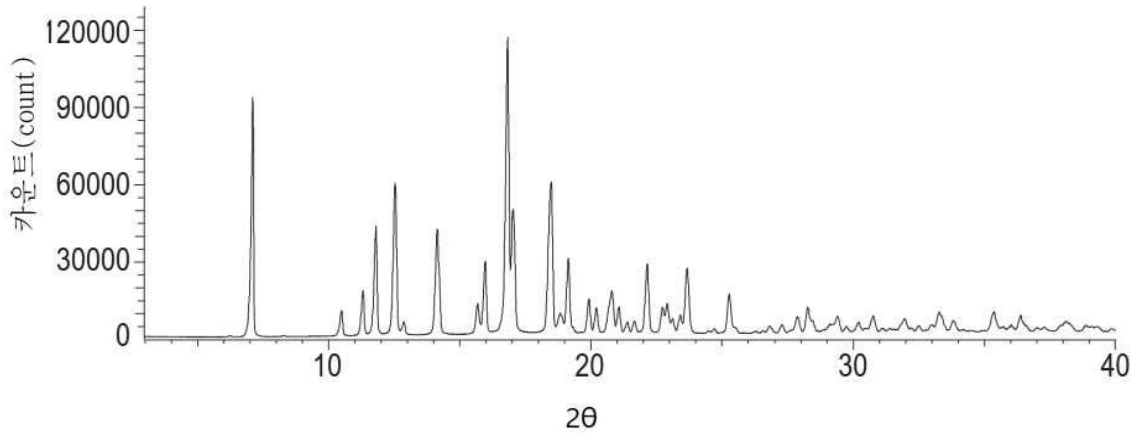
(54) 발명의 명칭 **니트릴-함유 항바이러스 화합물**

(57) 요 약

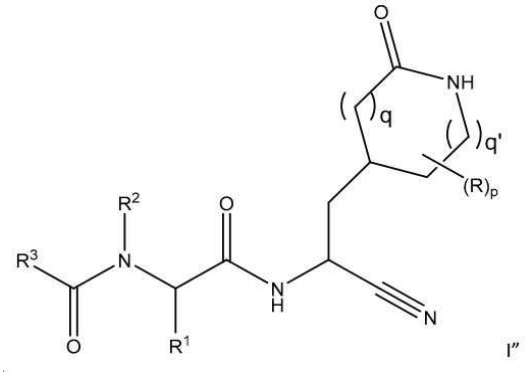
본 발명은 하기 화학식 I"의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 치료 효과량의 상기 화합물을 투여함

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



으로써 환자의 코로나 바이러스 감염, 예컨대 COVID-19를 치료하는 방법, 및 코로나 바이러스, 예컨대 SARS-CoV-2의 복제를 상기 화합물에 의해 억제 또는 방지하는 방법에 관한 것이다:



I″

상기 식에서,

R, R^1, R^2, R^3, p, q 및 q'은 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/427 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61P 31/14 (2018.01)

C07D 401/12 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

리즈 매튜 리차드

미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 445 빌딩 98 화이자 인코포레이티드

삼몬스 매튜 포레스트

미국 매사추세츠주 02139 캠브릿지 메인 스트리트 610 화이자 인코포레이티드

터틀 제이미슨 브라이스

미국 매사추세츠주 02139 캠브릿지 메인 스트리트 610 화이자 인코포레이티드

버호스트 패트릭 로버트

미국 매사추세츠주 02139 캠브릿지 메인 스트리트 610 화이자 인코포레이티드

웨이 리우칭

미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 445 빌딩 98 화이자 인코포레이티드

양 샤오징

미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 445 빌딩 98 화이자 인코포레이티드

양 칭이

미국 매사추세츠주 02139 캠브릿지 메인 스트리트 610 화이자 인코포레이티드

(56) 선행기술조사문헌

Wang Yaxin et al., Antiviral Research, vol.141, 2017, p.91-100

Halford Bethany, Chemical & Engineering News, 2021, 99(19), p.28-31

WO2005113580 A1

WO2018042343 A1

(30) 우선권주장

63/143,435 2021년01월29일 미국(US)

63/170,158 2021년04월02일 미국(US)

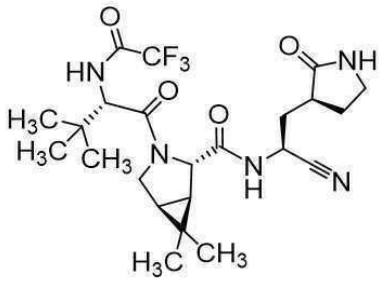
63/194,241 2021년05월28일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인 화합물, 또는 이의 용매화물 또는 수화물:



청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

회절 피크 7.6, 9.8, 11.4, 11.9, 12.7, 15.7, 15.8, 17.3, 17.8, 18.3, 18.9, 19.7, 19.9, 20.5, 21.0, 21.7, 22.2, 22.5, 23.1, 23.6, 24.7, 25.3, 27.0, 27.2, 27.9, 28.1, 29.5, 32.6, 35.7 및 37.0° 2Θ를 포함하고, 각각의 피크가 ± 0.2° 2Θ인, 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 1인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

-73.3 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{19}F NMR 피크 및 31.0 ± 0.1 ppm, 27.9 ± 0.1 ppm 및 178.9 ± 0.2 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{13}C NMR 피크에 의해 특징지어지는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

회절 피크 7.6, 9.8, 10.8, 11.2, 11.4, 11.7, 12.0, 12.3, 12.7, 13.7, 14.9, 15.1, 15.9, 17.5, 18.0, 18.2, 18.5, 18.8, 20.0, 20.4, 20.7, 21.1, 21.6, 21.8, 22.3, 23.1, 23.4, 24.2, 24.9, 25.2, 26.1, 27.0, 27.2, 28.1, 28.9, 29.4, 29.5, 29.8, 30.0, 30.6, 30.8, 31.3, 31.8, 32.5, 32.8, 33.2, 33.4, 35.5, 35.6, 36.0, 36.4, 37.1, 38.7, 39.4, 39.5 및 39.8° 2Θ를 포함하고, 각각의 피크가 ± 0.2° 2Θ인, 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 4인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

-73.6 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{19}F NMR 피크 및 26.9 ± 0.1 ppm, 21.6 ± 0.1 ppm 및 41.5 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{13}C NMR 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 피크에 의해 특징지어지는 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

비정질 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물인 화합물.

청구항 9

삭제

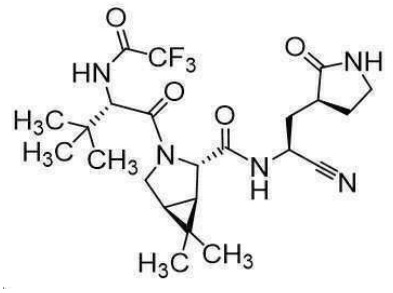
청구항 10

제8항에 있어서,

회절 피크 7.1, 10.5, 11.3, 11.8, 12.5, 12.9, 14.2, 15.7, 16.0, 16.8, 17.0, 18.5, 18.8, 19.1, 19.9, 20.2, 20.8, 21.1, 21.4, 21.7, 22.2, 23.1, 23.4, 23.7, 25.3, 27.3, 27.9, 28.3, 28.5, 29.1, 29.4, 30.2, 30.8, 32.0, 33.3, 33.8, 35.4, 36.4 및 36.1° 2Θ를 포함하고, 각각의 피크가 ± 0.2° 2Θ인, 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 고체 형태 2인 화합물.

청구항 11

하기 화학식의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인 화합물, 또는 이의 용매화물 또는 수화물을 약학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는, 코로나 바이러스 감염을 치료하기 위한 약학 조성물:

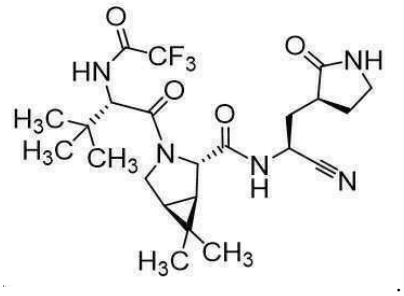


.

청구항 12

인간을 제외한 대상에서의 코로나 바이러스 감염의 치료 방법으로서,

치료 효과량의 하기 화학식의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인 화합물, 또는 이의 용매화물 또는 수화물을 치료를 필요로 하는 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법:



.

청구항 13

제12항에 있어서,

코로나 바이러스 감염이 COVID-19인, 치료 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

제11항에 있어서,

화합물이, -73.3 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{19}F NMR 피크 및 31.0 ± 0.1 ppm, 27.9 ± 0.1 ppm 및 178.9 ± 0.2 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{13}C NMR 피크에 의해 특징지어지는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 1인, 약학 조성물.

청구항 16

제11항에 있어서,

화합물이, -73.6 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{19}F NMR 피크 및 26.9 ± 0.1 ppm, 21.6 ± 0.1 ppm 및 41.5 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{13}C NMR 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 피크에 의해 특징지어지는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 4인, 약학 조성물.

청구항 17

제11항에 있어서,

화합물이 비정질 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인, 약학 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

제12항에 있어서,

화합물이, -73.3 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{19}F NMR 피크 및 31.0 ± 0.1 ppm, 27.9 ± 0.1 ppm 및 178.9 ± 0.2 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{13}C NMR 피크에 의해 특징지어지는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 1인, 치료 방법.

청구항 20

제12항에 있어서,

화합물이, -73.6 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{19}F NMR 피크 및 26.9 ± 0.1 ppm, 21.6 ± 0.1 ppm 및 41.5 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 고체-상태 ^{13}C NMR 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 피크에 의해 특징지어지는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 4인, 치료 방법.

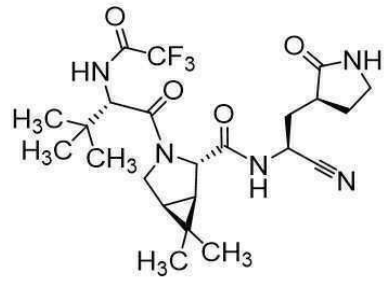
청구항 21

제12항에 있어서,

화합물이 비정질 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인, 치료 방법.

청구항 22

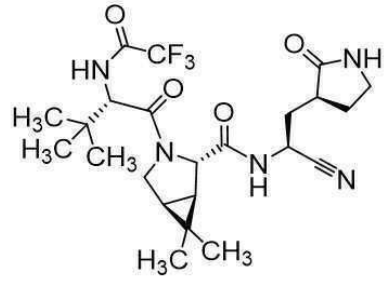
하기 화학식의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인 화합물:



청구항 23

제11항에 있어서,

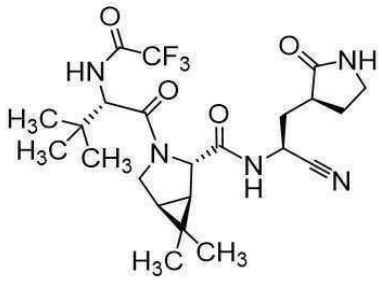
화합물이 하기 화학식의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인, 약학 조성물:



청구항 24

제12항에 있어서,

화합물이 하기 화학식의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인, 치료 방법:



청구항 25

제11항에 있어서,

화합물이, 회절 피크 7.6, 9.8, 11.4, 11.9, 12.7, 15.7, 15.8, 17.3, 17.8, 18.3, 18.9, 19.7, 19.9, 20.5, 21.0, 21.7, 22.2, 22.5, 23.1, 23.6, 24.7, 25.3, 27.0, 27.2, 27.9, 28.1, 29.5, 32.6, 35.7 및 37.0° 2Θ를 포함하고, 각각의 피크가 ± 0.2° 2Θ인, 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 1인, 약학 조성물.

청구항 26

제11항에 있어서,

화합물이, 회절 피크 7.6, 9.8, 10.8, 11.2, 11.4, 11.7, 12.0, 12.3, 12.7, 13.7, 14.9, 15.1, 15.9, 17.5, 18.0, 18.2, 18.5, 18.8, 20.0, 20.4, 20.7, 21.1, 21.6, 21.8, 22.3, 23.1, 23.4, 24.2, 24.9, 25.2, 26.1, 27.0, 27.2, 28.1, 28.9, 29.4, 29.5, 29.8, 30.0, 30.6, 30.8, 31.3, 31.8, 32.5, 32.8, 33.2, 33.4, 35.5, 35.6, 36.0, 36.4, 37.1, 38.7, 39.4, 39.5 및 39.8° 2Θ를 포함하고, 각각의 피크가 ± 0.2° 2Θ인, 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 4인, 약학 조성물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 SARS-Cov-2-관련 3C-유사(3CL) 프로테아제를 치료 효과량의 SARS-Cov-2-관련 3C-유사 프로테아제 억제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 바이러스 복제 활성을 억제하기 위한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 치료 효과량의 SARS-Cov-2-관련 3C-유사 프로테아제 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 환자에서 코로나 바이러스 질환 2019(COVID-19)를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 환자에서 COVID-19를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 치료 효과량의 SARS-Cov-2-관련 3C-유사 프로테아제 억제제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

배 경 기 술

[0002] 코로나 바이러스 질환 2019(COVID-19)의 전세계적 발생은 중국 후베이성 우한에서 2019년 말에 발생한 노출과 관련되었다. 2020년 중반까지, COVID-19의 발생은, 수백만명 이상의 사람이 감염된 것으로 확인되고 수십만건 이상의 사망을 초래함에 따라 글로벌 팬데믹(global pandemic)으로 발전하였다. COVID-19의 원인 인자는 새로운 코로나 바이러스로서 확인되었고, 이는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나 바이러스 2(SARS-CoV-2)로 명명되었다. SARS-CoV-2의 게놈 서열은 중국 우한에서 9명의 환자로부터 수득된 단리물로부터 서열분석되었고, 베타코로노바이러스(*Betacoronovirus*) 속의 사르베코바이러스(*Sarbecovirus*) 아속의 것인 것으로 밝혀졌다. 문헌[Lu, R. et al. The Lancet, 395, 10224, 565-574; online January 29, 2020]. SARS-CoV-2의 서열은, 중국 동부 주산에서 2018년에 수집한 2개의 박쥐-유래된 SARS-유사 코로나 바이러스인 bat-SL-CoVZC45 및 bat-SL-CoVZXC21과 88% 상동성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 또한, SARS-CoV-2는 2002 내지 2003년 SARS 발생의 원인 인자인 중증 급성 호흡기 증후군 코로나 바이러스(SARS-CoV)와 약 79% 상동성을 공유하고, 2012년 중동에서 발생한 호흡기 바이러스 발생의 원인 인자인 중동 호흡기 증후군 코로나 바이러스(MERS-CoV)와 약 50% 상동성을 공유하는 것으로 밝혀졌다. SARS-CoV-2의 103개의 서열분석된 게놈의 최근 분석을 기반으로, SARS-CoV-2를 2개의 주요 유형(L형 및 S형)으로 나눌 수 있음이 제안되었고, 여기서 S형이 원형(ancestral)이며, L형은 S형으로부터 진화된 것이다. 문헌[Lu, J.; Cui, J. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2; *National Science Review*, 7(6), June 2020, 1012-1023, http://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036]. S형 및 L형은 위치 8,782(orf1ab:T8517C, 동의어) 및 28,144(ORF8: C251T, S84L)에서 단지 2개의 밀접하게 연결된 SNP에 의해 명확하게 정의될 수 있다. 분석된 103개의 게놈에서, 약 70%가 L형의 것이었고, 약 30%가 S형의 것이었다. 이는 S형으로부터 L형으로의 진화가 인간에서 또는 인수감염 매개물을 통해 발생한 경우 불분명하나, L형이 S형보다 공격적이며, 발생을 억제하려는 시도에 있어서 인위적 간섭은 SARS-CoV-2 발생이 시작되자마자 곧 L형 및 S형의 상대적 존재비를 이동시킬 수 있는 것으로 보인다. 제안된 SARS-CoV-2의 S-아형 및 L-아형의 발견은, 개체가 잠재적으로 개별적 아형에 순차적으로 감염될 수 있거나 두 아형에 동시에 감염될 수 있는 가능성을 증가시킨다. 이러한 진화하는 위협에 비추어, COVID-19의 효과적인 치료 및 SARS-CoV-2 코로나 바이러스의 복제의 억제 방법이 당분야에 절실히 필요하다.

[0003] 최근의 증거는, COVID-19의 원인 인자인(미국 질병통제예방센터, CDC) 새로 발생한 코로나 바이러스 SARS-CoV-2가 인간 대 인간 전염의 능력을 획득하여 바이러스의 지역사회 전파를 초래하였음을 명확이 보여준다. 안지오텐신-전환 효소 2 수용체(ACE2)에 직접 접촉하는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질(spike protein) 수용체 결합 도메인(RBD)(이의 수용체 결합 모티프(RBM)를 포함함)의 서열은 SARS-CoV의 RBD 및 RBM과 유사하며, 이는 SARS-CoV-2가 ACE2를 이의 수용체로서 사용함을 강경히 시사한다. 문헌[Yushun Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; 2, Baric, R.S.; Li, F.; Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus; J. Virol. 2020; doi:10.1128/JVI.00127-20]. SARS-CoV-2 RBM의 몇몇 중요한 잔기(특히 Gln^{493})는 인간 ACE2와의 유리한 상호작용을 제공하고, 이는 인간 세포 감염에 대한 SARS-CoV-2의 능력에 일치한다. SARS-CoV-2의 RBM의 몇몇 다른 중요한 잔기(특히 Asn^{501})는, 이상적이지는 않으나, 인간 ACE2 결합과 양립하고, 이는 SARS-CoV-2가 인간 대 인간 전염에 대한 일부 능력에 있어서 ACE2 결합을 사용한다는 것을 시사한다.

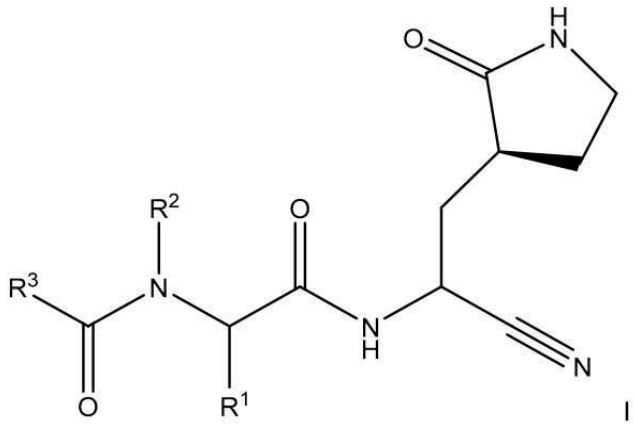
[0004] 코로나 바이러스 복제 및 전사는 소위 "레플리카제(replicase)" 유전자에 의해 암호화되고(문헌[Ziebuhr, J., Snijder, E.J., and Gorbalenya, A.E.; Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the *Nidovirales*. J. Gen. Virol. 2000, 81, 853-879]; 및 문헌[Fehr, A.R.; Perlman, S.; Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis, Methods Mol. Biol. 2015; 1282: 1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1]), 이는 2개의 겹치는 다단백질로 이루어지며, 이는 바이러스 프로테아제에 의해 광범위하게 처리된다. C-인접 영역(C-proximal region)은 코로나 바이러스 주요 또는 "3C-유사" 프로테아제에 의해 11개의 보존된 도메인간 연결부에서 처리된다(문헌[Ziebuhr, Snijder, Gorbalenya, 2000] 및 문헌[Fehr, Perlman et al., 2015]). 명칭 "3C-유사" 프로테아제는 코로나 바이러스 효소와 주지된 피코르나바이러스(picornavirus) 3C 프로테아제 사이의 특정 유사성으로부터 유래되었다. 이는 기질 선호도, 촉매 작용에서 활성 부위 친핵체로서 시스테인의 사용, 및 이의 추정상 전체 폴리펩티드 폴드의 유사성을 포함한다. SARS-CoV-2 3CL 프로테아제 서열(수탁번호 YP_009725301.1)은 SARS-CoV 3CL 프로테아제(수탁번호 YP_009725301.1)와 비교시 96.08% 상동성을 공유하는 것으로 밝혀졌다(문헌[Xu, J.; Zhao, S.; Teng, T.; Abdalla, A.E.; Zhu, W.; Xie, L.; Wang, Y.; Guo, X.; Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and

SARS-CoV; Viruses 2020, 12, 244; doi:10.3390/v12020244]). 극히 최근에, Hilgenfeld 및 동료들은 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 주요 프로테아제(3CL)의 고 해상도 X-선 구조를 공개하였다(문헌[Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Rox, K.; Hilgenfeld, R.; X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Enables Design of α-Ketoamide Inhibitors; bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952879]). 상기 구조는 SARS-CoV-2 및 SARS-CoV의 3CL 프로테아제를 비교할 때 차이점이 존재함을 나타낸다. SARS-CoV-2 3CL 프로테아제 이량체에는 존재하지 않으나 SARS-CoV에서는, 각각의 프로토머(protomer)의 잔기 Thr^{285}의 측쇄 하이드록시 기 사이의 2.60-Å 수소 결합을 포함하고 Ile^{286} 및 Thr^{285} $C_{\gamma 2}$의 측쇄 사이의 소수성 접촉에 의해 지지되는, 2개의 도메인 III 사이의 극성 상호작용이 존재한다. SARS-CoV 3CL의 동일한 잔기와 비교시, SARS-CoV-2 3CL에서, 트레오닌은 알라닌에 의해 대체되고, 이소류신은 류신에 의해 대체된다. SARS-CoV-2 3CL 프로테아제에서 관찰된 Thr285Ala 대체는 2개의 도메인 III이 서로 다소 가깝게 접근하는 것을 가능하게 한다(분자 A 및 B의 잔기 285의 Cα 원자 사이의 거리는 SARS-CoV 3CL 프로테아제에서는 6.77 Å이고 SARS-CoV-2 3CL 프로테아제에서는 5.21 Å이며, 2개의 도메인 III의 질량 중심 사이의 거리는 33.4 내지 32.1 Å이다). SARS-CoV-2 3CL의 활성 부위에서, Cys^{145} 및 His^{41}은 촉매성 다이애드(dyad)를 형성하고, 이는 His^{41}에 수소 결합된 배리드(buried) 물 분자와 함께 취해져 SARS-CoV-2 3CL 프로테아제의 촉매성 트라이애드(triad)를 구성하는 것으로 간주될 수 있다. 현재 전세계적 COVID-19 발생을 초래한, 계속 진행 중인 SARS-CoV-2 전파를 고려하여, SARS-CoV-2 바이러스 복제의 새로운 억제 방법 및 환자에서 COVID-19의 새로운 치료 방법을 갖추는 것이 바람직하다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 SARS-Cov-2 바이러스 복제를 억제하거나 방지하는 작용을 하여 COVID-19의 치료에 유용한 새로운 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 투여에 의한 COVID-19의 치료 방법 및 SARS-Cov-2 바이러스 복제의 억제 방법을 제공한다. 하기 치료 방법의 각각의 양태가 상응하는 용도 유형 양태로서 구성될 수도 있음이 이해되어야 한다. 예컨대, E1 내지 E30, E45 및 E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 한 양태에 제시된 임의의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 또는 수화물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 또는 수화물은 E36 내지 E41, E47 내지 E49, E52 내지 E58a, E69 내지 E74, E77 내지 R79, E85 내지 E93 및 E95 내지 E98 중 어느 한 양태에 기재된 약제로서의 사용, 다르게는 치료 방법에서의 사용을 위해 이용될 수 있다.

[0006] E1은 하기 화학식 I의 E45 또는 E59의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



I

[0007]

[0008] 상기 식에서,

[0009] R^1은 시아노 또는 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알킨일; 및 트라이플루오로메틸 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되거나 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C_3-C_6 사이클로알킬)-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0010] R^2는 수소이거나, R^2 및 R^1은 이들이 부착되는 질소 및 탄소 원자와 합쳐져 1 내지 4개의 R^{2a}로 임의적으로 치환된 피롤리딘 또는 피페리딘 고리이고;

[0011] R^{2a}는 각각의 경우 독립적으로 플루오로, 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^{2a} 기들이 인접한 탄소들에 부착되고 이들이 부착되는 상기 탄소들과 합쳐질 때, 1 내지 4개의 R^{2b}로 임의적으로 치환된 융합된 C_3-C_6 사이클로알킬이거나; 2개의 R^{2a} 기들이 동일한 탄소에 부착되고 이들이 부착되는 상기 탄소와 합쳐질 때, 1 내지 4개의 R^{2b}로 임의적으로 치환된 스피로 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0012] R^{2b}는 각각의 경우 독립적으로 플루오로, 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시로부터 선택되고;

[0013] R^3은 C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, (C_1-C_6 알콕시)-C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킨일, C_2-C_6 알킨일옥시, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐과 임의적으로 융합된 C_3-C_{12} 사이클로알킬, (C_3-C_{12} 사이클로알킬)-C_1-C_6 알킬, C_3-C_{12} 사이클로알콕시, (C_3-C_{12} 사이클로알콕시)-C_1-C_6 알킬, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐과 임의적으로 융합된 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로서, 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬)-C_1-C_6 알킬; C_4-C_6 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬과 임의적으로 융합된 C_6-C_{10} 아릴; (C_6-C_{10} 아릴)-C_1-C_6 알킬, 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하되, C_5-C_6 사이클로알킬과 임의적으로 융합된 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C_1-C_6 알킬; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (C_6-C_{10} 아릴)-(5- 내지 10-원 헤테로아릴)-; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴옥시)-C_1-C_6 알킬; 각각의 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)-(5- 또는 6-원 헤테로아릴)-; 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)-(5- 또는 6-원 헤테로아릴)-; 및 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)-(4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의 R^3 기는 1 내지 5개의 R^4로 임의적으로 치환되고;

[0014] R^4는 각각의 경우 독립적으로 옥소; 할로; 하이드록시; 시아노; 페닐; 벤질; 아미노; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬)아미노; 1 내지 10개의 플루오로로 임의적으로 치환된 다이(C_1-C_6 알킬)아미노; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시-C_1-C_3 알킬; 1 내지 3개의 플루오로 또는 C_1-C_3 알킬로 임의적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-C(O)NH-; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-$S(O)_2$NH-; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-C(O)-; 및 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-$S(O)_n$-으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0015] n은 각각의 경우 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된다.

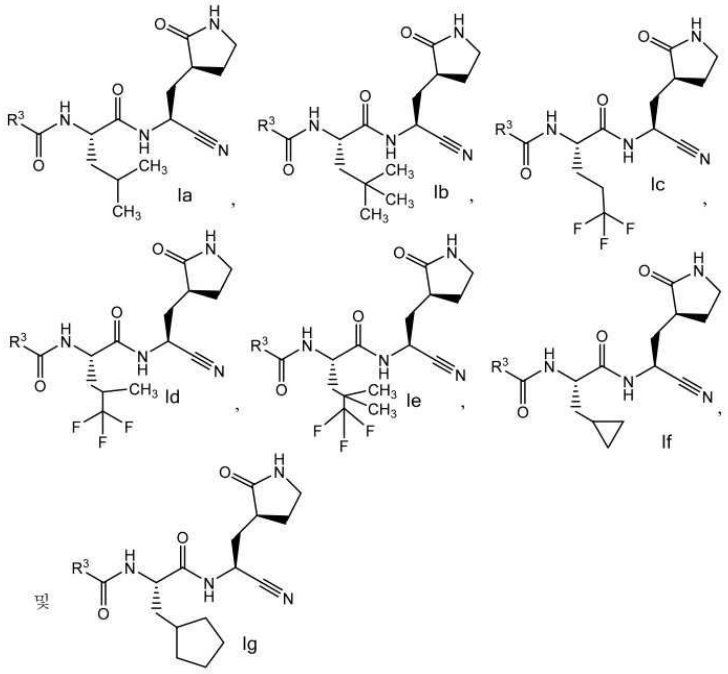
[0016] E2는 E1, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^1은 $(CH_3)_2CHCH_2$-, $(CH_3)_3CCH_2$-, 시아노메틸, 2-시아노에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 3,3-다이플루오로프로필, 3,3,3-트라이플루오로프로필, 3,3,3-트라이플루오로-2-메틸프로필, 사이클로프로필메틸, (2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸, [1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메틸, (2-메틸사이클로프로필)메틸, (3,3-다이플루오로사이클로부틸)메틸, 사이클로펜틸메틸 및 프로핀일로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^2는 수소이다.

[0017] E3은 E1, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^2 및 R^1은 이들이 부착되는 질소 및 탄소 원자와 합쳐져 1 내지 4개의 R^{2a}로 임의적으로 치환된 피롤리딘 또는 피페리딘 고리이다.

[0018] E4는 E1, E45, E59 및 E3 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^{2a}는 각각의 경우 독립적으로 플루오로, 메틸, 이소프로필, 트라이플루오로메틸 및 *tert*-부톡시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^{2a} 기들이 인접한 탄소들에 부착되고 이들이 부착되는 상기 탄소들과 합쳐질 때, 1 내지 4개의 R^{2b}로 임의적으로 치환된 융합된 사이클로펜탄 또는 사이클로프로판이거나; 2개의 R^{2a} 기들이 동일한 탄소에 부착되고 이들이 부착되는 상기 탄소와 합쳐질 때, 1 내지 4개의 R^{2b}로 임의적으로 치환된 스피로사이클로프로판 고리이다.

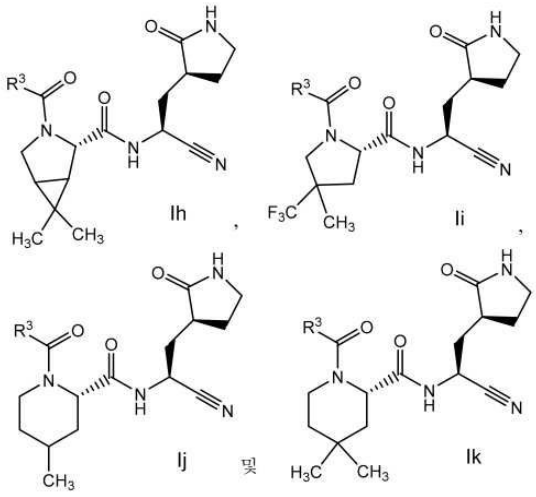
[0019] E5는 E1, E3, E4, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^{2b}는 각각의 경우 독립적으로 플루오로, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0020] E6은 하기 화학식 Ia 내지 Ig의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 E1, E2, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

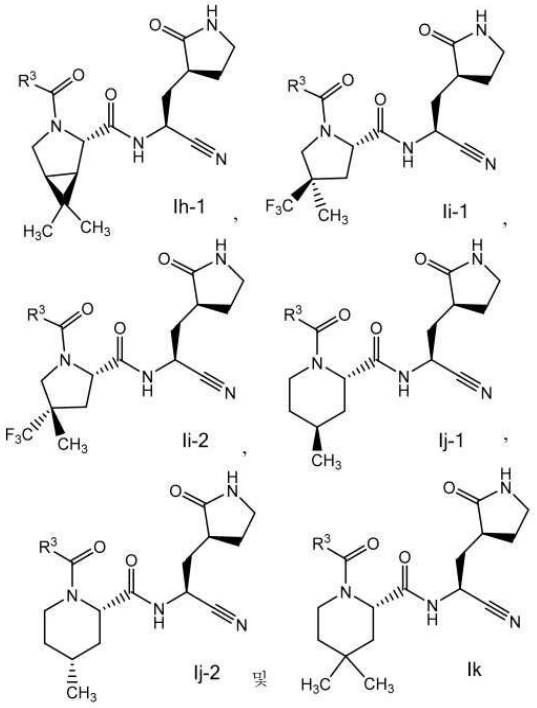


[0021] .

[0022] E7은 하기 화학식 Ih 내지 Ik의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 E1, E3, E4, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0023] 

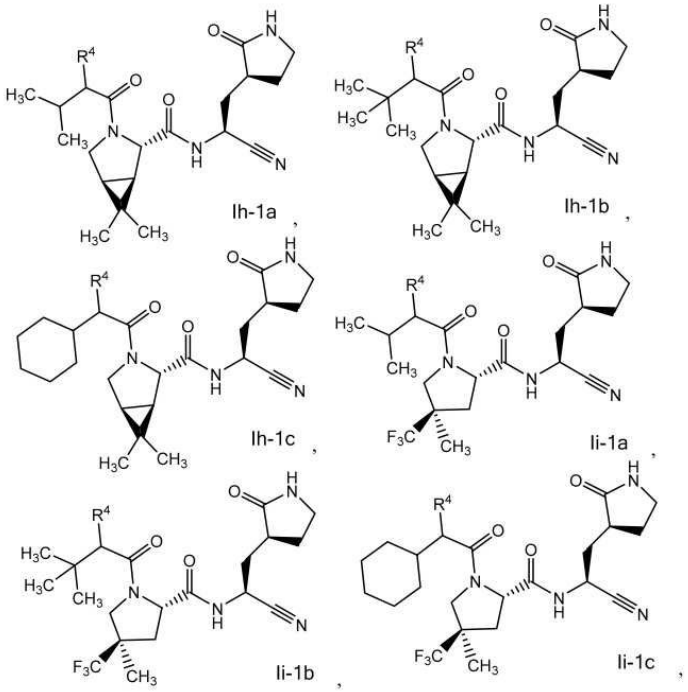
[0024] E8은 하기 화학식의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 E1, E3, E4, E7, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

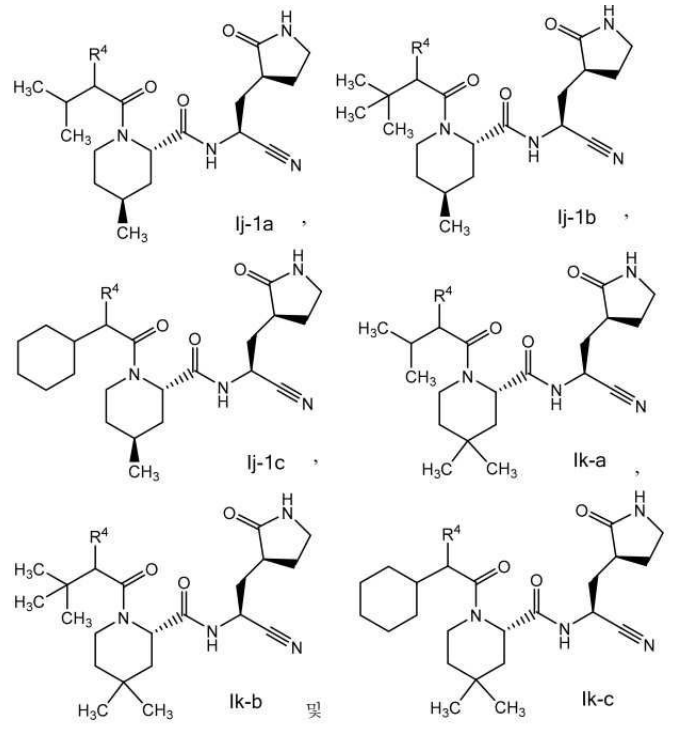
[0025] 

[0026] E9는 E1, E3, E4, E7, E8, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 각각이 1 내지 4개의 R^4로 치환된 C_1-C_6 알킬 및 (C_3-C_6 사이클로알킬)-C_1-C_3 알킬로부터 선택된다.

[0027] E10은 E1, E3, E4, E7 내지 E9, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 $(CH_3)_2CHCH(R^4)$-, $(CH_3)_3CCH(R^4)$- 및 (사이클로헥실)$CH(R^4)$-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] E11은 하기 화학식의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 E1, E3, E4, E7 내지 E10, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0029] 

[0030] 

및

[0031] E12은 E1, E3, E4, E7 내지 E11, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^4는 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬)아미노; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-C(O)NH-; 및 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-$S(O)_2$NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0032] E13은 E1, E3, E4, E7 내지 E12, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^4는 $CF_3C(O)NH$-, $CF_3S(O)_2NH$-, $CH_3C(O)NH$-, $CH_3CH_2C(O)NH$- 및 CF_3CH_2NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0033] E14는 E1, E3, E4, E7 내지 E13, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^4

는 $CF_3C(O)NH-$ 또는 $CF_3S(O)_2NH-$이다.

[0034] E15는 E1 내지 E8, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐과 임의적으로 융합된 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로서, 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이거나; 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬)-C_1-C_6 알킬이고; 이들 각각은 1 내지 5개의 R^4로 임의적으로 치환된다.

[0035] E16은 E1 내지 E8, E15, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3에서 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬 잔기는 각각이 1 내지 3개의 R^4로 임의적으로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 모르폴린일, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 피란일, 2-옥소-1,3-옥사졸리딘일, 옥사바이사이클로[2.2.1]헵틸, 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데실, 1,1-다이옥시도-1,2-티아졸리딘일 및 1,1-다이옥시도-1,2-티아진안일로부터 선택된다.

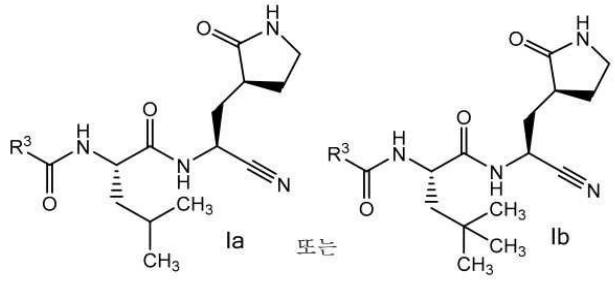
[0036] E17은 E1 내지 E8, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 각각이 1 내지 5개의 R^4로 임의적으로 치환된 페닐; 벤질; 펜에틸; 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C_1-C_6 알킬; 및 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴옥시)-C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0037] E18은 E1 내지 E8, E17, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3에서 5- 내지 10-원 헤테로아릴 잔기는 각각이 1 내지 4개의 R^4로 임의적으로 치환된 이미다졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 이소티아졸일, 옥사다이아졸일, 트라이아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 피리디노피롤일, 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 벤조트라이아졸일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸일, 4H-퓨로[3,2-b]피롤일, 4H-티에노[3,2-b]피롤일, [1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리미딘일, [1,2,3]트라이아졸로[1,5-a]피리딘일 및 나프티리딘일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0038] E19는 E1 내지 E8, E17, E18, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 1 내지 4개의 R^4로 임의적으로 치환된 인돌일이다.

[0039] E20은 E1 내지 E8, E17 내지 E19, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 1 내지 4개의 R^4로 임의적으로 치환된 인돌-2-일이고; R^4는 각각의 경우 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 하이드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 1-메틸프로필, 부틸, *tert*-부틸, 아세틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 사이클로헥실 및 다이에틸아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0040] E21은 하기 화학식의 E1, E2, E6, E9, E10, E12 내지 E20, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0041] .

[0042] E22는 E1, E2, E6, E9, E10, E12 내지 E21, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 1H-인돌-2-일, 7-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-일, 4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-일, 4-메톡시-1H-인돌-2-일, 4-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-일, 6-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-일, 4-메톡시-3,6,7-트리스(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-일, 3-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-일 및 3,5-다이플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] E23은 E1 내지 E8, E21, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 C_1-C_6 알콕시이다.

[0044] E24는 E1 내지 E8, E21, E23, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 메톡시, 에톡시 및 프로프-2-옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0045] E25는 E1 내지 E8, E21, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 각각이 1 내지 3개의 R^4로 임의적으로 치환된, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐과 임의적으로 융합된 C_3-C_{12} 사이클로알킬, (C_3-C_{12} 사이클로알킬)-C_1-C_6 알킬, C_3-C_{12} 사이클로알콕시 및 (C_3-C_{12} 사이클로알콕시)-C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0046] E26은 E1 내지 E8, E21, E25, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 각각이 1 내지 3개의 R^4로 임의적으로 치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-(사이클로헥실옥시)에틸, 사이클로헥속시메틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로부틸에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실메틸 및 사이클로헥실에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0047] E27은 E1 내지 E8, E17, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^3은 각각이 1 내지 3개의 R^4로 임의적으로 치환된 페닐, 벤질 및 펜에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0048] E28은 E1 내지 E8, E17, E27, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, R^4는 플루오로, 클로로, 다이메틸아미노, 트라이플루오로메틸, $CF_3C(O)NH$- 및 $CF_3S(O)_2NH$-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0049] E29는 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 E1, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0050] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-{(2R)-2-(다이메틸아미노)-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아세틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0051] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-{(2R)-2-(다이메틸아미노)-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]아세틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0052] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0053] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0054] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,6,7-트리스(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0055] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0056] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0057] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0058] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3,5-다이플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0059] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5,7-다이플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0060] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0061] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,5,7-트리스(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0062] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,7-비스(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0063] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0064] 7-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0065] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0066] 6-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0067] 4-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0068] 5-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0069] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0070] 4,6-다이클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0071] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0072] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0073] 7-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0074] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0075] 6-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0076] 4-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0077] 5,7-다이클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0078] 5-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0079] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0080] 4,6-다이클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0081] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0082] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸-5-(트라이플루오로메틸)이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-2-카복스아미드;

[0083] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0084] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[5-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0085] N^2-[(4-브로모-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-일)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-L-류신아미드;

[0086] N^2-[(4-클로로-1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-L-류신아미드;

[0087] 3-아세틸-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0088] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3R)-2,5-다이옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0089] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-하이드록시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0090] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-하이드록시-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0091] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(3,3-다이플루오로사이클로부틸)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드;

[0092] N^2-[(트랜스-4-시아노사이클로헥실)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0093] N^2-[(트랜스-4-시아노사이클로헥실)카보닐]-N-{(1R)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0094] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[2-(사이클로헥실옥시)프로파노일]-4-메틸-L-류신아미드;

[0095] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드;

[0096] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드;

[0097] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(2S)-2-(다이메틸아미노)-2-페닐아세틸]-4-메틸-L-류신아미드;

[0098] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-(피롤리딘-1-일아세틸)-L-류신아미드;

[0099] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(2R)-2-(다이메틸아미노)-2-페닐아세틸]-4-메틸-L-류신아미드;

[0100] N^2-[(4-클로로-1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0101] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0102] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0103] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,7-비스(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0104] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,5-비스(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0105] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,6-비스(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0106] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0107] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(사이클로헥실카보닐)-4-메틸-L-류신아미드;

[0108] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(사이클로헥실카보닐)-4-메틸-L-류신아미드;

[0109] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0110] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-[(프로판-2-일옥시)아세틸]-L-류신아미드;

[0111] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(사이클로헥실옥시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드;

[0112] *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-(4,4,4-트라이플루오로-3-메틸부타노일)-L-류신아미드;

[0113] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-2-카복스아미드;

[0114] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0115] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0116] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0117] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0118] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0119] N^2-[(4-브로모-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-일)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-

4-메틸-L-류신아미드;

[0120] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0121] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0122] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(2,6-다이클로로벤조일)-4-메틸-L-류신아미드;

[0123] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4,4-다이메틸-1-[3-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]피페리딘-2-카복스아미드;

[0124] 3-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4R)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드;

[0125] (2S,4S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-{3-메틸-N-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드;

[0126] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0127] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(2S)-2-(다이메틸아미노)-2-페닐아세틸]-4-메틸-L-류신아미드;

[0128] N^2-[(트랜스-4-시아노사이클로헥실)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0129] N^2-[(트랜스-4-시아노사이클로헥실)카보닐]-N-{(1R)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0130] N-{(1R)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[2-(사이클로헥실옥시)프로파노일]-4-메틸-L-류신아미드;

[0131] (2S,4R)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-[N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]피페리딘-2-카복스아미드;

[0132] 5-(부탄-2-일)-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0133] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(4,5-다이클로로-1H-이미다졸-2-일)카보닐]-4-메틸-L-류신아미드;

[0134] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(4,5-다이클로로-1H-피라졸-3-일)카보닐]-4-메틸-L-류신아미드;

[0135] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-2,3-다이메틸-4H-퓨로[3,2-b]피롤-5-카복스아미드;

[0136] 5-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아미드;

[0137] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드;

[0138] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-메톡시-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복스아미드;

[0139] 5-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-

2-일]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-카복스아미드;

[0140] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드;

[0141] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[3-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0142] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드;

[0143] 5-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드;

[0144] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드;

[0145] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4H-티에노[3,2-b]피롤-5-카복스아미드;

[0146] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[3-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-5-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0147] N^2-{[4-(3-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일]카보닐}-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0148] N^2-[(3-tert-부틸-1H-피라졸-5-일)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0149] 6-브로모-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드;

[0150] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드;

[0151] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-3-카복스아미드;

[0152] 4,6-다이클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-카복스아미드;

[0153] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-(1-메틸사이클로프로필)-4-(트라이플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아미드;

[0154] N^2-{[5-(2-클로로페닐)-4-플루오로-1H-피라졸-3-일]카보닐}-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드;

[0155] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-2-메틸-4H-티에노[3,2-b]피롤-5-카복스아미드;

[0156] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-{[3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카보닐}-4-메틸-L-류신아미드;

[0157] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-{[3-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카보닐}-4-메틸-L-류신아미드;

[0158] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-{[4-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일]카보닐}-4-메틸-L-류신아미드;

[0159] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[3-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0160] 7-브로모-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0161] 7-브로모-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0162] (2S,4R)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-[3-메틸-N-(메틸설폰일)-L-발일]피페리딘-2-카복스아미드;

[0163] (2S,4S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-[N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]피페리딘-2-카복스아미드;

[0164] (2S,4S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-[3-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]피페리딘-2-카복스아미드;

[0165] (2S,4R)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-[3-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]피페리딘-2-카복스아미드;

[0166] 5-[(2S)-부탄-2-일]-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0167] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3',3',3'-트라이플루오로-N-(트라이플루오로아세틸)-L-이소류실]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0168] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-{(2S)-2-사이클로헥실-2-[(트라이플루오로아세틸)아미노]아세틸}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0169] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-{(2S)-2-사이클로펜틸-2-[(트라이플루오로아세틸)아미노]아세틸}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0170] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[4-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-류실]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0171] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-{(2S)-2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-2-[(트라이플루오로아세틸)아미노]아세틸}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0172] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로펜틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0173] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로헥실-N-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0174] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[N-(트라이플루오로아세틸)-L-류실]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0175] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[6,6-다이플루오로-N-(트라이플루오로아세틸)-L-노르류실]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0176] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-{(2S)-4,4,4-트라이플루오로-2-[(트라이플루오로아세틸)아미노]부타노일}-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0177] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-플루오로-N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0178] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-{(2S)-2-사이클로프로필-2-[(트라이플루오로아세틸)아미노]아세틸}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0179] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-(3,3-다이플루오로사이클로부틸)-N-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0180] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[N-(트라이플루오로아세틸)-O-(트라이플루오로메틸)-L-세릴]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0181] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-{(2S)-2-페닐-2-[(트라이플루오로아세틸)아미노]아세틸}-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0182] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[N-(트라이플루오로아세틸)-L-페닐알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0183] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3,5-다이플루오로-N-(트라이플루오로아세틸)-L-페닐알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0184] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[N-(트라이플루오로아세틸)-3-(트라이플루오로메틸)-L-페닐알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0185] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0186] (2S,4R)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-{(2S)-3-메틸-2-[(트라이플루오로아세틸)아미노]부틸}피페리딘-2-카복스아미드;

[0187] (2S,4R)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-{(2S)-3-메틸-2-[(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노]부틸}피페리딘-2-카복스아미드;

[0188] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[N-(3,3,3-트라이플루오로프로파노일)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0189] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-(N-프로파노일-L-발일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0190] (2S,4R)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-[N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-L-발일]피페리딘-2-카복스아미드;

[0191] N^2-[(4-클로로-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-일)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-L-류신아미드;

[0192] 5-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-에틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0193] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-사이클로헥실-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0194] 5-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0195] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3,5-다이메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0196] 5-tert-부틸-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0197] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-(프로판-2-일)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0198] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-에틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0199] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-에틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0200] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-에틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0201] 4-부톡시-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0202] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0203] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-(다이에틸아미노)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0204] 4-브로모-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0205] 5-브로모-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0206] 6-브로모-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0207] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0208] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-프로폭시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0209] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0210] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0211] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-플루오로-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0212] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0213] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0214] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0215] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4,5-다이메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0216] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-[(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)카보닐]-L-류신아미드;

[0217] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(에톡시카보닐)-L-류신아미드;

[0218] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(에톡시카보닐)-4-메틸-L-류신아미드;

[0219] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0220] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-옥사졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0221] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[3-(트라이플루오로메틸)-1,2-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0222] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[3-(트라이플루오로메틸)-1,2-옥사졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0223] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0224] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-5,5,5-트라이플루오로-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-L-노르발린아미드;

[0225] (4S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-5,5,5-트라이플루오로-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0226] (4R)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-5,5,5-트라이플루오로-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0227] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-3-사이클로펜틸-1-옥소프로판-2-일]-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복스아미드;

[0228] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[5-(트라이플루오로메틸)-1,2-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0229] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[5-(트라이플루오로메틸)-1,2-옥사졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0230] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-옥사졸-5-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0231] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0232] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-5,5,5-트라이플루오로-4-메틸-N^2-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0233] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-{[(2S)-2-메틸테트라하이드로퓨란-2-일]카보닐}-L-류신아미드;

[0234] N-[(2S,4R)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0235] N-[(2S,4S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0236] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0237] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-3-사이클로펜틸-1-옥소프로판-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0238] 5,7-다이클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0239] 5-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-에틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0240] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-사이클로헥실-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0241] 5-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-

2-일]-3-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0242] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3,5-다이메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0243] 5-tert-부틸-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0244] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-(프로판-2-일)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0245] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-(프로판-2-일)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0246] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-에틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0247] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-에틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0248] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-에틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0249] 4-부톡시-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0250] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0251] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-(다이에틸아미노)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0252] 4-브로모-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0253] 5-브로모-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0254] 6-브로모-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0255] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0256] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-프로폭시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0257] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0258] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0259] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0260] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0261] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0262] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-플

루오로-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0263] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0264] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0265] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0266] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0267] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4,5-다이메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0268] 5-(부탄-2-일)-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0269] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-(프로판-2-일)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0270] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0271] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0272] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-메틸-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0273] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0274] 5-(부탄-2-일)-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0275] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(2R)-2-사이클로헥실-2-메톡시아세틸]-L-류신아미드;

[0276] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(2R)-2-(사이클로헥실옥시)프로파노일]-L-류신아미드;

[0277] *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-(4,4,4-트라이플루오로-3-메틸부타노일)-L-류신아미드;

[0278] N^2-[(트랜스-4-시아노사이클로헥실)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-L-류신아미드;

[0279] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)카보닐]-L-류신아미드;

[0280] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(사이클로헥실카보닐)-L-류신아미드;

[0281] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(사이클로헥실옥시)아세틸]-L-류신아미드;

[0282] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(3,3-다이플루오로사이클로부틸)아세틸]-L-류신아미드;

[0283] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(프로판-2-일옥시)아세틸]-L-류신아미드;

[0284] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-2-카복스아미드;

[0285] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(2R)-2-사이클로헥실-2-메톡시아세틸]-4-메틸-L-류신아미드;

[0286] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-일)카보닐]-4-메틸-L-류신아미드;

[0287] N^2-[2-클로로-4-(메틸설폰일)벤조일]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-L-류신아미드;

[0288] N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(2,6-다이클로로벤조일)-L-류신아미드;

[0289] (1R,2S,5S)-3-[N-(tert-부틸설폰일)-3-메틸-L-발일]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0290] (1R,2S,5S)-3-{[(3R)-1-벤질-5-옥소피롤리딘-3-일]카보닐}-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0291] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-{[(3R)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-3-일]카보닐}-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0292] (1R,2S,5S)-3-{[(3R)-1-tert-부틸-5-옥소피롤리딘-3-일]카보닐}-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0293] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[(3-메틸이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-2-일)카보닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0294] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0295] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-3-사이클로프로필-1-옥소프로판-2-일]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드; 및

[0296] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-3-사이클로프로필-1-옥소프로판-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드.

[0297] E30은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 E1, E45 및 E59 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0298] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0299] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0300] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0301] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0302] N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드;

[0303] (2S,4S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-[N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]피페리딘-2-카복스아미드;

[0304] (2S,4S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-[3-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-

L-발일]피페리딘-2-카복스아미드;

[0305] (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-{(2S)-2-사이클로헥실-2-[(트라이플루오로아세틸)아미노]아세틸}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드;

[0306] (2S,4S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-1-{3-메틸-N-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드;

[0307] 3-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4R)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드; 및

[0308] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4,4-다이메틸-1-[3-메틸-N-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]피페리딘-2-카복스아미드.

[0309] E31은 치료 효과량의 E1 내지 E30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

[0310] E32는 E31의 약학 조성물이되, 정맥내, 피하, 흡입 또는 경구 투여 형태이다.

[0311] E33은 E31 또는 E32의 약학 조성물이되, 경구 투여 형태이다.

[0312] E34는 추가 치료제를 추가로 포함하는 E31 내지 E33 중 어느 하나의 약학 조성물이다.

[0313] E35는 덱사메타손, 아지트로마이신 및 렘데시비르 중 하나 이상을 추가로 포함하는 E31 내지 E34 중 어느 하나의 약학 조성물이다.

[0314] E36은 환자의 코로나 바이러스 감염의 치료 방법으로서, 상기 방법은 치료 효과량의 E1 내지 E30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0315] E37은 E36의 방법이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0316] E38은 환자의 코로나 바이러스 감염의 치료 방법으로서, 상기 방법은 E31 내지 E35 중 어느 하나의 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0317] E39는 E38의 방법이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0318] E40은 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 3CL 프로테아제를 치료 효과량의 E1 내지 E30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 SARS-CoV-2 바이러스 복제를 억제 또는 방지하는 방법이다.

[0319] E41은 치료 효과량의 E1 내지 E30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 SARS-CoV-2 바이러스 복제의 억제 또는 방지를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 환자의 SARS-CoV-2 바이러스 복제를 억제 또는 방지하는 방법이다.

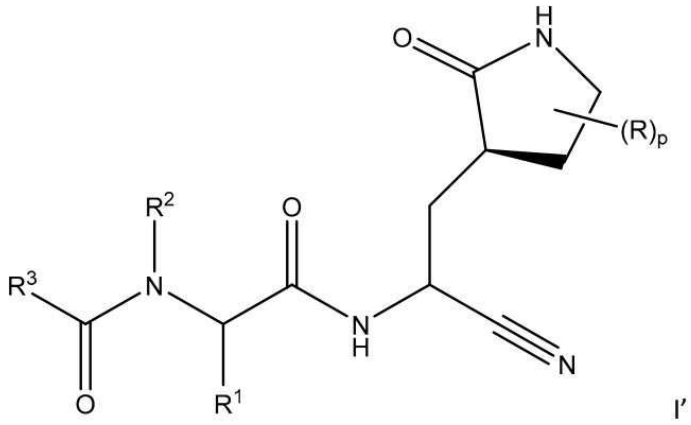
[0320] E42는 코로나 바이러스 감염의 치료를 위한 E1 내지 E30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도이다.

[0321] E43은 E42의 용도이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0322] E44는 코로나 바이러스 감염의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한 E1 내지 E30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도이다.

[0323] E44a는 E44의 용도이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0324] E45는 하기 화학식 I'의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



I'

[0325]

[0326] 상기 식에서,

[0327] R은 각각의 경우 독립적으로 하이드록시 또는 옥소이고;

[0328] p는 0, 1 또는 2이고;

[0329] R^1은 시아노 또는 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알킨일; 및 트라이플루오로메틸 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되거나 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C_3-C_6 사이클로알킬)-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0330] R^2는 수소이거나, R^2 및 R^1은 이들이 부착되는 질소 및 탄소 원자와 합쳐져 1 내지 4개의 R^{2a}로 임의적으로 치환된 피롤리딘 또는 피페리딘 고리이고;

[0331] R^{2a}는 각각의 경우 독립적으로 플루오로, 하이드록시, 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 및 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^{2a} 기들이 인접한 탄소들에 부착되고 이들이 부착되는 상기 탄소들과 합쳐질 때, 1 내지 4개의 R^{2b}로 임의적으로 치환된 융합된 C_3-C_6 사이클로알킬이거나; 2개의 R^{2a} 기들이 동일한 탄소에 부착되고 이들이 부착되는 상기 탄소와 합쳐질 때, 1 내지 4개의 R^{2b}로 임의적으로 치환된 스피로 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0332] R^{2b}는 각각의 경우 독립적으로 플루오로; 하이드록시: 1 내지 3개의 플루오로 또는 하이드록시로 임의적으로 독립적으로 치환된 C_1-C_3 알킬; 및 1 내지 3개의 플루오로 또는 하이드록시로 임의적으로 독립적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0333] R^3은 C_1-C_8 알킬; C_1-C_8 알콕시; (C_1-C_6 알콕시)-C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알킨일; C_2-C_6 알킨일옥시; 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐과 임의적으로 융합된 C_3-C_{12} 사이클로알킬; (C_3-C_{12} 사이클로알킬)-C_1-C_6 알킬; C_3-C_{12} 사이클로알콕시; (C_3-C_{12} 사이클로알콕시)-C_1-C_6 알킬; 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐과 임의적으로 융합된 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로서, 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬)-C_1-C_6 알킬; C_4-C_6 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬과 임의적으로 융합된 C_6-C_{10} 아릴; (C_6-C_{10} 아릴)-C_1-C_6 알킬; 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하되, C_5-C_6 사이클로알킬과 임의적으로 융합된 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C_1-C_6 알킬; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤

테로원자를 포함하는 (C_6-C_{10} 아릴)-(5- 내지 10-원 헤테로아릴)-; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴옥시)-C_1-C_6 알킬; 각각의 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)-(5- 또는 6-원 헤테로아릴)-; 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)-(5- 또는 6-원 헤테로아릴)-; 및 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)-(4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의 R^3 기는 1 내지 5개의 R^4로 임의적으로 치환되고;

[0334] R^4는 각각의 경우 독립적으로 옥소; 할로; 하이드록시; 시아노; 페닐; 벤질; 아미노; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬)아미노; 1 내지 10개의 플루오로로 임의적으로 치환된 다이(C_1-C_6 알킬)아미노; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시-C_1-C_3 알킬; 1 내지 3개의 플루오로 또는 C_1-C_3 알킬로 임의적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-C(O)NH-; 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-OC(O)NH-; 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-NHC(O)NH-; 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-$S(O)_2$NH-; 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-C(O)-; 및 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-$S(O)_n$-으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0335] R^5는 페닐, 페녹시, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알콕시, 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬-, 및 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴-로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의 R^5는 1 내지 3개의 할로, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시로 임의적으로 독립적으로 치환되고; n은 각각의 경우 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된다.

[0336] E46은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0337] (2*S*,4*R*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드; (2*R*,4*S*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드; 3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드; (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(메틸카바모일)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드; 메틸 {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트; 및 *N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드.

[0338] E47은 환자의 코로나 바이러스 감염의 치료 방법으로서, 상기 방법은 치료 효과량의 E45 및 E46 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0339] E48은 E47의 방법이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0340] E49는 환자의 코로나 바이러스 감염의 치료 방법으로서, 상기 방법은 치료 효과량의 E1 내지 E30, E45 및 E46 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하되, 추가 치료제가 투여되고, 상기 추가 치료제는 렘데시비르, 갈리데시비르(galidesivir), 파빌라비르(favilavir)/아비파비르(avifavir), 몰누피라비르(molnupiravir), AT-527, AT-301, BLD-2660, 파비피라비르(favipiravir), 카모스타트

(camostat), SLV213, 엠트릭타빈(emtrictabine)/테노피비르(tenofivir), 클레부딘(clevudine), 달세트라핍(dalcetrapib), 보세프레비르(boceprevir), ABX464, 덱사메타손(dexamethasone), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 회복기 혈장(convalescent plasma), 겔솔린(gelsolin)(Rhu-p65N), 레그단비맙(regdanvimab)(Regkirova), 라불리주맙(ravulizumab)(Ultomiris), VIR-7831/VIR-7832, BRII-196/BRII-198, COVI-AMG/COVI DROPS(STI-2020), 밤라니비맙(LY-CoV555), 마브릴리맙(mavrilimab), 레론리맙(leronlimab)(PRO140), AZD7442, 렌질루맙(lenzilumab), 인플릭시맙(infliximab), 아달리무맙(adalimumab), JS016, STI-1499(COVIGUARD), 라나델루맙(lanadelumab)(Takhzyro), 카나키누맙(canakinumab)(Ilaris), 김실루맙(gimsilumab), 오틸리맙(otilimab), 카시리비맙(casirivimab)/임데비맙(imdevimab)(REGN-Cov2), MK-7110(CD24Fc/SACCOVID), 헤파린, 아픽사반(apixaban), 토실리주맙(tocilizumab)(Actemra), 사릴루맙(sarilumab)(Kevzara), 아필리모드 다이메실레이트(apilimod dimesylate), DNL758, DC402234, PB1046, 다파글리포진(dapaglifozin), 아비베르티닙(abivertinib), ATR-002, 벰센티닙(bemcentinib), 아칼라브루티닙(acalabrutinib), 바리시티닙(baricitinib), 토파시티닙(tofacitinib), 로스마피모드(losmapimod,), 파모티딘(famotidine), 리토나비르(ritonavir), 니클로사미드(niclosamide) 및 디미나젠(diminazene)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0341] E50은 화합물 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0342] E50a는 화합물 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드이다.

[0343] E51은 치료 효과량의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

[0344] E51a는 치료 효과량의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

[0345] E52는 환자의 코로나 바이러스 감염의 치료 방법으로서, 상기 방법은 치료 효과량의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0346] E52a는 환자의 코로나 바이러스 감염의 치료 방법으로서, 상기 방법은 치료 효과량의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드를 이의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0347] E53은 E52의 방법이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0348] E53a는 E52a의 방법이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0349] E54는 E52 또는 E53의 방법이되, (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 경구 투여된다.

[0350] E54a는 E52a 또는 E53a의 방법이되, (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드가 경구 투여된다.

[0351] E55는 E54의 방법이되, 50 내지 1500 mg의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 각각의 투여일에 투여된다.

[0352] E55a는 E54a의 방법이되, 50 내지 1500 mg의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미

드가 각각의 투여일에 투여된다.

[0353] E56은 E55의 방법이되, 380 mg의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1일 3회 투여된다.

[0354] E56a는 E55a의 방법이되, 380 mg의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1일 3회 투여된다.

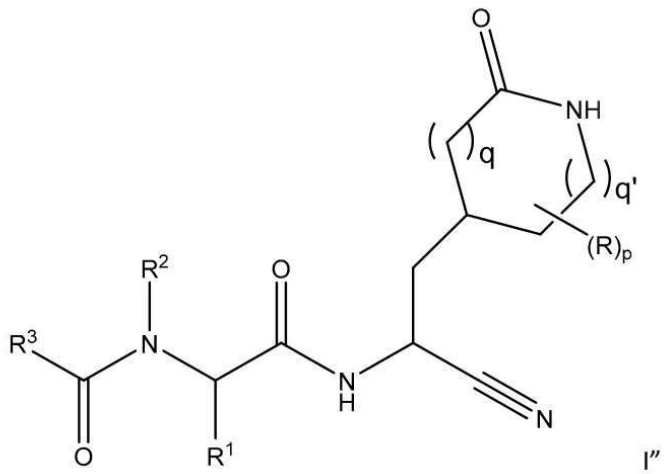
[0355] E57은 E55의 방법이되, 50 내지 1500 mg의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 각각의 투여일에 경구 현탁액, 캡슐 또는 정제로서 투여된다.

[0356] E57a는 E55a의 방법이되, 50 내지 1500 mg의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 각각의 투여일에 경구 현탁액, 캡슐 또는 정제로서 투여된다.

[0357] E58은 E57의 방법이되, 정제가 투여된다.

[0358] E58a는 E57a의 방법이되, 정제가 투여된다.

[0359] E59는 하기 화학식 I"의 화합물, 이의 용매화물 또는 수화물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 또는 수화물이다:



I"

[0360]

[0361] 상기 식에서,

[0362] R은 각각의 경우 독립적으로 하이드록시 또는 옥소이고;

[0363] q 및 q'은 각각 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되고;

[0364] p는 0, 1 또는 2이고;

[0365] R^1은 시아노 또는 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알킨일; 및 트라이플루오로메틸 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되거나 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C_3-C_6 사이클로알킬)-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0366] R^2는 수소이거나, R^2 및 R^1은 이들이 부착되는 질소 및 탄소 원자와 합쳐져 1 내지 4개의 R^{2a}로 임의적으로 치환된 피롤리딘 또는 피페리딘 고리이고;

[0367] R^{2a}는 각각의 경우 독립적으로 플루오로, 하이드록시, 1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 및

1 내지 3개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^{2a} 기들이 인접한 탄소들에 부착되고 이들이 부착되는 상기 탄소들과 합쳐질 때, 1 내지 4개의 R^{2b}로 임의적으로 치환된 융합된 C_3-C_6 사이클로알킬이거나; 2개의 R^{2a} 기들이 동일한 탄소에 부착되고 이들이 부착되는 상기 탄소와 합쳐질 때, 1 내지 4개의 R^{2b}로 임의적으로 치환된 스피로 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0368] R^{2b}는 각각의 경우 독립적으로 플루오로, 하이드록시, 1 내지 3개의 플루오로 또는 하이드록시로 임의적으로 독립적으로 치환된 C_1-C_3 알킬 및 1 내지 3개의 플루오로 또는 하이드록시로 임의적으로 독립적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0369] R^3은 C_1-C_8 알킬; C_1-C_8 알콕시; (C_1-C_6 알콕시)-C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알킨일; C_2-C_6 알킨일옥시; 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐과 임의적으로 융합된 C_3-C_{12} 사이클로알킬; (C_3-C_{12} 사이클로알킬)-C_1-C_6 알킬; C_3-C_{12} 사이클로알콕시; (C_3-C_{12} 사이클로알콕시)-C_1-C_6 알킬; 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐과 임의적으로 융합된 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로서, 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (4- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬)-C_1-C_6 알킬; C_4-C_6 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬과 임의적으로 융합된 C_6-C_{10} 아릴; (C_6-C_{10} 아릴)-C_1-C_6 알킬; 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하되, C_5-C_6 사이클로알킬과 임의적으로 융합된 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C_1-C_6 알킬; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (C_6-C_{10} 아릴)-(5- 내지 10-원 헤테로아릴)-; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴옥시)-C_1-C_6 알킬; 각각의 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)-(5- 또는 6-원 헤테로아릴)-; 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)-(5- 또는 6-원 헤테로아릴)-; 및 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)-(4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의 R^3 기는 1 내지 5개의 R^4로 임의적으로 치환되고;

[0370] R^4는 각각의 경우 독립적으로 옥소; 할로; 하이드록시; 시아노; 페닐; 벤질; 아미노; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬)아미노; 1 내지 10개의 플루오로로 임의적으로 치환된 다이(C_1-C_6 알킬)아미노; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)아미노-; 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)아미노-; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시-C_1-C_3 알킬; 1 내지 3개의 플루오로 또는 C_1-C_3 알킬로 임의적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬; 1 내지 5개의 플루오로로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-C(O)NH-; 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-OC(O)NH-; 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-NHC(O)NH-; 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-$S(O)_2$NH-; 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-C(O)-; 및 1 내지 5개의 플루오로 또는 1개의 R^5로 임의적

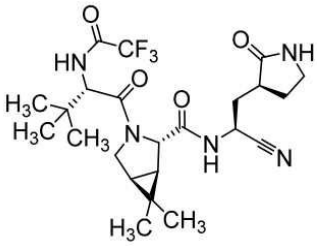
으로 치환된 C_1-C_6 알킬-$S(O)_n$-으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0371] R^5는 페닐; 페녹시; C_3-C_6 사이클로알킬; C_3-C_6 사이클로알콕시; 헤테로사이클로알킬 잔기가 독립적으로 N, O 및 $S(O)_n$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬-; 및 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴-로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의 R^5는 1 내지 3개의 할로, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시로 임의적으로 독립적으로 치환되고;

[0372] n은 각각의 경우 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택된다.

[0373] E60은 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인 E59의 화합물, 이의 용매화물 또는 수화물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0374] E61은 하기 화학식의 화합물 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 이의 용매화물 또는 수화물이다:

[0375] 
.

[0376] E62는 결정질 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인 E61의 화합물이다.

[0377] E63은 결정질 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 1인 E62의 화합물이다.

[0378] E64는 결정질 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 고체 형태 4인 E62의 화합물이다.

[0379] E65는 비정질 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드인 E61의 화합물이다.

[0380] E66은 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물인 E61의 화합물이다.

[0381] E67은 결정질 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물인 E66의 화합물이다.

[0382] E68은 결정질 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 고체 형태 2인 E67의 화합물이다.

[0383] E69는 환자의 코로나 바이러스 감염의 치료 방법으로서, 상기 방법은 치료 효과량의 E61 내지 E68 중 어느 하나의 화합물을 이의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0384] E70은 E69의 방법이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0385] E71은 E70의 방법이되, 리토나비르도 환자에게 투여된다.

[0386] E72는 E71의 방법이되, E61 내지 E68 중 어느 하나의 화합물 및 리토나비르가 환자에게 경구 투여된다.

[0387] E73은 E72의 방법이되, 약 10 내지 약 1500 mg/일의 E61 내지 E68 중 어느 하나의 화합물 및 약 10 mg 내지 약 1000 mg/일의 리토나비르가 투여되는 방법이다.

[0388] E74는 E73의 방법이되, 약 50 mg의 E61 내지 E68 중 어느 하나의 화합물 및약 100 mg의 리토나비르가 환자에게 1일 2회 각각 투여되는 방법이다.

[0389] E75는 치료 효과량의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 이의 용매화물 또는 수화물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

[0390] E75a는 치료 효과량의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 이의 용매화물 또는 수화물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

[0391] E76은 E62 내지 E68 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 E75a의 약학 조성물이다.

[0392] E77은 E69 또는 E70의 방법이되, 약 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg 또는 750 mg의 E61 내지 E68 중 어느 하나의 화합물이 환자에게 1일 2회 경구 투여된다.

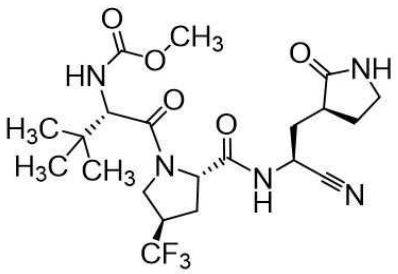
[0393] E78은 E77의 방법이되, 리토나비르가 환자에게 1일 2회 경구 동반-투여된다.

[0394] E79는 E78의 방법이되, 약 300 mg의 화합물 E61 내지 E68 중 어느 하나의 화합물 및 약 100 mg의 리토나비르가 환자에게 1일 2회 동반-투여된다.

[0395] E80은 E63의 화합물이되, -73.3 ± 0.1 ppm에서의 화학적 이동을 갖는 ^{19}F 피크 및 31.0 ± 0.1 ppm, 27.9 ± 0.1 ppm 및 178.9 ± 0.2 ppm에서의 화학적 이동을 갖는 ^{13}C 피크를 특징으로 한다.

[0396] E81은 E64의 화합물이되, -73.3 ± 0.1 ppm에서의 화학적 이동을 갖는 ^{19}F 피크 및 26.9 ± 0.1 ppm, 21.6 ± 0.1 ppm 및 41.5 ± 0.1 ppm에서의 화학적 이동을 갖는 ^{13}C 피크를 특징으로 한다.

[0397] E82는 하기 화학식의 화합물 *N*-(메톡시카보닐)-3-메틸-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드, 이의 용매화물 또는 수화물이다:

[0398] 

[0399] E83은 *N*-(메톡시카보닐)-3-메틸-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드인 E82의 화합물이다.

[0400] E84는 치료 효과량의 *N*-(메톡시카보닐)-3-메틸-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드, 이의 용매화물 또는 수화물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

[0401] E85는 환자의 코로나 바이러스 감염의 치료 방법으로서, 상기 방법은 치료 효과량의 E82 또는 E83의 화합물을 이의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0402] E86은 E85의 방법이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0403] E87은 E85 또는 E86의 방법이되, 10 내지 1500 mg/일의 E82 또는 E83의 화합물이 투여된다.

[0404] E88은 E85 내지 E87 중 어느 하나의 방법이되, 화합물이 경구로 투여된다.

[0405] E89는 E88의 방법이되, 200 mg의 화합물이 1일 2회 투여된다.

[0406] E90는 SARS-CoV-2-관련 바이러스 감염에 의해 야기되는 징후를 치료하기 위해 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 화합물을 사용하여 SARS-CoV-2 억제를 표적화하는 방법이다.

[0407] E91은 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 SARS-CoV-2 프로테아제 억제제 화합물을 투여함으로써, SARS-CoV-2 감염에 의해 야기되는 징후를 치료하는데 사용될 수 있는 구성원의 기능 수행에 간섭하는 세포 또는 바이러스 경로를 확인하는 방법이다.

[0408] E92는 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 SARS-CoV-2 프로테아제 억제제 화합물을 다른 SARS-CoV-2 억제제들의 작용 메커니즘을 이해하는 도구로서 사용하는 방법이다.

[0409] E93은 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 SARS-CoV-2 3C-유사 프로테아제 억제제 화합물을 SARS-CoV-2 감염, 예컨대 COVID-19에 의해 야기되는 징후를 치료하기 위한 억제제를 동정하기 위한 목적으로 유전자의 상향조절 또는 하향조절을 모니터링하는 유전자-프로파일링(gene-profiling) 실험에 사용하는 방법이다.

[0410] E94는 포유동물에서의 COVID-19의 치료를 위한 약학 조성물로서, COVID-19를 치료하는데 효과적인 양의 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 SARS-CoV-2 3C-유사 프로테아제 억제제 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약학 조성물이다.

[0411] E95는 환자에서의 MERS를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료 효과량의 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0412] E96은 환자에서의 MERS를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 E31 내지 E35, E51, E51a, E75, E75a, E84 및 E94 중 어느 하나의 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0413] E97은 MERS 바이러스 복제를 억제 또는 방지하는 방법으로서, 상기 방법은 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 3CL 프로테아제와 치료 효과량의 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 화합물을 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0414] E98은 환자에서의 MERS 바이러스 복제를 억제 또는 방지하는 방법으로서, 상기 방법은 MERS 바이러스 복제의 억제 또는 방지를 필요로 하는 상기 환자에게 치료 효과량의 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 방법.

[0415] E99는 코로나 바이러스 감염의 치료를 위한 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 화합물의 용도이다.

[0416] E100은 E99의 용도이되, 코로나 바이러스 감염은 COVID-19이다.

[0417] E101은 약제의 제조에서의 E1 내지 E30, E45, E46, E50, E50a, E59 내지 E68 및 E80 내지 E83 중 어느 하나의 화합물의 용도이다.

[0418] E102는 약제로서 사용하기 위한 양태 E1 내지 E30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0419] E103은 양태 E36 내지 E41 중 어느 하나에 기재된 치료 방법에 사용하기 위한 양태 E1 내지 E30 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

도면의 간단한 설명

[0420] 도 1: 실시예 13의 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물; 고체 형태 2의 생성으로부터의 **13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**, 고체 형태 2의 분말 X-선 회절 패턴.

도 2: 실시예 13의 제2 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물; 고체 형태 2의 생성으로부터의 **13, 메틸**

***tert*-부틸 에터 용매화물**, 고체 형태 2의 분말 X-선 회절 패턴.

도 3: 실시예 13의 재결정화; 고체 형태 1의 생성으로부터의 실시예 13, 고체 형태 1의 분말 X-선 회절 패턴.

도 4: 실시예 13, 고체 형태 1의 단결정 X-선 구조 측정. 50% 확률에서의 변위 매개변수에 의해 도시한 ORTEP 다이어그램.

도 5: 실시예 13의 재결정화; 고체 형태 1의 생성으로부터의 실시예 13, 고체 형태 1에 대해 수득된 분말 패턴(도 3)의 오버레이(Overlay) 및 형태 1의 분석된(resolved) X-선 단결정 데이터(실시예 13, 고체 형태 1의 단결정 X-선 구조 측정 참고)로부터 머큐리 소프트웨어(Mercury software)를 통해 생성된 계산된 분말 패턴.

도 6: 실시예 13의 대안적 재결정화; 고체 형태 4의 생성으로부터의 실시예 13, 고체 형태 4의 분말 X-선 회절 패턴.

도 7: 실시예 13, 고체 형태 4의 단결정 X-선 구조 측정. 50% 확률에서의 변위 매개변수에 의해 도시한 ORTEP 다이어그램.

도 8: 실시예 13의 대안적 재결정화; 고체 형태 4의 생성으로부터의 실시예 13, 고체 형태 4에 대해 수득된 분말 패턴(도 6)의 오버레이 및 형태 4의 분석된 X-선 단결정 데이터(실시예 13, 고체 형태 4의 단결정 X-선 구조 측정 참고)로부터 머큐리 소프트웨어를 통해 생성된 계산된 분말 패턴.

도 9: 실시예 96으로부터의 실시예 13, 고체 형태 5의 분말 X-선 회절 패턴.

도 10: 중간체 **C16, HCl 염**의 분말 X-선 회절 패턴.

도 11: 중간체 **C91**의 분말 X-선 회절 패턴.

도 12: 중간체 **C91**의 단결정 X-선 구조 측정. 50% 확률에서의 변위 매개변수에 의해 도시한 ORTEP 다이어그램.

도 13: 중간체 **C92**의 분말 X-선 회절 패턴.

도 14: 중간체 **C42**의 분말 X-선 회절 패턴.

도 15: 중간체 **C42**의 단결정 X-선 구조 측정. 50% 확률에서의 변위 매개변수에 의해 도시한 ORTEP 다이어그램.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0421] 본원에 기재되고 청구된 본 발명의 목적을 위해, 하기 용어가 하기와 같이 정의된다:

[0422] 본원에 사용된 "포함함" 및 "포함시킴"은 이의 개방형의 비제한적인 의미로 사용된다. 본원에 사용된 용어 "치료함"은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 용어가 적용된 장애 또는 질환, 또는 상기 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 반전시키거나 완화시키거나 이의 진행을 억제하거나 이를 예방하는 것을 의미한다. COVID-19를 치료하는 방법에서, COVID-19가 환자에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 감염에 의해 야기되는 질환임이 이해되어야 한다. SARS-CoV-2 바이러스는 초기 발견된 바이러스의 균주 및 출현한 돌연변이 균주, 예컨대 비제한적으로 B.1.1.7(영국 변이체), B.1.351(남아프리카 변이체), P.1(브라질 변이체) 및 B.1.427/B.1.429(캘리포니아 변이체)를 포괄함이 이해되어야 한다. 본원에 사용된 용어 "치료"는, 달리 지시되지 않는 한, 바로 위에 "치료함"이 정의된 바와 같이 치료함의 작용을 지칭한다.

[0423] 용어 "환자"는 온혈 동물, 예컨대 기니 피그, 마우스(mouse), 래트(rat), 게빌루스 쥐, 고양이, 토끼, 개, 소, 염소, 양, 말, 원숭이, 침팬지 또는 인간을 지칭한다. COVID-19의 치료에 있어서, 본 발명의 방법은 인간 환자의 치료에 특히 유용하다.

[0424] 용어 "약학적으로 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분들 및/또는 이에 의해 치료되는 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 양립가능해야 함을 의미한다.

[0425] 용어 "치료 효과량"은 본원에 기재된 (i) 특정 질환, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 호전 또는 제거하거나, (iii) 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방 또는 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

[0426] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 하이드로카빌 치환기(즉 수소의 제거에 의해 탄화수소로부터 수득된 치환기)를 지칭하고; 한 양태에서 1 내지 8개, 또는 1 내지 6개, 또 다르게는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 이러한 치환기의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 및 이소프로필을 포함함), 부틸

(n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함함), 펜틸, 이소아밀, 헥실, 헵틸 및 옥틸 등을 포함한다. 또다른 양태는 1 내지 3개의 탄소를 함유하고 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필로 이루어진 것이다.

[0427] 본원에 사용된 용어 "알킨일"은 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 하이드로카빌 치환기(즉 수소의 제거에 의해 삼중 결합-함유 탄화수소로부터 수득된 치환기)를 지칭하고; 한 양태에서 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 이러한 치환기의 비제한적 예는 프로프-2-인-1-일, 부트-3-인-1-일, 펜트-4-인-1-일 및 헥스-5-인-1-일일 포함한다.

[0428] 용어 "알콕시"는 산소 라디칼에 부착된 직쇄 또는 분지쇄 포화 하이드로카빌 치환기(즉 OH로부터 수소의 제거에 의해 탄화수소 알코올로부터 수득된 치환기)를 지칭하고; 한 양태에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 이러한 치환기의 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시(n-프로폭시 및 이소프로폭시를 포함함), 부톡시(n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시를 포함함), 펜톡시, 헥속시 등을 포함한다. 또다른 양태는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖고 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소프로폭시로 이루어진 것이다. 알킬 기에 부착된 알콕시 기는 알콕시알킬로서 지칭된다. 알콕시알킬 기의 예는 메톡시메틸이다.

[0429] 용어 "알킨일옥시"는 산소 라디칼에 부착된 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 하이드로카빌 치환기(즉 OH로부터 수소의 제거에 의해 삼중 결합-함유 탄화수소 알코올로부터 수득된 치환기)를 지칭하고; 한 양태에서 3 내지 6개의 탄소를 함유한다. 이러한 치환기의 비제한적인 예는 프로핀일옥시, 부틴일옥시 및 펜틴일옥시 등을 포함한다.

[0430] 일부 경우에, 하이드로카빌 치환기(즉 알킬, 사이클로알킬 등)의 탄소 원자의 수는 접두사 "C_x-C_y-" 또는 "C_{x-y}"에 의해 표시되고, 여기서 x는 치환기의 탄소 원자의 최소 수이고 y는 치환기의 탄소 원자의 최대 수이다. 따라서, 예를 들어, "C_1-C_8 알킬" 또는 "C_{1-8} 알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기를 지칭하고, "C_1-C_6 알킬" 또는 "C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기를 지칭하고, "C_1-C_3 알킬" 또는 "C_{1-3} 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기를 지칭한다. 추가로 예시하면, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬은 3 내지 6개의 탄소 고리 원자를 함유하는 포화 사이클로알킬 기를 지칭한다.

[0431] 용어 "사이클로알킬"은 포화 탄소환형 분자로부터 수소의 제거에 의해 수득된 탄소환형 치환기, 예를 들어 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 것을 지칭한다. 용어 "사이클로알킬"은 일환형 포화 탄소환을 포함한다. 용어 "C_3-C_7 사이클로알킬"은 3 내지 7원 고리 시스템의 라디칼을 의미하고, 이는 기 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다. 용어 "C_{3-6} 사이클로알킬"은 3 내지 6원 고리 시스템의 라디칼을 의미하고, 이는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 사이클로알킬 기는 이환형 또는 스피로환형 탄소환일 수도 있다. 예컨대, 용어 "C_3-C_{12} 사이클로알킬"은 일환형 탄소환, 이환형 및 스피로환형 사이클로알킬 잔기, 예컨대 바이사이클로펜틸, 바이사이클로헥실, 바이사이클로헵틸, 바이사이클로옥틸, 바이사이클로노닐, 스피로펜틸, 스피로헥실, 스피로헵틸, 스피로옥틸 및 스피로노닐을 의미한다.

[0432] 용어 "C_3-C_6 사이클로알콕시"는 산소 라디칼에 부착된 3- 내지 6-원 사이클로알킬 기를 지칭한다. 이의 예는 사이클로프로폭시, 사이클로부톡시, 사이클로펜톡시 및 사이클로헥속시를 포함한다.

[0433] 용어 "아릴"은 탄소환형 방향족 시스템을 지칭한다. 용어 "C_6-C_{10} 아릴"은 3 내지 10개의 원자를 갖는 탄소환형 방향족 시스템을 지칭하고 페닐 및 나프틸을 포함한다.

[0434] 일부 경우에, 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 환형 치환기(즉 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬)에서 원자의 수는 접두사 "x 내지 y원"에 의해 표시되며, 여기서 x는 치환기의 환형 잔기를 형성하는 원자의 최소 수이고 y는 치환기의 환형 잔기를 형성하는 원자의 최대 수이다. 따라서, 예를 들어, "4 내지 6원 헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬의 환형 잔기에, 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하여 4 내지 6개의 원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬을 지칭한다. 마찬가지고, 용어 "5 또는 6원 헤테로아릴"은 5 또는 6개의 원자를 함유하는 헤테로아릴을 지칭하고, "5 내지 10원 헤테로아릴"은 5 내지 10개의 원자를 함유하는 헤테로아릴을 지칭하되, 각각은 헤테로아릴의 환형 잔기에 하나 이상의 헤테로 원자를 포함한다. 또한, 용어 "5원 헤테로아릴" 및 "6원 헤테로아릴"은 5원 헤테로방향족 고리 시스템 및 6원 헤테로방향족 고리 시스템 각각을 지칭한다. 이들 고리 시스템에 존재하는 헤테로 원자는 N, O 및 S로부터 선택된다.

[0435] 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH를 지칭한다. 또다른 용어와 조합으로 사용될 때, 접두사 "하이드록

시"는 접두사가 부착된 치환기가 하나 이상의 하이드록시 치환기로 치환된 것을 나타낸다. 하나 이상의 하이드록시 치환기가 부착된 탄소를 함유하는 화합물은 예를 들어 알코올, 엔올 및 페놀을 포함한다. 용어 시아노 및 니트릴은 -CN 기를 지칭한다. 용어 "옥소"는 이중결합에 의해 탄소에 부착된 산소를 의미한다(즉 R^4가 옥소인 경우, R^4는 이것이 부착된 탄소와 함께 C=O 잔기임).

[0436] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 불소(-F로 표현될 수 있음), 염소(-Cl로 표현될 수 있음), 브롬(-Br로 표현될 수 있음) 또는 요오드(-I로 표현될 수 있음)를 지칭한다.

[0437] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 총 명시된 수의 원자, 예컨대 4 내지 6개의 고리 원자, 또는 4 내지 12개의 원자를 함유하는 포화 또는 부분적 포화 고리 구조로부터 수소의 제거에 의해 수득된 치환기를 지칭하며, 여기서 고리 원자 중 하나 이상은 헤테로 원자(즉 산소, 질소 또는 황)이고, 나머지 고리 원자는 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 황은 산화될 수 있거나(즉 S(O) 또는 $S(O)_2$) 산화되지 않을 수 있다. 헤테로사이클로알킬 치환기를 갖는 기에서, 상기 기에 결합된 헤테로사이클로알킬 치환기의 고리 원자는 질소 헤테로 원자일 수 있거나, 이는 고리 탄소 원자일 수 있다. 유사하게, 헤테로사이클로알킬 치환기가 차례로 기 또는 치환기로 치환되는 경우, 상기 기 또는 치환기는 질소 헤테로 원자에 결합될 수 있거나, 이는 고리 탄소 원자에 결합될 수 있다. 헤테로환형 기가 일환형, 이환형, 다환형 또는 스피로환형일 수 있음이 이해되어야 한다.

[0438] 용어 "헤테로아릴"은, 고리 원자 중 하나 이상이 헤테로 원자(즉 산소, 질소 또는 황)이고, 나머지 고리 원자가 독립적으로 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된, 명시된 수의 고리 원자를 함유하는 방향족 고리 구조를 지칭한다. 헤테로아릴 치환기의 예는 6원 헤테로아릴 치환기, 예컨대 피리딜, 피라질, 피리미딘일 및 피리다진일; 5원 헤테로아릴 치환기, 예컨대 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 푸란일, 티오페닐, 피라졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- 또는 1,3,4-옥사다이아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 또한, 헤테로아릴 기는 이환형 헤테로방향족 기, 예컨대 인돌릴, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조이속사졸릴, 옥사졸로피리딘일, 이미다조피리딘일, 이미다조피리미딘일 등일 수 있다. 헤테로아릴 치환기를 갖는 기에서, 상기 기에 결합된 헤테로아릴 치환기의 고리 원자는 헤테로 원자 중 하나일 수 있거나, 이는 고리 탄소 원자일 수 있다. 유사하게, 헤테로아릴 치환기가 차례로 기 또는 치환기로 치환되는 경우, 상기 기 또는 치환기는 헤테로 원자 중 하나에 결합될 수 있거나, 이는 고리 탄소 원자에 결합될 수 있다. 또한, 용어 "헤테로아릴"은 피리딜 N-옥사이드 및 피리딘 N-옥사이드 고리를 함유하는 기를 포함한다. 또한, 헤테로아릴 기는 옥소 기, 예컨대 피리돈 기에 존재하는 것을 함유할 수 있다. 또한, 예는 푸릴, 티엔일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피리딘-2(1H)-온일, 피리다진-2(1H)-온일, 피리미딘-2(1H)-온일, 피라진-2(1H)-온일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 및 피라졸로[1,5-a]피리딘일을 포함한다. 헤테로아릴은 본원에 정의된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다.

[0439] 단일 고리 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬의 예는 푸란일, 다이하이드로푸란일, 테트라하이드로푸란일, 티오페닐, 다이하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오페닐, 피롤릴, 이소피롤릴, 피롤린일, 피롤리딘일, 이미다졸릴, 이소이미다졸릴, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 피라졸릴, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 다이티올릴, 옥사티올릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸린일, 이소티아졸린일, 티아졸리딘일, 이소티아졸리딘일, 티아옥사다이아졸릴, 옥사티아졸릴, 옥사다이아졸릴(옥사다이아졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,2,5-옥사다이아졸릴 또는 1,3,4-옥사다이아졸릴을 포함함), 피란일(1,2-피란일 또는 1,4-피란일을 포함함), 다이하이드로피란일, 피리딘일, 피페리딘일, 다이아진일(피리다진일, 피리미딘일, 피페라진일을 포함함), 트라이아진일(s-트라이아진일, as-트라이아진일 및 v-트라이아진일을 포함함), 옥사진일(2H-1,2-옥사진일, 6H-1,3-옥사진일 또는 2H-1,4-옥사진일을 포함함), 이속사진일(o-이속사진일 또는 p-이속사진일을 포함함), 옥사졸리딘일, 이속사졸리딘일, 옥사티아진일(1,2,5-옥사티아진일 또는 1,2,6-옥사티아진일을 포함함), 옥사다이아진일(2H-1,2,4-옥사다이아진일 또는 2H-1,2,5-옥사다이아진일을 포함함) 및 모르폴린일을 포함한다.

[0440] 또한, 용어 "헤테로아릴"은, 이와 같이 명시될 때, 2개의 고리를 갖는 고리 시스템을 포함할 수 있되, 여기서 상기 고리는 융합될 수 있거나, 하나의 고리가 방향족이고 나머지 하나의 고리가 공액된 방향족 시스템의 부분이 전적으로 아니다(즉, 헤테로방향족 고리가 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리에 융합될 수 있음). 이러한 고리 시스템의 비제한적인 예는 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린일, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린일, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘일, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘일, 1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸릴, 2,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸릴, 5,6-다이하이드로-4H-피롤

로[1,2-b]피라졸릴, 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸릴 및 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸릴을 포함한다. 탄소환형 또는 헤테로환형 잔기가 특정 부착점의 표시 없이 상이한 고리 원자를 통해 지정된 기질에 결합되거나 부착될 수 있는 경우, 탄소 원자를 통하든, 또는 예를 들어 삼가 질소 원자를 통하든 간에, 모든 가능한 점이 의도되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 용어 "피리딜"은 2-, 3- 또는 4-피리딜을 의미하고, 용어 "티엔일"은 2- 또는 3-티엔일을 의미한다.

[0441] 치환기가 "독립적으로" 하나 초과의 변수를 갖는 것으로 기재되는 경우, 각각의 경우의 치환기는 이용가능한 변수의 목록으로부터 나머지 치환기와 독립적으로 선택된다. 따라서, 각각의 치환기는 나머지 치환기와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0442] 치환기가 군으로부터 "독립적으로 선택"되는 것으로 기재되는 경우, 각각의 경우의 치환기는 나머지 치환기와 독립적으로 선택된다. 따라서, 각각의 치환기는 나머지 치환기와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0443] 본원에 사용된 용어 "화학식 I", "화학식 I'" 또는 "화학식 I""은 이후 "본 발명의 화합물", "본 발명" 및 "화학식 I, I' 또는 I"의 화합물"로 지칭될 수 있다. 또한, 상기 용어는 화학식 I, I' 또는 I"의 화합물의 모든 형태, 예컨대 이의 수화물, 용매화물, 이성질체, 결정질 및 비-결정질 형태, 동형체(isomorph), 다형체(polymorph) 및 대사산물을 포함하는 것으로 정의된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 용매화되지 않은 형태 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용매 또는 물이 강하게 결합하는 경우, 복합체는 습도와는 관계 없이 명확한 화학양론을 가질 수 있다. 그러나, 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이 용매 또는 물이 약하게 결합될 때, 물/용매 함량은 습도 및 건조 조건에 좌우될 수 있다. 이러한 경우, 비-화학양론이 기준이다.

[0444] 본 발명의 화합물은 포접 화합물 또는 다른 복합체로 존재할 수 있다. 복합체, 예컨대 포접 화합물, 약물-호스트 봉입 복합체(여기서 약물 및 호스트가 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재함)가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한, 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재할 수 있는 2개 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함유하는 본 발명의 화합물이 포함된다. 생성된 복합체는 이온화되지 않거나 이온화되거나 부분적으로 이온화될 수 있다. 이러한 복합체의 리뷰를 위해, 문헌[J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 by Haleblian (August 1975)]을 참조한다.

[0445] 본 발명의 화합물은 비대칭 탄소 원자를 갖는다. 본 발명의 화합물의 탄소-탄소 결합은 실선( ), 쐐기형 실선( ) 또는 쐐기형 점선( )을 사용하여 도시될 수 있다. 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 도시하는 실선의 사용은 그 탄소 원자에서의 모든 가능한 입체 이성질체(예를 들어 특정 거울상 이성질체, 라세미 혼합물 등)가 포함됨을 나타낸다. 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 도시하는 웻지 실선 또는 점선의 사용은 나타낸 입체 이성질체만이 포함됨을 나타낸다. 화학식 I, I' 또는 I"의 화합물이 하나 초과의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있는 것이 가능하다. 이러한 화합물에서, 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 도시하는 실선의 사용은 모든 가능한 입체 이성질체가 포함됨을 나타낸다. 예를 들어, 달리 언급되지 않는 한, 화학식 I, I' 또는 I"의 화합물은 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있는 것이 의도된다. 화학식 I, I' 또는 I"의 화합물에서 하나 이상의 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 도시하는 실선의 사용 및 동일한 화합물에서 다른 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 도시하는 웻지 실선 또는 점선의 사용은 부분입체 이성질체의 혼합물이 존재함을 나타낸다.

[0446] 화학식 I, I' 및 I"의 입체 이성질체는 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 이성질체, 광학 이성질체, 예컨대 R 및 S 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체, 회전 이성질체, 형태 이성질체 및 호변 이성질체(하나 초과의 유형의 이성질 현상을 나타내는 화합물을 포함함); 및 이들의 혼합물(예컨대 라세미체 및 부분입체 이성질체 쌍)을 포함한다. 또한, 대응 이온이 광학 활성이거나(예를 들어 D-락테이트 또는 L-리신) 또는 라세미(예를 들어 DL-타르트레이트 또는 DL-아르기닌)인 산 부가 또는 염기 부가 염이 포함된다.

[0447] 임의의 라세미체가 결정화되는 경우, 2개의 상이한 유형의 결정이 가능하다. 제1 유형은 상기에 언급된 라세미 화합물(트루(true) 라세미체)이며, 여기서 둘 모두의 거울상 이성질체를 등몰량으로 함유하는, 결정 중 하나의 균질 형태가 생성된다. 제2 유형은 라세미 혼합물 또는 콘글로머릿(conglomerate)으로서, 여기서 결정의 2개의 형태가 등몰량으로 생성되고, 각각은 단일 거울상 이성질체를 포함한다.

[0448] 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 I, I' 및 I"의 화합물은 호변 이성질 현상을 나타낼 수 있고; 이러한 호변 이성질체는 또한 본 발명의 화합물로서 간주된다. 모든 이러한 호변 이성질체 형태 및 이의 혼합물은 화학식 I,

I' 및 I"의 화합물의 범위 내에 포함된다. 호변 이성질체는 용액에서 호변 이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 고체 형태에서, 일반적으로 하나의 호변 이성질체가 우세하다. 하나의 호변 이성질체가 기술될 수 있더라도, 본 발명은 화학식 I, I' 및 I"의 화합물 및 이의 염의 모든 호변 이성질체를 포함한다.

[0449] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염"은, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 자연에서 염기성인 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물은 다양한 무기 및 유기 산을 사용하여 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용되는 산 부가 염을 제조하는 데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가 염, 즉 약리학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에틸석시네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바아민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 파모에이트(엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에티오도드(triethiodode) 및 발레레이트 염을 형성하는 것이다.

[0450] 본 발명의 방법에서 사용된 본 발명의 화합물과 관련하여, 화합물이 또한 호변 이성질체 형태로서 존재하는 경우, 본 발명은 이들 호변 이성질체, 및 모든 상기 호변 이성질체 및 이의 혼합물의 용도에 관한 것이다.

[0451] 또한, 본 발명은 동위원소 표지된 화합물(본원에 언급된 것과 동일하나, 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 하나 이상의 원자가 대체됨)을 사용한, 화합물, 코로나 바이러스 감염, 예컨대 COVID-19의 치료 방법, 및 SARS-CoV-2의 억제 방법을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 탄소의 동위원소, 질소의 동위원소, 산소의 동위원소, 인의 동위원소, 불소의 동위원소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl을 포함한다. 전술된 동위원소 및/또는 다른 원자의 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 이의 전구약물, 및 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용되는 염이 본 발명의 범위 내에 있다. 특정 동위원소 표지된 본 발명의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^{3}H 및 ^{14}C가 혼입된 것이 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소(즉 ^{3}H) 및 탄소-14(즉 ^{14}C) 동위원소가 이의 제조의 용이성 및 검출 가능성으로 인해 특히 바람직하다. 또한, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉 ^{2}H)에 의한 치환은, 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 필요요건으로부터 야기된 특정 치료적 장점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용된 동위원소 표지된 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 용이하게 입수가능한 동위원소 표지된 시약을 비-동위원소 표지된 시약으로 치환하여 당분야에 개시된 화합물의 제조 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0452] 또한, 본 발명은 약학 조성물의 사용 방법 및 본 발명의 전구약물 화합물의 투여를 통한 코로나 바이러스 감염, 예컨대 COVID-19 감염의 치료 방법을 포함한다. 자유 아미도 또는 하이드록시 기를 갖는 화합물은 전구약물로 전환될 수 있다. 전구약물은, 아미노산 잔기, 또는 2개 이상(예를 들어 2, 3 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 쇄가 에스터 결합을 통해 본 발명의 방법에 사용된 화합물의 하이드록시에 공유결합된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 비제한적으로 3-문자 기호에 의해 통상적으로 표시되는 20개의 자연 발생 아미노산을 포함하고, 또한 4-하이드록시프롤린, 하이드록시리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설폰을 포함한다. 또한, 추가적 유형의 전구약물이 포함된다. 예를 들어, 자유 하이드록시 기는, 문헌[Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115]에 개괄된 바와 같이, 비제한적으로 헤미석시네이트, 포스페이트 에스터, 다이메틸아미노아세테이트, 및 포스포릴옥시메틸옥시카본일을 포함하는 기를 사용하여 유도체화될 수 있다. 또한, 하이드록시 및 아미노 기의 카바메이트 전구약물이 포함되고, 하이드록시 기의 카보네이트 전구약물, 설포네이트 에스터 및 설페이트 에스터가 또한 포함된다. 아실 기가 비제한적으로 에터, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하는 기로 임의적으로 치환된 알킬 에스터일 수 있거나 아실 기가 상기에 기재된 아미노산 에스터인, (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에터로서 하이드록시 기의 유도체화가 또한 포함된다. 이러한 유형의 전구약물이 문헌[J. Med. Chem., 1996, 29, 10]에 기재되어 있다. 또한, 자유 아민이 아미드, 설폰아미드 또는 포스폰아미드로서 유도체

화될 수 있다. 이들 전구약물 잔기 모두는 비제한적으로 에터, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하는 기를 혼입할 수 있다.

[0453] 본 발명의 화합물은 다른 약물과의 조합으로 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, SARS-CoV-2 코로나 바이러스 감염된 환자(즉 COVID-19 환자)에게 본 발명의 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 3CL 프로테아제 억제제 및 인터페론, 예컨대 인터페론 알파 또는 페길화된(pegylated) 인터페론, 예컨대 PEG-인트론(Intron) 또는 페가수스(Pegasus)를 투여하는 것은, 인터페론, 페길화된 인터페론 또는 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 억제제를 단독으로 투여하는 것보다 큰 임상적 이점을 제공할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 다른 추가적 제제는 덱사메타손, 아지트로마이신 및 렘데시비르를 포함한다. 보다 큰 임상적 이점의 예는 COVID-19 증상의 보다 큰 감소, 증상 완화까지의 보다 빠른 시간, 감소된 폐 병상(lung pathology), 환자에서 SARS-Cov-2 코로나 바이러스의 양(바이러스 양)의 보다 큰 감소, 및 감소된 사망률을 포함할 수 있다.

[0454] SARS-Cov-2 코로나 바이러스는 p-당단백질을 발현하는 세포를 감염시킨다. 본 발명의 SARS-Cov-2 코로나 바이러스 3CL 프로테아제 억제제 중 일부는 p-당단백질 기질이다. 또한 p-당단백질 기질일 수 있는 SARS-Cov-2 코로나 바이러스를 억제하는 화합물은 p-당단백질 억제제와 함께 투여될 수 있다. p-당단백질 억제제의 예는 베라파밀(verapamil), 빈블라스틴(vinblastine), 케토코나졸(ketoconazole), 넬피나비르(nelfinavir), 리토나비르(ritonavir) 또는 사이클로스포린(cyclosporine)이다. p-당단백질 억제제는, 세포로부터 본 발명의 SARS-Cov-2 코로나 바이러스 억제제의 유출(efflux)을 억제함으로써 작용한다. 유출을 기반으로 한 p-당단백질의 억제는 p-당단백질 유출로 인한 SARS-Cov-2 코로나 바이러스 억제제의 세포내 농도의 감소를 방지할 것이다. p-당단백질 유출의 억제는 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 억제제의 보다 큰 세포내 농도를 야기할 것이다. SARS-CoV-2 코로나 바이러스 감염된 환자에게 본 발명의 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 3CL 프로테아제 억제제 및 p-당단백질 억제제를 투여하는 것은, SARS-CoV-2 코로나 바이러스 3CL 프로테아제 억제제의 세포내 농도를 증가시킴으로써 효과적인 용량을 달성하는 데 필요한 SARS-Cov-2 코로나 바이러스 3CL 프로테아제 억제제의 양을 감소시킬 수 있다.

[0455] 특히, 본 발명의 화합물에 대한 포유동물의 노출을 증가시키는 데 사용될 수 있는 제제는 시토크롬(cytochrome) P450 (CYP450) 효소 중 하나 이상의 동형의 억제제로서 작용할 수 있는 것이다. 유익하게 억제될 수 있는 CYP450의 동형은 비제한적으로 CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4를 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 CYP3A4 기질일 수 있고 CYP3A4에 의해 대사되는 화합물을 포함한다. SARS-CoV-2 코로나 바이러스 감염된 환자에게 CYP3A4 기질인 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 억제제, 예컨대 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 3CL 프로테아제 억제제, 및 CYP3A4 억제제, 예컨대 리토나비르, 넬피나비르 또는 델라비르딘(delavirdine)을 투여하는 것은, CYP3A4에 의한 SARS-Cov-2 코로나 바이러스 억제제의 대사를 감소시킬 것이다. 이는 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 억제제의 감소된 제거율(clearance) 및 증가된 SARS-Cov-2 코로나 바이러스 억제제 혈장 농도를 야기할 것이다. 감소된 제거율 및 보다 높은 혈장 농도는 SARS-CoV-2 코로나 바이러스 억제제의 보다 낮은 효과적인 용량을 야기할 수 있다.

[0456] 본 발명의 방법에서 SARS-CoV-2 억제제와 조합으로 사용될 수 있는 추가적 치료제는 하기를 포함한다:

[0457] PLpro 억제제: 아필로모드(Apilomod), EIDD-2801, 리바비린(Ribavirin), 발간시클로비르(Valganciclovir), β-티미딘(β-Thymidine), 아스파르탐(Aspartame), 옥세프레놀롤(Oxprenolol), 독시사이클린(Doxycycline), 아세토페나진(Acetophenazine), 아이프로미드(Iopromide), 리보플라빈(Riboflavin), 레프로테롤(Reproterol), 2,2'-사이클로사이티딘(2,2'-Cyclocytidine), 클로람페니콜(Chloramphenicol), 클로르페네신(Chlorphenesin) 카바메이트, 레보드로프로피진(Levodropropizine), 세파만돌(Cefamandole), 플록수리딘(Floxuridine), 티게사이클린(Tigecycline), 페메트렉시드(Pemetrexed), L(+)-아스코르브산, 글루타티온(Glutathione), 헤스페레틴(Hesperetin), 아데메티오닌(Ademetionine), 마소프로콜(Masoprocol), 이소트레티노인(Isotretinoin), 단트롤렌(Dantrolene), 설파살라진(Sulfasalazine) 항박테리아제, 실리빈(Silybin), 니카르디핀(Nicardipine), 실데나필(Sildenafil), 플라티코딘(Platycodin), 크리신(Chrysin), 네오헤스페리딘(Neohesperidin), 바이칼린(Baicalin), 수게트라이올-3,9-다이아세테이트(Sugetriol-3,9-diacetate), (-)-에피갈로카테신 갈레이트((-)-Epigallocatechin gallate), 페이탄트린 D(Phaitanthrin D), 2-(3,4-다이하이드록시페닐)-2-[[2-(3,4-다이하이드록시페닐)-3,4-다이하이드로-5,7-다이하이드록시-2H-1-벤조피란-3-일]옥시]-3,4-다이하이드로-2H-1-벤조피란-3,4,5,7-테트롤, 2,2-다이(3-인돌릴)-3-인돌온, (S)-(1S,2R,4aS,5R,8aS)-1-포름아미도-1,4a-다이메틸-6-메틸렌-5-((E)-2-(2-옥소-2,5-다이하이드로푸란-3-일)에텐일)데카하이드로나프탈렌-2-일-2-아미노-3-페닐프로파노에이트, 피세아탄놀(Piceatannol), 로즈마린산(Rosmarinic acid) 및 마그놀롤(Magnolol).

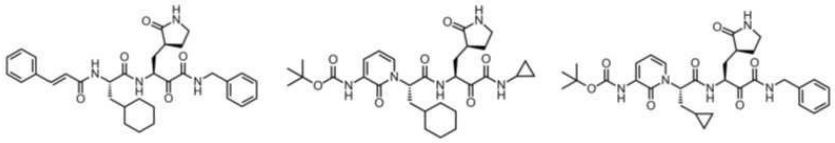
[0458] 3CLpro 억제제: 리메사이클린(Lymecycline), 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 알푸조신(Alfuzosin), 실라스타틴

(Cilastatin), 파모티딘, 알미트린(Almitrine), 프로가비드(Progabide), 네파페낙(Nepafenac), 카르베딜롤(Carvedilol), 암프레나비르(Amprenavir), 티게사이클린, 몬텔루카스트(Montelukast), 카르민산(Carminic acid), 미모신(Mimosine), 플라빈(Flavin), 루테인(Lutein), 세프피라미드(Cefpiramide), 페네티실린(Phenethicillin), 칸독사트릴(Candoxatril), 니카르디핀, 에스트라다이올 발레레이트(Estradiol valerate), 피오글리타존(Pioglitazone), 코니바프탄(Conivaptan), 텔미사르탄(Telmisartan), 독시사이클린, 옥시테트라사이클린(Oxytetracycline), (1S,2R,4aS,5R,8aS)-1-포름아미도-1,4a-다이메틸-6-메틸렌-5-((E)-2-(2-옥소-2,5-다이하이드로푸란-3-일)에텐일)데카하이드로나프탈렌-2-일 5-((R)-1,2-다이티올란-3-일) 펜타노에이트, 베툴로날(Betulonal), 크리신-7-O-β-글루쿠로니드, 안드로그라피시드(Andrographiside), (1S,2R,4aS,5R,8aS)-1-포름아미도-1,4a-다이메틸-6-메틸렌-5-((E)-2-(2-옥소-2,5-다이하이드로푸란-3-일)에텐일)데카하이드로나프탈렌-2-일 2-니트로벤조에이트, 2β-하이드록시-3,4-seco-프리에델로락톤-27-산 (S)-(1S,2R,4aS,5R,8aS)-1-포름아미도-1,4a-다이메틸-6-메틸렌-5-((E)-2-(2-옥소-2,5-다이하이드로푸란-3-일)에텐일) 데카하이드로나프탈렌-2-일-2-아미노-3-페닐프로파노에이트, 이소데코르티놀(Isodecortinol), 세레비스테롤(Cerevisterol), 헤스페리딘(Hesperidin), 네오헤스페리딘, 안드로그라파닌(Andrograpanin), 2-((1R,5R,6R,8aS)-6-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5,8a-다이메틸-2-메틸렌데카하이드로나프탈렌-1-일)에틸 벤조에이트, 코스모신(Cosmosiin), 클레이스토칼톤 A(Cleistocaltone A), 2,2-다이(3-인돌릴)-3-인돌온, 비오로빈(Biorobin), 그니디신(Gnidicin), 필라엠블리놀(Phyllaemblinol), 테아플라빈(Theaflavin) 3,3'-다이-O-갈레이트, 로스마린산, 코우잇첸시드 I(Kouitchenside I), 올레아놀산(Oleanolic acid), 스티그마스트-5-엔-3-올(Stigmast-5-en-3-ol), 데아세틸세타피크린(Deacetylcentapicrin) 및 베르케몰(Berchemol).

[0459] RdRp 억제제: 발간시클로비르, 클로르헥시딘, 세프티부텐(Ceftibuten), 페노테롤(Fenoterol), 플루다라빈(Fludarabine), 이트라코나졸(Itraconazole), 세푸록심(Cefuroxime), 아토바쿠온(Atovaquone), 케노데옥시콜산(Chenodeoxycholic acid), 크로몰린(Cromolyn), 판쿠로늄 브로마이드(Pancuronium bromide), 코르티손(Cortisone), 티볼론(Tibolone), 노보비오신(Novobiocin), 실리빈, 이다루비신 브로모크립틴(Idarubicin Bromocriptine), 디페녹실레이트(Diphenoxylate), 벤질페니실로일 G(Benzylpenicilloyl G), 다비가트란 에텍실레이트(Dabigatran etexilate), 베툴로날, 그니디신, 2β,30β-다이하이드록시-3,4-seco-프리에델로락톤-27-락톤, 14-데옥시-11,12-다이데하이드로안드로그라폴리드(14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide), 그니디트린(Gniditrin), 테아플라빈 3,3'-다이-O-갈레이트, (R)-((1R,5aS,6R,9aS)-1,5a-다이메틸-7-메틸렌-3-옥소-6-((E)-2-(2-옥소-2,5-다이하이드로푸란-3-일)에텐일)데카하이드로-1H-벤조[c]아제핀-1-일)메틸2-아미노-3-페닐프로파노에이트, 2β-하이드록시-3,4-seco-프리에델로락톤-27-산, 2-(3,4-다이하이드록시페닐)-2-[[2-(3,4-다이하이드록시페닐)-3,4-다이하이드로-5,7-다이하이드록시-2H-1-벤조피란-3-일]옥시]-3,4-다이하이드로-2H-1-벤조피란-3,4,5,7-테트롤, 필라엠블리신 B(Phyllaemblicin B), 14-하이드록시사이페로툰돈(14-hydroxycyperotundone), 안드로그라피시드, 2-((1R,5R,6R,8aS)-6-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5,8a-다이메틸-2-메틸렌데카하이드로나프탈렌-1-일)에틸 벤조에이트, 안드로그라폴리드, 수게트라이올-3,9-다이아세테이트, 바이칼린, (1S,2R,4aS,5R,8aS)-1-포름아미도-1,4a-다이메틸-6-메틸렌-5-((E)-2-(2-옥소-2,5-다이하이드로푸란-3-일)에텐일)데카하이드로나프탈렌-2-일 5-((R)-1,2-다이티올란-3-일)펜타노에이트, 1,7-다이하이드록시-3-메톡시잔톤, 1,2,6-트라이메톡시-8-[(6-O-β-D-자일로피라노실-β-D-글루코피라노실)옥시]-9H-잔텐-9-온, 및 1,8-다이하이드록시-6-메톡시-2-[(6-O-β-D-자일로피라노실-β-D-글루코피라노실)옥시]-9H-잔텐-9-온, 8-(β-D-글루코피라노실옥시)-1,3,5-트라이하이드록시-9H-잔텐-9-온.

[0460] 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 추가적 치료제는 디오스민(Diosmin), 헤스페리딘, MK-3207, 베네토클락스(Venetoclax), 다이하이드로에르고크리스틴(Dihydroergocristine), 볼라진(Bolazine), R428, 디테르칼리늄(Ditercalinium), 에토포시드(Etoposide), 테니포시드(Teniposide), UK-432097, 이리노테칸(Irinotecan), 루마카프토(Lumacaftor), 벨파타스비르(Velpatasvir), 엘룩사돌린(Eluxadoline), 레디파스비르(Ledipasvir), 로피나비르(Lopinavir)/리토나비르 + 리바비린, 알페론(Alferon) 및 프레드니손(prednisone)을 포함한다. 본 발명의 방법에서 유용한 다른 추가적 제제는 덱사메타손, 아지트로마이신 및 렘데시비르, 및 보세프레비르, 우미페노비르 및 파비피라비르를 포함한다.

[0461] 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 다른 추가적 제제는, 문헌[Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Rox, K.; Hilgenfeld, R.; X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Enables Design of α-Ketoamide Inhibitors; bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952879]에 기재된 바와 같은, 하기에 나타낸 11r, 13a 및 13b로 표시된 α-케토아미드 화합물을 포함한다.

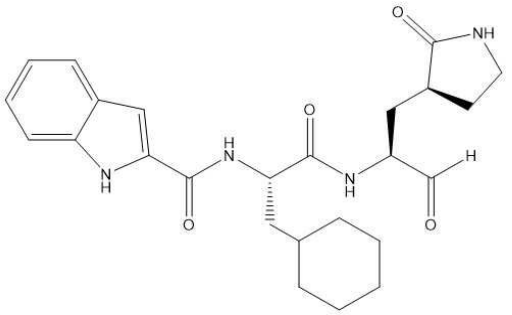


11r 13a 13b

[0462] .

[0463] 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 추가적 제제는 RIG 1 경로 활성화제, 예컨대 US 9,884,876에 기재된 것을 포함한다.

[0464] 다른 추가 치료제는 프로테아제 억제제, 예컨대 문헌[Dai W, Zhang B, Jiang X-M, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. 2020;368(6497):1331-1335]에 기재된 것, 예컨대 하기 화학식으로 제시되는 화합물 및 DC402234로 표기되는 화합물과 같은 화합물을 포함한다:



[0465] .

[0466] 본 발명의 또다른 양태는 본 발명의 화합물(즉 화학식 I, I' 또는 I"의 화합물, 이의 용매화물 또는 수화물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 또는 수화물)을 투여함에 이외에도 추가 제제를 투여하는, 환자의 COVID-19를 치료하는 방법이고, 상기 추가 제제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 항바이러스제, 예컨대 렘데시비르, 갈리데시비르, 파빌라비르/아비파비르, 몰누피라비르(MK-4482/EIDD 2801), AT-527, AT-301, BLD-2660, 파비피라비르, 카모스타트, SLV213, 엠트릭타빈/테노피비르, 클레부딘, 달세트라핍, 보세프레비르 및 ABX464; 당질코르티코이드, 예컨대 덱사메타손 및 하이드로코르티손; 회복기 혈장; 재조합 인간 혈장, 예컨대 겔솔린(Rhu-p65N); 단클론 항체, 예컨대 레그단비맙(Regkirova), 라불리주맙(Ultomiris), VIR-7831/VIR-7832, BRII-196/BRII-198, COVI-AMG/COVI DROPS(STI-2020), 밤라니비맙(LY-CoV555), 마브릴리맙, 레론리맙(PRO140), AZD7442, 렌질루맙, 인플릭시맙, 아달리무맙, JS 016, STI-1499(COVIGUARD), 라나델루맙(Takhzyro), 카나키누맙(Ilaris), 김실루맙 및 오틸리맙; 항체 칵테일, 예컨대 카시리비맙/임데비맙(REGN-Cov2); 재조합 융합 단백질, 예컨대 MK-7110(CD24Fc/SACCOVID); 항응고제, 예컨대 헤파린 및 아픽사반; IL-6 수용체 억제제, 예컨대 토실리주맙(Actemra) 및 사릴루맙(Kevzara); PIKfyve 억제제, 예컨대 아필리모드 다이메실레이트; RIPK1 억제제, 예컨대 DNL758 및 DC402234, VIP 수용체 작용제, 예컨대 PB1046; SGLT2 억제제, 예컨대 다파글리포진; TYK 억제제, 예컨대 아비베르티닙; 키나제 억제제, 예컨대 ATR-002, 벰센티닙, 아칼라브루티닙, 로스마피모드, 바리시티닙 및 토파시티닙; H2 차단제, 예컨대 파모티딘; 구충제, 예컨대 니클로사미드; 및 퓨린 억제제, 예컨대 디미나젠.

[0467] 용어 "SARS-Cov-2 억제제"는 본원에 기재된 임의의 SARS-CoV-2-관련 코로나 바이러스 3C-유사 프로테아제 억제제 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 전구약물, 활성 대사산물 또는 용매화물, 또는 SARS-CoV-2의 복제를 임의의 방법으로 억제하는 화합물을 의미한다.

[0468] 용어 세포에서 SARS-CoV-2-관련 코로나 바이러스(SARS-CoV-2) 바이러스 복제를 "방해하거나 방지"하는 것은 본 발명의 화합물로 치료되지 않은 세포와 비교하여, 본 발명의 화합물로 치료된 세포에서 자손 바이러스에 필요한 SARS-CoV-2 복제 또는 SARS-CoV-2 성분의 생산을 감소시키는 것을 의미한다. SARS-CoV-2 바이러스 복제가 감소되었는지를 결정하는 간단하고 편리한 분석은, 개체의 혈액에서의 항-SARS-CoV-2 항체의 존재, 부재 또는 감소된 존재에 대한 ELISA 분석(문헌[Nasoff, et al., PNAS 88:5462-5466, 1991]), 및 RT-PCR(문헌[Yu, et al., in Viral Hepatitis and Liver Disease 574-577, Nishioka, Suzuki and Mishiro (Eds.); Springer-Verlag , Tokyo, 1994])을 포함한다. 이러한 방법은 당업자에게 주지되어 있다. 대안적으로, 형질도입되고 감염된 "대조군" 세포로부터의 전체 RNA는 단리될 수 있고, 도트 블롯(dot blot) 또는 노던 블롯(northern blot)에 의해 분

석되고, SARS-CoV-2 특이적 DNA로 프로브처리되어 SARS-CoV-2 복제가 감소되는지를 결정할 수 있다. 대안적으로, SARS-CoV-2 단백질 발현의 감소는 또한 SARS-CoV-2 복제의 억제의 지표로서 사용될 수 있다. 대조군 세포와 비교하여 SARS-CoV-2 복제의 50% 초과의 감소는 전형적으로 SARS-CoV-2 복제의 방지를 정량화한다.

[0469] 본 발명의 방법에서 사용되는 SARS-CoV-2 억제제 화합물이 염기인 경우, 목적하는 염은, 무기 산(예컨대 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등), 또는 유기 산(예컨대 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산(예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산), 알파-하이드록시산(예컨대 시트르산 또는 타르타르산), 아미노산(예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산), 방향족 산(예컨대 벤조산 또는 신남산), 황산(예컨대 p-톨루엔설폰산 또는 에탄설폰산) 등에 의한 자유 염기의 처리를 포함하는, 당분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0470] 본 발명의 방법에서 사용되는 SARS-CoV-2 억제제 화합물이 산인 경우, 목적하는 염은, 무기 또는 유기 염기(예컨대 아민(일차, 이차 또는 삼차)), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물에 의한 자유 산의 처리를 포함하는, 당분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적 예는 아미노산(예컨대 글리신 및 아르기닌), 암모니아, 일차 아민, 이차 아민, 삼차 아민 및 환형 아민(예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진)으로부터 유래된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염을 포함한다.

[0471] 고체인 SARS-CoV-2 억제제 화합물, 전구약물, 염 또는 용매화물의 경우, 본 발명의 방법에서 사용된 화합물, 전구약물, 염 및 용매화물이 다양한 다형체 또는 결정 형태로 존재할 수 있음이 이해되며, 이들 모두는 본 발명의 범위 및 명시된 화학식 내에 속하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명에 사용된 화합물, 염, 전구약물 및 용매화물은 호변 이성질체로서 존재할 수 있고, 이들 모두는 본 발명의 넓은 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

[0472] 또한, 가용화제가 생리학적으로 허용되는 용액의 화합물 수용해도를 증가시키기 위해 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 이들 가용화제는 사이클로덱스트린, 프로필렌 글리콜, 다이에틸아세트아미드, 폴리에틸렌 글리콜, 트윈(Tween), 에탄올 및 미셀 형성제를 포함한다. 제공된 가용화제는 사이클로덱스트린, 특히 베타-사이클로덱스트린, 특히 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린 및 설포부틸에터 베타-사이클로덱스트린이다.

[0473] 일부 경우에, 본 발명의 방법에 사용된 SARS-CoV-2 억제제 화합물, 염, 전구약물 및 용매화물은 키랄 중심을 가질 수 있다. 키랄 중심이 존재하는 경우, 화합물, 염, 전구약물 및 용매화물은 단일 입체 이성질체, 라세미체 및/또는 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 이러한 단일 입체 이성질체, 라세미체 및 이들의 혼합물 모두는 본 발명의 넓은 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

[0474] 일반적으로 당업자에게 이해되는 바와 같이, 광학적으로 순수한 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한 것이다. 본원에 사용된 용어 "광학적으로 순수한"은 최소한 충분한 활성을 포함하는 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 목적하는 약리학적으로 순수한 화합물을 갖는 화합물을 수득하기 위해 단일 거울상 이성질체의 광학적으로 순수한 양은 90% 이상(80% 거울상 이성질체 과잉률), 보다 바람직하게는 95% 이상(90% e.e.), 보다 더 바람직하게는 97.5% 이상(95% e.e.), 가장 바람직하게는 99% 이상(98% e.e.)의 단일 이성질체를 포함한다.

[0475] 본원에 사용된 용어 "치료함"은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 용어가 적용된 장애 또는 질환, 또는 상기 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 반전시키거나 완화시키거나 이의 진행을 억제하거나 이를 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료"는, 달리 지시되지 않는 한, 바로 위에 "치료함"이 정의된 바와 같이 치료함의 작용을 지칭한다. 본 발명의 바람직한 양태에서, "치료함" 또는 "치료"는, COVID-19의 원인 인자인 SARS-CoV-2의 주요 프로테아제인 SARS-CoV-2 3C-유사 프로테아제의 활성의 억제에 의해 완화되는, 인간에서의 질환 병태의 최소한 경감을 의미한다. COVID-19를 앓는 환자의 경우, 열, 피로 및 마른 기침이 주요 징후인 반면에, 코막힘, 콧물 및 상기도의 다른 증상은 드물다. 베이징 질병통제예방센터는 COVID-19의 전형적 케이스가 점진적 악화 과정을 가지는 것으로 지적하였다. COVID-19는 중화인민공화국 국가보건위원회의 질병 중증도에 따라 경증형, 보통형, 중증형, 위중형으로 분류할 수 있다. 2019-nCoV에 야기된 폐렴 진단 및 치료(시험 버전 4). 온라인에서 입수가능: http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/573340613ab243b3a7f61df260551dd4/files/c791e5a7ea5149f680fdcb34dac0f54e.pdf): (1) 경증 케이스 - 임상적 증상이 경증이었고, 폐렴이 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 상에 관찰되지 않았다; (2) 보통 케이스 - 열, 호흡기 증상; 환자는 폐렴의 이미징 징후를 갖는 것으로 밝혀졌다; (3) 중증 케이스 - 하기 3개의 상태 중 하나: 호흡 곤란, 호흡률 ≥ 30회/분(휴식 상태에서, 93% 이하의 산소 포화도를 지칭함), 부분적 동맥 산소압(PaO2)/산소 흡착 농도(absorption concentration)(FiO2) ≤300 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa); (4) 위중 케이스 - 하기 3개의 상태 중 하나: 호흡 부전 및 기계적 인공호흡에 대한 필요, 쇼크,

또는 집중치료실을 필요로 하는 다른 장기의 관련 부전. 현재 임상 데이터는 대다수의 사망이 노인 환자에서 발생하였음을 보여준다. 그러나, 중증 케이스는 특별한 인자를 갖는 청년, 특히 만성 질환, 예컨대 당뇨병 또는 B형 간염을 갖는 청년에서 문서화되었다. 호르몬제 또는 면역 억제제를 장기 사용 중이거나 감소된 면역 기능을 갖는 청년은 심각하게 감염될 가능성이 있다.

[0476] 코로나 바이러스 질환 병태, 예컨대 COVID-19의 경감을 위한 치료 방법은 임의의 통상적으로 허용되는 방법으로 하나 이상의 본 발명의 화합물을 사용하는 것을 포함한다. 본 발명의 특정 양태에 따라, 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 이를 필요로 하는 포유동물, 예컨대 인간에게 투여된다. 바람직하게는, 이를 필요로 하는 포유동물은 코로나 바이러스, 예컨대 COVID-19의 원인 인자, 즉 SARS-CoV-2에 감염된다.

[0477] 또한, 본 발명은, 효과량의 본 발명의 SARS-CoV-2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 약학 활성 대사산물 또는 용매화물을 SARS-CoV-2에 의한 감염의 위험에 있는 포유동물, 예컨대 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 예방 방법을 포함한다. 특정한 바람직한 양태에 따라, 효과량의 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 약학 활성 대사산물 또는 용매화물은 COVID-19의 원인 인자인 SARS-CoV-2에 의한 감염의 위험에 있는 인간에게 투여된다. 본 발명의 예방 방법은 임의의 통상적으로 허용되는 방법으로 본 발명의 하나 이상의 화합물을 사용하는 것을 포함한다.

[0478] 본 발명의 방법에서 사용되는 일부 화합물, 예컨대 덱사메타손, 아지트로마이신 및 렘데시비르는 공지되어 있고 당분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0479] 최근의 증거는 새로운 코로나 바이러스 SARS-Cov-2가 COVID-19의 원인 인자임을 나타낸다. SARS-CoV-2 코로나 바이러스 및 최근 결정된 L 아형 및 S 아형의 뉴클레오티드 서열은 최근에 결정되었고 공개적으로 입수가능하다.

[0480] SARS-CoV-2 바이러스 활성의 억제제로서 억제제 화합물의 활성은 생체내 및 시험관내 분석을 포함하는 당분야에서 이용가능한 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다. 코로나 바이러스 3C-유사 프로테아제 활성(예컨대 SARS-CoV-2 코로나 바이러스의 3C-유사 프로테아제)의 억제제로서 본 발명의 화합물의 활성은 생체내 및 시험관내 분석을 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다. 활성 측정에 적합한 분석의 예는 본원에 기재된 항바이러스 세포 배양 분석 및 본원에 기재된 항프로테아제 분석, 예컨대 실험 부분에 기재된 분석을 포함한다.

[0481] SARS-CoV-2 억제제 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 전구약물, 염, 활성 대사산물 및 용매화물의 투여는 당업자가 이용가능한 임의의 허용되는 투여 모드에 따라 수행될 수 있다. 적합한 투여 모드의 예시적 예는 경구, 비강, 폐, 비경구, 국소, 정맥내, 주사, 경피 및 직장을 포함한다. 경구, 정맥내, 피하 및 비강 전달이 바람직하다.

[0482] SARS-CoV-2-억제제는 임의의 적합한 약학 형태로 약학 조성물로서 투여될 수 있다. 적합한 약학 형태는 고체, 반고체, 액체 또는 동결 건조된 제형, 예컨대 정제, 분말, 캡슐, 좌제, 현탁액, 리포솜 및 에어로졸을 포함한다. SARS-CoV-2-억제제는 임의의 다양한 방법론을 사용하여 용액으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, SARS-CoV-2-억제제는 산(예를 들어 1 M HCl)에 의해 용해될 수 있고 충분한 부피의 수중 5% 덱스트로스(D5W)로 희석되어 SARS-Cov-2-억제제의 목적하는 최종 농도(예를 들어 약 15 mM)를 수득할수 있다. 대안적으로, 약 15 mM HCl을 함유하는 D5W의 용액은 적절한 농도의 SARS-CoV-2-억제제의 용액을 제공하는 데 사용될 수 있다. 또한, SARS-Cov-2-억제제는 예를 들어 카복시메틸셀룰로스(CMC)의 1% 용액을 사용하여 현탁액으로서 제조될 수 있다.

[0483] 약학 조성물의 적합한 약학 형태의 제조의 허용되는 방법은 공지되어 있거나 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 약학 제제는, 정맥내, 경구, 비경구, 국소, 질내, 비강내, 기관지내, 안내, 귀내 및/또는 직장 투여에 바람직한 제품을 제공하도록, 혼합, 과립화 및 압착(정제 형태가 필요할 때), 또는 혼합, 충전 및 적절한 성분 용해와 같은 단계를 수반하여 약화학자의 통상적 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0484] 전형적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 병태를 치료하는 효과량으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 상기 경로에 적응된 약학 조성물 형태로, 의도되는 치료에 효과적인 용량으로 투여된다. 의학적 병태의 진행을 치료하는데 요하는 치료 효과 용량은 의학 분야에 친숙한 전임상 및 임상적 접근을 사용하여 당업자에 의해 용이하게 확인된다.

[0485] 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관으로 진입하도록 삼키는 것을 수반할 수 있거나, 협측 또는 설하 투여가 사용될 수 있고, 이에 의해 입으로부터 바로 혈류로 화합물이 진입하게

된다.

[0486] 또다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 혈류로, 근육으로, 또는 내부 기관으로 바로 투여될 수도 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘(예컨대 마이크로바늘) 주사기, 바늘-부재 주사기 및 주입 기법을 포함한다.

[0487] 또다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 피부 또는 점막에 국소로, 즉 진피 또는 경피 투여될 수도 있다. 또다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 비강내 투여되거나 흡입에 의해 투여될 수도 있다. 또다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 직장 또는 질 투여될 수 있다. 또다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 안구 또는 귀에 직접 투여될 수도 있다.

[0488] 상기 화합물 및/또는 상기 화합물을 함유하는 조성물에 대한 투여법은 다양한 요인, 예컨대 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 의학적 병태; 병태의 중증도; 투여 경로; 및 사용되는 특정 화합물의 활성을 기반으로 한다. 따라서, 투여법은 매우 다양할 수 있다. 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중/일의 투여 수준이 상기 지시된 병태의 치료에 유용하다. 한 양태에서, (단일 또는 분할 용량으로 투여되는) 본 발명의 화합물의 총 일일 용량은 전형적으로 약 0.01 내지 약 100 mg/kg이다. 또다른 양태에서, 본 발명의 화합물의 총 일일 용량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg(즉 kg 체중당 mg 본 발명의 화합물), 또다른 양태에서, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg이다. 한 양태에서, 용량은 0.01 내지 10 mg/kg/일이다. 또다른 양태에서, 용량은 0.1 내지 1.0 mg/kg/일이다. 투여 단위 조성물은 상기 양 또는 상기 일일 용량을 이루는 상기 하위-다수(submultiple)들을 함유할 수 있다. 다수 경우, 화합물 투여는 1일 다회(전형적으로는 4회 이하) 반복될 것이다. 필요에 따라, 1일 다회 투여가 전형적으로 총 일일 용량을 증가시키는데 사용될 수 있다.

[0489] 경구 투여의 경우, 조성물은 약 0.01 내지 약 500 mg의 활성 성분, 또다른 양태에서, 약 1 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공될 수 있다. 정맥내의 경우, 용량은 일정 속도의 주입 동안 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/분일 수 있다.

[0490] 본 발명에 따른 적합한 환자는 포유동물 환자를 포함한다. 본 발명에 따른 포유동물은 비제한적으로 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼 및 영장류 등을 포함하고, 자궁내 포유동물을 포괄한다. 한 양태에서, 인간이 적합한 환자이다. 인간 환자는 임의의 성이고, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다.

[0491] 또다른 양태에서, 본 발명은 본원에 제시된 병태의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다.

[0492] 상기 제시된 병태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 그 자체로 투여될 수 있다. 다르게는, 약학적으로 허용되는 염이 모 화합물에 비해 이의 우수한 수용해도에 기인하여 의약적 적용에 적합하다.

[0493] 또다른 양태에서, 본 발명은 약학 조성물을 포함한다. 이러한 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제시되는 본 발명의 화합물을 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체는 환자에게 투여하기에 적합한 임의의 적합한 투여 형태를 포괄한다. 담체는 고체, 액체 또는 둘다일 수 있고, 0.05 내지 95 중량%의 활성 화합물을 함유할 수 있는 단일 용량 조성물, 예컨대 정제로서 상기 화합물과 함께 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물은 표적화가능한 약물 담체로서 적합한 중합체와 함께 커플링될 수 있다.

[0494] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 상기 경로에 적응된 약학 조성물 형태로, 의도되는 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 예컨대, 활성 화합물 및 조성물은 경구, 직장, 비경구 또는 국소 투여될 수 있다.

[0495] 고체 투여 형태의 경구 투여는 예컨대 각각 미리 측정된 양의 본 발명의 화합물 중 하나 이상을 함유하는 개별 단위, 예컨대 경질 또는 연질 캡슐, 알약, 사쉐(cachet), 로젠지 또는 정제로 제시될 수 있다. 또다른 양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 또다른 양태에서, 경구 투여 형태는 설하 투여 형태, 예컨대 로젠지이다. 이러한 고체 투여 형태에서, 본 발명의 화합물은 통상적으로 하나 이상의 보조제와 조합될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 보조제는 제어-방출 제형을 함유할 수 있다. 또한, 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있거나, 장용성 코팅에 의해 제조될 수 있다.

[0496] 또다른 양태에서, 경투 투여는 액체 투여 형태일 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 예컨대 약학적으로 허용되는 유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서(elixir)를 포함한다. 이러한 조성물은 습윤제, 유화제, 현탁제, 향미제(예컨대 감미제) 및/또는 방향제와 같은 보조제도 포함할 수 있다.

[0497] 또다른 양태에서, 본 발명은 비경구 투여 형태를 포함한다. "비경구 투여"는 예컨대 피하 주사, 정맥내 주사, 복강내, 근육내 주사, 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 주사 가능한 제제(즉 멸균 주사가능한 수성 또는 유지성 현탁액)는 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁제를 사용하여 공지 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0498] 또다른 양태에서, 본 발명은 국소 투여 형태를 포함한다. "국소 투여"는 예를 들어 경피 패치 또는 이온삼투 장치를 통한 경피 투여, 안내 투여, 또는 비강내 또는 흡입 투여를 포함한다. 또한, 국소 투여용 조성물은 예를 들어 국소 겔, 스프레이, 연고 및 크림을 포함한다. 국소 제형은 피부 또는 다른 환부에 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물이 경피 장치에 의해 투여될 때, 투여는 저장소 및 다공성 막 유형 또는 다양한 고체 매트릭스 중 하나의 패치를 사용하여 달성될 것이다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제형에는 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 더스팅 분말, 드레싱, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스펀지, 섬유, 붕대 및 마이크로유화액이 포함된다. 리포솜이 사용될 수도 있다. 전형적인 담체는 알코올, 물, 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 증강제가 혼입될 수 있고, 예컨대 문헌[J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999]을 참고한다.

[0499] 눈에 대한 국소 투여에 적합한 제형은 예를 들어 본 발명의 화합물이 적합한 담체에 용해되거나 현탁된 점안액을 포함한다. 안구 또는 귀 투여에 적합한 전형적인 제형은 등장성 pH 조정 멸균 식염수 중의 미분된 현탁액 또는 용액의 점적(drop) 형태일 수 있다. 안구 및 귀 투여에 적합한 다른 제형은 연고, 생분해성(즉 흡수성 겔 스펀지, 콜라겐) 및 비생분해성(즉 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포 시스템(예컨대 니오솜 또는 리포솜)을 포함한다. 가교-연결된 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 히알루론산 등의 중합체, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 중합체 또는 젤란검과 같은 헤테로다당류 중합체가 벤잘코늄 클로라이드와 같은 보존제와 함께 혼입될 수 있다. 또한, 이러한 제형은 이온삼투에 의해 전달될 수 있다.

[0500] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 환자에 의해 압착되거나 펌핑되는 펌프 스프레이 용기로부터 용액 또는 현탁액의 형태, 또는 가압 용기 또는 분무기로부터 적절한 추진제를 사용하여 에어로졸 스프레이 제공 형태로서 편리하게 전달된다. 전형적으로, 비강내 투여에 적합한 제형은 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말 형태(단독, 혼합물, 예를 들어 락토스와의 건조 배합물, 또는 혼합 성분 입자, 예를 들어 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 것), 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 무화기(atomizer)(바람직하게는 미세 미스트를 생성하기 위해 전기유체역학을 사용하는 무화기) 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이로서, 적합한 추진제, 예컨대 예를 들어 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 사용하거나 사용함 없이 투여된다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생체접착제 예컨대 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.

[0501] 또다른 양태에서, 본 발명은 직장 투여 형태를 포함한다. 이러한 직장 투여 형태는 예를 들어 좌제의 형태일 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌약 기제이지만 필요에 따라 다양한 대체물이 사용될 수 있다.

[0502] 약학 분야에 공지된 다른 담체 물질 및 투여 방식도 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 효과적인 제형 및 투여 절차와 같은 임의의 주지된 약학 기법에 의해 제조될 수 있다. 효과적인 제형 및 투여 절차에 관한 상기 고려 사항은 당업계에 주지되어 있고 표준서에 기재되어 있다. 약물의 제형화는 예컨대 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975]; [Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999]에 논의되어 있다.

[0503] 본 발명의 화합물은 다양한 병태 또는 질환의 상태의 치료에 있어서, 단독으로 또는 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 (동일 투여 형태 또는 개별 투여 형태로) 동시 또는 순차 투여될 수 있다. 2개 이상의 화합물은 동시적, 동시 또는 순차 투여될 수 있다. 추가적으로, 동시 투여는 투여 전 화합물을 혼합함, 또는 동일 시점에, 그러나 상이한 해부학적 부위에서 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 화합물을 투여함에 의해 수행될 수 있다. 어구 "동시적 투여", "동반-투여", "동시 투여" 및 "동시 투여됨"은 화합물이 조합으로 투여됨을 의미한다.

[0504] 본 발명은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 추가 치료제의 조합의 사용을 포함한다. 활성제의 조합이 투여되는 경우, 이는 개별 투여 형태로 또는 단일 투여 형태로 조합되어 순차 또는 동시 투여될 수 있다. 따라서, 또한,

본 발명은 하기 분량을 포함하는 약학 조성물을 포함한다: (a) 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제1 제제; (b) 제2 치료제; 및 (c) 약학적으로 허용되는 담체. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 의도된 용도에 따라 적합한 부형제, 희석제, 비히클, 담체, 및 약학 활성제를 포함할 수 있다. 고체 또는 액체의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제가 약학 조성물에 사용될 수 있다. 예시적 고체 담체는 전분, 락토스, 칼슘 설페이트 이수화물, 테라알바(terra alba), 수크로스, 활석, 젤라틴, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함한다. 예시적 액체 담체는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 생리식염수 용액 및 물을 포함한다. 담체 또는 희석제가 적합한 지연 방출 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트를 단독으로 왁스와 함께 포함할 수 있다. 액체 담체가 사용되는 경우, 제제는 시럽, 엘릭서, 유화액, 연질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사용 액체(예를 들어 용액) 또는 비수성 또는 수성 액체 현탁액의 형태일 수 있다.

[0505] 약학 조성물의 용량은 적어도 치료 효과량의 SARS-CoV-2-억제제를 함유할 수 있고, 바람직하게는 하나 이상의 약학 투여 단위로 구성된다. 선택된 용량은 SARS-Cov-2-관련 코로나 바이러스 활성의 억제에 의해 매개된 치료를 필요로 하는 포유동물, 예를 들어 인간 환자에게 임의의 공지되거나 적합한 용량의 투여 방법에 의해 국소적으로, 예를 들어 연고 또는 크림으로; 경구로; 직장으로, 예를 들어 좌제로서; 주사에 의해 비경구적으로; 정맥내로; 또는 질내, 비강내, 기관지내, 귀내 또는 안내 주입에 의해 연속적으로 투여될 수 있다.

[0506] 용어 "치료 효과량" 및 " 효과량"은, 본 발명의 제제의 양이, 치료가 필요한 포유동물에게 투여될 때, SARS-CoV-2 바이러스 복제의 억제에 의해 완화되는 손상 또는 질환 상태에 대한 치료를 수행하기에 충분한 것을 의미한다. 치료적으로 효과적인 본 발명의 방법에 사용되는 주어진 SARS-CoV-2-억제제의 양은 인자, 예컨대 특정 SARS-CoV-2-억제제, 질환 병태 및 이의 중증도, 이를 필요로 하는 포유동물의 정체 및 특징에 따라 달라질 수 있고, 이러한 양은 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0507] 본 발명의 약학 조성물에 사용되는 SARS-CoV-2-억제제의 실제 용량은 사용되는 특정 제제의 특성, 제형화된 특정 조성물, 투여 모드 및 특정 부위, 및 치료 중인 숙주 및 상태에 따라 선택될 수 있음이 이해된다. 주어진 조건의 세트에 대한 최적의 용량은 통상적인 용량 결정 시험을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다. 경구 투여의 경우, 예를 들어 사용될 수 있는 용량은, 적절한 간격으로 반복되는 치료 과정과 함께, 약 0.01 내지 약 1000 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 500 mg/kg 체중, 보다 더 바람직하게는 약 1 내지 약 500 mg/kg 체중이다. 정맥내 투여의 경우 1일당 5 g 이하의 용량을 사용할 수 있다. 정맥내 투여는 하루 동안 간헐적 기간 동안 또는 24-시간 동안 연속적으로 발생할 수 있다.

[0508] 본원에 사용된 용어 "시토크롬 P450-억제량" 및 "시토크롬 P450 효소 활성-억제량"은 화합물의 존재 하에 시토크롬 P450 효소 또는 특정 시토크롬 P450 효소 동형의 활성을 감소시키는 데 필요한 화합물의 양을 의미한다. 특정 화합물이 시토크롬 P450 효소 활성을 감소시키는지 여부 및 그렇게 하기 위해 필요한 상기 화합물의 양은 당업자에게 공지된 방법 및 본원에 기재된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0509] 코로나 바이러스 복제 및 전사에 필요한 단백질 기능은 소위 "레플리카제" 유전자에 의해 암호화된다. 두 개의 겹치는 다단백질이 상기 유전자로부터 번역되고 바이러스 프로테아제에 의해 광범위하게 처리된다. C-인접 영역은 코로나 바이러스 주요 또는 "3C-유사" 프로테아제에 의해 11개의 보존된 도메인간 연결부에서 처리된다. 명칭 "3C-유사" 프로테아제는 코로나 바이러스 효소와 주지된 피코르바이러스 3C 프로테아제 사이의 특정 유사성으로부터 유래되었다. 이는 기질 선호도, 촉매 작용에서 활성 부위 친핵체로서의 시스테인의 사용, 및 이의 추정상 전체 폴리펩티드 폴드를 포함한다. SARS-Cov-2-관련 코로나 바이러스 3C-유사 프로테아제의 아미노산 서열과 다른 공지된 코로나 바이러스, 예컨대 SARS-CoV의 것의 비교는 아미노산 서열이 약 96%의 공유된 상동성을 가짐을 보여준다.

[0510] 프로테아제 절단 부위의 기질의 아미노산은 하기와 같이 N에서 C 말단으로 번호가 매겨진다: -P3-P2-P1-P1'-P2'-P3'(여기서 절단은 P1과 P1' 잔기 사이에서 발생한다)(Schechter & Berger, 1967). 기질 특이성은 주로 P2, P1 및 P1' 위치에 의해 결정된다. 코로나 바이러스 주요 프로테아제 절단 부위 특이성은 P1의 글루타민 및 P1'의 작은 아미노산에 대한 필요요건에 의해 고도로 보존된다(문헌[Journal of General Virology, 83, pp. 595-599 (2002)]).

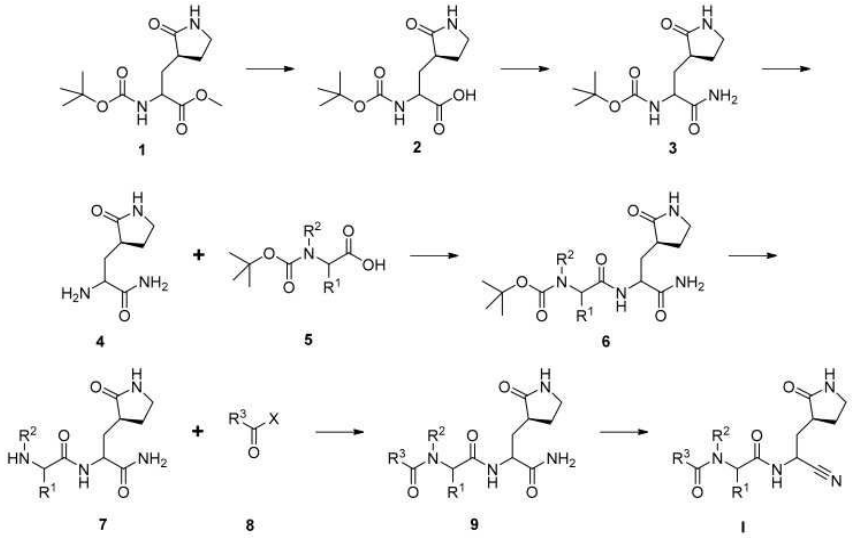
[0511] 본 발명의 화합물은 하기 반응식 1 내지 3에 제시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0512] 하기 제시된 반응식들은 본 발명의 화합물 및 이 화합물의 제조 방법을 추가로 설명 및 예시한다. 본 발명의 범주가 하기 실시예 및 제조의 범주에 의해 어떠한 식으로든 한정되지 않음이 이해되어야 한다. 단일 키랄 중심을

갖는 하기 실시예 분자는 단일 거울상 이성질체 또는 라세미 화합물로서 존재할 수 있다. 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 분자는 단일 거울상 이성질체, 라세미 혼합물, 2개의 거울상 이성질체의 혼합물, 또는 부분입체 이성질체의 다양한 혼합물로서 존재할 수 있다. 이러한 거울상 이성질체, 라세미체 및 부분입체 이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 수득되고/거나 분리될 수 있다. 당업자는 특정 합성 조작이 입체 중심을 에피머화 또는 라세미화시킬 수 있음, 및 이러한 에피머화 또는 라세미화를 촉진 또는 억제하도록 합성 조건이 선택될 수 있음을 이해할 것이다.

[0513] 하기 반응식 1은 화학식 **1**(WO 2005/113580)의 N-BOC 메틸 에스터가 화학식 3의 1차 아미드로 전환된(N-BOC가 N-*tert*-부톡시카보닐이 됨), 제시된 화학식 **I**의 화합물의 제조에 대한 합성 순서를 나타낸다. 이는 밀폐된 용기 내에서 예컨대, 임의적으로, 첨가제, 예를 들어 칼슘 클로라이드($CaCl_2$) 또는 마그네슘 다이메톡사이드, $Mg(OMe)_2$의 존재하에 예컨대 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올에서 암모니아(NH_3)에 의해 처리함으로써 바로 달성될 수 있다.

[0514] [반응식 1]



[0515]

[0516] 화학식 **1**의 화합물의 화학식 **3**의 화합물로의 전환은 화학식 2(WO 2005/113580)의 카복실산의 사전 전환에 의해서도 수행될 수 있다. 이러한 경우, 화학식 **2**의 화합물은 당업자에게 주지된 방법을 사용하여 화학식 **3**의 화합물로 전환될 수 있다. 예컨대, 화학식 **2**의 화합물은 시약, 예컨대 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 이소부틸 클로로포르메이트, 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 및 하이드록시벤조트라이아졸(HOBt), 또는 1,1'-카보닐다이이미다졸(CDI)에 의해, 임의적으로 염기, 예컨대 N,N-다이이소프로필에틸아민(DIEA), 4-메틸모르폴린(NMM) 또는 트라이에틸아민(TEA)의 존재하에 처리된 후, 기체 또는 반응 양립성 용매 중 용액으로서 투입되는 NH_3, 또는 NH_3의 염, 예컨대 암모늄 아세테이트 또는 암모늄 클로라이드에 의해 염기, 예컨대 N,N-다이이소프로필에틸아민, 4-메틸모르폴린 또는 트라이에틸아민의 존재하에 처리될 수 있다. 적합한 용매는 비제한적으로 다이클로로메탄(CH_2Cl_2), N,N-다이메틸포름아미드(DMF), 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 아세토니트릴(CH_3CN)을 포함한다.

[0517] 화학식 **3**의 화합물은 이러한 탈보호를 수행함에 대해 당업자에게 주지된 방법을 사용하여 N-탈보호되어 화학식 **4**의 아민이 생성될 수 있다. 빈번히는, 산성 시약, 예컨대 수소 클로라이드, 메탄설폰산 또는 트라이플루오로아세트산이 전형적으로는 반응 양립성 용매, 예컨대 CH_2Cl_2, 1,4-다이옥산, 1,2-다이클로로에탄 또는 CH_3CN이 사용된다. 당업자는 화학식 **4**의 화합물이 산 부가염으로서 빈도 높게 수득될 것임을 이해할 것이다. 이어서, 화학식 **4**의 화합물은 적절한 조건하에 화학식 **5**의 *N*-보호된 아미노산에 의한 처리에 의해 화학식 **6**의 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 주지되어 있고, 일반적으로, 표준적인 펩티드 커플링 조건이 선택될 수 있다.

[0518] 화학식 **6**의 화합물은 이러한 탈보호를 수행함에 대해 당업자에게 주지된 방법을 사용하여 N-탈보호되어 화학식 **7**의 아민이 생성될 수 있다. 빈번히는, 산성 시약, 예컨대 수소 클로라이드, 메탄설폰산 또는 트라이플루오로아

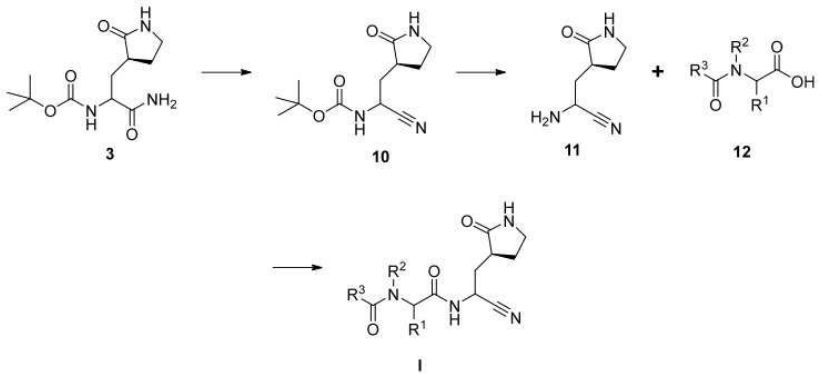
세트산이 전형적으로는 반응 양립성 용매, 예컨대 CH_2Cl_2, 1,4-다이옥산, 1,2-다이클로로에탄 또는 CH_3CN이 사용된다. 당업자는 화학식 7의 화합물이 산 부가염으로서 빈도 높게 수득될 것임을 이해할 것이다. 이어서, 화학식 7의 화합물은 적절한 조건하에 화학식 8의 카복실산 화합물에 의한 처리에 의해 화학식 9의 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 주지되어 있다. 예컨대, X가 OH일 때, 카복실산 화합물은 산 클로라이드로서 공지되어 있고, 반응은 염기의 존재하에 수행되어 반응의 부산물로서 생성된 수소 할라이드 HX가 소모된다. 적합한 염기의 예는 비제한적으로 3차 아민, 예컨대 4-메틸모르폴린, 2,6-다이메틸피리딘, 또는 N,N-다이이소프로필에틸아민, 또는 무기 염기, 예컨대 마그네슘 옥사이드(MgO), 나트륨 카보네이트(Na_2CO_3), 또는 칼륨 바이카보네이트($KHCO_3$)를 포함한다. 적합한 용매는 비제한적으로 CH_2Cl_2, DMF, THF 또는 CH_3CN을 포함한다. X가 OH일 때, 시약 또는 시약 조합을 사용하여 화학식 8의 카복실산 화합물의 반응을 용이하게 하는 것이 통상적이다. 당업자는 임의적으로 보조 친핵체, 예컨대 하이드록시벤조트라이아졸(HOBt) 또는 2-하이드록시피리딘-N-옥사이드(HOPO)의 존재하에 사용할, 예컨대 카보다이이미드 시약, 예를 들어 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 또는 N,N'-다이사이클로헥실 카보다이이미드(DCC)를 선택할 수 있다. 또한, X가 OH일 때, 당업자는 빈번히는 염기, 예컨대 전술한 것의 존재하에 혼합된 카복실산/탄산 무수물의 생성에 적합한 사용할 시약, 예컨대 CDI, 이소부틸 또는 에틸 클로로포르메이트를 선택할 수 있다. 적합한 용매는 비제한적으로 CH_2Cl_2, THF 또는 CH_3CN을 포함한다. X가 OH일 때, 당업자에 의해 통상적으로 사용되는 또다른 접근법은 화학식 8의 카복실산 화합물을 염기, 예컨대 전술한 것의 존재하에 카복실산 클로라이드, 예컨대 Me_3CCOCl에 의해 처리하여 화학식 $R_3C(O)O(O)CCMe_3$의 혼합된 카복실산 무수물을 생성하는 것이다. 적합한 용매는 비제한적으로 CH_2Cl_2, THF 또는 CH_3CN을 포함한다. 다수의 경우, 목적하는 화학식 8의 카복실산 화합물의 대칭 무수물을 임의적으로 염기, 예컨대 전술한 것의 존재하에 반응을 수행하는 데 사용할 수 있고, 이러한 경우 X는 $O(O)CR_3$이고 화학식 8의 카복실산 화합물은 이에 따라 $R_3C(O)O(O)CR_3$이다. 적합한 용매는 비제한적으로 CH_2Cl_2, THF 또는 CH_3CN을 포함한다.

[0519] 화학식 9의 화합물은 당업자에게 주지된 탈수 조건하에서의 처리에 의해 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다. 빈번히는, 이러한 탈수 단계는 일반적으로 염기, 예컨대 피리딘, N,N-다이이소프로필에틸아민, 4-메틸모르폴린 또는 트라이에틸아민의 존재하에 과량의 트라이플루오로아세트산 무수물 또는 인 옥시클로라이드를 사용하여 달성될 수 있다.

[0520] 당업자는 화학식 5의 N-BOC 보호된 아미노산이 화학 문헌에 공지되어 있고, 시판되고, N-보호된 아미노산의 합성에 대한 잘 정립된 절차를 사용하여 당업자에 의해 상응하게 공지되고 시판되는 아미노산으로부터 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 마찬가지로, 당업자는 화학식 8의 카복실산 화합물이 화학 문헌에 공지되어 있고/거나 시판되고/거나 공개된 방법에 의해 또는 공개된 방법과 유사하게 제조될 수 있음을 이해할 것이다.

[0521] 당업자는 반응식 1의 결합-생성 단계가 적절한 고찰에 의해 예컨대 하기 반응식 2에 제시된 바와 같이 상이한 순서로 수행될 수 있음을 이해할 것이다.

[0522] [반응식 2]



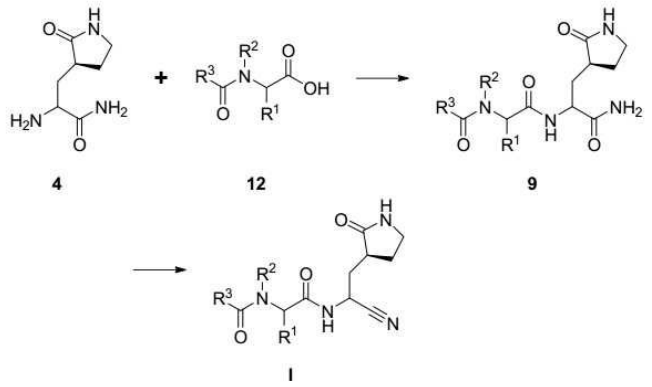
[0523]

[0524] 반응식 2에서, 화학식 3의 화합물은 당업자에게 주지된 탈수 조건하에서의 처리에 의해 화학식 10의 화합물로 전환된다. 빈번히는, 이러한 탈수 단계는 일반적으로 염기, 예컨대 피리딘, N,N-다이이소프로필에틸아민, 4-메틸모르폴린 또는 트라이에틸아민의 존재하에 과량의 트라이플루오로아세트산 무수물 또는 인 옥시클로라이드를

사용하여 달성될 수 있다. 화학식 10의 화합물은 이러한 탈보호를 수행함에 대해 당업자에게 주지된 방법을 사용하여 N-탈보호되어 화학식 11의 아민이 생성될 수 있다. 빈번히는, 산성 시약, 예컨대 수소 클로라이드, 메탄설폰산 또는 트라이플루오로아세트산이 전형적으로는 반응 양립성 용매, 예컨대 CH_2Cl_2, 1,4-다이옥산, 1,2-다이클로로에탄 또는 CH_3CN이 사용된다. 당업자는 화학식 11의 화합물이 산 부가염으로서 빈도 높게 수득될 것임을 이해할 것이다. 이어서, 화학식 11의 화합물은 적절한 조건하에 화학식 12의 화합물에 의한 처리에 의해 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 주지되어 있고, 일반적으로, 표준적인 펩티드 커플링 조건이 선택될 수 있다. 화학식 12의 화합물은 화학 문헌에 특별히 주지되어 있고, 당업자는 화학 문헌에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 화학식 12의 임의의 소정 화합물을 제조하는 데 선택할 수 있다.

[0525] 당업자는 반응식 1 및 2의 결합-생성 단계가 적절한 고찰에 의해 예컨대 하기 반응식 3에 제시된 바와 같이 더 상이한 순서로 수행될 수 있음을 이해할 것이다.

[0526] [반응식 3]



[0527]

[0528] 이어서, 반응식 3에서, 화학식 4의 화합물은 적절한 조건하에 화학식 12의 화합물에 의한 처리에 의해 화학식 9의 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 주지되어 있고, 일반적으로, 표준적인 펩티드 커플링 조건이 선택될 수 있다. 화학식 12의 화합물은 화학 문헌에 특별히 주지되어 있고, 당업자는 화학 문헌에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 화학식 12의 임의의 소정 화합물을 제조하는 데 선택할 수 있다. 이어서, 화학식 9의 화합물은 당업자에게 주지된 탈수 조건하에서의 처리에 의해 화학식 I의 화합물로 전환된다. 빈번히는, 이러한 탈수 단계는 일반적으로 염기, 예컨대 피리딘, N,N-다이이소프로필에틸아민, 4-메틸모르폴린 또는 트라이에틸아민의 존재하에 과량의 트라이플루오로아세트산 무수물 또는 인 옥시클로라이드를 사용하여 달성될 수 있다.

[0529] 당업자는 반응식 1, 2 및 3에서 결합-생성 단계 및 작용기 조작의 더 추가적인 치환(permutation)이 적절한 고찰에 의해 적용될 수 있음을 인지할 것이다. 단계 순서 선택에서의 이러한 치환은 화학 문헌에 주지되어 있고, 필요에 따라, 당업자는 추가적인 지침을 위해 화학 문헌을 참고할 수 있다. 당업자는 다양한 변환을 수행하기 위한 보호기 및 시약의 다른 선택이 수행될 수 있음을 인지할 것이다.

[0530] **실시예**

[0531] 실험 절차

[0532] 다음은 본 발명의 다양한 화합물의 합성을 예시한다. 본 발명의 범위 내의 추가의 화합물은, 단독으로 또는 당업계에 일반적으로 공지된 기술과의 조합으로 이들 실시예에 예시된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 이들 제조예 및 실시예의 모든 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 당업계에 공지된 방법에 의해 또는 본원에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0533] 모든 반응은 달리 명시되지 않는 한 질소 또는 아르곤 가스 분위기에서 연속 교반을 사용하여 수행되었다. 적절한 경우, 반응 장치는 히트 건(heat gun)을 사용하여 동적 진공(dynamic vacuum) 하에 건조되었고, 무수 용매(미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리치 케미컬 컴퍼니(Aldrich Chemical Company)의 Sure-Seal™ 제품 또는 미국 뉴저지주 깁스타운 소재의 이엠디 케미컬스(EMD Chemicals)의 DriSolv™ 제품)가 사용되었다. 일부 경우에는, 물에 대한 다음 QC 표준이 달성될 때까지 상업용 용매를 4Å 분자체로 채워진 컬럼에 통과시켰다: a) 다이클로로메탄, 톨루엔, N,N-다이메틸포름아미드 및 테트라하이드로푸란의 경우, <100ppm; b) 메탄올, 에탄올,

1,4-다이옥산 및 다이이소프로필아민의 경우, <180ppm. 매우 민감한 반응의 경우, 용매를 금속 나트륨, 수소화칼슘 또는 분자체로 추가 처리하고 사용 직전에 증류했다. 다른 상업적 용매 및 시약은 추가 정제 없이 사용되었다. 다른 실시예 또는 방법의 절차를 참조하는 합성의 경우, 반응 조건(반응 시간 및 온도)이 다를 수 있다. 생성물은 일반적으로, 추가 반응을 위해 옮겨지거나 생물학적 테스트를 위해 보내지기 전에, 진공 상태에서 건조되었다.

[0534] 기재된 경우, 반응은 바이오테이지 이니시에이터(Biotage Initiator) 또는 퍼스널 케미스트리 엠리스 옵티마이저(Personal Chemistry Emrys Optimizer) 마이크로웨이브를 사용한 마이크로파 조사에 의해 가열되었다. 박막 크로마토그래피(TLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법(LCMS), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및/또는 기체 크로마토그래피-질량 분광분석법(GCMS)의 분석을 사용하여 반응 진행을 모니터링했다. TLC는, 형광 지시제(254 nm 여기 파장)가 구비된 사전-코팅된 실리카겔 플레이트 상에서 수행되었으며, UV 광선 하에서 및/또는 I_2, $KMnO_4$, $CoCl_2$, 포스포몰리브덴산 및/또는 세릭 암모늄 몰리브데이트 염색으로 시각화되었다. LCMS 데이터는, 리프 테크놀로지스(Leap Technologies) 자동 샘플러, 제미니(Gemini) C18 컬럼, 아세토니트릴/물 구배, 및 트라이플루오로아세트산, 포름산 또는 수산화 암모늄 조절제가 구비된 어질런트(Agilent) 1100 시리즈 기기에서 수집되었다. 컬럼 용출액은, 100Da에서 1200Da까지 양이온 모드와 음이온 모드 모두에서 스캔하는 워터스(Waters) ZQ 질량 분광분석기를 사용하여 분석되었다. 다른 유사한 장비들도 사용되었다. HPLC 데이터는 일반적으로, 기재된 컬럼, 아세토니트릴/물 구배 및 트라이플루오로아세트산 또는 수산화 암모늄 조절제를 사용하여 어질런트 1100 시리즈 기기에서 수집되었다. GCMS 데이터는, HP 6890 인젝터, HP-1 컬럼(12m x 0.2mm x 0.33㎛) 및 헬륨 운반 가스가 구비된 휴렛 패커드(Hewlett Packard) 6890 오븐을 사용하여 수집되었다. 샘플은, 전자 이온화를 사용하여 50에서 550Da까지 스캐닝하는 HP 5973 질량 선택성 검출기에서 분석되었다. 정제는, 이스코 콤비플래쉬 컴패니언(Isco CombiFlash Companion), 아나로직스 인텔리플래쉬(AnaLogix IntelliFlash) 280, 바이오테이지(Biotage) SP1 또는 바이오테이지 이소레라 원(Biotage Isolera One) 기기 및 사전-패킹된 이스코 레디셉(Isco RediSep) 또는 바이오테이지 스냅(Biotage Snap) 실리카 카트리지를 사용하여 MPLC(중간 성능 액체 크로마토그래피)로 수행되었다. 키랄 정제는, 일반적으로 버거(Berger) 또는 타르(Thar) 기기; ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD 또는 -OJ 컬럼과 같은 컬럼; 및, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 또는 아세토니트릴(단독으로 또는 트라이플루오로아세트산 또는 프로판-2-아민을 사용하여 개질된 것)과 CO_2의 혼합물을 사용하여 키랄 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)에 의해 수행되었다. UV 검출을 사용하여 분획 수집을 수행했다. 다른 실시예 또는 방법의 절차를 참조하는 합성의 경우, 정제는 다양할 수 있으며, 일반적으로 적절한 R_f 또는 체류 시간을 제공하도록 용리제/구배에 사용되는 용매 및 용매 비율을 선택하였다.

[0535] 질량 분광분석 데이터는 LCMS 분석에서 보고된다. 질량 분광분석법(MS)은 대기압 화학 이온화(APCI), 전자분무 이온화(ESI), 전자 충격 이온화(EI) 또는 전자 산란 이온화(ES) 공급원을 통해 수행되었다. 양성자 핵 자기 분광법(^{1}H NMR) 화학적 이동은 테트라메틸실란으로부터의 다운필드에서 ppm으로 표시되며, 300, 400, 500 또는 600MHz 배리안(Varian), 브루커(Bruker) 또는 제올(Jeol) 분광계에서 기록되었다. 화학적 이동은 중수소화된 용매 잔류 피크를 참조하여 백만분율(ppm, δ)로 표시된다(클로로포름, 7.26ppm; CD_2HOD, 3.31ppm; 아세토니트릴-d_2, 1.94ppm; 다이메틸 설폭사이드-d_5, 2.50ppm; DHO, 4.79ppm). 피크 형태는 다음과 같이 기술된다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 4중선; quin, 5중선; m, 다중선; br s, 넓은 단일선; app, 뚜렷함. 분석 SFC 데이터는 일반적으로, 위에서 설명한 바와 같이 버거(Berger) 분석 기기에서 수집되었다. 1 dm 셀을 사용하여 퍼킨엘머(PerkinElmer) 모델 343 편광계(polarimeter)에서 광학 회전 데이터를 획득했다. 미세분석(microanalyses)은 콴터테이티브 테크놀로지스 인코포레이티드(Quantitative Technologies Inc.)에 의해 수행되었으며 계산된 값의 0.4% 이내였다.

[0536] 달리 언급하지 않는 한, 화학 반응은 실온(약 23℃)에서 수행되었다.

[0537] 달리 명시되지 않는 한, 모든 반응물은 상업적으로 입수하여 추가 정제 없이 사용하거나 문헌에 공지된 방법을 사용하여 제조하였다.

[0538] "농축된", "증발된" 및 "진공에서 농축된"이라는 용어는 배쓰(bath) 온도가 60℃ 미만인 회전 증발기에서 감압하에 용매를 제거하는 것을 의미한다. "min" 및 "h"는 각각 "분" 및 "시간"을 나타낸다. "TLC"라는 용어는 박막 크로마토그래피를 의미하고, "실온 또는 주변 온도"는 18 내지 25℃ 범위의 온도를 의미하고, "GCMS"는 기체 크로마토그래피-질량 분광분석법을 의미하고, "LCMS"는 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법을 의미하며, "UPLC"는 초고성능 액체 크로마토그래피를 나타내고, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고, "SFC"는 초

임계 유체 크로마토그래피를 의미한다.

[0539] 수소화는, 가압된 수소 가스 하에서 파르(Parr) 진탕기에서, 또는 완전 수소 및 지정된 온도에서 1 내지 2 mL/분의 유속으로 탈레스(Thales)-나노 H-Cube 유동 수소화 장치에서 수행될 수 있다.

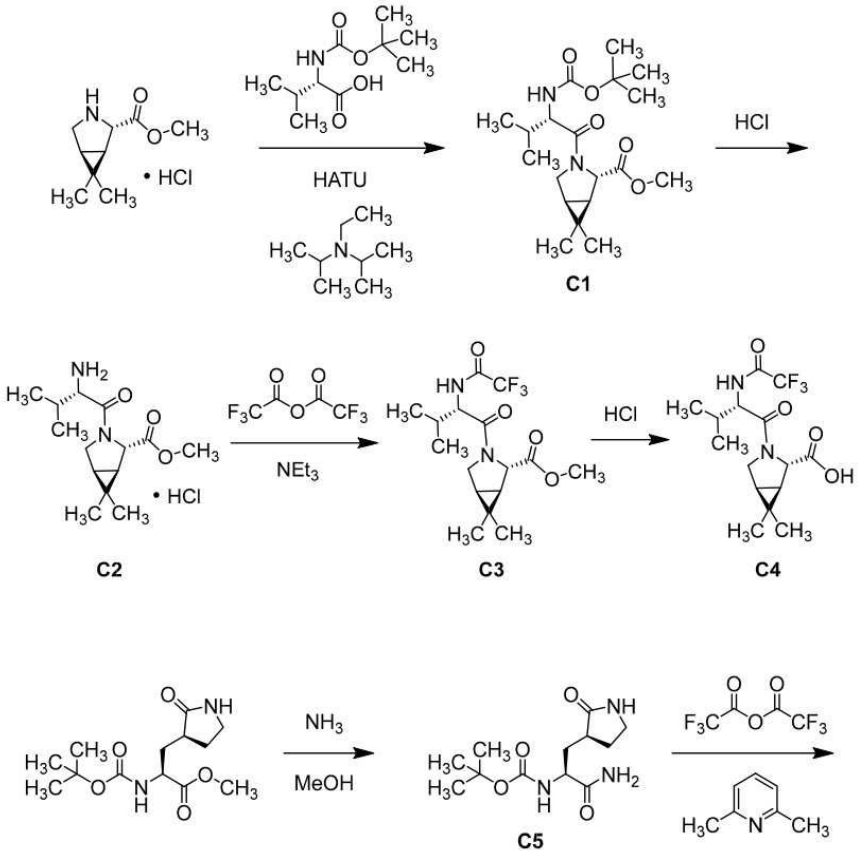
[0540] 상기 절차에 명시된 방법을 사용하여 HPLC, UPLC, LCMS, GCMS 및 SFC 체류 시간을 측정했다.

[0541] 일부 실시예에서, 본 발명의 특정 화합물의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체를 분리하기 위해 키랄 분리를 수행했다(일부 실시예에서, 분리된 거울상 이성질체는 용출 순서에 따라 ENT-1 및 ENT-2로 지정되고; 유사하게, 분리된 부분입체 이성질체는 용출 순서에 따라 DIAST-1 및 DIAAST-2로 지정됨). 일부 실시예에서, 편광계를 사용하여 거울상 이성질체의 광학 회전이 측정되었다. 관찰된 회전 데이터(또는 특정 회전 데이터)에 따라, 시계 방향으로 회전하는 거울상 이성질체를 (+)-거울상 이성질체로 지정하고, 시계 반대 방향으로 회전하는 거울상 이성질체를 (-)-거울상 이성질체로 지정했다. 라세미 화합물은, 묘사되거나 기술된 입체화학이 없거나 구조에 인접한 (±)의 존재로 표시되며, 후자의 경우, 표시된 입체화학은 라세미 혼합물을 구성하는 두 거울상 이성질체 중 하나만을 나타낸다.

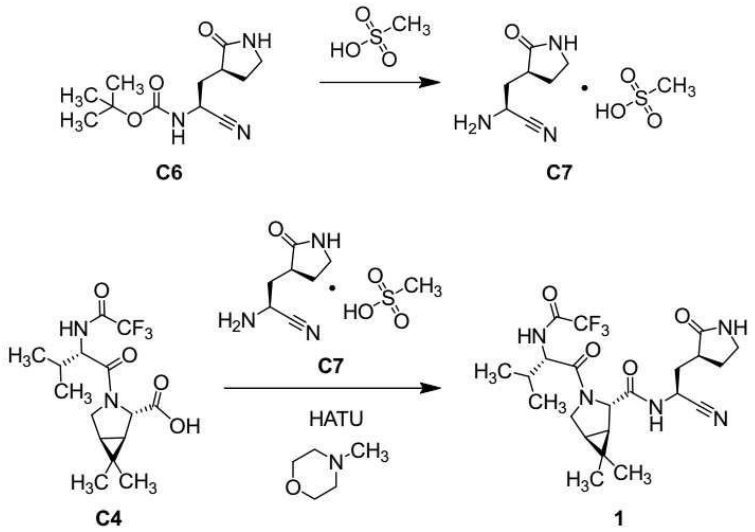
[0542] 아래에 설명된 화합물 및 중간체는 ACD/ChemSketch 2019.1.1, File Version C05H41, Build 110712(캐나다 온타리오 토론토 소재의 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트(Advanced Chemistry Development))에서 제공하는 명명 규칙을 사용하여 명명되었다. ACD/ChemSketch 2019.1.1에 의해 제공되는 명명 규칙은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있으며, ACD/ChemSketch 2019.1.1에 의해 제공되는 명명 규칙은 일반적으로 유기 화학 명명법 및 CAS 인덱스 규칙에 대한 IUPAC(International Union for Pure and Applied Chemistry) 권장 사항을 준수하는 것으로 여겨진다.

[0543] 실시예 1

[0544] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**1**)



[0545]



[0546]

[0547] 단계 1. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(**C1**)의 합성.

[0548] 아세토니트릴과 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(10:1, 1.10 L)의 혼합물 중 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-발린(69.7 g, 321 mmol) 0℃ 용액을 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 122 g, 321 mmol)에 의해 처리한 후, *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(127 mL, 729 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드 염(60.0 g, 292 mmol)을 첨가하고 교반을 0℃에서 1시간 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 시트르산 수용액(1 N; 50 mL) 및 물(100 mL)에 의해 희석하고, 2분 동안 교반하고 진공에서 초기 부피의 대략 절반까지 농축하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 간에 구획화하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 이어서, 합친 유기 층을 물로 3회 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 1회 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 소량의 에틸 아세테이트에서 교반한 후, 여과하고, 불용성 물질을 백색이 될 때까지 에틸 아세테이트에 의해 세척하였다. 합친 여과물을 감압하에 농축한 후, 실리카겔 크로마토그래피(용리액: 1:1 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 **C1**을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 109 g, 정량적. LCMS *m/z* 369.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 5.08(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.45(s, 1H), 4.11(dd, *J* = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.95(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.86(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 2.04 - 1.93(m, 1H), 1.50 - 1.41(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.04(s, 3H), 1.00(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93(s, 3H).

[0549] 단계 2. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-L-발일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드 염(**C2**)의 합성.

[0550] 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 15 mL, 60 mmol)을 에틸 아세테이트(50 mL) 중 **C1**(1.00 g, 2.71 mmol) 0℃ 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 1,4-다이옥산 용액(4 M; 10 mL, 40 mmol) 중 수소 클로라이드를 첨가하고 교반을 0℃에서 3시간 동안 계속한 후, 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드 용액(4 M; 10 mL, 40 mmol)과 메탄올(15 mL)에 의해 처리하고 밤새 실온에서 교반하였다. 진공에서 농축하여 **C2**를 검으로서 수득하고, 상기 물질을 추가 정제 없이 추가의 화학 과정에 사용하였고, 반응 생성물은 정량적인 것으로 추정되었다. LCMS *m/z* 269.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.24(br s, 3H), 4.27(s, 1H), 3.81 - 3.61(m, 3H), 3.67(s, 3H), 2.21 - 2.06(m, 1H), 1.63 - 1.55(m, 1H), 1.49(d, AB 4중선의 성분, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.09 - 0.88(m, 12H).

[0551] 단계 3. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(**C3**)의 합성.

[0552] 트라이에틸아민(1.55 mL, 11.1 mmol)을 다이클로로메탄(37 mL) 중 **C2**(1.0 g, 3.3 mmol)의 0℃ 용액에 첨가한 후, 트라이플루오로아세트산 무수물(0.57 mL, 4.0 mmol)을 30분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분

동안 교반한 후, 이를 다이클로로메탄(100 mL)에 의해 희석하고, 순차적으로 10% 칼륨 바이설페이트 수용액(50 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(30 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C3**을 연황색 오일로서 수득하였다. 수율: 1.2 g, 3.3 mmol, 정량적. LCMS *m/z* 365.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 7.04(br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.54(dd, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 3.91(dd, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.73(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.25 - 2.13(m, 1H), 1.55 - 1.47(m, 2H), 1.09 - 1.03(m, 6H), 0.94(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92(s, 3H).

[0553] 단계 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C4**)의 합성.

[0554] 농축 염산(0.57 mL, 6.6 mmol)을 아세트산(40.8 mL) 및 물(8.2 mL)의 혼합물 중 **C3**(1.25 g, 3.43 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 3일 동안 가열한 후, 이를 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL) 간에 구획화하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(50 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 농축하여 **C4**를 백색 폼으로서 수득하였다. 수율: 1.00 g, 2.85 mmol, 83%. LCMS *m/z* 351.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*), 특징적 피크: d 4.56 - 4.44(m, 2H), 2.24 - 2.12(m, 1H), [1.66(d, AB 4중선의 성분, *J* = 7.5 Hz) 및 1.59 - 1.47(m), 전체 2H], 1.10 - 1.01(m, 6H), 0.96 - 0.91(m, 6H).

[0555] 단계 5. *tert*-부틸 {(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바메이트(**C5**)의 합성.

[0556] 메탄올 중 암모니아 용액(7.0 M; 150 mL, 1.0 mol)을 메탄올(25 mL) 중 메틸 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-알라니네이트(5.00 g, 17.5 mmol)의 0℃ 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하고, 잔류물을 희석하고 순차적으로 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:1, 4 x 50 mL)에 이어서 헵탄(50 mL)에 의해 재농축하여 **C5**를 고체(5.27 g, 정량적인 것으로 추정됨)로서 수득하였는데, 이는 잔류 용매를 함유하였다. 상기 물질의 분할을 후속 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 216.2 [(M - 2-메틸프로프-1-엔)+H]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.16 - 3.96(m, 1H), 3.40 - 3.27(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.55 - 2.42(m, 1H), 2.35(dddd, *J* = 12.2, 8.6, 6.8, 3.3 Hz, 1H), 2.03(ddd, *J* = 14.0, 11.0, 4.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.81(m, 1H), 1.74(ddd, *J* = 14.2, 10.1, 4.3 Hz, 1H), 1.45(s, 9H).

[0557] 단계 6. *tert*-부틸 {(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}카바메이트(**C6**)의 합성.

[0558] 2,6-다이메틸피리딘(2 mL, 17 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 무수물(0.94 mL, 6.6 mmol)을 다이클로로메탄(12 mL) 중 **C5**(선행 단계로부터의 것; 1.0 g, ≤3.3 mmol)의 0℃ 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 이를 염산(1 M; 30 mL) 및 다이클로로메탄(60 mL)에 의해 처리하였다. 유기 층을 순차적으로 나트륨 클로라이드 포화 수용액(30 mL) 및 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(30 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 40% 내지 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 **C6**을 고체로서 수득하였다. 수율: 737 mg, 2.91 mmol, 88%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 254.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.72(dd, *J* = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.27(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.57 - 2.46(m, 1H), 2.36(dddd, *J* = 12.2, 8.6, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 2.21(ddd, *J* = 13.8, 9.3, 5.6 Hz, 1H), 1.92 - 1.79(m, 2H), 1.47(s, 9H).

[0559] 단계 7. (2*S*)-2-아미노-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판니트릴, 메탄설포네이트 염(**C7**)의 합성.

[0560] 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올(3 mL) 중 **C6**(317 mg, 1.25 mmol)의 용액에 메탄설폰산(81.2 μL, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축한 후, 반복적으로 용매 및 하기의 혼합물에 용해시키고 재농축하였다: 아세토니트릴 및 에틸 아세테이트(1:1, 2 x 10 mL)에 이어서, 에틸 아세테이트 및 헵탄(1:1, 2 x 10 mL). 생성된 **C7**을 유리(423 mg)로서 수득하였는데, 이는 ^{1}H 및 ^{13}C NMR 분석에 의하면 니트릴 에피머를 미함유하였다. 상기 물질의 분할을 추가 정제 없이 추가의 반응에 사용하였다. LCMS *m/z* 154.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.78(t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.42 - 3.36(m, 2H), 2.82 - 2.68(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.50 - 2.39(m, 1H), 2.20(t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.80(m, 2H).

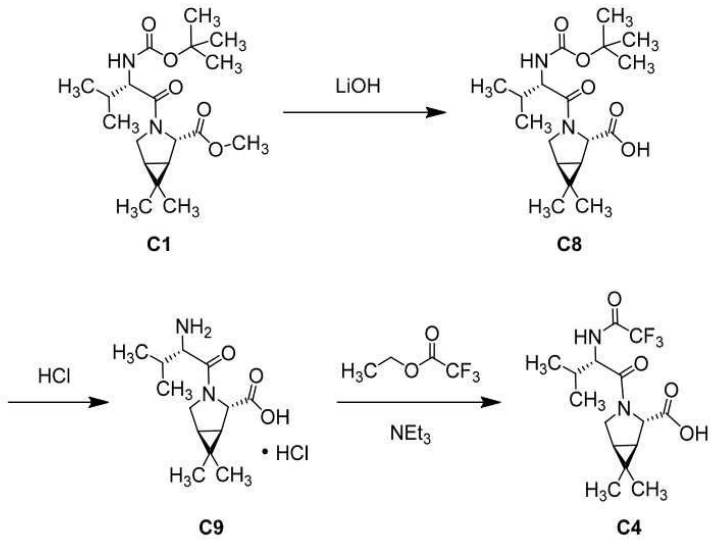
[0561] 단계 8. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로

아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**1**)의 합성.

[0562] 아세토니트릴(1.5 mL) 중 **C7**(선행 단계로부터의 것; 98.8 mg, ≤0.292 mmol) 및 **C4**(100 mg, 0.285 mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각하였다. *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU, 97%; 112 mg, 0.286 mmol)에 이어서 아세토니트릴(0.5 mL) 중 4-메틸모르폴린(94.0 μL, 0.855 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 대략 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(30 mL)을 0℃ 반응 혼합물에 첨가한 후, 다이클로로메탄(50 mL)을 첨가하고, 유기 층을 염산(1 M; 30 mL)에 의해 세척하였다. 합친 수성 층을 다이클로로메탄(60 mL)에 의해 추출한 후, 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0 내지 20% 메탄올)로 정제하였다. 생성된 물질이 NMR 및 LCMS에 의해, 생성물의 에피머로 오염되었음이 판정되어, 이어서 이를 역상 HPLC(컬럼: 워터스 선파이어(Waters Sunfire) C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5% 내지 95% B로 8.54분 동안, 이어서 95% B로 1.46분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**1**)를 수득하였다. 수율: 14.6 mg, 30.1 μmol, 11%. LCMS *m/z* 486.5 $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.33분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스(Waters Atlantis) C18 C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴. 구배: 5% 내지 95% B로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안. 유속: 2 mL/분).

[0563] **C4**의 대안적 합성

[0564] (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C4**)



[0565]

[0566] 단계 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C8**)의 합성.

[0567] 리튬 하이드록사이드(2.0 M; 436 mL, 872 mmol)의 수용액을 테트라하이드로퓨란(730 mL) 중 **C1**(107 g, 290 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 대략 2시간 동안 교반한 후, 이를 물에 의해 희석하고 에틸 아세테이트에 이어서 1 M 나트륨 하이드록사이드 수용액에 의해 처리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 세척하고, **C8**이 유기 층으로부터 완전히 제거되었음이 LCMS 분석에 의해 지시될 때까지 1 M 나트륨 하이드록사이드 수용액에 의해 합친 유기 층을 3회 추출하였다. 합친 수성 층을 pH 2로 산성화시키는 것을 농축 염산의 첨가에 의해 수행한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 농축하고, 잔류물을 헵탄에 의해 마쇄하여 **C8**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 92.8 g, 262 mmol, 90%. LCMS *m/z* 355.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.32(s, 1H), 4.05(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.01(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.88(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.91(m, 1H), 1.57(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.5, 5.2

Hz, 1H), 1.50(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.41(s, 9H), 1.08(s, 3H), 0.99(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 - 0.94(m, 6H).

[0568] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-L-발일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산, 하이드로클로라이드 염(**C9**)의 합성.

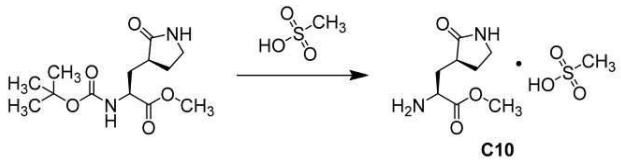
[0569] 다이클로로메탄(230 mL) 중 **C8**(82.8 g, 234 mmol)의 용액에 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4.0 M; 409 mL, 1.64 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 이를 진공에서 농축하여 **C9**를 백색 폼으로서 수득하였다. 상기 물질을 후속 단계에 바로 사용하였다. LCMS *m/z* 255.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.42(s, 1H), 4.05(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.89(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.74(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.36 - 2.25(m, 1H), 1.62(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 1.57(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.16(d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10(s, 3H), 1.04(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01(s, 3H).

[0570] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C4**)의 합성.

[0571] 메탄올(230 mL) 중 **C9**(선행 단계로부터의 것; ≤234 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하고 트라이에틸아민(66.7 mL, 479 mmol)에 의해 처리하고 5분 동안 교반한 후, 에틸 트라이플루오로아세테이트(36.1 mL, 303 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하였다. 잔류물을 물, 1 M 나트륨 하이드록사이드 수용액 및 에틸 아세테이트에 의해 희석하고, 생성된 유기 층을 1 M 나트륨 하이드록사이드 수용액에 의해 2회 추출하였다. 합친 수성 층을 1 M 염산 첨가에 의해 pH 2로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 물 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C4**를 백색 폼으로서 수득하였다. 수율: 73.4 g, 210 mmol, 90%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 351.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 12.65(v br s, 1H), 9.82(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.16(dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 4.12(s, 1H), 3.86(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.81(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.05(m, 1H), 1.54(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 1.42(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.02(s, 3H), 0.95(d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.84(s, 3H).

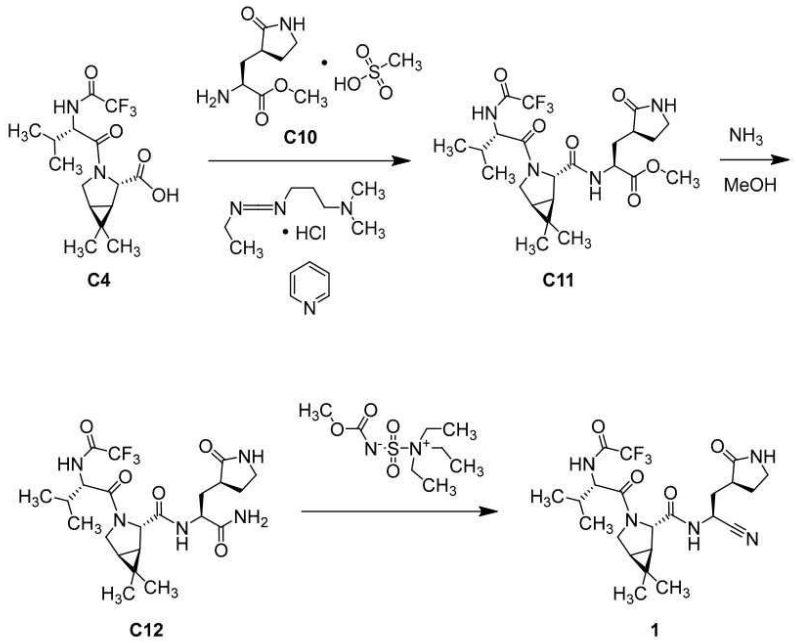
[0572] 실시예 1의 대안적 합성

[0573] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**1**)



C10

[0574]



[0575]

[0576] 단계 1. 메틸 3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-알라니네이트, 메탄설포네이트 염(**C10**)의 합성.

[0577] 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올(70 mL) 중 메틸 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-알라니네이트(10.1 g, 35.3 mmol)의 용액에 메탄설폰산(2.30 mL, 35.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 70분 동안 교반한 후, LCMS 분석은 출발 물질이 **C10**으로 전환되었음을 지시하였다: LCMS *m/z* 187.2 $[M+H]^+$. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 아세토니트릴과 에틸 아세테이트의 혼합물(1:1, 2 x 20 mL)에서 2회 재용해시킨 후, 감압하에 농축하였다. 생성된 물질을 아세토니트릴과 에틸 아세테이트의 혼합물(1:1, 30 mL)에 용해시키고 농축한 후, 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)에 2회 재용해시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(60 mL)에 의해 마쇄하여 **C10**을 수득하였다. 수율: 9.87 g, 35.0 mmol, 99%. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.22(dd, *J* = 9.7, 3.6 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.41 - 3.36(m, 2H), 2.84 - 2.74(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.41(dddd, *J* = 12.3, 8.6, 5.1, 3.6 Hz, 1H), 2.25(ddd, *J* = 15.1, 4.5, 3.6 Hz, 1H), 1.98(ddd, *J* = 15.1, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 1.87(dddd, *J* = 12.6, 10.9, 9.2, 9.2 Hz, 1H).

[0578] 단계 2. 메틸 *N*-({(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일}카보닐)-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-알라니네이트(**C11**)의 합성.

[0579] 아세토니트릴(40 mL) 중 **C10**(2.76 g, 9.78 mmol) 및 **C4**(3.43 g, 9.79 mmol)의 0℃ 용액에 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(1.88 g, 9.81 mmol)를 첨가한 후, 피리딘(2.37 mL, 29.3 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2.25시간 동안 교반한 후, 이를 염산(1 M; 50 mL)에 의해 처리하고 에틸 아세테이트(150 mL)에 의해 추출하였다. 유기 층을 순차적으로 나트륨 클로라이드 포화 수용액(50 mL), 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(50 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(50 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 메틸 *tert*-부틸 에터(30 mL)에 용해시키고 감압하에 농축하고, 생성된 유리를 메틸 *tert*-부틸 에터(50 mL)와 함께 실온에서 밤새 교반하였다. 여과 후, 여과 케이크를 메틸 tert-부틸 에터(3 x 6 mL)에 의해 세척하여 **C11**을 고체로서 수득하고, 이는 ^{1}H NMR 분석에 의해, 실질적인 잔류 메틸 *tert*-부틸 에터를 함유하였다. 상기 물질의 분할을 후속 단계에 사용하였다. 수율: 3.74 g; 잔류 메틸 *tert*-부틸 에터에 대해 보정된 것: 2.94 g, 5.67 mmol, 58%. LCMS *m/z* 519.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.55(dd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 4.34(s, 1H), 4.29(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.97(d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.37 - 3.23(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.73 - 2.62(m, 1H), 2.32(dddd, *J* = 12.4, 8.8, 6.7, 2.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.10(m, 2H), 1.86 - 1.74(m, 2H), 1.60(dt, ABX_2 시스템의 성분, *J* = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 1.49(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.09(s, 3H), 1.02(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 - 0.95(m, 6H).

[0580] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**C12**)의 합성.

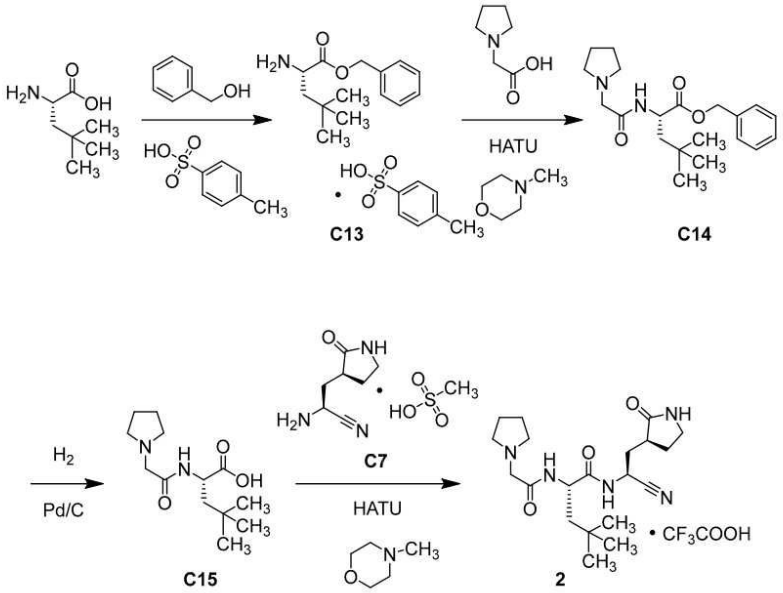
[0581] 메탄올 중 암모니아 용액(7.0 M; 5 mL, 40 mmol)을 메탄올(1 mL) 중 **C11**(선행 단계로부터의 것: 205 mg, 0.311 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 메탄올 중 암모니아 용액(7.0 M; 5 mL, 40 mmol)을 다시 첨가하고 교반을 밤새 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 동일 정량의 메탄올 중 암모니아 용액으로 3회 처리하고; 추가로 반응 8시간 후, 이를 진공에서 농축하였다. 잔류물을 희석하고 순차적으로 에틸 아세테이트(2 x 20 mL) 및 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:1, 2 x 20 mL)에 의해 재농축하였다. 생성된 물질을 다이클로로메탄(50 mL) 중에 용해시키고, 염산(1 M; 30 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(30 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C12**를 고체로서 수득하였다. 수율: 87 mg, 0.17 mmol, 55%. LCMS *m/z* 504.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 8.68(d, *J* = 7.9 Hz, <1H, 용매와 불완전하게 교환됨), 4.44(ddd, *J* = 11.9, 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.26(m, 2H), 4.01(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.94(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.24(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 크게 불명확해짐), 2.72 - 2.62(m, 1H), 2.38 - 2.28(m, 1H), 2.21 - 2.08(m, 2H), 1.90 - 1.72(m, 2H), 1.58(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.5, 5 Hz, 1H), 1.54(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.08(s, 3H), 1.02(d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.97(d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.96(s, 3H).

[0582] 단계 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**1**)의 합성.

[0583] 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스(Burgess) 시약; 88.4 mg, 0.371 mmol)을 다이클로로메탄(4.0 mL) 중 **C12**(85.0 mg, 0.17 mmol) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 20 mg, 84 μmol)을 재차 첨가하고; 30분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(60 mL)에 의해 희석하고 순차적으로 염산(1 M; 30 mL), 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(30 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(30 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 헵탄에 용해시키고 재농축한 후, 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0% 내지 5% 메탄올)에 의해 정제하였다. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**1**)를 단리된 고체로서 수득하였다. 수율: 35 mg, 72 μmol, 42%. LCMS *m/z* 486.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 5.04(dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.28(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.25(s, 1H), 4.03 - 3.94(m, 2H), 3.35 - 3.23(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 크게 불명확해짐), 2.72 - 2.62(m, 1H), 2.37 - 2.26(m, 2H), 2.19 - 2.08(m, 1H), 1.93 - 1.75(m, 2H), 1.64(ddd, *J* = 7.6, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 1.41(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.09(s, 3H), 1.02(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 - 0.95(m, 6H).

[0584] 실시예 2

[0585] *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-(피롤리딘-1-일아세틸)-L-류신아미드, 트라이플루오로아세테이트 염(**2**)



[0586]

[0587] 단계 1. 벤질 4-메틸-L-류시네이트, *p*-톨루엔설폰산 염(**C13**)의 합성.

[0588] 톨루엔(200 mL) 중 4-메틸-L-류신(9.5 g, 65 mmol), 벤질 알코올(28.3 g, 262 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 1수화물(14.9 g, 78.3 mmol)의 현탁액을 환류에서 밤새 가열하고; 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 사용하여 생성된 물을 공비적으로 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 이어서 잔류물을 다이에틸 에터(200 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL)에 의해 희석하였다. 생성된 현탁액을 교반하고 여과하고, 여과 케이크를 다이에틸 에터에 의해 세척하여 **C13**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 24.9 g, 61.1 mmol, 94%. LCMS *m/z* 236.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.30(br s, 3H), 7.47(d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.36(m, 5H), 7.11(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.23(AB 4중선, J_{AB} = 12.3 Hz, ΔAB = 13.7 Hz, 2H), 4.02(dd, *J* = 7.3, 4.5 Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 1.81(dd, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 1.57(dd, *J* = 14.5, 4.6 Hz, 1H), 0.90(s, 9H).

[0589] 단계 2. 벤질 4-메틸-*N*-(피롤리딘-1-일아세틸)-L-류시네이트(**C14**)의 합성.

[0590] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(4 mL) 중 **C13**(800 mg, 1.96 mmol) 및 피롤리딘-1-일아세트산(254 mg, 1.97 mmol) 0℃ 혼합물을 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 746 mg, 1.96 mmol)에 의해 처리한 후, 다이클로로메탄(1 mL) 중 4-메틸모르폴린(0.496 mL, 4.51 mmol) 용액에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(30 mL)을 0℃에서 첨가하고; 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 60 mL)에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피를 통한 정제(구배: 헵탄 중 0% 내지 20% 에틸 아세테이트)에 이어서 제2 크로마토피 정제(헵탄 중 0% 내지 10% 에틸 아세테이트)에 의해 2회 정제하여 **C14**를 검(761 mg)으로서 수득하였다. 상기 물질을 후속 단계에 바로 사용하였다. LCMS *m/z* 347.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 7.40 - 7.29(m, 5H), 5.16(AB 4중선, J_{AB} = 12.2 Hz, ΔAB = 11.1 Hz, 2H), 4.56(dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.76(AB 4중선, J_{AB} = 15.6 Hz, ΔAB = 13.6 Hz, 2H), 3.17 - 3.06(m, 4H), 2.03 - 1.93(m, 4H), 1.81(dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 1.60(dd, *J* = 14.5, 9.0 Hz, 1H), 0.95(s, 9H).

[0591] 단계 3. 4-메틸-*N*-(피롤리딘-1-일아세틸)-L-류신(**C15**)의 합성.

[0592] 메탄올(5 mL) 중 **C14**(선행 단계로부터의 것; 760 mg, ≤1.96 mmol)를 탄소 상 팔라듐(76.0 mg)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 수소(50 psi)하에 밤새 교반한 후, LCMS 분석은 **C15**로의 전환을 하기와 같이 나타냈다: LCMS *m/z* 257.4 $[M+H]^+$. 반응 혼합물을 0.15 μm 필터를 통해 2회 여과하고, 여과물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:1, 2 x 20 mL) 중에 2회 용해시킨 후, 감압하에 농축하여 **C15**를 고체(646 mg)로서 수득하였다. 상기 물질의 분할을 추가 정제 없이 후속 화학 과정에 사용하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.46(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.31(ddd, *J* = 8.9, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.60(m, 2H), 3.00 br(s, 4H), 1.90 - 1.79(m, 4H), 1.70(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.3, 3.0 Hz, 1H), 1.56(dd, ABX 시스템

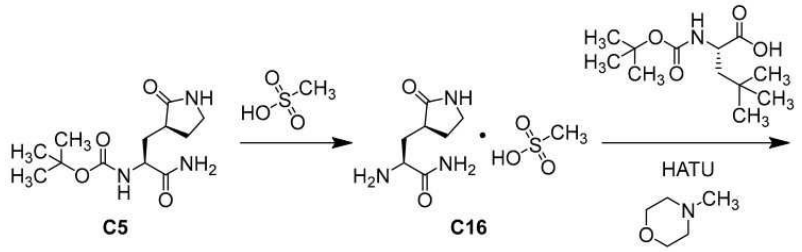
의 성분, J = 14.3, 9.2 Hz, 1H), 0.90(s, 9H).

[0593] 단계 4. *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-(피롤리딘-1-일아세틸)-L-류신아미드, 트라이플루오로아세테이트 염(**2**)의 합성.

[0594] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(1 mL) 중 **C15**(선행 단계로부터의 것; 30 mg, ≤91 μmol) 및 **C7**(실시예 1의 단계 7로부터의 것; 35.3 mg, ≤0.104 mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각하고 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU, 97%; 39.9 mg, 0.102 mmol)에 의해 처리한 후, 다이클로로메탄(0.25 mL) 중 4-메틸모르폴린(28.0 μL, 0.255 mmol) 용액에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 약 1.5시간 동안 교반한 후, 이를 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(3 mL)에 의해 0℃에서 희석하고 다이클로로메탄(4 x 4 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축하고 역상 HPLC(컬럼: 워터스 선파이어 C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5% 내지 25% B로 8.5분 동안, 이어서 25% 내지 95% 아세토니트릴로 0.5분 동안 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N^2-(피롤리딘-1-일아세틸)-L-류신아미드, 트라이플루오로아세테이트 염(**2**)을 검으로서 수득하였다. 수율: 8.1 mg, 16 μmol, 18%(3개 단계 동안). LCMS *m/z* 392.6 $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.47분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴. 구배: 5% 내지 95% B로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안. 유속: 2 mL/분).

[0595] 실시예 3

[0596] *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(2,6-다이클로로벤조일)-4-메틸-L-류신아미드(**3**)

[0597] 

[0598]

[0599] 단계 1. 3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드, 메탄설포네이트 염(**C16**)의 합성.

[0600] 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올(40 mL) 중 **C5**(6.13 g, ≤19 mmol) 용액에 메탄설폰산(1.83 g, 19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하고 톨루엔과 헵탄의 혼합물에 재현탁시키고 1회 더 농축하여 흡습성 유리(7.47 g)를 수득하였다. 상기 물질(6.47 g)의 분할을 희석하고

순차적으로 하기에 의해 재농축하였다: 에틸 아세테이트와 에탄올의 혼합물(2:3, 50 mL); 에틸 아세테이트, 헵탄과 다이클로로메탄(4:4:1, 2 x 50 mL). 생성된 물질을 아세토니트릴과 물의 혼합물(1:1, 22 mL) 중에 용해시키고 2일 동안 동결건조시켜 **C16**을 유리로서 수득하였다. 수율: 3.23 g, 12.1 mmol, 73%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 172.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.03(dd, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.35(m, 2H), 2.82 - 2.72(m, 1H), 2.71(s, 3H), 2.49 - 2.38(m, 1H), 2.12 - 1.96(m, 2H), 1.94 - 1.81(m, 1H).

[0601] 단계 2. *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-4-메틸-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C17**)의 합성.

[0602] *N,N*-다이메틸포름아미드(7.0 mL) 중 **C16**(1.34 g, 5.02 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-4-메틸-L-류신(1.28 g, 5.22 mmol)의 0℃ 용액을 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU, 97%; 2.04 g, 5.20 mmol)에 의해 처리한 후, 다이클로로메탄(3 mL) 중 4-메틸모르폴린(1.43 mL, 13.0 mmol) 용액에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2.25시간 동안 교반한 후, 이를 0℃에서 염산(1 M; 30 mL)의 첨가에 의해 급냉각한 후, 다이클로로메탄(50 mL)에 의해 희석하였다. 유기 층을 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(30 mL)에 의해 세척하고, 합친 수성 층을 다이클로로메탄(60 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 헵탄(3 x 10 mL)에 의해 현탁/농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0 내지 20% 메탄올)에 의해 정제하여 **C17**을 고체로서 수득하였다. 수율: 1.42 g, 3.56 mmol, 71%. LCMS *m/z* 399.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 6.83(d, *J* = 7.4 Hz, <1H, 용매와 불완전하게 교환됨), 4.43(dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.05(m, 1H), 3.38 - 3.24(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.52 - 2.41(m, 1H), 2.40 - 2.30(m, 1H), 2.13(ddd, *J* = 14.0, 11.2, 4.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.75(m, 2H), 1.71(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 1.51(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.4, 9.3 Hz, 1H), 1.45(s, 9H), 0.97(s, 9H).

[0603] 단계 3. 4-메틸-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드, 메탄설포네이트 염(**C18**)의 합성.

[0604] 메탄설폰산(32.6 μL, 0.502 mmol)을 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올(1.5 mL) 중 **C17**(200 mg, 0.502 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하고 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 1회 더 농축하여 **C18**을 고체(238 mg)로서 수득하였다. 대부분의 상기 물질을 후속 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 299.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.53(dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.91(dd, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 3.41 - 3.27(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.70(s, 3H), 2.57 - 2.47(m, 1H), 2.41(dddd, *J* = 12.0, 8.6, 7.0, 3.2 Hz, 1H), 2.15(ddd, *J* = 14.0, 10.3, 5.0 Hz, 1H), 2.01(dd, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.85(m, 1H), 1.78(ddd, *J* = 14.1, 9.1, 5.0 Hz, 1H), 1.59(dd, *J* = 14.3, 5.5 Hz, 1H), 1.01(s, 9H).

[0605] 단계 4. *N*-(2,6-다이클로로벤조일)-4-메틸-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C19**)의 합성.

[0606] 다이클로로메탄(2 mL) 중 **C18**(선행 단계로부터의 것: 234 mg, ≤0.49 mmol) 0℃ 현탁액을 트라이에틸아민(170 μL, 1.2 mmol)에 의해 처리한 후, 다이클로로메탄(0.2 mL) 중 2,6-다이클로로벤조일 클로라이드(130 mg, 0.621 mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 다이클로로메탄(60 mL)에 의해 희석한 후, 염산(1 M; 30 mL)에 이어서 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(30 mL)에 의해 세척하였다. 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0% 내지 30% 메탄올)에 의해 정제하여 **C19**를 수득하였다. 수율: 120 mg, 0.255 mmol, 52%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 471.4(관측된 다이클로로 동위원소 패턴) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 8.45(d, *J* = 7.9 Hz, <1H, 용매와 불완전하게 교환됨), 7.45 - 7.35(m, 3H), 4.59(dd, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.44(m, 1H), 3.37 - 3.24(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.65 - 2.55(m, 1H), 2.37(dddd, *J* = 12.5, 8.8, 6.6, 2.8 Hz, 1H), 2.19(ddd, *J* = 13.9, 11.3, 4.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.72(m, 3H), 1.66(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 1.03(s, 9H).

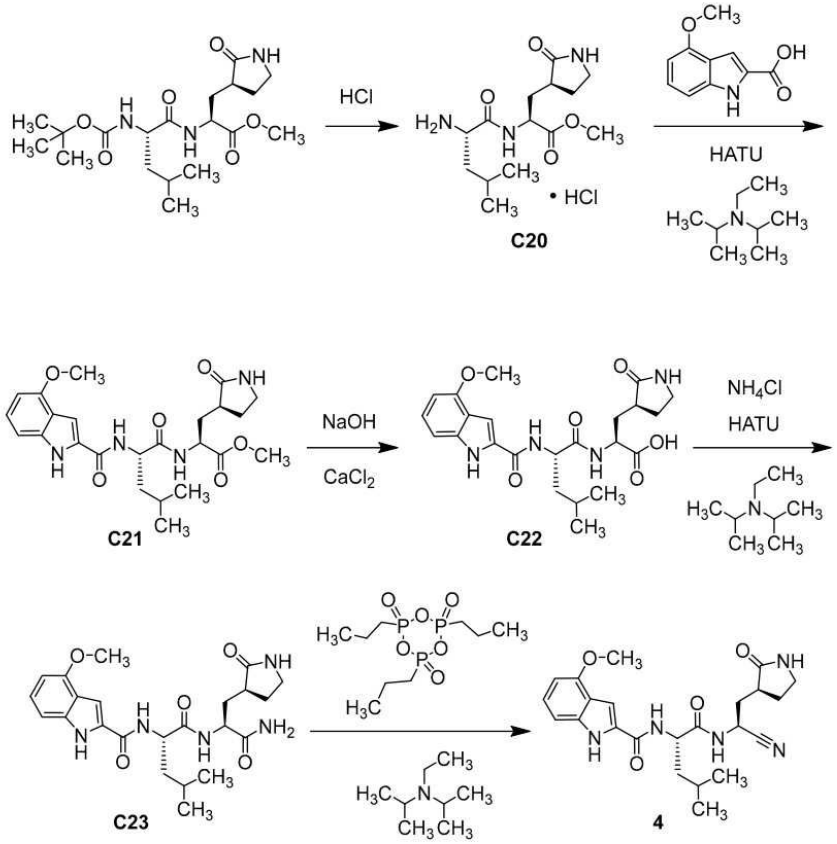
[0607] 단계 5. *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(2,6-다이클로로벤조일)-4-메틸-L-류신아미드(**3**)의 합성.

[0608] 피리딘(1 mL) 중 **C19**(90 mg, 0.19 mmol) 및 1*H*-이미다졸(33.8 mg, 0.496 mmol) 용액을 아세토니트릴/드라이 아이스 욕(-35℃)에서 냉각하였다. 여기에 인 옥시클로라이드(0.100 mL, 1.07 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -30℃ 내지 -20℃에서 교반하였다. 30분 후, 피리딘(2 mL)을 첨가하여 교반을 용이하게 하고; 1시간 후, 다이클

로로메탄(2 mL)을 동일한 이유로 첨가하였다. 반응 2시간 때, 인 옥시클로라이드(0.100 mL, 1.07 mmol)를 다시 첨가하고 교반을 30분 동안 -30℃에서 계속한 후, 반응 혼합물을 0℃로 가온하고 추가 40분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 염산(1 M; 30 mL)에 의해 처리하고 다이클로로메탄(2 x 60 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0% 내지 15% 메탄올)에 의해 정제하여 고체(67 mg)를 수득하였다. 상기 물질을 **C19**(30 mg, 64 μmol)를 사용하여 수행한 유사한 반응으로부터의 생성물(12 mg)과 합치고 에틸 아세테이트(2 x 3 mL)에 2회 용해시키고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:3, 4 mL)과 함께 실온에서 40분 동안 교반하고 여과하고, 여과 케이크를 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:3, 5 x 2 mL)에 의해 세척하여 *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-(2,6-다이클로로벤조일)-4-메틸-L-류신아미드(**3**)를 고체로서 수득하였다. 합친 수율: 70 mg, 0.15 mmol, 59%. LCMS *m/z* 453.3(관측된 다이클로로 동위원소 패턴) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 7.45 - 7.34(m, 3H), 5.05(dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.56(dd, *J* = 7.0, 5.7 Hz, 1H), 3.37 - 3.23(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.70 - 2.59(m, 1H), 2.42 - 2.29(m, 2H), 1.95 - 1.77(m, 3H), 1.67(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 1.04(s, 9H).

[0609] 실시예 4

[0610] *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**4**)

[0611] 

[0612] 단계 1. 메틸 L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-알라니네이트, 하이드로클로라이드 염(**C20**)의 합성.

[0613] 메탄올(2 mL)과 에틸 아세테이트 중 수소 클로라이드 용액(4 M; 20 mL)의 혼합물 중 메틸 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-알라니네이트(문헌[Prior, A.M., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6317-6320] 참고; 2.0 g, 5.0 mmol) 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축하여 **C20**을 백색 고체(1.92 g, 정량적인 것으로 추정됨)로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 9.09 - 8.98(m, 1H), 8.39(br s, 3H), 7.69(s, 1H), 4.44 - 4.31(m, 1H), 3.22 - 3.07(m, 2H), 2.5 - 2.38(m, 1H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.24 - 2.11(m, 1H), 2.11 - 1.99(m, 1H), 1.78 - 1.48(m, 5H), 0.92(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0614] 단계 2. 메틸 *N*-(4-메톡시-1*H*-인돌-2-카보닐)-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-알라니네이트(**C21**)의 합성.

[0615] *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 494 mg, 1.30 mmol) 및 *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(388 mg, 3.00 mmol)을 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(6 mL) 중 **C20**(단계 1과 유사한 소규모 실험으로부터의 것; 336 mg, ≤0.840 mmol)과 4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복실산(159 mg, 0.832 mmol) 0℃ 용액에 첨가하였다. 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 이를 물/얼음(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(용리액: 10:1 다이클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여 **C21**을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 380 mg, 0.804 mmol, 97%. LCMS *m/z* 473.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 11.59 - 11.53(m, 1H), 8.53(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.37 - 7.33(m, 1H), 7.09(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.00(d, AB 4중선의 성분, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.50(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.47(m, 1H), 4.40 - 4.31(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.18 - 3.05(m, 2H), 2.41 - 2.29(m, 1H), 2.15 - 2.03(m, 2H), 1.78 - 1.49(m, 5H), 0.93(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0616] 단계 3. *N*-(4-메톡시-1*H*-인돌-2-카보닐)-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린(**C22**)의 합성.

[0617] 2-프로판올(7 mL) 및 물(3 mL) 중 칼슘 클로라이드(0.887 g, 7.99 mmol)와 나트륨 하이드록사이드(0.168 g, 4.20 mmol)의 교반된 혼합물에 **C21**(1.8 g, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 6시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하고 물(4 mL)에 의해 희석하고, 1 M 염산을 첨가하여 pH 4로 조정하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(용리액: 10:1:0.1 다이클로로메탄/메탄올/아세트산)에 의해 정제하여 **C22**를 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.76 g, 3.84 mmol, 100%. LCMS *m/z* 459.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*), 특징적 피크: d 6.51 - 6.43(m, 1H), 4.80 - 4.66(m, 1H), 4.60 - 4.45(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.36 - 3.18(m, 2H), 2.59 - 2.44(m, 1H).

[0618] 대안적 단계 3. *N*-(4-메톡시-1*H*-인돌-2-카보닐)-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린(**C22**)의 합성.

[0619] 테트라하이드로퓨란(0.4 mL) 중 **C21**(20 mg, 42 μmol) 용액을 리튬 하이드록사이드(14.2 mg, 0.593 mmol)를 함유하는 수용액에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 이를 에틸 아세테이트에 의해 희석하고 10% 칼륨 바이설페이트 수용액에 의해 세척하였다. 이어서, 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C22**를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 20 mg, 정량적. LCMS *m/z* 459.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 7.27(s, 1H), 7.14(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.02(d, AB 4중선의 성분, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.50(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.66(dd, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.52(dd, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.30 - 3.18(m, 2H), 2.65 - 2.52(m, 1H), 2.38 - 2.26(m, 1H), 2.21(ddd, *J* = 14.0, 11.7, 4.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.70(m, 5H), 1.02(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.99(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0620] 단계 4. *N*-(4-메톡시-1*H*-인돌-2-카보닐)-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C23**)의 합성.

[0621] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(15 mL) 중 **C22**(1.76 g, 3.84 mmol)와 암모늄 클로라이드(0.246 g, 4.60 mmol) 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 1.90 g, 5.00 mmol) 및 *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(1.49 g, 11.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(2.3 g, 18 mmol)을 사용하여 pH를 8로 조정하였다. 반응 혼합물을 추가 30분 동안 교반한 후, 이를 염산(1 M; 20 mL, 20 mmol)과 물의 혼합물에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)에 의해 추출하고; 합친 유기 층을 순차적으로 염산(1 M; 10 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(10 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(용리액: 10:1 다이클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여 **C23**을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.09 g, 2.38 mmol, 62%. LCMS *m/z* 458.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 11.62 - 11.55(m, 1H), 8.42(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60(br s, 1H), 7.38 - 7.26(m, 2H), 7.10(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.06(br s, 1H), 7.00(d, AB 4중선의 성분, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 7.7 Hz,

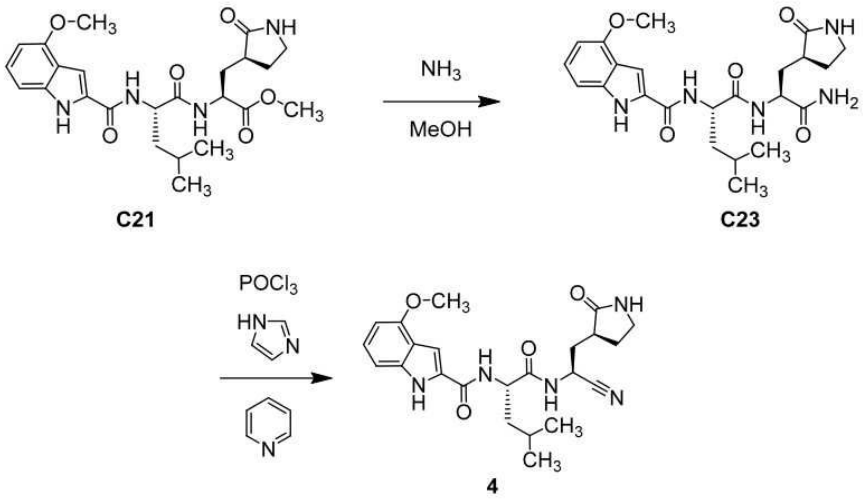
1H), 4.54 - 4.41(m, 1H), 4.34 - 4.22(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.17 - 3.01(m, 2H), 2.31 - 1.95(m, 3H), 1.76 - 1.45(m, 5H), 0.92(d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.88(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0622] 단계 5. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**4**)의 합성.

[0623] 테트라하이드로퓨란(8 mL) 중 **C23**(500 mg, 1.09 mmol)과 *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(565 mg, 4.37 mmol) 0℃ 혼합물에 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드(에틸 아세테이트 중 50 중량% 용액; 2.78 g, 4.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하고 물(5 mL)에 의해 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(용리액: 10:1 다이클로로메탄/메탄올)에 이어서 역상 HPLC 정제(컬럼: YMC-액튜스 트라이아트(YMC-Actus Triart) C18, 50 x 250 mm, 7 μm; 이동상 A: 0.225% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 18% 내지 58% B; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**4**)를 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 130 mg, 0.296 mmol, 27%. LCMS *m/z* 440.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 11.58(br s, 1H), 8.90(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.47(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71(br s, 1H), 7.38 - 7.35(m, 1H), 7.09(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.00(d, AB 4중선의 성분, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.02 - 4.93(m, 1H), 4.49 - 4.40(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.19 - 3.05(m, 2H), 2.41 - 2.29(m, 1H), 2.20 - 2.06(m, 2H), 1.85 - 1.62(m, 4H), 1.58 - 1.47(m, 1H), 0.94(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0624] 실시예 4의 대안적 합성

[0625] *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**4**)



[0626]

[0627] 단계 1. *N*-[(4-메톡시-1*H*-인돌-2-일)카보닐]-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C23**)의 합성.

[0628] 메탄올 중 암모니아 용액(7.0 M; 21 mL, 150 mmol)을 메탄올(2.0 mL) 중 **C21**(500 mg, 1.06 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 메탄올 중 암모니아 용액(7.0 M; 7.0 mL, 49 mmol)을 다시 첨가하고 교반을 밤새 계속하였다. 메탄올 중 암모니아 용액(7.0 M; 7.0 mL, 49 mmol)을 다시 첨가하고 교반을 24시간 동안 계속한 후, 메탄올 중 암모니아 용액(7.0 M; 7.0 mL, 49 mmol)에 의한 최종 처리를 수행하였다. 반응 혼합물을 1일 동안 더 교반하고, 이 시점에서 이를 진공에서 농축하였다. 잔류물을 **C21**(500 mg, 1.06 mmol)을 사용하여 수행한 유사한 반응의 생성물(단리된 512 mg 중 350 mg)과 합치고, 혼합물을 에틸 아세테이트(5 x 10 mL) 중에 반복하여 용해시키고 감압하에 농축하여 **C23**(835 mg)을 수득하였다. 상기 물질을 후속 단계에 바로 사용하였다. LCMS *m/z* 458.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 7.29(d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.15(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.03(br d, AB 4중선의 성분, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 7.7 Hz,

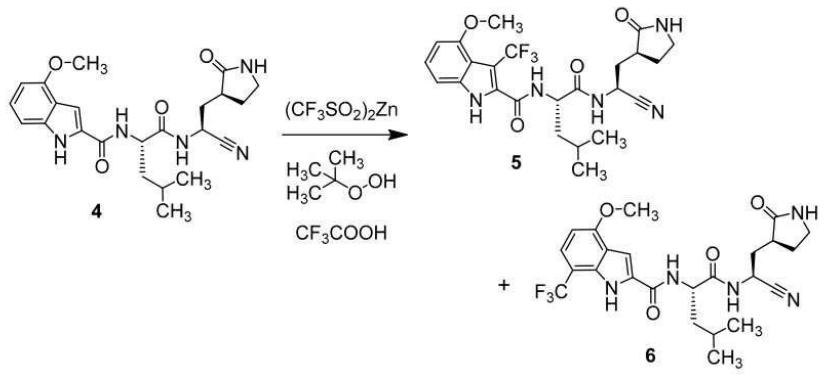
1H), 4.59(dd, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 4.45(dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.34 - 3.19(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.57 - 2.47(m, 1H), 2.31(dddd, *J* = 12.6, 8.5, 6.8, 2.8 Hz, 1H), 2.15(ddd, *J* = 14.0, 11.4, 4.6 Hz, 1H), 1.88 - 1.67(m, 5H), 1.02(d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.98(d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

[0629] 단계 2. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**4**)의 합성.

[0630] 피리딘(4 mL) 및 다이클로로메탄(4 mL)의 혼합물 중 **C23**(선행 단계로부터의 것; 835 mg, ≤1.78 mmol)과 1*H*-이미다졸(323 mg, 4.74 mmol) 용액을 아세토니트릴/드라이 아이스 욕을 사용하여 -35℃로 냉각한 후, 인 옥시클로라이드(0.956 mL, 10.2 mmol)를 5분 동안 적가하였다. 반응 생성물을 실온 내지 -30℃에서 약 1.5시간 동안 교반한 후, 염산(1 M; 50 mL)에 의해 처리하고 1시간 동안 교반하였다. 다이클로로메탄(3 x 60 mL)에 의해 추출 후, 생성된 유기 층을 합치고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 상이한 배치로부터의 **4**(75 mg, 0.17 mmol)와 합치고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0% 내지 5% 메탄올)에 의해 정제하여 **4**를 고체(800 mg)로서 수득하였다. 상기 물질을 **C23**(161 mg, 0.352 mmol)을 사용하여 수행한 유사한 반응으로부터의 생성물(80 mg)과 합치고; 생성된 물질을 다이에틸 에터(25 mL) 중 3일 동안 교반한 후, 이를 여과하였다. 여과 케이크를 다이에틸 에터와 헵탄의 혼합물(1:1, 4 x 2 mL)에 의해 세척하여 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**4**)를 고체로서 수득하였다. 합친 수율: 519 mg, 1.18 mmol, 대략 50%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 440.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 11.57(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.90(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.46(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.37(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.10(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.00(d, AB 4중선의 성분, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.03 - 4.92(m, 1H), 4.51 - 4.39(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.19 - 3.05(m, 2H), 2.42 - 2.30(m, 1H), 2.20 - 2.06(m, 2H), 1.80(ddd, *J* = 13.2, 9.3, 6.7 Hz, 1H), 1.75 - 1.63(m, 3H), 1.58 - 1.47(m, 1H), 0.94(d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0631] 실시예 5 및 6

[0632] *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**5**) 및 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**6**)



[0633]

[0634] 아연(II) 트라이플루오로메탄설피네이트(98%, 2.44 mg, 7.21 μmol)가 담긴 압력 방출식 바이알에 순차적으로 다이메틸 설폭사이드(60 μL) 중 **4**(0.79 mg, 1.8 μmol) 용액, 트라이플루오로아세트산(0.56 μL, 7.3 μmol) 및 *tert*-부틸 하이드로퍼옥사이드(물 중 70%; 1.25 μL, 9.03 μmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀폐하고 50℃로 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 냉각하고 아세토니트릴, 및 물 중 포름산의 1% 용액에 의해 대략 2 내지 3 mL 부피까지 희석하였다. 최종 용매 조성은 일반적으로 약 20% 내지 30% 아세토니트릴로, 생성된 혼합물이 투명하게 나타났다. 전체 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18, 10 x 250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물 중 0.5% 아세트산; 이동상 B: 9:1 아세토니트릴/메탄올; 구배: 15% B로 5분 동안, 이어서 15% 내지 70% B 선형 구배로 84분 동안, 이어서 70% 내지 95% B로 1분 동안, 이어서 95% B로 9분 동안; 유속: 2 mL/분)에 의해 정제하였다. 용리액을 UV/VIS 검출기에 통과시킨 후, 분획 채집기와 이온 포획 질량 스펙트럼계 간

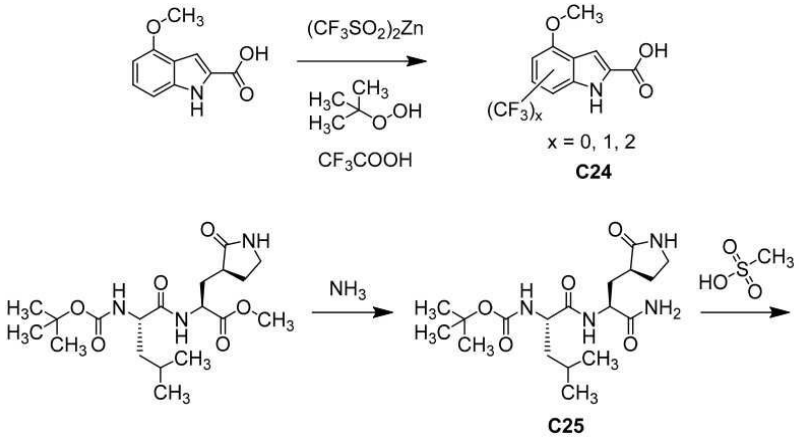
에 대략 15:1로 분할하였다. 분획을 20초마다 채집하고 대상 생성물을 잠재적으로 함유하는 것을 UHPLC-UV-HRMS에 의해 평가한 후, 풀링(pooling)하였다. 2개의 생성물은 대략 71 및 75분에 용리하였다. 제1 용리 생성물은 **5**{*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드}였고, 제2 용리 생성물은 **6**{*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드}였다.

[0635] **5** - 수율: 0.101 mg, 0.199 μmol, 11%. 고해상력 MS *m/z* 508.2171 $[M+H]^+$; $C_{24}H_{29}F_3N_5O_4$에 대해 계산됨, 508.2172. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 12.22(br s, 1H), 9.01(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.96(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.21(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.08(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.69(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.95(m, 1H), 4.49 - 4.40(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.22 - 3.08(m, 2H), 2.43 - 2.34(m, 1H), 2.23 - 2.10(m, 2H), 1.82(ddd, *J* = 13.7, 9.3, 6.8 Hz, 1H), 1.78 - 1.66(m, 2H), 1.62(ddd, *J* = 14.6, 9.7, 5.2 Hz, 1H), 1.49(ddd, *J* = 13.8, 8.8, 5.5 Hz, 1H), 0.97 - 0.88(m, 6H). 체류 시간: 8.43분(분석 조건. 컬럼: 페노메넥스 키네텍스(Phenomenex Kinetex) XB-C18, 2.1 x 100 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 5% B로 0.5분 동안, 이어서 5% 내지 70% B로 10.5분 동안, 이어서 70% 내지 95% B로 2분 동안; 유속: 0.4 mL/분).

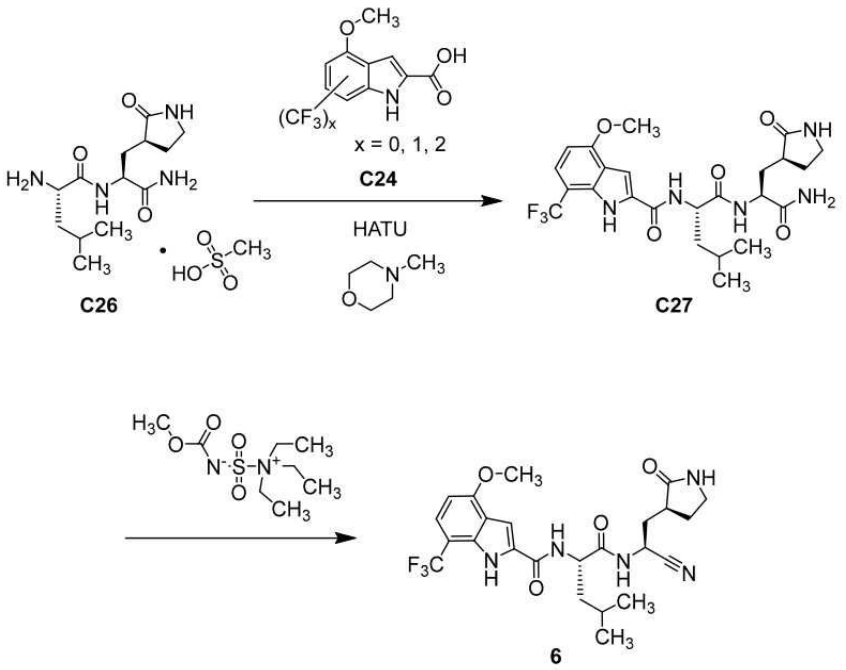
[0636] **6** - 수율: 14.7 μg, 0.029 μmol, 1.6%. 고해상력 MS *m/z* 508.2178 $[M+H]^+$; $C_{24}H_{29}F_3N_5O_4$에 대해 계산됨, 508.2172. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 11.47(br s, 1H), 9.00(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.55(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.72(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.94(m, 1H), 4.56 - 4.48(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.18 - 3.05(m, 2H), 2.39 - 2.30(m, 1H), 2.18 - 2.08(m, 2H), 1.86 - 1.77(m, 1H), 1.75 - 1.64(m, 3H), 1.61 - 1.52(m, 1H), 0.95(d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.90(d, *J* = 6.1 Hz, 3H). 체류 시간: 8.92분(**5**에 사용된 것과 동일한 분석 조건).

[0637] 실시예 6의 대안적 합성

[0638] *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**6**)



[0639]



[0640]

[0641] 단계 1. 트라이플루오로메틸화된 4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복실산(**C24**)의 합성.

[0642] 4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복실산(100 mg, 0.523 mmol)과 아연(II) 트라이플루오로메탄설피네이트(120 mg, 0.362 mmol)의 혼합물을 다이메틸 설폭사이드(1.5 mL)에 이어서 트라이플루오로아세트산(56 μL, 0.727 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각한 후, *tert*-부틸 하이드로퍼옥사이드(물 중 70%; 143 μL, 1.03 mmol)를 첨가하고 교반을 0℃에서 20분 동안, 이어서 실온에서 25분 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 52℃에서 2시간 동안 가열한 후, 이를 실온으로 냉각하고 나트륨 바이카보네이트 수용액에 의한 적가에 의해 기포 발생이 멈출 때까지 처리하였다. 생성된 혼합물을 나트륨 바이카보네이트 수용액과 에틸 아세테이트 간에 구획화한 후, 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 1회 추출하고, 유기 층을 버렸다. 이어서, 수성 층을 1 M 염산에 의해 pH 7로 산성화시키고; 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 교반하는 동안 1 M 염산의 첨가에 의해 pH를 1로 조정하였다. 2상 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. LCMS 분석에 의해, 잔류물(115 mg)은 출발 물질과 모노-트라이플루오로메틸화된 생성물의 혼합물, 및 소량의 다이-트라이플루오로메틸화된 물질을 함유하는 것으로 나타났다. 상기 혼합물의 벌크를 단계 4에 사용하였다. 수율: 115 mg, <0.4 mmol. LCMS *m/z* 189.8, 257.8, 325.8(소수(minor)) $[M-H]^-$. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4), 3개의 주 성분으로부터의 특징적 피크: d 7.07(br d, *J* = 8.4 Hz), 7.02(br d, *J* = 8.4 Hz), 6.81(d, *J* = 7.8 Hz), 6.66(d, *J* = 7.8 Hz), 6.51(d, *J* = 7.7 Hz), 4.06(s, -OMe), 3.93(s, -OMe), 3.92(s, -OMe).

[0643] 단계 2. *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C25**)의 합성.

[0644] 메탄올(5 mL) 중 메틸 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-알라니네이트(문헌[Prior, A.M., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6317-6320] 참고; 1.5 g, 3.8 mmol)의 0℃ 용액에 메탄올 중 암모니아 용액(7 M; 43 mL, 300 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀폐한 후, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 메탄올 중 암모니아 용액(7 M; 10.7 mL, 74.9 mmol)을 다시 첨가하고, 반응을 실온에서 3일 동안 계속한 후, 이를 진공에서 농축하였다. 잔류물을 다이에틸 에터(40 mL)에 2회 용해시키고 감압하에 농축하여 **C25**를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.46 g, 3.80 mmol, 정량적. LCMS *m/z* 385.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 8.29 - 8.17(m, 1H), 7.23(br s, 1H), 5.64(br s, 1H), 5.32(br s, 1H), 5.02(d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.38(m, 1H), 4.05(ddd, *J* = 10.3, 6.3, 4.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.32(m, 2H), 2.51 - 2.35(m, 2H), 2.16 - 1.98(m, 2H), 1.97 - 1.83(m, 1H), 1.76 - 1.6(m, 2H, 추정됨; 물 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 1.49 - 1.39(m, 1H), 1.45(s, 9H), 0.94(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.94(d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0645] 단계 3. L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드, 메탄설포네이트 염(**C26**)의 합성.

[0646] 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올(5 mL) 중 메탄설폰산(0.861 mL, 13.3 mmol) 용액을 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올(43 mL) 중 **C25**(5.1 g, 13 mmol) 용액에 서서히 첨가하였다. 30분 후, LCMS 분석은 하기와 같이 **C26**으로의 전환을 지시하였다: LCMS *m/z* 285.3 $[M+H]^+$. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 후, 하기 용매 혼합물에 용해시키고 하기에 의해 재농축하였다: 아세토니트릴과 에틸 아세테이트의 혼합물(1:1, 2 x 20 mL), 이어서 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물, (1:1, 2 x 20 mL). 생성된 고체를 아세토니트릴과 에틸 아세테이트의 혼합물에 이어서 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물에 의해 2회 공비처리(azeotroping)하여 **C26**을 백색 고체(6.05 g)를 수득하였고, 이는 ^{1}H NMR 분석 상으로 용매를 함유하였다. 수율: 정량적인 것으로 추정됨. ^{1}H NMR(600 MHz, 메탄올-d_4) d 4.50(dd, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 3.91(dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.39 - 3.28(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.70(s, 3H), 2.53 - 2.46(m, 1H), 2.43 - 2.36(m, 1H), 2.14(ddd, *J* = 14.0, 10.7, 5.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.86(m, 1H), 1.82 - 1.71(m, 3H), 1.70 - 1.64(m, 1H), 1.02(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.01(d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

[0647] 단계 4. *N*-{[4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-일]카보닐}-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C27**)의 합성.

[0648] 아세토니트릴(1.7 mL)과 *N,N*-다이메틸포름아미드(1 mL) 중 **C24**(단계 1로부터의 것; 101 mg, <0.35 mmol)와 **C26**(선행 단계로부터의 것; 204 mg, ≤0.438 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하고 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 163 mg, 0.429 mmol)에 이어서 4-메틸모르폴린(0.129 mL, 1.17 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반한 후, 1:1 나트륨 바이카보네이트 수용액과 얼음의 혼합물을 탁한 침전물이 형성될 때까지 서서히 첨가하였다. 이어서, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 2상 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 1회 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제 2회(구배 #1: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올; 구배 #2: 다이클로로메탄 중 5% 내지 10% 메탄올)를 수행하여 **C27**을 수득하였다. 상기 물질의 위치 선택성을 2D NMR 실험에 의해 확인하였다. 수율: 19 mg, 36 μmol, 대략 10%. LCMS *m/z* 526.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 7.53(br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 6.68(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.60(dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.45(dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 3.3 - 3.21(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.60 - 2.49(m, 1H), 2.36 - 2.26(m, 1H), 2.15(ddd, *J* = 14.1, 11.5, 4.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.68(m, 5H), 1.03(d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.99(d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

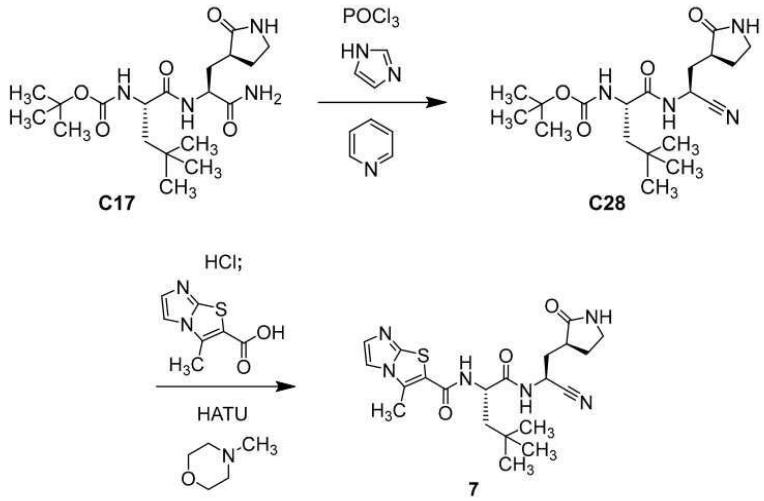
[0649] 단계 5. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**6**)의 합성.

[0650] 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 17.2 mg, 72.2 μmol)을 다이클로로메탄(0.5 mL) 및 아세토니트릴(0.2 mL)의 혼합물 중 **C27**(19 mg, 36 μmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 에틸 아세테이트에 의해 희석하고 나트륨 바이카보네이트 수용액과 얼음의 1:1 혼합물에 의해 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 마그네슘 설페이트에 의해 패킹(packing)된 고상 추출 카트리지에 통과시켰다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 역상 HPLC(컬럼: 워터스 선파이어 C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 25% 내지 65% B로 8.5분 동안, 이어서 65% 내지 95% B로 0.5분 동안 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**6**)를 수득하였다. 수율: 4.3 mg, 8.5 μmol, 24%. LCMS *m/z* 508.6 $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.83분(컬럼: 워터스 아틀란티스 C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5% 내지 95% B로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 2 mL/분).

[0651] 실시예 7

[0652] *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메

틸이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-2-카복스아미드(**7**)



[0653]

[0654] 단계 1. N^2-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드(**C28**)의 합성.

[0655] 피리딘(3 mL)과 다이클로로메탄(3 mL)의 혼합물 중 **C17**(560 mg, 1.41 mmol)과 1*H*-이미다졸(249 mg, 3.65 mmol) 용액을 아세토니트릴/드라이 아이스 욕을 사용하여 -35℃로 냉각하였다. 인 옥시클로라이드(0.74 mL, 7.94 mmol)를 4분 동안 적가한 후, 이어서 추가로 다이클로로메탄(2 mL)을 적가하고 교반을 -30℃ 내지 -20℃에서 계속하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(2 mL)에 의해 희석하였다. 대략 1.5시간 후, 염산(1 M; 30 mL)을 첨가하고; 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 다이클로로메탄(2 x 60 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C28**을 고체로서 수득하였다. 수율: 492 mg, 1.29 mmol, 91%. LCMS *m/z* 381.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 5.03(dd, *J* = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 4.09(dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.25(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.64 - 2.52(m, 1H), 2.40 - 2.27(m, 2H), 1.97 - 1.78(m, 2H), 1.70(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.3, 4.1 Hz, 1H), 1.54(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.3, 8.7 Hz, 1H), 1.45(s, 9H), 1.00(s, 9H).

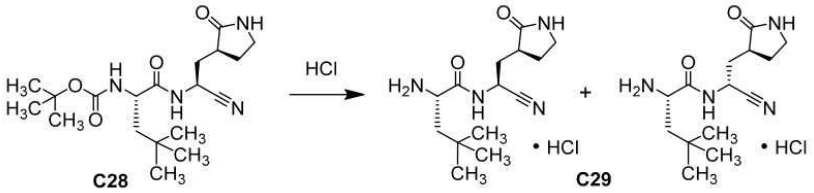
[0656] 단계 2. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-2-카복스아미드(**7**)의 합성.

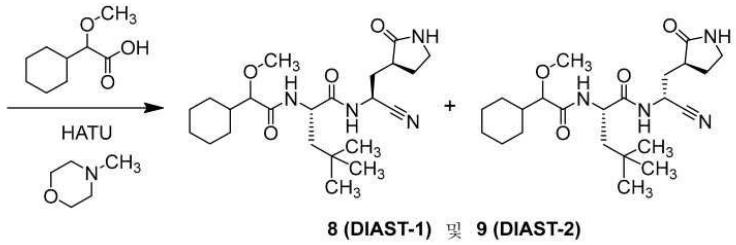
[0657] 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4.0 M; 0.3 mL, 1.2 mmol)을 아세토니트릴(1.5 mL)과 메탄올(1.0 mL)의 혼합물 중 **C28**(100 mg, 0.263 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 이를 4-메틸모르폴린(0.144 mL, 1.31 mmol)에 의해 처리하였다. 용매를 진공에서 제거한 후, 잔류물을 다이클로로메탄과 헵탄의 혼합물(1:1, 2 x 10 mL) 중에 2회 재현탁시키고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(3.3 mL) 중 3-메틸이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-2-카복실산(47.9 mg, 0.263 mmol)과 합치고, 0℃로 냉각하고 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 99.9 mg, 0.263 mmol)에 이어서 다이클로로메탄(0.2 mL) 중 4-메틸모르폴린(72 μL, 0.655 mmol) 용액에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 대략 2시간 동안 교반한 후, 이를 0℃에서 염산(1 M; 30 mL)에 의해 처리하고 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 60 mL)에 의해 추출하였다. 이어서, 수성 층을 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액의 첨가에 의해 pH 9로 염기성화시키고, 이어서 이를 다이클로로메탄(3 x 60 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 암모늄 클로라이드 포화 수용액(50 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 상기 물질의 ^{1}H NMR 분석은 니트릴을 보유하는 중심에서 부분 라세미화로부터 야기되는 것으로 추측되는 소수의 에피머의 존재를 나타냈다. 다수 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0 내지 20% 메탄올)에 의해 단리하여 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-2-카복스아미드(**7**)를 고체로서 수득하였다. 수율: 56 mg, 0.13 mmol, 49%. LCMS *m/z* 445.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 7.73(d, *J* =

1.6 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.04(dd, *J* = 10.3, 5.9 Hz, 1H), 4.53(dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.24(m, 2H; 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.70(s, 3H), 2.67 - 2.57(m, 1H), 2.38 - 2.27(m, 2H), 1.93(ddd, *J* = 14.0, 9.4, 6.0 Hz, 1H), 1.88 - 1.78(m, 3H), 1.03(s, 9H).

[0658] 실시예 8 및 9

[0659] *N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-1(**8**) 및 *N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-2(**9**)





8 (DIAST-1) 및 **9 (DIAST-2)**

[0660]

[0661] 단계 1. *N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드(**C29**)의 합성.

[0662] 아세토니트릴(1 mL)과 메탄올(1 mL)의 혼합물 중 **C28**(114 mg, 0.300 mmol) 용액에 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 0.4 mL, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 4-메틸모르폴린(0.165 mL, 1.50 mmol)을 첨가하고 pH를 7 내지 8로 조정하였다. 용매를 진공에서 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:1, 2 x 10 mL)에 2회 용해시키고 감압하에 농축하여 **C29**를 고체(269 mg)로서 수득하고; ^{1}H NMR 분석에 의해, 이는 니트릴을 보유하는 중심에 존재하는 것으로 추측된 에피머의 혼합물(2 내지 3:1)로 이루어지는 것으로 나타났다. 상기 물질의 분할을 후속 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 281.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4), 특징적 피크: d [5.11(dd, *J* = 8.8, 7.3 Hz, 다량) 및 5.01(dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 소량), 전체 1H], [2.75 - 2.65(m, 소량) 및 2.64 - 2.54(m, 다량), 전체 1H], 2.48 - 2.38(m, 1H), 2.30 - 2.20(m, 1H), 2.06 - 1.83(m, 3H), 1.64(dd, *J* = 14.1, 4.8 Hz, 1H), [1.04(s, 다량), 1.01(s, 소량), 전체 9H].

[0663] 단계 2. *N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-1(**8**) 및 *N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-2(**9**)의 합성.

[0664] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(1 mL) 중 **C29**(선행 단계로부터의 것; 83.4 mg, ≤93 μmol)와 사이클로헥실(메톡시)아세트산(17.2 mg, 99.9 μmol)의 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 38.0 mg, 0.100 mmol)에 이어서 다이클로로메탄(0.2 mL) 중 4-메틸모르폴린(30.8 μL, 0.280 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 약 2시간 동안 교반한 후, 이를 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(3 mL)에 의해 0℃에서 희석하고 다이클로로메탄(4 x 4 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축하고, LCMS 분석에 의해, 잔류물은 니트릴을 보유하는 중심에서의 2개의 에피머에 상응하는 것으로 추정되는 2개의 성분으로 이루어지는 것으로 나타났다. 상기 부분입체 이성질체를 역상 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지(Waters XBridge) C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 5% 내지 95% B로 8.54분 동안, 이어서 95% B로 1.46분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 분리하였다. 제1 용리 부분입체 이성질체는

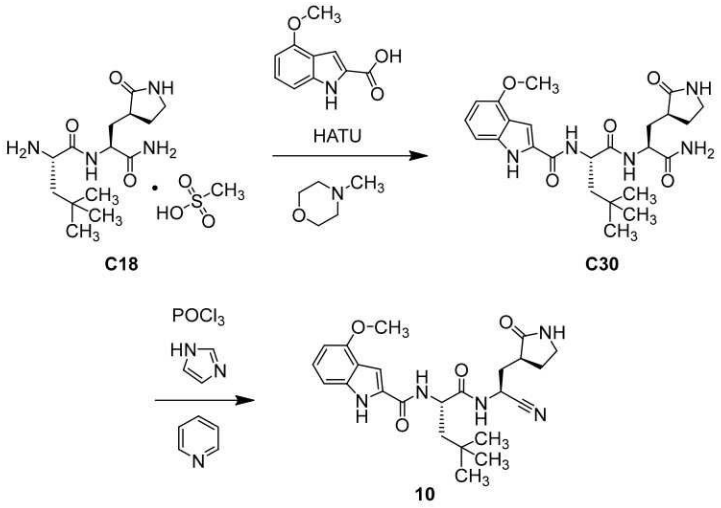
8(*N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-1)을 나타냈고, 제2 용리 부분입체 이성질체는 **9**(*N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-2)를 나타냈다.

[0665] **8** - 수율: 12.8 mg, 29.4 μmol, 32%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 435.6 $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.63분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴. 구배: 5% 내지 95% B로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안. 유속: 2 mL/분).

[0666] **9** - 수율: 10 mg, 23.0 μmol, 25%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 435.6 $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.72분(8에 사용된 것과 동일한 분석 조건).

[0667] 실시예 10

[0668] *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**10**)



[0669]

[0670] 단계 1. *N*-[(4-메톡시-1*H*-인돌-2-일)카보닐]-4-메틸-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C30**)의 합성.

[0671] 아세토니트릴(2 mL) 중 **C18**(200 mg, ≤0.46 mmol)과 4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복실산(88.2 mg, 0.460 mmol)의 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 175 mg, 0.460 mmol)에 이어서 아세토니트릴(0.2 mL) 중 4-메틸모르폴린(0.127 mL, 1.16 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반한 후, 이를 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(30 mL)에 의해 0℃에서 희석한 후, 다이클로로메탄(50 mL)에 의해 추출하였다. 유기 층을 염산(1 M; 30 mL)에 의해 세척하고, 수성 층을 다이클로로메탄(60 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시킨 후, 여과하고 진공에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0% 내지 30% 메탄올)에 의해 정제하여 **C30**을 고체로서 수득하였다. 수율: 148 mg, 0.314 mmol, 68%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 472.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 7.25(d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.15(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.03(br d, AB 4중선의 성분, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.65(dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 4.44(dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.29 - 3.15(m, 2H), 2.54 - 2.44(m, 1H), 2.29(dddd, *J* = 12.6, 8.6, 7.0, 2.7 Hz, 1H), 2.14(ddd, *J* = 14.0, 11.2, 4.6 Hz, 1H), 1.89(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.5, 3.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.74(m, 3H), 1.02(s, 9H).

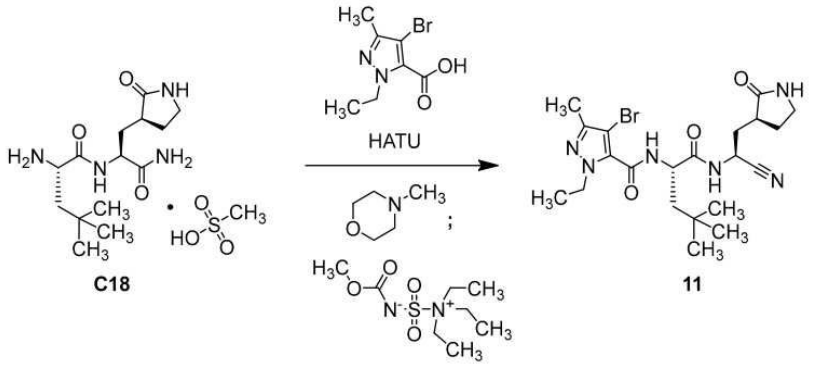
[0672] 단계 2. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**10**)의 합성.

[0673] 피리딘(1 mL)과 다이클로로메탄(1 mL)의 혼합물 중 **C30**(143 mg, 0.303 mmol)과 1*H*-이미다졸(53.7 mg, 0.789

mmol)의 용액을 아세토니트릴/드라이 아이스 욕(-35℃)에서 냉각하였다. 인 옥시클로라이드(0.159 mL, 1.71 mmol)를 5분 동안 적가하고, 반응 혼합물을 -30℃ 내지 -20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 염산(1 M; 30 mL)에 의해 처리하고, 20분 동안 교반하고 다이클로로메탄(2 x 60 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 에틸 아세테이트 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**10**)를 고체로서 수득하였다. 수율: 68 mg, 0.15 mmol, 50%. LCMS *m/z* 454.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 7.24(d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.14(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.02(br d, AB 4중선의 성분, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.03(dd, *J* = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 4.64(dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.30 - 3.17(m, 2H), 2.63 - 2.52(m, 1H), 2.37 - 2.21(m, 2H), 1.95 - 1.74(m, 4H), 1.03(s, 9H).

[0674] 실시예 11

[0675] N^2-[(4-브로모-1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)카보닐]-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드(**11**)

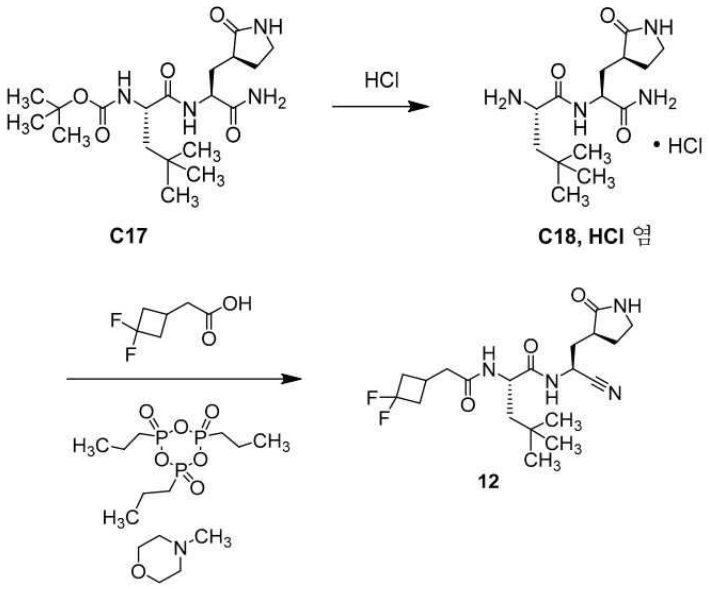


[0676]

[0677] 아세토니트릴(1.0 mL) 중 **C18**(43.4 mg, ≤0.10 mmol)과 4-브로모-1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카복실산(23.3 mg, 0.100 mmol)의 0℃ 슬러리에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 38.0 mg, 0.100 mmol)에 이어서 아세토니트릴(0.2 mL) 중 4-메틸모르폴린(30 μL, 0.27 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 대략 80분 동안 교반한 후, 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 71.5 mg, 0.300 mmol)을 첨가하고 교반을 계속하였다. 대략 2.75시간 후, 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 71.5 mg, 0.300 mmol)을 다시 첨가하고, 반응을 1.5시간 동안 진행시키고, 이어서 이를 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(3 mL)에 의해 0℃에서 처리하고 다이클로로메탄(2 x 8 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축한 후, 아세토니트릴(4 mL)에 용해시키고 진박 증발기(Genevac evaporator)를 사용하여 재차 농축하여 미정제 생성물(138 mg)을 수득하였다. 상기 물질의 분할(80 mg)을 역상 HPLC(컬럼: 워터스 선파이어 C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5% 내지 95% B로 8.54분 동안, 이어서 95% B로 1.46분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 N^2-[(4-브로모-1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)카보닐]-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드(**11**)를 수득하였다. 수율: 24.7 mg, 49.8 μmol, 86%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 495.5(관측된 브롬 동위원소 패턴) $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.48분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴. 구배: 5% 내지 95% B로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안. 유속: 2 mL/분).

[0678] 실시예 12

[0679] *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(3,3-다이플루오로사이클로부틸)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드(**12**)



[0680]

[0681] 단계 1. 4-메틸-L-류실-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드, 하이드로클로라이드 염(**C18, HCl 염**)의 합성.

[0682] 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 1.7 mL, 6.8 mmol)을 아세토니트릴(3 mL) 중 **C17**(260 mg, 0.652 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축한 후, 반복적으로 다이클로로메탄과 헵탄의 혼합물(1:1, 3 x 10 mL)에 용해시키고 재현탁시켜 **C18, HCl 염**(242 mg)을 유리로서 수득하였다. 상기 물질의 분할을 후속 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 299.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.53(dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.91(dd, *J* = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.26(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.57 - 2.47(m, 1H), 2.41(dddd, *J* = 12.0, 8.7, 7.0, 3.1 Hz, 1H), 2.15(ddd, *J* = 13.9, 10.3, 4.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.97(m, 1H), 1.97 - 1.85(m, 1H), 1.78(ddd, *J* = 14.1, 9.1, 5.0 Hz, 1H), 1.60(dd, *J* = 14.3, 5.4 Hz, 1H), 1.01(s, 9H).

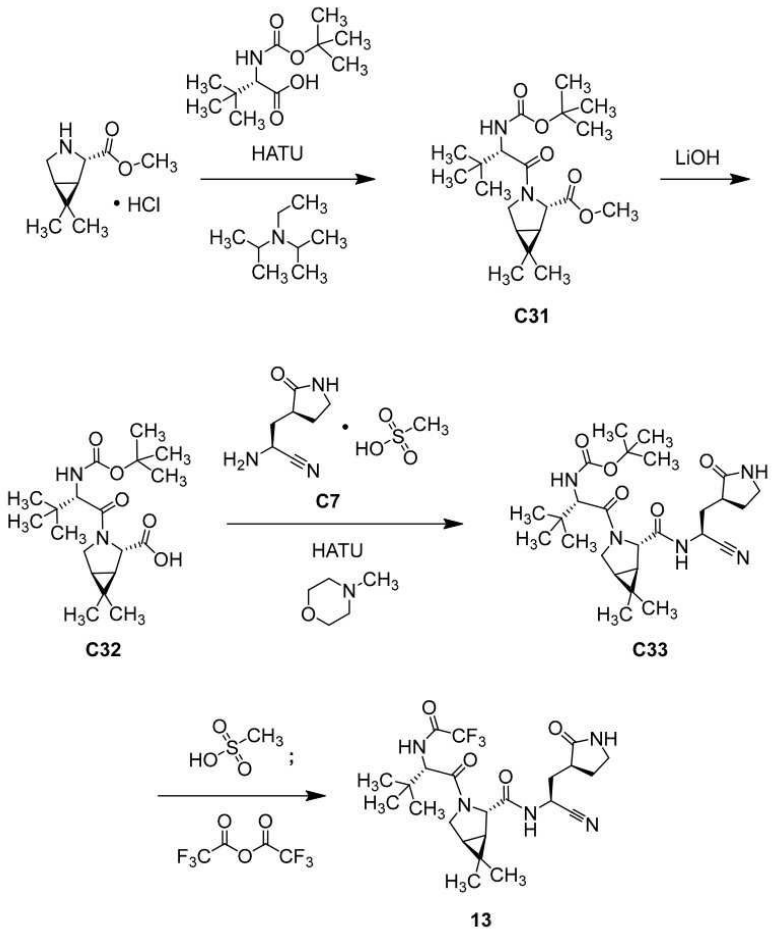
[0683] 단계 2. *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(3,3-다이플루오로사이클로부틸)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드(**12**)의 합성.

[0684] 테트라하이드로퓨란(1.0 mL) 중 **C18, HCl 염**(선행 단계로부터의 것; 37.2 mg, ≤0.100 mmol) 및 (3,3-다이플루오로사이클로부틸)아세트산(15.8 mg, 0.105 mmol)의 슬러리를 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드 트라이옥사이드(에틸 아세테이트 중 50 중량% 용액; 65.5 μL, 0.110 mmol) 및 4-메틸모르폴린(27.5 μL, 0.250 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 50℃에서 4.5시간 동안 가열한 후, 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드 트라이옥사이드(에틸 아세테이트 중 50 중량% 용액; 2.2 당량) 및 4-메틸모르폴린(5 당량)을 재차 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 추가 3일 동안 교반한 후, 이를 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(3 mL)에 의해 처리하고 다이클로로메탄(4 x 4 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축하고 역상 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지 C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20% 내지 40% B로 8.5분 동안, 이어서 40% 내지 95% B로 0.5분 동안 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 *N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N^2-[(3,3-다이플루오로사이클로부틸)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드(**12**)를 수득하였다. 수율: 10.1 mg, 24.5 μmol, 24%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 413.5 $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.96분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴. 구배: 5% 내지 95% B로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안. 유속: 2 mL/분).

[0685] 실시예 13

[0686] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로

아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(13)



[0687]

[0688] 단계 1. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(**C31**)의 합성.

[0689] *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 7.92 g, 20.8 mmol)를 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(95 mL) 중 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발린(4.38 g, 18.9 mmol)과 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드 염(3.9 g, 19 mmol)의 0℃ 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 후, *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(8.25 mL, 47.4 mmol)을 첨가하고; 교반을 0℃에서 2시간 동안 계속한 후, 시트르산 수용액(1 N, 20 mL) 및 물(40 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2분 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트(250 mL)에 의해 희석하였다. 유기 층을 물(3 x 150 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제(구배: 헵탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트)에 의해 **C31**을 오일로서 수득하였다. 수율: 3.60 g, 9.41 mmol, 50%. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 6.42(d, *J* = 9.7 Hz, <1H; 용매와 불완전하게 교환됨), 4.35(s, 1H), 4.21(d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.02(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.91(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 1.57(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 1.47(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.41(s, 9H), 1.07(s, 3H), 1.02(s, 9H), 0.93(s, 3H).

[0690] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C32**)의 합성.

[0691] 리튬 하이드록사이드 수용액(1.0 M; 14.7 mmol, 14.7 mL)을 테트라하이드로퓨란과 메탄올의 혼합물(1:1, 30 mL) 중 **C31**(3.60 g, 9.41 mmol)의 0℃ 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반한 후, LCMS 분석은 **C32**로의 전환을 하기와 같이 나타냈다: LCMS *m/z* 367.3 [M-H]$^-$. pH 3으로의 조정을 1 M 염산 첨가에 의해 수행한 후, 혼합물을 물(30 mL)에 의해 희석하였다. 수성 층을

에틸 아세테이트(2 x 75 mL)에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 **C32**를 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.10 g, 8.41 mmol, 89%. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 6.39(d, *J* = 9.7 Hz, 대략 0.5H; 용매와 불완전하게 교환됨), 4.33(s, 1H), [4.21(d, J = 9.6 Hz) 및 4.21(s), 전체 1H], 4.01(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.91(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 1.56(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 1.50(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.42(s, 9H), 1.07(s, 3H), 1.02(s, 9H), 0.93(s, 3H).

[0692] 단계 3. *tert*-부틸 {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트(**C33**)의 합성.

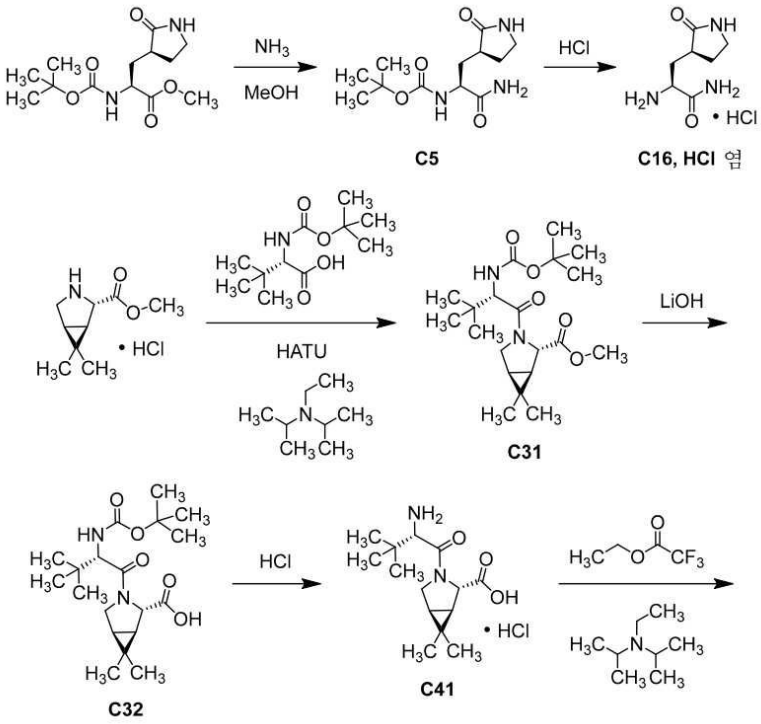
[0693] 아세토니트릴(1 mL) 중 **C7**(31.9 mg, ≤94 μmol)과 **C32**(34 mg, 92 μmol)의 0℃ 혼합물을 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU, 97%; 36.2 mg, 92.3 μmol)에 이어서 아세토니트릴(0.25 mL) 중 4-메틸모르폴린(25 μL, 0.23 mmol)의 용액에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 대략 1시간 동안 교반한 후, 이를 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(3 mL)에 의해 0℃에서 희석하고 다이클로로메탄(4 x 4 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축하여 **C33**을 검(48 mg)으로서 수득하였다. 대부분의 상기 물질을 후속 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 504.6 $[M+H]^+$.

[0694] 단계 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)의 합성.

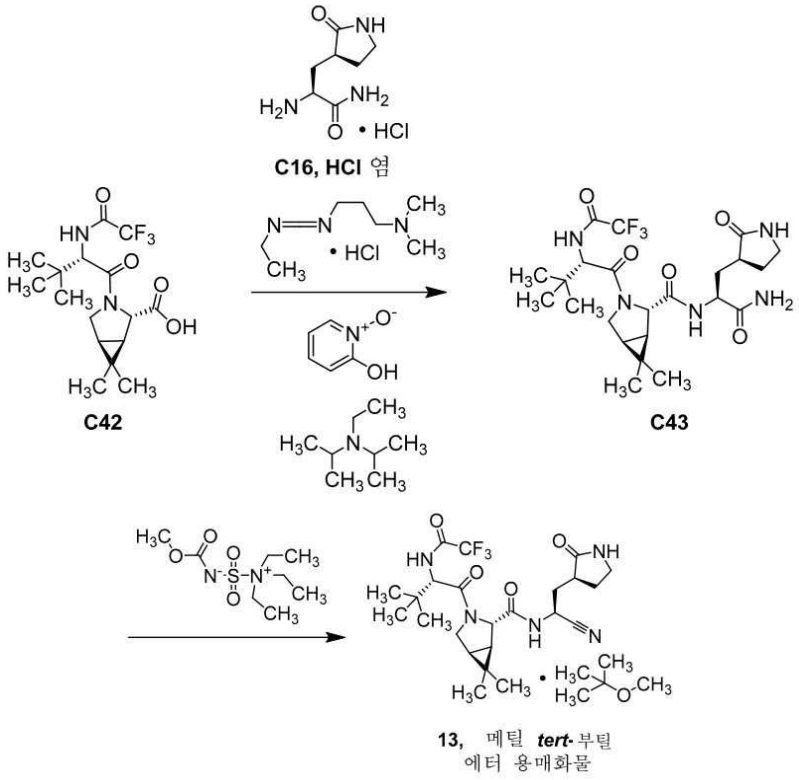
[0695] 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올(940 μL) 중 메탄설폰산(60 μL)의 원료 용액을 제조하였다. 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올(1 mL) 중 **C33**(선행 단계로부터의 것; 47 mg, ≤90 μmol)의 용액에 상기 메탄설폰산 원료 용액의 분할(0.1 mL; 100 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축한 후, 하기 용매 혼합물에 용해시키고 하기에 의해 재농축하였다: 아세토니트릴과 에틸 아세테이트의 혼합물(1:1, 2 x 10 mL), 이어서 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:1, 2 x 10 mL). 잔류물을 다이클로로메탄(1 mL) 중에 용해시키고 4-메틸모르폴린(30.8 μL, 0.280 mmol)에 이어서 트라이플루오로아세트산 무수물(0.143 mL, 1.01 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 후, 이를 4-메틸모르폴린(30.8 μL, 0.280 mmol)에 이어서 트라이플루오로아세트산 무수물(0.143 mL, 1.01 mmol)에 의해 처리하고; 30분 후, 4-메틸모르폴린(30.8 μL, 0.280 mmol)에 이어서 트라이플루오로아세트산 무수물(0.143 mL, 1.01 mmol)을 재차 첨가하였다. 15분 동안 추가 교반 후, 반응 혼합물을 염산(1 M; 3 mL)에 의해 처리하고, 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 4 mL)에 의해 추출하고; 합친 유기 층을 진공에서 농축하고 역상 HPLC(워터스 선파이어 C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴. 구배: 20% 내지 60% B로 8.5분 동안, 이어서 60% 내지 95% B로 0.5분 동안 이어서 95% B로 1분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)를 수득하였다. 수율: 7.5 mg, 15 μmol, 17%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 500.5 $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.66분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.05% 트라이플루오로아세트산(v/v); 구배: 5.0% 내지 95% B로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 2 mL/분).

[0696] 실시예 13의 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물; 13의 생성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 고체 형태 2

[0697] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**), 고체 형태 2



[0698]



[0699]

[0700] 단계 1. *tert*-부틸 {(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바메이트(**C5**)의 합성.

[0701] 본 실험은 2개의 평행 배치에서 수행하였다. 메탄올 중 암모니아 용액(7 M; 2.4 L, 17 mol)을 메틸 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-알라니네이트(600 g, 2.10 mol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 40시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축하고 2개의 배치를 합쳐 **C5**를 황색 고체로서 수득하였다. 합친 수율: 1.10 kg, 4.05 mol, 96%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 7.63(br s, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.01(br s, 1H), 6.89(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.85(m, 1H), 3.22 - 3.06(m, 2H, 추정됨; 물 피크에 의해 부분적으로 불명

확해짐), 2.28 - 2.08(m, 2H), 1.89(ddd, *J* = 14.6, 10.8, 4.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.60(m, 1H), 1.56 - 1.43(m, 1H), 1.36(s, 9H).

[0702] 단계 2. 3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드, 하이드로클로라이드 염(**C16, HCl 염**)의 합성.

[0703] 본 실험은 3개의 평행 배치에서 수행하였다. 다이클로로메탄(2.0 L) 중 **C5**(840 g, 3.10 mol)의 0℃ 용액에 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 2 L, 8 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하고 3개의 배치를 합쳐 **C16, HCl 염**을 백색 고체로서 수득하였다. 합친 수율: 1.20 kg, 5.78 mol, 62%. MS *m/z* 172.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.52 - 8.35(br s, 3H), 8.12(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.57(s, 1H), 3.88 - 3.76(m, 1H), 3.24 - 3.10(m, 2H), 2.59 - 2.5(m, 1H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.35 - 2.24(m, 1H), 2.01(ddd, *J* = 14.9, 9.2, 6.1 Hz, 1H), 1.80 - 1.68(m, 2H).

[0704] **C16, HCl 염**의 샘플을 2-프로판올 중 1.5시간 동안 마쇄한 후, 이를 여과에 의해 채집하고 2-프로판올에 의해 헹궜다. 채집된 고체를 밤새 고진공하에 건조시켜 분말 X-선 회절 연구를 위한 샘플을 수득하였다. 상기 물질에 대한 분말 X-선 회절 패턴은 도 10에 제시되어 있고; 특징적 피크를 하기 Q에 제시하였다.

[0705] 분말 X-선 회절 데이터 수집

[0706] 분말 X-선 회절 분석을 Cu 복사선 공급원이 장착된 브루커 AXS D4 인디버(Bruker AXS D4 Endeavor) 회절계를 사용하여 수행하였다. 발산 슬릿을 0.6 mm로 설정하고, 제2 광학 장치에는 가변 슬릿을 사용하였다. 회절된 복사선을 PDS-링스 아이(PSD-Lynx Eye) 검출기에 의해 검출하였다. X-선 관 전압 및 전류를 각각 40 kV 및 40 mA로 설정하였다. 데이터를 Θ-2Θ 각도계에서 0.020° 의 단계 크기 및 0.3초의 단계 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0° 2Θ의 Cu 파장에서 수집하였다. 샘플은 이를 규소 저배경(low background) 샘플 홀더에 두어 준비하고 수집 동안 회전시켰다.

[0707] 분말 X-선 회절 분석은 Cu 복사선 공급원이 장착된 브루커 AXS D8 어드밴스(Bruker AXS D8 Advance) 굴절계를 사용하여 수행하였다. 회절된 복사선을 동력 슬릿을 갖는 LYNXEYE_EX 검출기에 의해 검출하였다. 제1 및 제2 광학 장치 모두에 2.0 솔러(soller) 슬릿을 장착하였다. X-선 관 전압 및 전류를 각각 40 kV 및 40 mA로 설정하였다. 데이터를 Θ-2Θ 각도계에서 락킹된 커플 스캔(locked couple scan)으로 단계당 0.5초의 스캔 속도를 사용하여 0.02° 의 증분으로 3.0 내지 40.0° 2Θ의 Cu 파장에서 수집하였다. 샘플은 이를 규소 저배경 샘플 홀더에 두어 준비하였다.

[0708] 데이터를 브루커 DIFFRAC 플러스(Bruker DIFFRAC Plus) 소프트웨어를 사용하여 계기 둘다에서 수집하고, 분석은 EVA DIFFRAC 플러스 소프트웨어에 의해 수행하였다. PXRD 데이터 파일을 피크 검색 전에는 처리하지 않았다. EVA 소프트웨어의 피크 검색 알고리즘을 사용하여, 1의 임계값에 의해 선택된 피크를 예비 피크 할당을 수행하는데 사용하였다. 유효성 확보를 위해, 조정은 수동으로 수행하고; 자동화된 할당의 출력을 육안으로 확인하고, 피크 위치를 피크 최대치에 대해 조정하였다. 일반적으로, 3% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 선택하였다. 전형적으로, 구분되지 않거나 노이즈와 일치하는 피크는 선택하지 않았다. 전형적인 오차는 USP(USP-941)에 ± 0.2° 2Θ로 언급된 PXRD로부터의 피크 위치와 관련되어 있었다.

[0709] [표 Q]

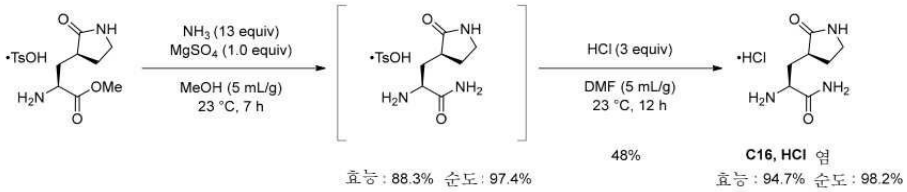
[0710] **C16, HCl 염**에 대해 선택된 분말 X-선 회절 피크

각도(° 2-θ)	상대 강도	각도(° 2-θ)	상대 강도
9.97	3	29.24	13
11.67	1	30.98	6
14.17	1	31.78	2
16.08	1	32.32	23
16.35	1	32.79	10
17.10	14	33.10	1
17.27	3	33.50	6
18.23	24	33.70	4
19.21	4	33.90	3
20.83	20	35.27	3
22.20	58	36.20	3
22.97	12	36.42	6
23.35	34	36.75	6
23.79	2	36.95	7
24.62	3	37.83	3
25.10	100	38.58	2
26.85	11	39.44	7
28.39	14	39.75	1

[0711]

[0712] 3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드, 하이드로클로라이드 염, **C16 HCl 염**의 대안적 합성

화합물 **C16, HCl 염**의 대안적 제조를 하기 반응식에 나타냈다.



[0713]

[0714] 메탄올 중 암모니아 용액(7.0 M; 100 mL, 725.4 mmol)에 메틸 (S)-2-아미노-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트 4-메틸벤젠설포네이트(20 g, 55.8 mmol) 및 마그네슘 설페이트(6.7 g, 55.8 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 7시간 동안 실온에서 교반한 후, 질소를 반응 생성물에 1시간 동안 발포하여 과량의 암모니아를 제거하였다. 이어서, 반응 생성물을 셀라이트(Celite®) 패드를 통해 여과한 후, 진공에서 농축하고 생성된 (S)-2-아미노-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드 4-메틸벤젠설포네이트를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. 다이메틸포름아미드(50 mL, 647 mmol)의 용액에 (S)-2-아미노-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드 4-메틸벤젠설포네이트의 분할(10 g, 25.9 mmol) 및 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4.0 M; 19.4 mL, 77.7 mmol)을 첨가하였다. 12시간 동안 실온에서 교반 후, 슬러리를 여과하고 다이메틸포름아미드(15 mL, 190 mmol)에 의해 세척하였다. 생성된 고체를 진공 오븐에서 40℃에서 12시간 동안 건조시켜 3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드, 하이드로클로라이드 염, **C16 HCl 염**(2.7 g, 12.4 mmol)을 황갈색 고체로서 수득하였다(48%의 전체 수율).

[0715] 단계 3. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(**C31**)의 합성.

[0716] 본 실험은 3개의 평행 배치에서 수행하였다. *N*,*N*-다이메틸포름아미드(400 mL)와 아세토니트릴(3.6 L)의 혼합물 중 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드 염(237 g, 1.15 mol)과 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발린(293 g, 1.27 mol)의 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 481 g, 1.26 mol)를 첨가한 후, *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(601 mL, 3.45 mol)을 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 가온하고 16시간 동안 교반한 후, 이를 대략 pH 5의 얼음물(1 L)과 염산(0.5 M; 1 L)의 혼합물에 붓고 6분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 L)에 의해 추출하고, 유기 층을 물(2 L)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중 0% 내지 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하고 3개의 배치를 합친 후, **C31**을 무색 오일로서 수득하였다. 합친 수율: 1.17

kg, 3.06 mol, 89%. LCMS *m/z* 383.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 5.10(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 4.20(d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.98(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.82(m, 1H), 3.74(s, 3H), 1.48 - 1.41(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.03(s, 3H), 1.01(s, 9H), 0.89(s, 3H).

[0717] 단계 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C32**)의 합성.

[0718] 본 실험은 3개의 평행 배치에서 수행하였다. 테트라하이드로퓨란(2.5 L) 중 **C31**(668 g, 1.75 mol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 1수화물(220 g, 5.24 mol) 및 물(500 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하여 대부분의 테트라하이드로퓨란을 제거한 후; 잔류물을 1 M 염산의 첨가에 의해 pH 2로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 500 mL)에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(500 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 3개의 배치를 합친 후, **C32**를 백색 고체(2.0 kg)로서 수득하였다. 상기 물질을 후속 단계에 바로 사용하였다. LCMS *m/z* 313.2 $[(M - 2\text{-메틸프로프-1-엔})+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 5.14(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 4.24(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.06(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.82(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 1.75(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.49(dd, *J* = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 1.40(s, 9H), 1.06(s, 3H), 1.00(s, 9H), 0.89(s, 3H).

[0719] 단계 5. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-(3-메틸-L-발일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산, 하이드로클로라이드 염(**C41**)의 합성.

[0720] 본 실험은 2개의 평행 배치에서 수행하였다. 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 4.0 L, 16 mol)을 다이클로로메탄(1.0 L) 중 **C32**(선행 단계로부터의 것; 1.00 kg, ≤2.62 mol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 50℃에서 제거하고 2개의 배치를 합친 후, **C41**을 백색 고체(1.8 kg)로서 수득하였다. 상기 물질을 후속 단계에 바로 사용하였다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.42(s, 1H), 4.00(s, 1H), 3.94(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.80(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.62(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 1.56(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.15(s, 9H), 1.09(s, 3H), 1.03(s, 3H).

[0721] 단계 6. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C42**)의 합성.

[0722] 본 실험은 3개의 평행 배치에서 수행하였다. 메탄올(2 L) 중 **C41**(선행 단계로부터의 것; 600 g, ≤1.75 mol)의 0℃ 용액에 트라이에틸아민(1.64 L, 11.8 mol)에 이어서 에틸 트라이플루오로아세테이트(699 g, 4.92 mol)를 첨가하고 이어서 반응 혼합물을 25℃로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 진공에서 50℃에서 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트(3 L)에 의해 희석하고 2 M 염산의 첨가에 의해 pH를 3 내지 4로 조정하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(1 L)에 의해 추출한 후, 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(3 L)에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 이때, 3개의 배치를 합치고 석유 에터와 에틸 아세테이트의 혼합물(5:1, 3 L)에 의해 처리하고 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 여과하여 **C42**를 백색 고체로서 수득하였다. 합친 수율: 1.90 kg, 5.21 mol, 99%(3개 단계 동안). LCMS *m/z* 365.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 8.88(d, *J* = 8.8 Hz, <1H; 불완전하게 교환됨), [4.60(d, *J* = 8.9 Hz) 및 4.59(s), 전체 1H], 4.35(s, 1H), 3.96(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 3.90(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.58(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 1.52(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.08(s, 12H), 0.92(s, 3H).

[0723] 단계 7. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**C43**)의 합성.

[0724] 본 실험은 4개의 평행 배치에서 수행하였다. 2-하이드록시피리딘 1-옥사이드(33.9 g, 305 mmol)를 부탄-2-온(2.5 L) 중 **C42**(445 g, 1.22 mol) 및 **C16, HCl 염**(256 g, 1.23 mol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 이어서, *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(638 mL, 3.66 mol)을 첨가한 후, 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(351 g, 1.83 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 이를 에틸 아세테이트(1 L)에 의해 희석하고 염산(1 M; 1.5 L, 1.5 mol)과 나트륨 클로라이드 포

화 수용액(1 L)의 혼합물에 의해 처리하였다. 유기 층을 나트륨 하이드록사이드 수용액(1 M; 1.5 L, 1.5 mol)과 나트륨 클로라이드 포화 수용액(1 L)의 혼합물에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 4개의 배치를 합하여 **C43**을 백색 고체(2.3 kg)로서 수득하였다. 합친 수율: 2.1 kg(잔류 에틸 아세테이트에 대해 보정됨), 4.1 mol, 84%. LCMS *m/z* 518.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.41(br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.30(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.32(br s, 1H), 7.04(br s, 1H), 4.43(br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.25(m, 1H), 4.28(s, 1H), 3.89(dd, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.67(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.17 - 3.09(m, 1H), 3.07 - 2.98(m, 1H), 2.46 - 2.35(m, 1H), 2.19 - 2.10(m, 1H), 1.99 - 1.89(m, 1H), 1.70 - 1.58(m, 1H), 1.55 - 1.44(m, 2H), 1.38(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.01(s, 3H), 0.98(s, 9H), 0.84(s, 3H).

[0725] 단계 8. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**), 고체 형태 2의 합성.

[0726] 본 실험은 3개의 평행 배치에서 수행하였다. 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 552 g, 2.32 mol)을 에틸 아세테이트(3 L) 중 **C43**(600 g, 1.16 mol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 후, 이를 추가 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 27.6 g, 116 mmol)에 의해 처리하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 여과하고, 여과 케이크를 에틸 아세테이트(2 x 500 mL)에 의해 세척하고, 합친 여과물을 순차적으로 나트륨 바이카보네이트 수용액(1 M; 2 L), 나트륨 클로라이드 포화 수용액(2 L), 염산(1 M; 2 L) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(2 L)에 의해 세척하였다. 이어서, 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 메틸 *tert*-부틸 에터의 혼합물(1:10, 2.5 L)에 의해 처리하고 50℃로 가열하고; 1시간 동안 50℃에서 교반 후, 이를 25℃로 냉각하고 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과를 통해 채집하고 3개의 배치를 에틸 아세테이트(8 L)에 합치고 실리카겔(3.0 kg)을 통해 여과하고; 이어서, 실리카겔을 에틸 아세테이트(2 x 2 L)에 의해 세척하였다. 합친 용리액을 진공에서 농축한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트(900 mL)와 메틸 *tert*-부틸 에터(9 L)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열하고, 25℃로 냉각하고 2시간 동안 교반하였다. 여과하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**)을 백색 고체로서 수득하였다. 상기 물질에 대한 분말 X-선 회절 패턴은 고체 형태 2를 나타내고 도 1에 제시되어 있고; 특징적 피크는 표 A에 제시되어 있다. 합친 수율: 1.41 kg, 2.82 mol, 81%. LCMS *m/z* 500.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.42(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.03(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 4.97(ddd, *J* = 10.9, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.41(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.16(s, 1H), 3.91(dd, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 3.69(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.10(m, 1H), 3.08 - 2.99(m, 1H), 2.46 - 2.34(m, 1H), 2.20 - 2.03(m, 2H), 1.78 - 1.65(m, 2H), 1.57(dd, *J* = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 1.32(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.98(s, 9H), 0.85(s, 3H).

[0727] 분말 X-선 회절 데이터 수집

[0728] 분말 X-선 회절 분석을 Cu 복사선 공급원(K-α 평균)이 장착된 브루커 AXS D8 인디버(Bruker AXS D8 Endeavor) 회절계를 사용하여 수행하였다. 발산 슬릿을 15 mm 연속 조명으로 설정하였다. 회절된 복사선을 PDS-링스 아이 검출기에 의해 상기 검출기 PDS 오프닝을 2.99° 로 설정하여 검출하였다. X-선 관 전압 및 전류를 각각 40 kV 및 40 mA로 설정하였다. 데이터를 Θ-2Θ 각도계에서 0.00998° 의 단계 크기 및 1.0초의 단계 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0° 2Θ의 Cu 파장에서 수집하였다. 샘플은 이를 규소 저배경(low background) 샘플 홀더에 두어 준비하고 수집 동안 회전시켰다. 산란 방지 스크린을 1.5 mm 고정 거리로 설치하였다. 샘플을 수집 동안 15/분으로 회전시켰다. 샘플은 이를 규소 저배경 샘플 홀더에 고정시켜 준비하고 수집 동안 회전시켰다. 데이터를 브루커 DIFFRAC 플러스 소프트웨어를 사용하여 계기 둘다에서 수집하고, 분석은 EVA DIFFRAC 플러스 소프트웨어에 의해 수행하였다. PXRD 데이터 파일을 피크 검색 전에는 처리하지 않았다. EVA 소프트웨어의 피크 검색 알고리즘을 사용하여, 1의 임계값에 의해 선택된 피크를 예비 피크 할당을 수행하는데 사용하였다. 유효성 확보를 위해, 조정은 수동으로 수행하고; 자동화된 할당의 출력을 육안으로 확인하고, 피크 위치를 피크 최대치에 대해 조정하였다. 일반적으로, 3% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 선택하였다. 전형적으로, 구분되지 않거나 노이즈와 일치하는 피크는 선택하지 않았다. 전형적인 오차는 USP(USP-941)에 ± 0.2° 2Θ로 언급된 PXRD로부터의 피크 위치와 관련되어 있었다.

[0729] [표 A]

[0730] **13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**, 고체 형태 2(실시예 13의 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물; 13의 생성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 고체 형태 2로부터의 것)에 대해 선택된 분말 X-선 회절 피크

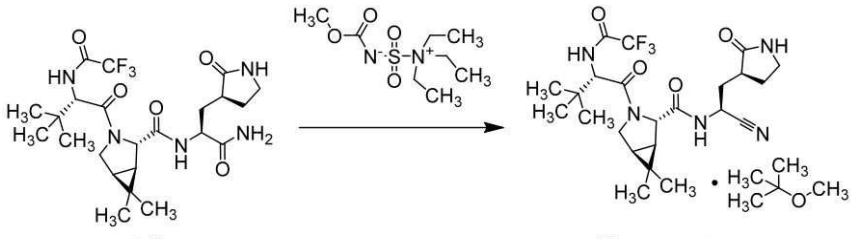
각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)
7.1	78	22.7	9
10.5	8	22.9	10
11.3	15	23.1	5
11.8	36	23.4	6
12.5	49	23.7	22
12.9	4	25.3	14
14.2	34	27.3	3
15.7	10	27.9	6
16.0	24	28.3	9
16.8	100	28.5	4
17.0	41	29.1	3
18.5	50	29.4	6
18.8	7	30.2	3
19.1	25	30.8	5
19.9	11	32.0	4
20.2	8	33.3	7
20.8	14	33.8	4
21.1	9	35.4	7
21.4	4	36.4	6
21.7	4	38.1	3
22.2	24		

[0731]

[0732] (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C42**)의 대안적 합성.

[0733] 실시예 13의 제2 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물; 13의 생성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 고체 형태 2

[0734] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**), 고체 형태 2



C43 **13,** 메틸 ***tert*-** 부틸 에터 용매화물

[0735]

[0736] 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 392 g, 1.64 mol)을 에틸 아세테이트(2.0 L) 중 **C43**(415 g, 802 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 후, 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 86.0 g, 361 mmol)을 재차 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 이를 여과하고 여과물을 순차적으로 나트륨 바이카보네이트 수용액(1 M; 1.5 L), 나트륨 클로라이드 포화 수용액(1.5 L), 염산(1 M; 1.5 L) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(1.5 L)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 메틸 *tert*-부틸 에터의 혼합물(1:10, 2.5 L)에 의해 처리하고 50℃로 가열하고; 1시간 동안 50℃에서 교반 후, 이를 25℃로 냉각하고 2시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 채집하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이

클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**)을 결정질 백색 고체로서 수득하였다. 상기 물질에 대한 분말 X-선 회절 패턴은 고체 형태 2를 나타냈고 도 2에 제시되어 있고; 특징적 피크는 표 B에 제시되어 있다. 수율: 338 g, 575 mmol, 72%. LCMS *m/z* 500.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.43(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.04(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 4.97(ddd, *J* = 10.9, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.41(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.15(s, 1H), 3.91(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 3.69(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.10(m, 1H), 3.08 - 2.98(m, 1H), 2.46 - 2.34(m, 1H), 2.20 - 2.02(m, 2H), 1.77 - 1.65(m, 2H), 1.57(dd, *J* = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 1.32(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.02(s, 3H), 0.98(s, 9H), 0.85(s, 3H); 메틸 *tert*-부틸 에터 피크: 3.07(s, 3H), 1.10(s, 9H).

[0737] 분말 X-선 회절 데이터의 수집 방법은 실시예 13의 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 단계 8에 기재되어 있다.

[0738] [표 B]

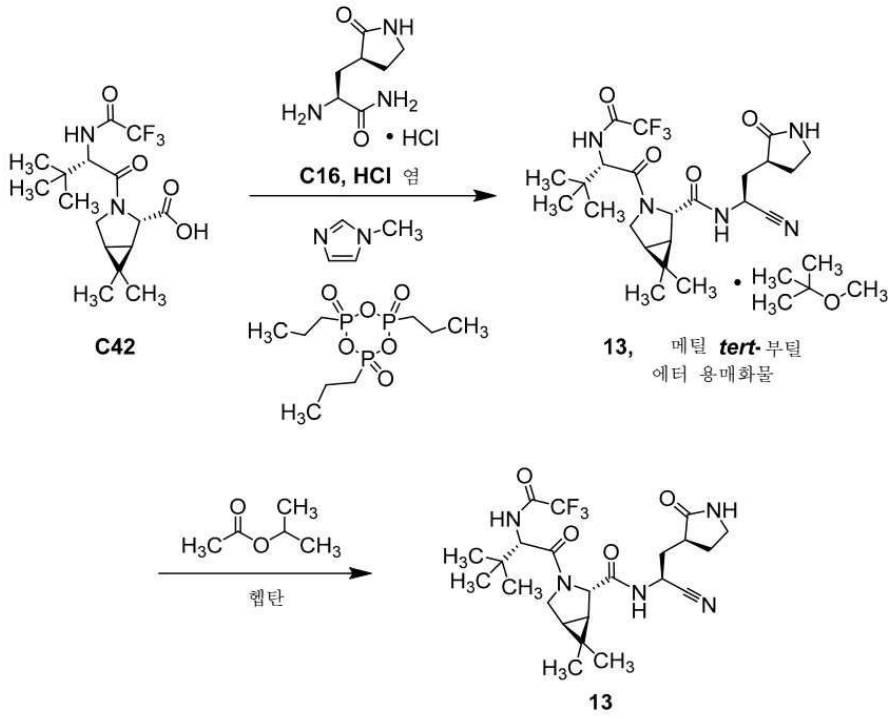
[0739] **13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**, 고체 형태 2(실시예 13의 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물; 13의 생성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 고체 형태 2로부터의 것)에 대해 선택된 분말 X-선 회절 피크

[0740]

각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)
7.2	66	20.0	9	27.4	3
10.6	9	20.3	6	28.0	6
11.4	12	20.8	6	28.4	7
11.9	32	20.9	12	29.5	4
12.6	49	21.2	7	30.3	3
13.0	4	21.5	4	30.9	5
14.3	37	21.8	3	32.1	3
15.8	8	22.3	24	33.4	5
16.1	22	22.8	6	33.5	3
16.9	100	23.0	9	35.5	6
17.2	46	23.2	5	36.5	3
18.6	42	23.5	6	38.2	3
18.9	6	23.8	17		
19.3	23	25.4	10		

[0741] 실시예 13의 제3 대안적 합성

[0742] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)



[0743]

[0744] 단계 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**)의 합성

[0745] 아세토니트릴(50 mL) 중 **C42**(90.5 질량%, 5.05 g, 12.5 mmol) 및 **C16, HCl 염**(98.9 질량%, 3.12 g, 14.9 mmol)의 0℃ 혼합물을 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드(아세토니트릴 중 50 중량% 용액; 17 mL, 24.3 mmol)에 의해 대략 10분 동안 처리하였다. 이어서, 1-메틸-1*H*-이미다졸(4.0 mL, 50.2 mmol)을 대략 15분 동안 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 3.5시간 동안 교반한 후, 이를 25℃로 가온하였다. 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드(아세토니트릴 중 50 중량% 용액; 17 mL, 24.3 mmol)를 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 45℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이때, 이를 25℃로 냉각한 후, 나트륨 바이카보네이트 수용액(1.14 M; 35 mL, 40 mmol)에 의해 10분 동안 처리하였다. 에틸 아세테이트(25 mL) 및 충분량의 물을 첨가하여 생성된 고체를 용해시킨 후, 유기 층을 나트륨 바이카보네이트 수용액(1.14 M; 25 mL, 28 mmol)에 의해 2회 세척하였다. 유기 층을 나트륨 클로라이드 수용액(14%, 2 x 20 mL)에 의해 세척한 후, 이를 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(2.1 mL)와 혼합하고 메틸 *tert*-부틸 에터(19 mL)에 의해 처리하고; 생성된 슬러리를 50℃에서 1시간 동안 교반하며 가열하고, 25℃로 1시간 동안 냉각하고 25℃에서 1.5시간 동안 두었다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 메틸 tert-부틸 에터(2 mL/g)에 의해 세척하고 진공 오븐에서 밤새 50℃에서 건조시켜 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**)을 결정질 백색 고체로서 수득하였다. 상기 물질의 벌크를 하기 단계에 투입하였다. 수율: 3.71 g, 6.31 mmol, 50%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.40(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.02(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 4.97(ddd, *J* = 10.7, 8.6, 5.1 Hz, 1H), 4.41(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16(s, 1H), 3.91(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.69(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.10(m, 1H), 3.09 - 2.99(m, 1H), 2.46 - 2.35(m, 1H), 2.20 - 2.04(m, 2H), 1.78 - 1.64(m, 2H), 1.56(dd, *J* = 7.4, 5.6 Hz, 1H), 1.32(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.98(s, 9H), 0.85(s, 3H); 메틸 *tert*-부틸 에터 피크: 3.07(s, 3H), 1.10(s, 9H).

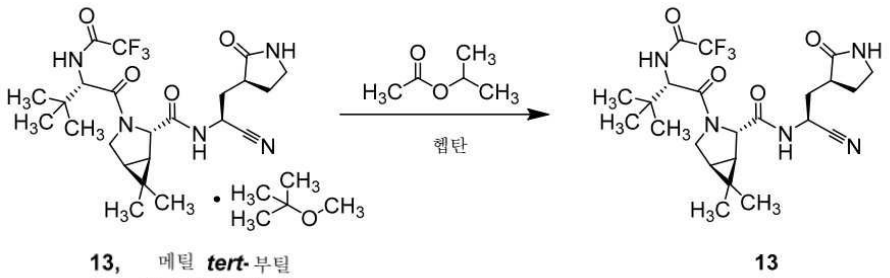
[0746] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)의 합성.

[0747] 프로판-2-일 아세테이트(17 mL)와 헵탄(17 mL)의 혼합물을 **13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**(선행 단계로부터

의 것; 3.41 g, 5.80 mmol)에 첨가하고, 교반을 밤새 20℃에서 수행하였다. 헵탄(17 mL)을 이어서 2시간 동안 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고 채집된 고체를 프로판-2-일 아세테이트(1.36 mL)와 헵탄(3.73 mL)에 의해 세척하고 50℃에서 진공하에 건조시켜 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)를 결정질 고체로서 수득하였다. 상기 배치의 분할을 하기 실시예 13의 재결정화; 고체 형태 1의 생성에 사용하였다. 수율: 2.73 g, 5.46 mmol, 94%.

[0748] 실시예 13의 재결정화; 고체 형태 1의 생성

[0749] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**), 고체 형태 1



13, 메틸 ***tert*-부틸** 에터 용매화물 **13**

[0750]

[0751] **13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**(실시예 13의 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물; 13의 생성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 고체 형태 2로부터의 것; 60.1 g, 102 mmol)과 프로판-2-일 아세테이트(480 mL)의 혼합물을 60℃로 가열하였다. **13**(시드 물질(seed material), 실시예 13의 제3 대안적 합성, 단계 2로부터의 것; 1.2 g, 2.4 mmol)의 샘플을 첨가하고; 10분 후, 상기 시드 물질은 여전히 고체 형태로 존재하였다. 헵탄(360 mL)을 상기 교반된 혼합물에 12시간 동안 서서히 첨가하였다. 추가 헵탄(360 mL)을 4시간 동안 도입하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 0.1 ℃/분의 속도로 20℃로 냉각한 후, 이를 밤새 교반하였다. 고체를 여과를 통해 채집하고 프로판-2-일 아세테이트(72 mL)와 헵탄(168 mL)의 혼합물에 의해 세척하였다. 이어서, 이를 진공하에 50℃에서 건조시켜 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)를 백색, 결정질 고체로서 수득하였다. 상기 물질에 대한 분말 X-선 회절 패턴은 고체 형태 1을 나타냈고 도 3에 제시되어 있고; 특징적 피크는 표 C에 제시되어 있다. 수율: 47.8 g, 95.7 mmol, 94%.

[0752] 분말 X-선 회절 데이터의 수집 방법은 실시예 13의 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 단계 8에 기재되어 있다.

[0753] [표 C]

[0754] **13**, 고체 형태 1에 대해 선택된 분말 X-선 회절 피크

각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)
7.6	16	18.9	11	24.7	8
9.8	10	19.7	7	25.3	7
11.4	10	19.9	14	27.0	3
11.9	13	20.5	36	27.2	6
12.7	100	21.0	14	27.9	4
15.7	40	21.7	4	28.1	3
15.8	18	22.2	23	29.5	7
17.3	10	22.5	3	32.6	6
17.8	12	23.1	6	35.7	4
18.3	55	23.6	10	37.0	3

[0755]

[0756] 실시예 13, 고체 형태 1의 단결정 X-선 구조 측정

[0757] 실시예 13의 샘플을 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용한 확산을 통해 결정화시켰다. 결정화 용기를 실온에 두는

동안 용매를 증발시키고; 2.5개월 후, X-선 품질의 결정이 나타났다. 이 중 하나를 구조 측정에 사용하였다. 단결정 데이터로부터의 ORTEP 다이어그램을 도 4에 도시하였다. 머큐리 소프트웨어를 사용하여 구분된 결정 구조로부터의 분말 패턴을 계산하고; 상기 실시예 13의 재결정화; 고체 형태 1의 생성으로부터의 회절 패턴과 비교하여 상기 물질이 고체 형태 1인 것을 확인하였다(도 5 참고). 상기 계산된 데이터에 대한 특징적 피크를 하기 표 D에 나타냈다.

[0758] [표 D]

[0759] 실시예 13, 고체 형태 1의 단결정 X-선 구조 측정으로부터 계산된 **13, 고체 형태 1**에 대한 분말 패턴 데이터

각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)
7.6	22	21.0	28	30.1	4
9.8	21	21.6	14	30.3	3
10.4	9	21.7	14	31.5	4
10.8	4	22.2	40	31.7	5
11.4	16	22.5	7	31.9	4
11.9	75	23.1	5	32.7	8
12.7	89	23.6	15	33.4	3
14.6	3	24.3	5	33.6	8
15.7	100	24.8	15	35.7	8
15.9	30	25.4	10	36.6	3
17.4	34	26.4	3	36.6	3
17.9	24	27.0	9	37.0	4
18.3	67	27.3	8	37.3	4
18.9	12	27.9	3	38.3	3
19.7	15	28.1	5	39.4	3
19.9	63	28.7	5	39.6	4
20.5	53	29.5	9		
20.8	9	30.0	9		

[0760]

[0761] 단결정 X-선 분석

[0762] 데이터 수집을 브루커 D8 퀘스트(Bruker D8 Quest) 굴절계에서 실온에서 수행하였다. 데이터 수집은 오메가 및 파이 스캔으로 이루어졌다.

[0763] 구조를 사방정계 류 공간군 $P2_12_12_1$에서 SHELX 소프트웨어 일체를 사용하여 고유 페이징(intrinsic phasing)에 의해 구분하였다. 이어서, 구조를 완전-매트릭스 최소 제곱법에 의해 정밀화하였다. 모든 비-수소 원자를 찾아내고 이방성 변위 매개변수를 사용하여 정밀화하였다.

[0764] 질소 원자에 위치하는 수소 원자는 푸리에 차이 맵(Fourier difference map)으로부터 찾아내고 제한된 거리에 의해 정밀화하였다. 나머지 수소 원자를 계산된 위치에 대입하였고, 이의 담체 원자에 동반(riding-on)하게 하였다. 최종 정밀화에는 모든 수소 원자에 대한 등방성 변위 매개변수를 포함시켰다.

[0765] 최대 우도법(likelihood method)(문헌[Hooft, 2008])을 사용한 절대 구조의 분석을 PLATON(스펙(Spek))을 사용하여 수행하였다. 결과는 절대 구조가 정확하게 할당되었음을 나타냈다. 상기 방법은 구조가 정확하게 할당된 확률을 100%인 것으로 계산한다. 후프트(Hooft) 매개변수는 (3)의 esd(추정된 표준 편차)에 의해 -0.01로서 보고되고, 파슨(Parson) 매개변수는 (2)의 esd에 의해 -0.01로서 보고된다.

[0766] 최종 R-지수는 3.3%였다. 최종적인 푸리에 차이는 누락되거나 잘못 위치된 전자 밀도가 없음을 나타냈다.

[0767] 적절한 결정, 데이터 수집 및 정밀화 정보를 하기 표 E에 요약하였다. 원자 좌표, 결합 길이, 결합 각 및 변위 매개변수를 하기 표 F 내지 H에 나타냈다.

[0768] 소프트웨어 및 참조

[0769] **SHELXTL**, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

[0770] **PLATON**, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

[0771] **MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

[0772] **OLEX2**, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

[0773] R. W. W. Hooft, L. H. Straver, and A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

[0774] H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

[0775] [표 E]

[0776] **실시예 13, 고체 형태 1**에 대한 결정 데이터 및 구조 정밀화

실험식	$C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$
화학식량	499.53
온도	296(2) K
파장	1.54178 Å
결정계	사방정계
공간군	$P2_12_12_1$
단위 격자 치수	a = 9.6836(2) Å α = 90° b = 15.0522(4) Å β = 90° c = 18.0272(5) Å γ = 90°
부피	2627.64(11) $Å^3$
Z	4
밀도(계산치)	1.263 Mg/m^3
흡수 계수	0.862 mm^{-1}
F(000)	1056
결정 크기	0.300 x 0.280 x 0.260 mm^3
데이터 수집에 대한 세타 범위	3.826 내지 80.042°
지수 범위	$-12<=h<=12$, $-18<=k<=19$, $-22<=l<=23$
수집된 반사	79731
독립 반사	5628 [R_{int} = 0.0294]
세타 = 67.679° 에 대한 완결성	99.3%
흡수 보정	실험적
정밀화 방법	F^2에서의 완전-매트릭스 최소 제곱
데이터/제한/매개변수	5628/9/358
F^2에 대한 핏(fit)의 우수성	1.040
최종 R 지수 [$I>2\sigma(I)$]	$R1$ = 0.0326, $wR2$ = 0.0906
R 지수(모든 데이터)	$R1$ = 0.0346, $wR2$ = 0.0928

[0777]

절대 구조 매개변수	-0.01(3)
흡광 계수	n/a
피크와 홀의 가장 큰 차이	0.112 및 -0.121 e.$Å^{-3}$

[0778]

[0779] [표 F]

[0780] **실시예 13, 고체 형태 1**에 대한 원자 좌표(x 10^4) 및 등가 등방성 변위 매개변수($Å^2$ x 10^3)(U(eq)는 직교하는 U^{ij} 텐서의 자취의 1/3로서 정의됨).

	x	y	z	U(eq)
F(1)	4585(8)	3891(5)	8183(8)	174(4)
F(2)	2984(6)	4623(4)	8601(2)	135(2)
F(3)	2988(7)	4449(5)	7471(2)	133(3)
F(1A)	2622(7)	4494(8)	8158(16)	237(10)
F(2A)	4140(20)	3994(5)	7406(4)	167(6)
F(3A)	4404(15)	3963(8)	8488(5)	127(5)
N(1)	5507(2)	5598(1)	8478(1)	54(1)
N(2)	8733(1)	6526(1)	8104(1)	49(1)
N(3)	7304(1)	6456(1)	6213(1)	44(1)
N(4)	9229(2)	5659(2)	4815(1)	99(1)
N(5)	2159(2)	6087(2)	5207(1)	76(1)
O(1)	4297(2)	5900(1)	7426(1)	84(1)
O(2)	8176(2)	5753(1)	9126(1)	70(1)
O(3)	7711(2)	5377(1)	7059(1)	70(1)
O(4)	3393(2)	7171(1)	4635(1)	86(1)
C(1)	3848(3)	4543(2)	8022(2)	93(1)
C(2)	4597(2)	5424(2)	7941(1)	63(1)
C(3)	6284(2)	6425(1)	8485(1)	51(1)
C(4)	5739(3)	7084(2)	9082(1)	69(1)

[0781]

C(5)	6747(4)	7872(2)	9133(2)	98(1)
C(6)	5652(4)	6670(2)	9851(1)	94(1)
C(7)	4309(3)	7402(3)	8847(2)	110(1)
C(8)	7812(2)	6195(1)	8592(1)	50(1)
C(9)	10204(2)	6319(2)	8211(1)	65(1)
C(10)	10931(2)	6770(2)	7575(1)	68(1)
C(11)	10769(2)	7754(2)	7454(1)	70(1)
C(12)	11879(3)	8175(2)	6970(2)	101(1)
C(13)	10220(3)	8359(2)	8049(1)	85(1)
C(14)	9842(2)	7109(1)	7047(1)	58(1)
C(15)	8435(2)	6868(1)	7361(1)	45(1)
C(16)	7781(2)	6149(1)	6870(1)	44(1)
C(17)	6994(2)	5848(1)	5610(1)	47(1)
C(18)	8256(2)	5732(2)	5157(1)	67(1)
C(19)	5822(2)	6180(1)	5115(1)	47(1)
C(20)	4454(2)	6159(1)	5519(1)	44(1)
C(21)	3297(2)	6544(1)	5059(1)	56(1)
C(22)	2355(2)	5356(2)	5718(2)	82(1)
C(23)	3911(2)	5237(1)	5704(1)	63(1)

[0782]

[0783] [표 G]

[0784] **실시예 13, 고체 형태 1**에 대한 결합 길이[Å] 및 각[°]

F(1)-C(1)	1.248(7)
F(2)-C(1)	1.342(5)
F(3)-C(1)	1.305(4)
F(1A)-C(1)	1.215(9)
F(2A)-C(1)	1.414(8)

[0785]

[0786]

F(3A)-C(1)	1.325(11)
N(1)-C(2)	1.335(2)
N(1)-C(3)	1.455(2)
N(1)-H(1X)	0.906(18)
N(2)-C(8)	1.348(2)
N(2)-C(15)	1.4631(19)
N(2)-C(9)	1.471(2)
N(3)-C(16)	1.3527(19)
N(3)-C(17)	1.452(2)
N(3)-H(3X)	0.944(17)
N(4)-C(18)	1.132(3)
N(5)-C(21)	1.326(3)
N(5)-C(22)	1.447(3)
N(5)-H(5X)	0.91(2)
O(1)-C(2)	1.209(2)
O(2)-C(8)	1.222(2)
O(3)-C(16)	1.214(2)
O(4)-C(21)	1.218(2)
C(1)-C(2)	1.518(4)
C(3)-C(8)	1.531(2)
C(3)-C(4)	1.554(3)
C(3)-H(3)	0.9800
C(4)-C(7)	1.525(4)
C(4)-C(6)	1.523(3)
C(4)-C(5)	1.540(4)
C(5)-H(5A)	0.9600
C(5)-H(5B)	0.9600
C(5)-H(5C)	0.9600
C(6)-H(6A)	0.9600

[0787]

C(6)-H(6B)	0.9600
C(6)-H(6C)	0.9600
C(7)-H(7A)	0.9600
C(7)-H(7B)	0.9600
C(7)-H(7C)	0.9600
C(9)-C(10)	1.506(3)
C(9)-H(9A)	0.9700
C(9)-H(9B)	0.9700
C(10)-C(11)	1.505(3)
C(10)-C(14)	1.510(3)
C(10)-H(10)	0.9800
C(11)-C(13)	1.505(4)
C(11)-C(14)	1.511(3)
C(11)-C(12)	1.522(3)
C(12)-H(12A)	0.9600
C(12)-H(12B)	0.9600
C(12)-H(12C)	0.9600
C(13)-H(13A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9600
C(13)-H(13C)	0.9600
C(14)-C(15)	1.520(2)
C(14)-H(14)	0.9800
C(15)-C(16)	1.535(2)
C(15)-H(15)	0.9800
C(17)-C(18)	1.480(2)
C(17)-C(19)	1.528(2)
C(17)-H(17)	0.9800
C(19)-C(20)	1.512(2)
C(19)-H(19A)	0.9700

C(19)-H(19B)	0.9700
C(20)-C(21)	1.510(2)
C(20)-C(23)	1.521(2)
C(20)-H(20)	0.9800
C(22)-C(23)	1.518(3)
C(22)-H(22A)	0.9700
C(22)-H(22B)	0.9700
C(23)-H(23A)	0.9700
C(23)-H(23B)	0.9700

C(2)-N(1)-C(3)	121.10(16)
C(2)-N(1)-H(1X)	120.7(15)
C(3)-N(1)-H(1X)	117.9(15)
C(8)-N(2)-C(15)	126.62(13)
C(8)-N(2)-C(9)	118.51(14)
C(15)-N(2)-C(9)	112.66(14)
C(16)-N(3)-C(17)	120.65(13)
C(16)-N(3)-H(3X)	122.1(13)
C(17)-N(3)-H(3X)	112.1(12)
C(21)-N(5)-C(22)	114.42(16)
C(21)-N(5)-H(5X)	126.1(19)
C(22)-N(5)-H(5X)	119.3(19)
F(1)-C(1)-F(3)	117.2(6)
F(1A)-C(1)-F(3A)	103.3(11)
F(1)-C(1)-F(2)	104.3(6)
F(3)-C(1)-F(2)	101.7(4)
F(1A)-C(1)-F(2A)	108.6(10)
F(3A)-C(1)-F(2A)	91.8(7)
F(1A)-C(1)-C(2)	122.6(7)

[0788]

[0789]

F(1)-C(1)-C(2)	115.8(4)
F(3)-C(1)-C(2)	109.1(3)
F(3A)-C(1)-C(2)	116.3(6)
F(2)-C(1)-C(2)	107.2(3)
F(2A)-C(1)-C(2)	109.8(5)
O(1)-C(2)-N(1)	126.8(2)
O(1)-C(2)-C(1)	118.5(2)
N(1)-C(2)-C(1)	114.65(19)
N(1)-C(3)-C(8)	107.86(14)
N(1)-C(3)-C(4)	112.12(15)
C(8)-C(3)-C(4)	112.72(16)
N(1)-C(3)-H(3)	108.0
C(8)-C(3)-H(3)	108.0
C(4)-C(3)-H(3)	108.0
C(7)-C(4)-C(6)	109.3(2)
C(7)-C(4)-C(5)	110.5(2)
C(6)-C(4)-C(5)	107.2(2)
C(7)-C(4)-C(3)	108.5(2)
C(6)-C(4)-C(3)	112.81(19)
C(5)-C(4)-C(3)	108.52(19)
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(4)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5

C(4)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(4)-C(7)-H(7A)	109.5
C(4)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(4)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
O(2)-C(8)-N(2)	121.60(16)
O(2)-C(8)-C(3)	120.04(16)
N(2)-C(8)-C(3)	118.28(13)
N(2)-C(9)-C(10)	104.93(15)
N(2)-C(9)-H(9A)	110.8
C(10)-C(9)-H(9A)	110.8
N(2)-C(9)-H(9B)	110.8
C(10)-C(9)-H(9B)	110.8
H(9A)-C(9)-H(9B)	108.8
C(11)-C(10)-C(9)	120.3(2)
C(11)-C(10)-C(14)	60.18(13)
C(9)-C(10)-C(14)	107.82(15)
C(11)-C(10)-H(10)	118.0
C(9)-C(10)-H(10)	118.0
C(14)-C(10)-H(10)	118.0
C(10)-C(11)-C(13)	121.92(19)
C(10)-C(11)-C(14)	60.07(14)
C(13)-C(11)-C(14)	121.66(19)
C(10)-C(11)-C(12)	114.8(2)
C(13)-C(11)-C(12)	113.9(2)

[0790]

[0791]

C(14)-C(11)-C(12)	114.14(18)
C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(11)-C(13)-H(13A)	109.5
C(11)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(11)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(10)-C(14)-C(11)	59.75(14)
C(10)-C(14)-C(15)	108.04(15)
C(11)-C(14)-C(15)	120.32(16)
C(10)-C(14)-H(14)	118.0
C(11)-C(14)-H(14)	118.0
C(15)-C(14)-H(14)	118.0
N(2)-C(15)-C(14)	104.39(13)
N(2)-C(15)-C(16)	111.18(13)
C(14)-C(15)-C(16)	108.87(13)
N(2)-C(15)-H(15)	110.7
C(14)-C(15)-H(15)	110.7
C(16)-C(15)-H(15)	110.7
O(3)-C(16)-N(3)	123.70(15)
O(3)-C(16)-C(15)	122.40(14)
N(3)-C(16)-C(15)	113.89(13)
N(3)-C(17)-C(18)	108.50(13)

N(3)-C(17)-C(19)	112.62(13)
C(18)-C(17)-C(19)	109.24(14)
N(3)-C(17)-H(17)	108.8
C(18)-C(17)-H(17)	108.8
C(19)-C(17)-H(17)	108.8
N(4)-C(18)-C(17)	178.6(2)
C(20)-C(19)-C(17)	111.27(13)
C(20)-C(19)-H(19A)	109.4
C(17)-C(19)-H(19A)	109.4
C(20)-C(19)-H(19B)	109.4
C(17)-C(19)-H(19B)	109.4
H(19A)-C(19)-H(19B)	108.0
C(21)-C(20)-C(19)	112.17(13)
C(21)-C(20)-C(23)	102.32(14)
C(19)-C(20)-C(23)	115.26(15)
C(21)-C(20)-H(20)	108.9
C(19)-C(20)-H(20)	108.9
C(23)-C(20)-H(20)	108.9
O(4)-C(21)-N(5)	126.30(18)
O(4)-C(21)-C(20)	125.79(17)
N(5)-C(21)-C(20)	107.91(15)
N(5)-C(22)-C(23)	102.06(17)
N(5)-C(22)-H(22A)	111.4
C(23)-C(22)-H(22A)	111.4
N(5)-C(22)-H(22B)	111.4
C(23)-C(22)-H(22B)	111.4
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.2
C(22)-C(23)-C(20)	103.82(18)

[0792]

C(22)-C(23)-H(23A)	111.0
C(20)-C(23)-H(23A)	111.0
C(22)-C(23)-H(23B)	111.0
C(20)-C(23)-H(23B)	111.0
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.0

[0793] ---

[0794] 대칭 변환을 사용하여 등가 원자를 생성하였다.

[0795] [표 H]

[0796] **실시예 13, 고체 형태 1**에 대한 이방성 변위 매개변수($Å^2$ x 10^3)(이방성 변위 계수 지수(displacement factor exponent)는 하기 형태를 취함: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$)

[0797]

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
F(1)	105(3)	87(3)	329(14)	-12(6)	-36(6)	-6(2)
F(2)	113(4)	185(4)	107(3)	29(2)	25(2)	-68(3)
F(3)	138(4)	170(5)	91(2)	18(3)	-44(2)	-92(4)
F(1A)	55(3)	183(9)	470(30)	64(16)	-24(9)	-39(4)
F(2A)	317(18)	99(4)	86(4)	-28(3)	-12(6)	-34(7)
F(3A)	185(11)	94(6)	103(4)	17(3)	-12(4)	-63(6)
N(1)	48(1)	70(1)	44(1)	10(1)	-3(1)	-5(1)
N(2)	42(1)	64(1)	42(1)	7(1)	-7(1)	0(1)
N(3)	45(1)	45(1)	42(1)	2(1)	-6(1)	-4(1)
N(4)	46(1)	140(2)	110(2)	-65(2)	7(1)	-2(1)
N(5)	40(1)	105(1)	84(1)	12(1)	-14(1)	-6(1)
O(1)	75(1)	118(1)	59(1)	14(1)	-21(1)	-4(1)
O(2)	60(1)	92(1)	58(1)	32(1)	-8(1)	1(1)
O(3)	92(1)	51(1)	67(1)	12(1)	-19(1)	-3(1)
O(4)	76(1)	79(1)	102(1)	36(1)	-15(1)	14(1)

C(1)	86(2)	113(2)	79(2)	7(2)	-14(1)	-34(2)
C(2)	51(1)	90(1)	48(1)	1(1)	-3(1)	-4(1)
C(3)	47(1)	62(1)	43(1)	11(1)	0(1)	1(1)
C(4)	70(1)	70(1)	67(1)	-2(1)	7(1)	9(1)
C(5)	111(2)	67(1)	117(2)	-14(1)	17(2)	0(1)
C(6)	117(2)	108(2)	57(1)	-11(1)	18(1)	2(2)
C(7)	81(2)	138(3)	111(2)	-8(2)	10(2)	46(2)
C(8)	49(1)	58(1)	42(1)	7(1)	-6(1)	0(1)
C(9)	44(1)	88(1)	65(1)	16(1)	-11(1)	4(1)
C(10)	41(1)	99(2)	63(1)	5(1)	-4(1)	-3(1)
C(11)	57(1)	95(1)	56(1)	11(1)	-11(1)	-27(1)
C(12)	74(2)	150(3)	80(2)	23(2)	-9(1)	-55(2)
C(13)	93(2)	91(2)	72(1)	-3(1)	-13(1)	-32(1)
C(14)	47(1)	84(1)	44(1)	3(1)	-2(1)	-14(1)
C(15)	43(1)	54(1)	39(1)	5(1)	-4(1)	-3(1)
C(16)	41(1)	48(1)	44(1)	4(1)	-3(1)	1(1)
C(17)	39(1)	52(1)	51(1)	-5(1)	-6(1)	-2(1)
C(18)	42(1)	85(1)	73(1)	-33(1)	-9(1)	0(1)
C(19)	41(1)	58(1)	41(1)	1(1)	-4(1)	-5(1)
C(20)	40(1)	52(1)	41(1)	1(1)	-6(1)	-4(1)
C(21)	46(1)	62(1)	58(1)	4(1)	-9(1)	6(1)
C(22)	58(1)	103(2)	84(1)	14(1)	0(1)	-28(1)
C(23)	60(1)	64(1)	66(1)	19(1)	-4(1)	-12(1)

[0798]

[0799] 실시예 13의 화합물, 형태 1 및 4의 고체-상태 NMR 분석을 브루커-바이오스핀-어밴스 III(Bruker-BioSpin Avance III) 500 MHz(^{1}H 주파수) NMR 스펙트럼계에 위치된 CPMAS에서 수행하였다. 15.0 kHz의 매직 각 스피닝 속도(magic angle spinning rate)를 사용하였다. 형태 1의 스펙트럼을 주위 온도(미제어 온도)에서 수집하고, 형태 4 스펙트럼을 15℃에서 수집하였다.

[0800] ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 양성자 디커플링된(proton decoupled) 교차-편광 매직 각 스피닝(CPMAS) 실험을 사용하여 수집하였다. 80 내지 100 kHz의 상 조절된 양성자 디커플링 장을 스펙트럼 수집 동안 적용하였다. 형태 1 및 형태 4에 대해 교차-편광 접촉 시간을 2ms로 설정하고, 재순환 지연을 3.5초로 설정하였다. 스캔의 횟수를 조정하여 적절한 신호 대 노이즈 비를 얻었다. ^{13}C 화학적 이동 규모를 결정질 아다만탄의 외부 표준에서의 ^{13}C CPMAS 실험을 사용하여 참조하여, 이의 상부-장(up-field) 공명을 29.5 ppm으로 조정하였다.

[0801] ^{19}F ssNMR 스펙트럼을 양성자 디커플링된 매직 각 스피닝(MAS) 실험을 사용하여 수집하였다. 80 내지 100 kHz의 상 조절된 양성자 디커플링 장을 스펙트럼 수집 동안 적용하였다. 형태 1에 대해 재순환 지연을 6초로 설정하고 형태 4에 대해 재순환 지연을 5.25초로 설정하였다. 스캔의 횟수를 조정하여 적절한 신호 대 노이즈 비를 얻었다. ^{19}F 화학적 이동 규모를 트라이플루오로아세트산(H_2O 중 50%/50% v/v)의 외부 표준에서의 ^{19}F MAS 실험을 사용하여 참조하여, 이의 상부-장(up-field) 공명을 -76.54 ppm으로 조정하였다.

[0802] 브루커-바이오스핀 탑스핀(TopSpin) 버전 3.6 소프트웨어를 사용하여 자동 피크 선정(picking)을 수행하였다. 일반적으로, 4% 상대 강도의 임계값을 사용하여 예비 피크를 선택하였다. 자동 피크 선정의 출력을 육안으로 확

인하여 유효성을 확보하고, 필요에 따라, 수동으로 조정하였다. 여기서, 특정 고체-상태 NMR 피크값이 존재하는 것으로 보고되었지만, 이러한 피크값에 대한 범위는 계기, 샘플 및 샘플 준비에서의 차이에 기인한다. 이는 피크 위치에서의 내재성 가변에 기인하여 고체-상태 NMR 분야에서 통상적인 현상이다. ^{13}C 화학적 이동 x-축값에 대한 전형적인 가변성은 달리 언급이 없는 한 결정질 고체에 대해 대략 ± 0.2 ppm이다. ^{19}F 화학적 이동 x-축값에 대한 전형적인 가변성은 달리 언급이 없는 한 대략 ± 0.1 ppm이다. 본원에 보고된 고체-상태 NMR 피크 높이는 상대 강도이다. 고체-상태 NMR 강도는 실험 매개변수의 실제적인 설정 및 샘플의 열 이력에 따라 달라질 수 있다.

[0803] 실시예 13, 고체 1의 ^{13}C 고체-상태 NMR을 전술한 바와 같이 얻고, 실시예 13, 형태 1의 하기 피크 목록을 측정하였다. ^{13}C 화학적 이동값에 대한 가변성은 달리 특정이 없는 한 ± 0.2 ppm이다.

[0804]

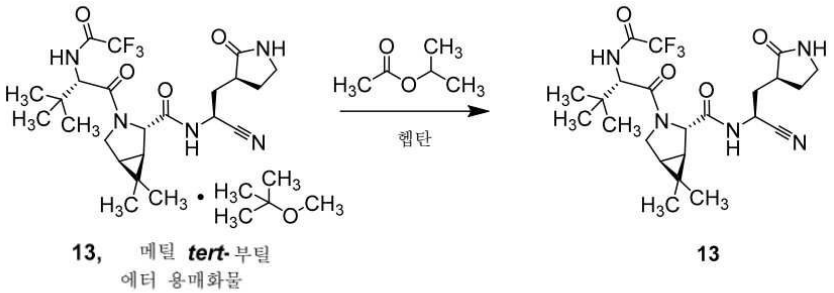
^{13}C 화학 이동(ppm)	상대 강도(%)	^{13}C 화학 이동(ppm)	상대 강도(%)	^{13}C 화학 이동(ppm)	상대 강도(%)
178.9	24	62.7	24	33.0 ± 0.1	35
172.3	21	58.6	27	31.0 ± 0.1	31
172.1	25	47.2	26	27.9 ± 0.1	100
169.6	21	40.3	28	26.3	58
156.7	14	39.4	24	26.0	41
123.5	10	39.0	31	20.8 ± 0.1	49
122.6 ± 0.1	6	37.8 ± 0.1	48	13.0 ± 0.1	47
118.5	4	37.4 ± 0.1	41		
116.1	4	34.6 ± 0.1	33		

[0805] 실시예 13, 형태 1의 화합물의 ^{19}F 고체-상태 NMR을 얻고, ^{19}F 고체-상태 NMR 피크가 -73.3 ± 0.1 ppm의 화학적 이동에 있는 것으로 측정하였다.

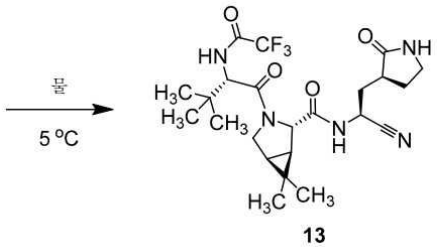
[0806] 실시예 13, 형태 1의 화합물에 대한 특징적 피크는 -73.3 ± 0.1 ppm에서의 화학적 이동을 갖는 ^{19}F 피크와 31.0 ± 0.1 ppm, 27.9 ± 0.1 ppm 및 178.9 ± 0.2 ppm에서의 화학적 이동을 갖는 ^{13}C 피크의 조합이다.

[0807] 실시예 13의 대안적 재결정화; 고체 형태 4의 생성

[0808] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**), 고체 형태 4



13, 메틸 ***tert*-** 부틸 에터 용매화물 **13**



13

[0809]

[0810] 단계 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)의 프로판-2-일 아세테이트 및 헵

탄으로부터의 재결정화.

[0811] 프로판-2-일 아세테이트(50 mL)와 헵탄(50 mL)의 혼합물을 **13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**, 고체 형태 2(실시예 13의 제2 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물로부터의 것; 10.02 g, 17.0 mmol)에 첨가하고 혼합물을 20℃에서 3500 rpm으로 밤새 교반하였다. 이어서, 헵탄(50 mL)을 서서히 첨가하고, 교반을 30분 동안 계속한 후, 혼합물을 10℃로 30분 동안 냉각하였다. 추가 2시간 동안 교반 후, 슬러리를 여과하고, 여과 케이크를 프로판-2-일 아세테이트(4 mL)와 헵탄(16 mL) 혼합물에 의해 세척하고 55℃에서 진공하에 건조시켜 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)를 결정질 고체로서 수득하였다. 상기 물질의 분할을 하기 재결정화에 사용하였다. 수율: 7.74 g, 15.5 mmol, 91%.

[0812] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)의 물로부터의 재결정화.

[0813] 물(12 mL) 중 **13**(선행 단계로부터의 것; 1.0 g, 2.0 mmol)의 슬러리를 5℃에서 21일 동안 교반한 후, 고체를 여과에 의해 채집하였다. 이어서, 이를 진공하에 10분 동안 건조시키고 종이 상의 박층에서 20분 동안 공기-건조시켜 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)를 백색, 결정질 고체로서 수득하였다. 상기 물질에 대한 분말 X-선 회절 패턴은 고체 형태 4를 나타냈고 도 6에 제시되어 있고; 특징적 피크는 표 J에 제시되어 있다. 수율: 755 mg, 1.51 mmol, 76%. 분말 X-선 회절 데이터의 수집 방법은 실시예 13의 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 단계 8에 기재되어 있다.

[0814] [표 J]

[0815] **13**, 고체 형태 4에 대해 선택된 분말 X-선 회절 피크

각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)
7.6	15	20.4	43	30.6	3
9.8	14	20.7	44	30.8	5
10.8	7	21.1	42	31.3	3
11.2	4	21.6	9	31.8	6
11.4	4	21.8	16	32.5	6
11.4	8	22.3	53	32.8	4
11.7	5	23.1	14	33.2	4
12.0	6	23.4	11	34.4	9
12.3	82	24.2	9	35.5	12
12.7	61	24.9	12	35.6	7
13.7	4	25.2	8	35.6	7
14.9	3	26.1	4	36.0	3
15.1	5	27.0	5	36.4	3
15.9	100	27.2	15	37.1	6
17.5	47	28.1	17	38.7	3
18.0	5	28.9	4	39.4	3
18.2	57	29.4	9	39.5	3
18.5	21	29.5	4	39.8	4
18.8	37	29.8	5		
20.0	12	30.0	21		

[0816]

[0817] 실시예 13, 고체 형태 4의 단결정 X-선 구조 측정

[0818] 실시예 13의 샘플을 에틸 아세테이트 및 펜탄을 사용한 확산을 실온에서 통해 결정화시키고; 생성된 결정 중 하나를 단결정 X-선 구조 측정에 사용하였다. 단결정 데이터로부터의 ORTEP 다이어그램을 도 7에 도시하였다. 머큐리 소프트웨어를 사용하여 구분된 결정 구조로부터의 분말 패턴을 계산하고; 상기 실시예 13의 재결정화; 고체 형태 1의 생성으로부터의 회절 패턴과 비교하여 상기 물질이 고체 형태 4인 것을 확인하였다(도 8 참고). 상기 계산된 데이터에 대한 특징적 피크를 하기 표 K에 나타냈다.

[0819] [표 K]

[0820] 실시예 13, 고체 형태 4에 대한 단결정 X-선 구조 측정으로부터 계산된 **13, 고체 형태 1**에 대한 분말 패턴 데이터

[0821]

각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)	각 (° 2-Θ) ± 0.2° 2-Θ	상대 강도(%)
7.6	22	20.1	6	29.9	3
9.7	19	20.4	40	30.0	13
10.8	10	20.7	31	30.7	3
11.2	4	21.1	32	30.9	3
11.3	7	21.6	8	31.3	3
11.7	6	21.8	12	31.9	3
12.2	100	22.3	35	32.6	4
12.6	49	22.5	3	33.2	5
13.7	4	23.1	13	34.5	7
14.9	3	23.5	7	35.5	6
15.1	4	24.2	8	35.8	6
15.7	14	24.8	6	37.2	3
15.9	82	24.9	8	39.9	3
17.5	35	25.2	7		
18.2	54	26.2	4		
18.5	14	27.0	4		
18.7	31	27.2	7		
19.9	3	28.1	11		

[0822] 단결정 X-선 분석

[0823] 데이터 수집을 브루커 D8 벤처(Bruker D8 Venture) 굴절계에서 -100℃에서 수행하였다. 데이터 수집은 오메가 및 파이 스캔으로 이루어졌다.

[0824] 구조를 사방정계 류 공간군 $P2_12_12_1$에서 SHELX 소프트웨어 일체를 사용하여 고유 패이징에 의해 구분하였다. 이어서, 구조를 완전-매트릭스 최소 제곱법에 의해 정밀화하였다. 모든 비-수소 원자를 찾아내고 이방성 변위 매개변수를 사용하여 정밀화하였다.

[0825] 질소 원자에 위치하는 수소 원자는 푸리에 차이 맵으로부터 찾아내고 제한된 거리에 의해 정밀화하였다. 나머지 수소 원자를 계산된 위치에 대입하였고, 이의 담체 원자에 동반하게 하였다. 최종 정밀화에는 모든 수소 원자에 대한 등방성 변위 매개변수를 포함시켰다.

[0826] 최대 우도법(문헌[Hooft, 2008])을 사용한 절대 구조의 분석을 PLATON(스퀵)을 사용하여 수행하였다. 후프트/파슨스/플랙(Hooft/Parsons/Flack) 매개변수 및 표준 편차의 사양 이탈 값(out-of-specification value)에 기인하여 절대 입체 화학은 측정하지 않았다.

[0827] 최종 R-지수는 6.3%였다. 최종적인 푸리에 차이는 누락되거나 잘못 위치된 전자 밀도가 없음을 나타냈다.

[0828] 적절한 결정, 데이터 수집 및 정밀화 정보를 하기 표 L에 요약하였다. 원자 좌표, 결합 길이, 결합 각 및 변위 매개변수를 하기 표 M 내지 P에 나타냈다.

[0829] 소프트웨어 및 참조

[0830] **SHELXTL**, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

[0831] **PLATON**, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

[0832] **MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

[0833] **OLEX2**, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

[0834] R. W. W. Hooft, L. H. Straver, and A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

[0835] H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

[0836] [표 L]

[0837] **실시예 13, 고체 형태 4**에 대한 결정 데이터 및 구조 정밀화

실험식	$C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$
화학식량	499.53
온도	173(2) K
파장	1.54178 Å
결정계	사방정계
공간군	$P2_12_12_1$
단위 격자 치수	a = 9.2114(9) Å α = 90° b = 15.1607(16) Å β = 90° c = 18.191(2) Å γ = 90°
부피	2540.5(5) $Å^3$
Z	4
밀도(계산치)	1.306 Mg/m^3
흡수 계수	0.892 mm^{-1}
$F(000)$	1056
결정 크기	0.100 x 0.060 x 0.040 mm^3

[0838]

데이터 수집에 대한 세타 범위	3.795 내지 54.284°
지수 범위	-9<=h<=9, -15<=k<=15, -18<=l<=18
수집된 반사	15896
독립 반사	3070 [R_{int} = 0.1260]
세타 = 54.284° 에 대한 완결성	99.1%
흡수 보정	실험적
정밀화 방법	F^2에서의 완전-매트릭스 최소 제곱
데이터/제한/매개변수	3070/9/349
F^2에 대한 핏의 우수성	1.067
최종 R 지수 [$I>2\sigma(I)$]	$R1$ = 0.0625, $wR2$ = 0.1515
R 지수(모든 데이터)	$R1$ = 0.0696, $wR2$ = 0.1578
절대 구조 매개변수	0.14(14)
흡광 계수	n/a
피크와 홀의 가장 큰 차이	0.280 및 -0.220 $e.Å^{-3}$

[0839]

[0840] [표 M]

[0841] **실시예 13, 고체 형태 4**에 대한 원자 좌표(x 10^4) 및 등가 등방성 변위 매개변수($Å^2$ x 10^3)(U(eq)는 직교하는 U^{ij} 텐서의 자취의 1/3로서 정의됨)

	x	y	z	U(eq)
F(1)	4306(16)	6041(7)	2387(4)	174(5)
F(2)	2770(10)	5589(8)	1525(8)	181(5)
F(3)	4932(11)	6015(5)	1280(6)	114(3)
O(1)	4026(8)	4159(6)	2397(4)	80(2)
C(1)	4115(14)	5581(8)	1775(8)	105(3)
C(2)	4561(14)	4555(7)	1871(9)	65(3)

[0842]

F(1A)	3230(70)	5710(30)	2210(20)	174(5)
F(2A)	3400(40)	5940(30)	1470(40)	181(5)
F(3A)	4940(60)	6060(30)	1660(30)	114(3)
O(1A)	4410(40)	4580(20)	2430(20)	80(2)
C(1A)	4210(70)	5320(30)	1790(40)	105(3)
C(2A)	4840(70)	4850(40)	1940(40)	65(3)
N(1)	5533(5)	4303(3)	1395(2)	57(1)
N(2)	8573(4)	3139(3)	1925(2)	53(1)
N(3)	6772(4)	3489(3)	3714(2)	51(1)
N(4)	8394(7)	4673(5)	5053(4)	103(2)
N(5)	1220(5)	3638(4)	4615(3)	80(2)
O(2)	8305(4)	3783(3)	826(2)	76(1)
O(3)	7583(4)	4429(3)	2845(2)	70(1)
O(4)	2759(5)	2668(3)	5176(3)	84(1)
C(3)	6097(5)	3407(4)	1448(3)	55(1)
C(4)	5356(6)	2775(4)	886(4)	66(2)
C(5)	3799(7)	2611(6)	1123(5)	100(2)
C(6)	5336(8)	3163(5)	106(3)	80(2)
C(7)	6176(8)	1903(5)	876(5)	94(2)
C(8)	7747(6)	3468(3)	1378(3)	55(1)
C(9)	10166(5)	3230(5)	1885(3)	68(2)
C(10)	10729(6)	2754(5)	2548(4)	73(2)
C(11)	10341(7)	1816(5)	2669(3)	73(2)
C(12)	9762(8)	1239(5)	2060(4)	89(2)
C(13)	11307(8)	1311(5)	3196(4)	96(2)
C(14)	9439(6)	2528(4)	3023(3)	62(2)
C(15)	8090(5)	2884(4)	2660(3)	51(1)
C(16)	7471(5)	3677(3)	3070(3)	49(1)
C(17)	6277(6)	4180(4)	4192(3)	61(2)

[0843]

C(18)	7465(7)	4485(4)	4670(4)	78(2)
C(19)	5031(6)	3887(4)	4683(3)	62(2)
C(20)	3625(6)	3736(4)	4274(3)	59(2)
C(21)	2506(6)	3278(4)	4745(3)	61(1)
C(22)	1247(7)	4355(5)	4095(4)	80(2)
C(23)	2822(6)	4572(4)	4041(4)	71(2)

[0844]

[0845] [표 N]

[0846] **실시예 13, 고체 형태 4**에 대한 결합 길이[Å] 및 각[°]

F(1)-C(1)	1.326(15)
F(2)-C(1)	1.320(15)
F(3)-C(1)	1.345(14)
O(1)-C(2)	1.233(18)
C(1)-C(2)	1.618(18)
C(2)-N(1)	1.303(15)
F(1A)-C(1A)	1.33(3)
F(1A)-F(2A)	1.40(7)
F(2A)-C(1A)	1.33(3)
F(2A)-F(3A)	1.47(7)
F(3A)-C(1A)	1.34(3)
F(3A)-C(2A)	1.90(8)
O(1A)-C(2A)	1.05(8)
O(1A)-C(1A)	1.62(7)
C(1A)-C(2A)	0.95(8)
C(2A)-N(1)	1.45(6)
N(1)-C(3)	1.458(7)
N(1)-H(1X)	0.98(3)

[0847]

N(2)-C(8)	1.348(7)
N(2)-C(15)	1.462(7)
N(2)-C(9)	1.476(7)
N(3)-C(16)	1.368(7)
N(3)-C(17)	1.436(7)
N(3)-H(3X)	0.98(3)
N(4)-C(18)	1.140(9)
N(5)-C(21)	1.326(8)
N(5)-C(22)	1.441(9)
N(5)-H(5X)	0.99(3)
O(2)-C(8)	1.225(7)
O(3)-C(16)	1.215(6)
O(4)-C(21)	1.236(7)
C(3)-C(8)	1.528(7)
C(3)-C(4)	1.559(8)
C(3)-H(3)	1.0000
C(4)-C(5)	1.518(9)
C(4)-C(7)	1.522(9)
C(4)-C(6)	1.537(9)
C(5)-H(5A)	0.9800
C(5)-H(5B)	0.9800
C(5)-H(5C)	0.9800
C(6)-H(6A)	0.9800
C(6)-H(6B)	0.9800
C(6)-H(6C)	0.9800
C(7)-H(7A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.9800
C(7)-H(7C)	0.9800
C(9)-C(10)	1.497(9)

[0848]

C(9)-H(9A)	0.9900
C(9)-H(9B)	0.9900
C(10)-C(11)	1.483(10)
C(10)-C(14)	1.509(8)
C(10)-H(10)	1.0000
C(11)-C(14)	1.507(8)
C(11)-C(12)	1.509(9)
C(11)-C(13)	1.516(10)
C(12)-H(12A)	0.9800
C(12)-H(12B)	0.9800
C(12)-H(12C)	0.9800
C(13)-H(13A)	0.9800
C(13)-H(13B)	0.9800
C(13)-H(13C)	0.9800
C(14)-C(15)	1.506(7)
C(14)-H(14)	1.0000
C(15)-C(16)	1.525(7)
C(15)-H(15)	1.0000
C(17)-C(18)	1.472(10)
C(17)-C(19)	1.521(8)
C(17)-H(17)	1.0000
C(19)-C(20)	1.511(8)
C(19)-H(19A)	0.9900
C(19)-H(19B)	0.9900
C(20)-C(21)	1.509(8)
C(20)-C(23)	1.528(8)
C(20)-H(20)	1.0000
C(22)-C(23)	1.491(9)
C(22)-H(22A)	0.9900

[0849]

C(22)-H(22B)	0.9900
C(23)-H(23A)	0.9900
C(23)-H(23B)	0.9900

F(2)-C(1)-F(1)	114.1(13)
F(2)-C(1)-F(3)	106.9(11)
F(1)-C(1)-F(3)	103.3(11)
F(2)-C(1)-C(2)	106.5(12)
F(1)-C(1)-C(2)	112.4(11)
F(3)-C(1)-C(2)	113.6(11)
O(1)-C(2)-N(1)	130.4(10)
O(1)-C(2)-C(1)	116.8(11)
N(1)-C(2)-C(1)	112.6(11)
C(1A)-F(1A)-F(2A)	59(2)
C(1A)-F(2A)-F(1A)	58(2)
C(1A)-F(2A)-F(3A)	57(2)
F(1A)-F(2A)-F(3A)	85(4)
C(1A)-F(3A)-F(2A)	56(2)
C(1A)-F(3A)-C(2A)	28(3)
F(2A)-F(3A)-C(2A)	84(4)
C(2A)-O(1A)-C(1A)	34(4)
C(2A)-C(1A)-F(1A)	125(8)
C(2A)-C(1A)-F(2A)	171(9)
F(1A)-C(1A)-F(2A)	63(4)
C(2A)-C(1A)-F(3A)	112(7)
F(1A)-C(1A)-F(3A)	94(5)
F(2A)-C(1A)-F(3A)	67(4)
C(2A)-C(1A)-O(1A)	38(5)
F(1A)-C(1A)-O(1A)	89(4)

[0850]

F(2A)-C(1A)-O(1A)	149(5)
F(3A)-C(1A)-O(1A)	131(7)
C(1A)-C(2A)-O(1A)	108(8)
C(1A)-C(2A)-N(1)	120(8)
O(1A)-C(2A)-N(1)	121(5)
C(1A)-C(2A)-F(3A)	41(4)
O(1A)-C(2A)-F(3A)	129(5)
N(1)-C(2A)-F(3A)	110(5)
C(2)-N(1)-C(3)	118.3(7)
C(2A)-N(1)-C(3)	130(3)
C(2)-N(1)-H(1X)	120(4)
C(2A)-N(1)-H(1X)	102(5)
C(3)-N(1)-H(1X)	121(4)
C(8)-N(2)-C(15)	127.0(4)
C(8)-N(2)-C(9)	119.4(5)
C(15)-N(2)-C(9)	111.8(4)
C(16)-N(3)-C(17)	121.1(4)
C(16)-N(3)-H(3X)	113(4)
C(17)-N(3)-H(3X)	123(4)
C(21)-N(5)-C(22)	114.3(5)
C(21)-N(5)-H(5X)	120(4)
C(22)-N(5)-H(5X)	125(4)
N(1)-C(3)-C(8)	107.0(4)
N(1)-C(3)-C(4)	111.9(4)
C(8)-C(3)-C(4)	114.7(5)
N(1)-C(3)-H(3)	107.7
C(8)-C(3)-H(3)	107.7
C(4)-C(3)-H(3)	107.7
C(5)-C(4)-C(7)	109.3(6)

[0851]

C(5)-C(4)-C(6)	108.2(5)
C(7)-C(4)-C(6)	109.1(6)
C(5)-C(4)-C(3)	109.2(5)
C(7)-C(4)-C(3)	108.9(5)
C(6)-C(4)-C(3)	112.1(5)
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(4)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(4)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(4)-C(7)-H(7A)	109.5
C(4)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(4)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
O(2)-C(8)-N(2)	120.8(5)
O(2)-C(8)-C(3)	120.6(5)
N(2)-C(8)-C(3)	118.5(5)
N(2)-C(9)-C(10)	105.1(5)
N(2)-C(9)-H(9A)	110.7
C(10)-C(9)-H(9A)	110.7

[0852]

N(2)-C(9)-H(9B)	110.7
C(10)-C(9)-H(9B)	110.7
H(9A)-C(9)-H(9B)	108.8
C(11)-C(10)-C(9)	119.9(5)
C(11)-C(10)-C(14)	60.5(4)
C(9)-C(10)-C(14)	107.3(4)
C(11)-C(10)-H(10)	118.2
C(9)-C(10)-H(10)	118.2
C(14)-C(10)-H(10)	118.2
C(10)-C(11)-C(14)	60.6(4)
C(10)-C(11)-C(12)	122.2(6)
C(14)-C(11)-C(12)	122.3(5)
C(10)-C(11)-C(13)	115.9(6)
C(14)-C(11)-C(13)	114.6(5)
C(12)-C(11)-C(13)	112.2(6)
C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(11)-C(13)-H(13A)	109.5
C(11)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(11)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(15)-C(14)-C(11)	121.6(5)
C(15)-C(14)-C(10)	108.5(5)

[0853]

C(11)-C(14)-C(10)	58.9(4)
C(15)-C(14)-H(14)	117.6
C(11)-C(14)-H(14)	117.6
C(10)-C(14)-H(14)	117.6
N(2)-C(15)-C(14)	104.2(4)
N(2)-C(15)-C(16)	110.6(4)
C(14)-C(15)-C(16)	112.1(4)
N(2)-C(15)-H(15)	109.9
C(14)-C(15)-H(15)	109.9
C(16)-C(15)-H(15)	109.9
O(3)-C(16)-N(3)	121.6(5)
O(3)-C(16)-C(15)	122.9(5)
N(3)-C(16)-C(15)	115.5(4)
N(3)-C(17)-C(18)	110.5(4)
N(3)-C(17)-C(19)	112.4(5)
C(18)-C(17)-C(19)	107.8(5)
N(3)-C(17)-H(17)	108.7
C(18)-C(17)-H(17)	108.7
C(19)-C(17)-H(17)	108.7
N(4)-C(18)-C(17)	176.2(8)
C(20)-C(19)-C(17)	113.7(5)
C(20)-C(19)-H(19A)	108.8
C(17)-C(19)-H(19A)	108.8
C(20)-C(19)-H(19B)	108.8
C(17)-C(19)-H(19B)	108.8
H(19A)-C(19)-H(19B)	107.7
C(21)-C(20)-C(19)	112.1(5)
C(21)-C(20)-C(23)	102.0(5)
C(19)-C(20)-C(23)	115.2(5)

[0854]

C(21)-C(20)-H(20)	109.1
C(19)-C(20)-H(20)	109.1
C(23)-C(20)-H(20)	109.1
O(4)-C(21)-N(5)	126.1(5)
O(4)-C(21)-C(20)	125.2(5)
N(5)-C(21)-C(20)	108.6(5)
N(5)-C(22)-C(23)	103.1(5)
N(5)-C(22)-H(22A)	111.1
C(23)-C(22)-H(22A)	111.1
N(5)-C(22)-H(22B)	111.1
C(23)-C(22)-H(22B)	111.1
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.1
C(22)-C(23)-C(20)	105.6(5)
C(22)-C(23)-H(23A)	110.6
C(20)-C(23)-H(23A)	110.6
C(22)-C(23)-H(23B)	110.6
C(20)-C(23)-H(23B)	110.6
H(23A)-C(23)-H(23B)	108.7

[0855] ---

[0856] 대칭 변환을 사용하여 등가 원자를 생성하였다.

[0857] [표 P]

[0858] **실시예 13, 고체 형태 4**에 대한 이방성 변위 매개변수($Å^2$ x 10^3)(이방성 변위 계수 지수는 하기 형태를 취함: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
F(1)	279(15)	138(7)	106(5)	-56(5)	-28(7)	100(8)
F(2)	69(5)	172(9)	302(12)	75(9)	-10(7)	44(5)

[0859]

F(3)	143(5)	83(3)	117(7)	-10(5)	-24(6)	33(3)
O(1)	77(5)	91(6)	74(3)	1(4)	29(3)	9(4)
C(1)	116(7)	76(10)	122(8)	6(9)	25(6)	43(10)
C(2)	65(7)	68(9)	63(6)	-13(7)	-5(5)	18(6)
F(1A)	279(15)	138(7)	106(5)	-56(5)	-28(7)	100(8)
F(2A)	69(5)	172(9)	302(12)	75(9)	-10(7)	44(5)
F(3A)	143(5)	83(3)	117(7)	-10(5)	-24(6)	33(3)
O(1A)	77(5)	91(6)	74(3)	1(4)	29(3)	9(4)
C(1A)	116(7)	76(10)	122(8)	6(9)	25(6)	43(10)
C(2A)	65(7)	68(9)	63(6)	-13(7)	-5(5)	18(6)
N(1)	49(2)	70(3)	53(3)	-1(2)	3(2)	19(2)
N(2)	38(2)	75(3)	45(3)	-2(2)	3(2)	2(2)
N(3)	50(2)	51(2)	52(3)	1(2)	3(2)	4(2)
N(4)	60(3)	130(5)	119(5)	-49(4)	0(4)	-10(3)
N(5)	53(3)	105(4)	82(4)	17(3)	15(3)	11(3)
O(2)	51(2)	114(3)	62(3)	25(2)	12(2)	6(2)
O(3)	78(2)	55(2)	76(3)	4(2)	18(2)	0(2)
O(4)	82(3)	83(3)	86(3)	30(3)	-2(2)	-11(2)
C(3)	45(3)	70(3)	51(3)	9(3)	4(2)	9(3)
C(4)	48(3)	70(4)	79(4)	-5(3)	-7(3)	5(3)
C(5)	56(3)	131(6)	114(6)	-16(5)	4(4)	-22(4)
C(6)	76(4)	107(5)	59(4)	-15(4)	-9(3)	12(4)
C(7)	82(4)	83(5)	117(6)	-17(4)	-18(4)	6(4)
C(8)	44(3)	60(3)	60(4)	-2(3)	6(3)	7(2)
C(9)	37(3)	95(4)	70(4)	-2(4)	1(3)	2(3)
C(10)	41(3)	105(5)	73(4)	-24(4)	-8(3)	5(3)
C(11)	69(4)	82(4)	67(4)	-11(4)	-12(3)	20(3)
C(12)	85(4)	96(5)	87(5)	-24(4)	-17(4)	34(4)

[0860]

C(13)	82(4)	116(6)	90(5)	-25(4)	-18(4)	48(4)
C(14)	55(3)	74(4)	57(3)	-6(3)	-6(3)	16(3)
C(15)	44(2)	59(3)	51(3)	0(3)	-4(2)	2(2)
C(16)	39(2)	48(3)	59(3)	2(3)	3(2)	-4(2)
C(17)	49(3)	62(3)	73(4)	-3(3)	2(3)	3(3)
C(18)	57(4)	85(4)	92(5)	-26(4)	26(4)	-8(3)
C(19)	59(3)	65(3)	63(4)	0(3)	15(3)	8(3)
C(20)	49(3)	61(3)	66(4)	6(3)	2(3)	6(2)
C(21)	58(3)	72(4)	53(3)	6(3)	6(3)	2(3)
C(22)	65(4)	92(5)	82(5)	13(4)	11(3)	16(3)
C(23)	62(3)	74(4)	77(4)	21(3)	7(3)	5(3)

[0861]

[0862] PF-07321332-00 형태 4의 ^{13}C 고체-상태 NMR 피크 목록. ^{13}C 화학적 이동값에 대한 가변성은 달리 언급이 없는 한 ±0.2 ppm이다.

[0863]

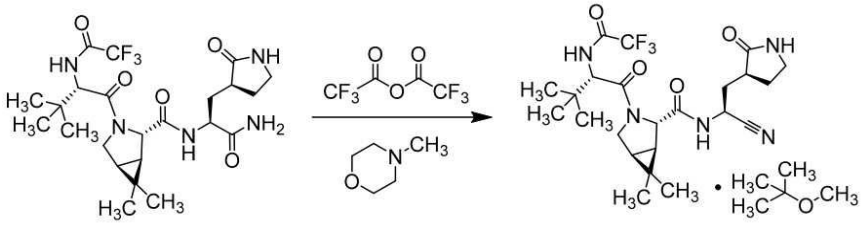
^{13}C 화학 이동(ppm)	상대 강도(%)	^{13}C 화학 이동(ppm)	상대 강도(%)	^{13}C 화학 이동(ppm)	상대 강도(%)
179.3	16	62.0	17	32.9	16
178.8	11	58.5	26	31.9	23
172.3	20	47.1	26	31.3 ± 0.1	16
169.6	8	41.5	17	29.7	18
168.6	12	40.2	12	27.9 ± 0.1	100
156.7	12	38.8	22	26.9 ± 0.1	36
123.7	4	38.3	27	26.2	28
120.1	6	37.9	43	25.9	18
119.1	4	37.5	39	21.6 ± 0.1	31
118.5	4	37.0	25	20.8 ± 0.1	22
62.4	16	34.4	13	12.9 ± 0.1	46

[0864] 실시예 13, 형태 4의 화합물의 ^{19}F 고체-상태 NMR을 얻고 -73.6 ± 0.1 ppm에서의 피크가 100% 상대 강도를 갖는 것으로 측정되었다.

[0865] 실시예 13, 형태 4의 화합물에 대해, 하기 6개의 특징적 피크가 확인되었다: -73.6 ± 0.1 ppm에서의 ^{19}F 화학적 이동 및 26.9 ± 0.1 ppm, 21.6 ± 0.1 ppm, 41.5 ± 0.2 ppm, 27.9 ± 0.1 ppm 및 12.9 ± 0.1 ppm에서의 ^{13}C 화학적 이동. -73.6 ± 0.1 ppm에서 화학적 이동을 갖는 ^{19}F 피크는 실시예 13, 형태 4의 화합물의 특징이다. 26.9 ± 0.1 ppm, 21.6 ± 0.1 ppm 및 41.5 ± 0.1 ppm에서의 ^{13}C 피크는 각각 실시예 13, 형태 4의 화합물의 특징적 피크이다. 27.9 ppm 및 12.9 ppm에서의 ^{13}C 피크는 각각 실시예 13, 형태 4의 화합물의 특징적 피크이다 (21.6 ppm, 26.9 ppm 및 41.5 ppm에서의 ^{13}C 피크 및 -73.6 ppm에서의 ^{19}F 피크로부터 선택되는 피크 중 하나 이상의 조합으로 취해질 때).

[0866] 실시예 13의 제4 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물

[0867] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**)



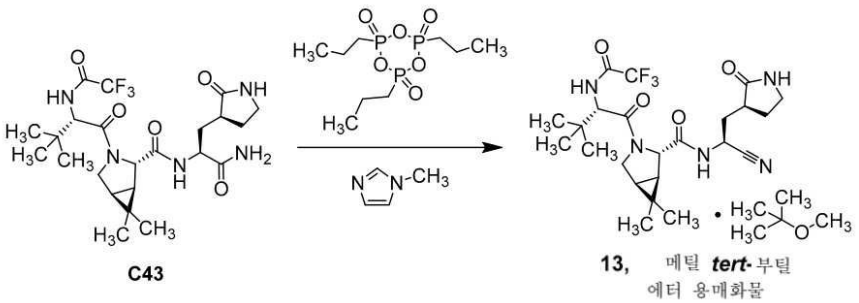
[0868]

[0869] 프로판-2-일 아세테이트(7.6 mL/g, 38 mL) 중 **C43**(5.0 g, 9.7 mmol)의 0℃ 슬러리에 4-메틸모르폴린(4.5 당량; 4.8 mL, 44 mmol)을 투입하였다. 생성된 슬러리에 트라이플루오로아세트산 무수물(2.25 당량; 3.1 mL, 22 mmol)을 1시간 동안 도징 펌프(dosing pump)를 통해 투입하였다. 0℃에서 1시간 이상 동안 교반 후, 반응 혼합물을 약 20℃로 가온하고 물(8 mL/g, 40 mL)에 의해 급냉각하고 10분 이상 동안 교반하였다. 디캔팅(decanting) 후, 하부(수성) 층을 버리고 물(8 mL/g, 40 mL)을 유기 층에 첨가하였다. 10분 이상 동안 교반 후, 층을 분리하고 하부(수성) 층을 버렸다. 유기 층을 감압하에 대략 4 mL/g(대략 20 mL)으로 농축한 후, 질소를 사용하여 진공을 제거하고 용액을 대략 50℃로 가온하였다. 메틸 *tert*-부틸 에터(12 mL/g, 60 mL)를 첨가 깔때기를 통해 4시간 이상 동안 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 이상 동안 유지한 후 25℃로 1시간 동안 냉각하였다. 생성된 슬러리를 25℃에서 밤새 유지한 후, 여과하고 순차적으로 프로판-2-일 아세테이트 및 메틸 *tert*-부틸 에터의 혼합물[1:3(v/v); 2 mL/g] 및 메틸 *tert*-부틸 에터(2 mL/g, 10 mL)에 의해 세척하고 필터에서 30분 이상 동안 건조시켰다. 이어서 고체를 50℃의 진공 오븐에 옮기고 8시간 이상 동안 건조시켜 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸**

***tert*-부틸 에터 용매화물**)을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.4 g, 5.8 mmol, 60%.

[0870] 실시예 13의 제5 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물

[0871] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**)



[0872]

[0873] 아세토니트릴(10 mL/g, 40 mL) 중 **C43**(4.0 g, 7.7 mmol)의 실온 슬러리에 1-메틸-1*H*-이미다졸(4.6 당량; 2.84 mL, 35.6 mmol)을 투입하고 생성된 혼합물을 대략 30℃로 가온하였다. 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드의 용액(아세토니트릴 중 50 중량% 용액; 2 당량; 10.8 mL)을 펌프를 사용하여 6시간 이상 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 10시간 이상 동안 교반한 후, 이를 25℃로 냉각하고 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(7 mL/g, 28 mL)의 첨가에 의해 조심스럽게 급냉각하였다(발열 반응 및 외가스처리(off-gassing)). 이어서, 아세토니트릴을 감압하에 증류해 내어, 생성된 혼합물에 에틸 아세테이트(10 mL/g, 40 mL) 및 추가 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(5 mL/g, 20 mL)을 첨가하였다. 상 분리 후, 하부(수성) 층을 버리고 유기 층을 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(3.5 mL/g; 14 mL)에 의해 세척하였다. 수성 층을 재차 버리고, 유기 층을 감압하에 대략 1 mL/g(4 mL)까지 농축하였다. 메틸 *tert*-부틸 에터(9 mL/g; 36 mL)를 투입하고 생성된 용액을 50℃로 가온하여 슬러리가 빠르게 형성되었다. 상기 슬러리를 50℃에서 30분 이상 동안 유지시키고, 이어서 이를 25℃로 1시간 동안 냉각하고 25℃에서 8시간 이상 동안 유지하였다. 이어서, 슬러리를 여과하고 에틸 아세테이트와 메틸 *tert*-부틸 에터의 혼합물[1:3(v/v); 2 mL/g]에 의해 세척한 후, 메틸 tert-부틸 에터(2 mL/g; 8 mL)에 의해 세척하였다. 채집된 고체를 필터에서 30분 이상 동안 건조시키고 대략 50℃의 진공 오븐에 옮기고 8시간 이상 동안 건조시켜 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물(**13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**)을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 2.9 g, 4.9 mmol, 64%.

[0874] 실시예 13의 화합물에 대한 제형 실시예

[0875] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 이의 수화물 또는 용매화물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 제형화하여 100 내지 250 mg의 용량에 의한 경구 투여를 위한 통상적인 즉시 방출 필름 코팅된 정제를 제조하였다. 예컨대, 즉시 방출 제형은 제형 표에 기재되어 있고 통상적인 불활성 부형제인 미세결정질 셀룰로스 및 락토스 1수화물(희석제(diluent)), 크로스포비돈(붕해제(disintegrant)), 콜로이드성 규소 다이옥사이드(활제(glidant)) 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트(윤활제(lubricant))를 포함한다. 즉시 방출 정제는 시판되는 필름-코트(film-coat) 제형, 예컨대 오파드리 화이트(Opadry white) 및 오파드리 핑크(Opadry pink)를 사용하여 필름-코팅된다. 필름-코팅된 정제에 사용되는 모든 부형제는 전세계적으로 허용가능하고 전례가 있는 수준으로 존재하다. 제시되는 제형은 즉시 방출 정제 제형의 예이고, 특히 당업자는 대안의 제형 부형제를 사용하여 이용가능한 통상적인 기법을 용이하게 사용하여 적합한 정제를 제조하고 목적하는 정제 품질 특성을 성취할 수 있다.

[0876] 제형 실시예: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드의 대표적인 코팅된 정제 제형

[0877] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(하기 API로서 지칭됨) 즉시 방출 정제를 고체인 경구용 즉시 방출 정제에 대한 통상적인 표준 배치 공정을 사용하여 제조하였다. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아

노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 즉시 방출 정제를 제조하는데 사용할 수 있는 표준 배치 공정의 예는 직접 압착, 건식 과립화 및 습식 과립화를 포함한다. 다르게는, 연속 조작 제조 공정이 사용될 수 있다. 정제 압착 후, 정제의 중심부는 필름-코팅된다. 정제 필름-코팅은 연속식 코팅 조작을 통하거나 통상적인 배치 필름-코팅 공정을 사용하여 수행될 수 있다.

[0878] [제형 표]

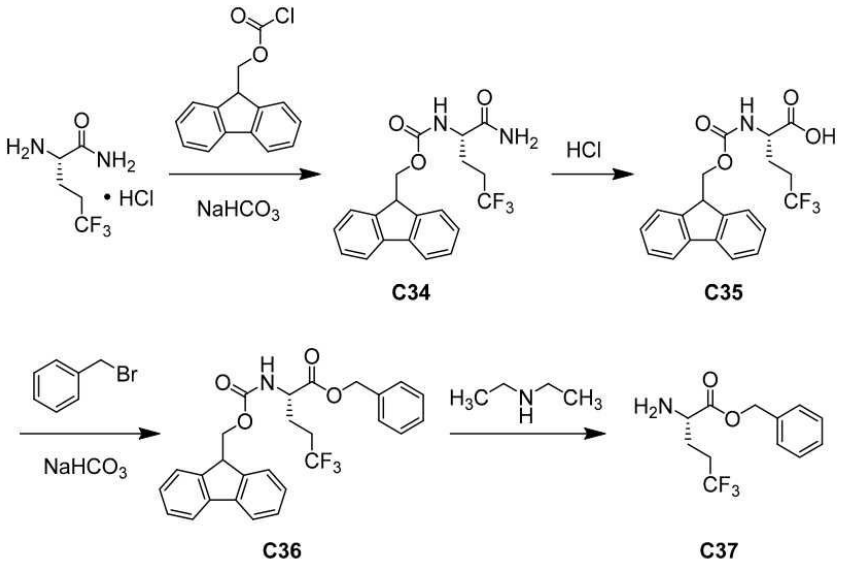
[0879] 100 mg, 150 mg 및 250 mg (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 정제 제형

성분	역할	100 mg 정제 (%w/w)	100 mg 정제 (mg/정제)	150 mg 정제 (%w/w)	150 mg 정제 (mg/정제)	250 mg 정제 (%w/w)	250 mg 정제 (mg/정제)
API	활성제	20.00	100.00	20.00	150.00	25.00	250.00
미세결정질 셀룰로스	희석제	49.33	246.67	49.33	370.00	46.00	460.00
락토스 1수화물	희석제	24.67	123.33	24.67	185.00	23.00	230.00
크로스포비돈	붕해제	3.00	15.00	3.00	22.50	3.00	30.00
콜로이드성 규소 다이옥사이드	활제	1.00	5.00	1.00	7.50	1.00	10.00
나트륨 스테아릴 푸마레이트(과립내)	윤활제	1.00	5.00	1.00	7.50	1.00	10.00
나트륨 스테아릴 푸마레이트(과립외)	윤활제	1.00	5.00	1.00	7.50	1.00	10.00
중심부 전체		100.00	500.00	100.00	750.00	100.00	1000.00
오파드리 백색(YS-1-7027-SP)	코팅	3.50	17.50	- -	- -	- -	- -
오파드리 핑크(058140011)	코팅	- -	- -	3.00	22.50	- -	- -

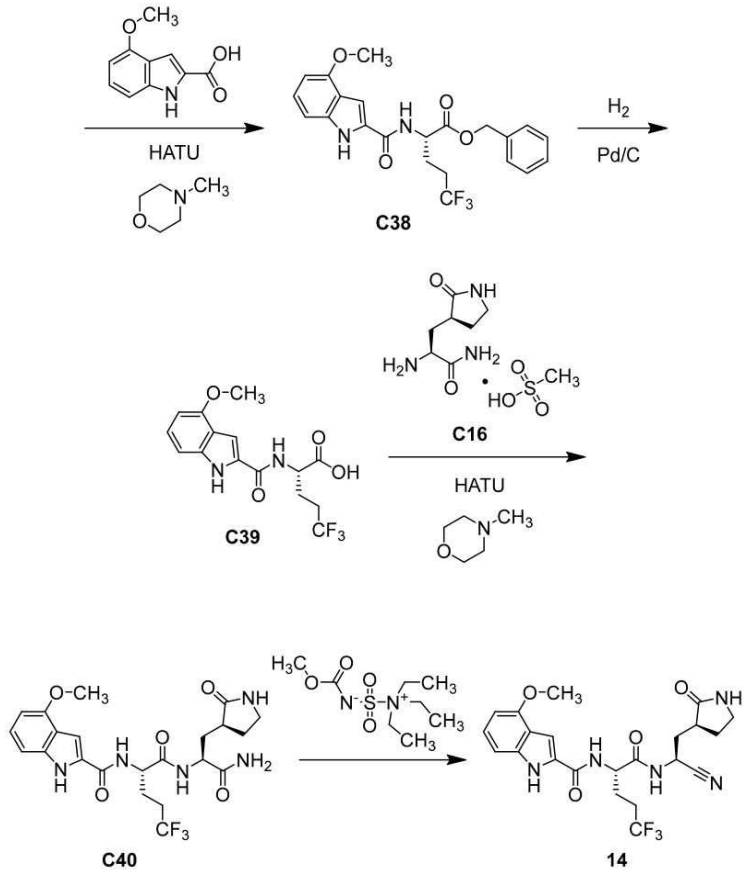
[0880]

[0881] 실시예 14

[0882] *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**14**)



[0883]



[0884]

[0885] 단계 1. 9*H*-플루오렌-9-일메틸 [(2*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-1-옥소펜탄-2-일]카바메이트(**C34**)의 합성.

[0886] 나트륨 바이카보네이트(4.8 g, 57 mmol)를 물(80 mL) 중 5,5,5-트라이플루오로-L-노르발린아미드, 하이드로클로라이드 염(이는 문헌[J. E. Starrett, PCT Int. Appl., 2010107997, September 23, 2010]에 이의 거울상 이성질체에 대해 기재된 방법을 사용하여 합성됨; 4.0 g, 19 mmol)과 9*H*-플루오렌-9-일메틸 카보클로리데이트(Fmoc 클로라이드; 10.2 g, 39.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 15℃ 내지 25℃에서 24시간 동안 교반한 후, 이를 물과 다이클로로메탄 간에 구획화하였다. 유기 층을 순차적으로 물과 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C34**를 고체로서 수득하였다. 수율: 6.2 g, 16 mmol, 83%. LCMS *m/z* 393.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 7.9(d, 2H), 7.7(m, 2H), 7.5(d, 1H), 7.4(m, 5H), 7.1(br s, 1H), 4.3(m, 3H), 4.0(m, 1H), 2.2(m, 2H), 1.9(m, 1H), 1.7(m, 1H).

[0887] 단계 2. *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-5,5,5-트라이플루오로-L-노르발린(**C35**)의 합성.

[0888] 1,4-다이옥산(60 mL) 중 **C34**(6.2 g, 16 mmol)의 용액에 염산(3 M; 10 mL, 30 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 물과 다이클로로메탄 간에 구획화하고, 유기 층을 물과 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 석유 에터에 의해 마쇄하여 **C35**를 고체로서 수득하였다. 수율: 5.5 g, 14 mmol, 88%. LCMS *m/z* 392.1 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 12.83(br s, 1H), 7.89(d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.77 - 7.67(m, 3H), 7.46 - 7.38(m, 2H), 7.36 - 7.28(m, 2H), 4.38 - 4.28(m, 2H), 4.26 - 4.19(m, 1H), 4.06(ddd, *J* = 9, 9, 4.9 Hz, 1H), 2.43 - 2.15(m, 2H), 2.01 - 1.89(m, 1H), 1.89 - 1.75(m, 1H).

[0889] 단계 3. 벤질 *N*-[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-5,5,5-트라이플루오로-L-노르발리네이트(**C36**)의 합성.

[0890] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(20 mL) 중 **C35**(435 mg, 1.11 mmol), 벤질 브로마이드(0.263 mL, 2.21 mmol)와 나트륨 바이카보네이트(464 mg, 5.52 mmol)의 혼합물을 15시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)에 의해 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)에 의해 추출한 후, 합친 유기 층을 순차적으로 나트륨 클로라이드 포화 수용액 및 5% 리튬 클로라이드 수용액에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진

공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 **C36**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 510 mg, 1.05 mmol, 95%. LCMS *m/z* 506.1 $[M+Na^+]$.

[0891] 단계 4. 벤질 5,5,5-트라이플루오로-L-노르발리네이트(**C37**)의 합성.

[0892] 다이에틸아민(10 mL)을 아세토니트릴(25 mL) 중 **C36**(510 mg, 1.05 mmol)의 0℃ 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 감압하에 농축한 후; 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 **C37**을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 250 mg, 0.957 mmol, 91%. LCMS *m/z* 302.9 $[M + CH_3CN + H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 7.42 - 7.32(m, 5H), 5.17(s, 2H), 3.50(dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.13(m, 2H), 2.01(dddd, *J* = 13.7, 10.8, 5.2, 5.2 Hz, 1H), 1.76(dddd, *J* = 13.6, 10.8, 8.4, 5.3 Hz, 1H).

[0893] 단계 5. 벤질 5,5,5-트라이플루오로-*N*-[(4-메톡시-1*H*-인돌-2-일)카보닐]-L-노르발리네이트(**C38**)의 합성.

[0894] *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL) 중 **C37**(250 mg, 0.957 mmol)과 4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복실산(220 mg, 1.15 mmol)의 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 437 mg, 1.15 mmol)를 첨가한 후, 4-메틸모르폴린(194 mg, 1.92 mmol)을 적가하였다. 교반을 0℃ 내지 10℃에서 1시간 동안 계속한 후, 반응 혼합물을 물(20 mL) 및 시트르산 수용액(20 mL)에 의해 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 순차적으로 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(30 mL), 나트륨 클로라이드 포화 수용액 및 리튬 클로라이드 수용액(5%, 20 mL)에 의해 세척한 후, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 **C38**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 350 mg, 0.806 mmol, 84%. LCMS *m/z* 435.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 9.09(br s, 1H), 7.42 - 7.33(m, 5H), 7.23(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.76(br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.53(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.25(AB 4중선, J_{AB} = 12.1 Hz, ΔAB = 11.4 Hz, 2H), 4.94 - 4.87(m, 1H), 3.96(s, 3H), 2.35 - 2.14(m, 2H), 2.14 - 1.96(m, 2H).

[0895] 단계 6. 5,5,5-트라이플루오로-*N*-[(4-메톡시-1*H*-인돌-2-일)카보닐]-L-노르발린(**C39**)의 합성.

[0896] 메탄올(10 mL) 중 **C38**(350 mg, 0.806 mmol) 및 탄소 상 팔라듐(10%, 85.7 mg, 80.5 μmol)의 혼합물을 16시간 동안 20℃ 15 psi로 수소화하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 메탄올(10 mL)에 의해 세척하고; 합친 여과물을 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 **C39**를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 270 mg, 0.784 mmol, 97%. LCMS *m/z* 345.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 11.62(br s, 1H), 8.61(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.01(d, AB 4중선의 절반, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.47(ddd, *J* = 8.5, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 2.5 - 2.27(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.12 - 1.92(m, 2H).

[0897] 단계 7. 5,5,5-트라이플루오로-*N*-[(4-메톡시-1*H*-인돌-2-일)카보닐]-L-노르발일-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C40**)의 합성.

[0898] *N,N*-다이메틸포름아미드(4 mL) 중 **C16**(58.2 mg, 0.218 mmol)과 **C39**(75.0 mg, 0.218 mmol)의 0℃ 혼합물을 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 99.4 mg, 0.261 mmol) 및 4-메틸모르폴린(44.1 mg, 0.436 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 물(20 mL) 및 시트르산 수용액(1 M; 20 mL)에 의해 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(20 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(3 x 20 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(용리액: 10:1 에틸 아세테이트/메탄올)에 의해 정제하여 **C40**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 72 mg, 0.145 mmol, 66%. LCMS *m/z* 498.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 11.60(br s, 1H), 8.52(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.20(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.42 - 7.33(m, 2H), 7.14 - 7.05(m, 2H), 7.00(d, AB 4중선의 절반, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.46(m, 1H), 4.32 - 4.22(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.18 - 3.02(m, 2H), 2.45 - 2.21(m, 3H), 2.18 - 2.07(m, 1H), 2.06 - 1.88(m, 3H), 1.73 - 1.59(m,

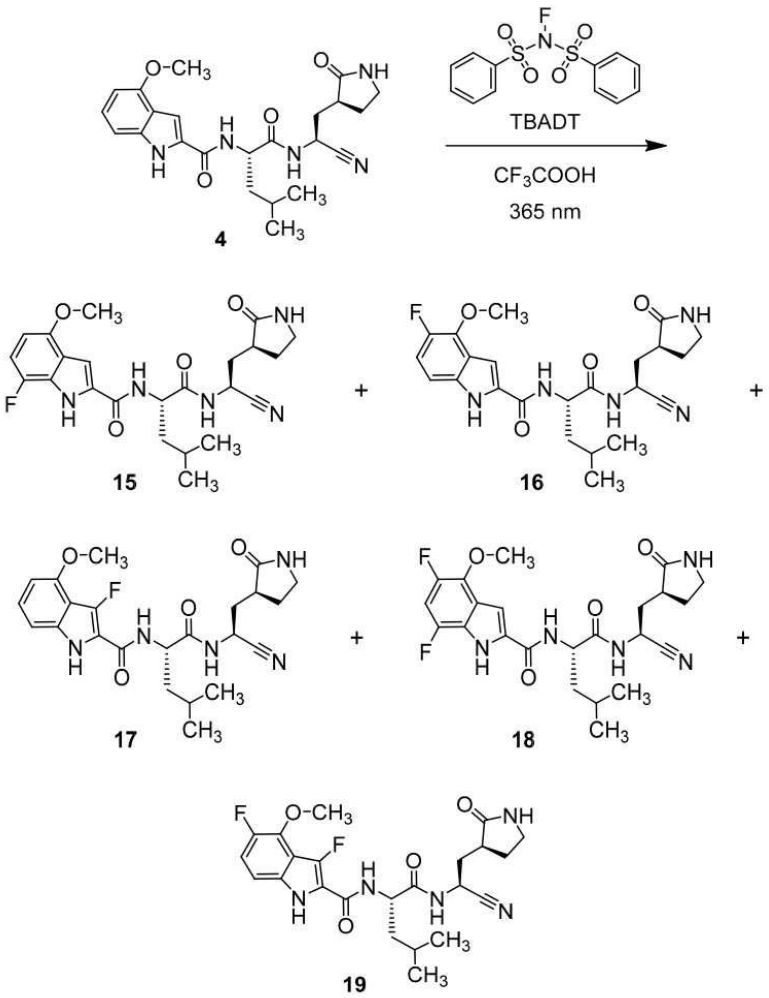
1H), 1.59 - 1.48(m, 1H).

[0899] 단계 8. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**14**)의 합성.

[0900] 다이클로로메탄(13 mL) 중 **C40**(52 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 37 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 37 mg, 0.16 mmol)을 다시 첨가하고 교반을 16시간 동안 계속하였다. 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 24.9 mg, 0.105 mmol)을 최종 첨가한 후 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 의해 희석하고 다이클로로메탄(3 x 10 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(2 x 20 mL)에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 분취 박층 크로마토그래피(용리액: 20:1 에틸 아세테이트/메탄올)에 의해 정제하여 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**14**)를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 17.4 mg, 36.3 μmol, 36%. 상기 물질을 **14**의 2개의 다른 합성으로부터의 정제된 생성물(3 mg 및 4 mg)과 합치고 초임계 유체 크로마토그래피[컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄 셀(Chiral Technologies ChiralCel) OD-H, 30 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 7:3 탄소 다이옥사이드/(0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 에탄올); 유속: 60 mL/분]에 의해 정제하여 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**14**)를 고체로서 수득하였다. 수율: 11.3 mg, 23.6 μmol, 46%(초임계 유체 크로마토그래피). LCMS *m/z* 480.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 11.61(br s, 1H), 8.96(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.61(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.37(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.01(d, AB 4중선의 절반, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.03 - 4.94(m, 1H), 4.51 - 4.43(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.19 - 3.07(m, 2H), 2.43 - 2.28(m, 3H), 2.20 - 2.08(m, 2H), 2.06 - 1.92(m, 2H), 1.86 - 1.76(m, 1H), 1.76 - 1.64(m, 1H).

[0901] 실시예 15, 16, 17, 18 및 19

[0902] *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**15**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**16**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**17**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5,7-다이플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**18**), 및 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3,5-다이플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**19**)



[0903]

[0904] **4**(10.0 mg, 22.8 μmol), 테트라-*n*-부틸암모늄 데카텅스테이트(TBADT; 3.78 mg, 1.14 μmol)와 *N*-플루오로-*N*-(페닐설폰일)벤젠설폰아미드(8.61 mg, 27.3 μmol)의 혼합물을 아세토니트릴(0.75 mL), 물(0.5 mL) 및 트라이플루오로아세트산(1.74 μL, 22.6 μmol)에 의해 아르곤하에 처리하였다. 이어서, 반응 바이알을 밀폐하고 팬(fan)이 장착된 에볼루켐(EvoluChem)™ 포토레독스 박스(PhotoRedOx Box)에 넣고 흑색 광(PAR20-18W LG 365 nm, 100-240 VAC)에 의해 25℃에서 16시간 동안 조사하였다. 반응 생성물에 칼륨 포스페이트 수용액(1 M, pH 7.45; 1 mL)에 이어서 물과 아세토니트릴의 교대 분취를 첨가하여 18 mL의 최종 부피로 청징된 용액을 유지하였다. 상기 혼합물의 분취(3 mL)를 메탄올(3 mL)에 이어서 물(3 mL)에 의해 사전 조건화된 바이오테이지 이소루트(Biotage Isolute) C18 고상 추출 카트리지에 적용하였다. 카트리지를 물(3 mL) 및 20 mM 암모늄 아세테이트 수용액 중 20% 아세토니트릴(3 mL)에 의해 세척한 후, 아세토니트릴(3 mL)에 의해 용리시켰다. 용리액을 진공 원심분리에서 증발시킨 후, 잔류물을 1% 수성 포름산과 아세토니트릴의 혼합물에서 재구성하고, 합쳐 총 6 mL가 되었다. 상기 용액을 절반으로 나누고, 각각의 절반을 역상 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18,10 x 250 mm, 10 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 15% B로 5분 동안, 이어서 15% 내지 70% B로 70분 동안, 이어서 70% 내지 95% B로 15분 동안; 유속: 2 mL/분)에 의해 정제하였다. 분획을 20초마다 채집하고 2개의 분리물로부터의 유사한 관심 분획을 풀링하고 농축하였다. 상기 분획을 역상 HPLC(컬럼: 애질런트 폴라리스(Agilent Polaris) C18, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 이동상 A: 10 mM 암모늄 아세테이트를 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 10% B로 5분 동안, 이어서 10% 내지 35% B로 35분 동안, 이어서 35% 내지 60% B로 15분 동안, 이어서 60% 내지 95% B로 9분 동안; 유속: 0.8 mL/분)에 의해 추가로 정제하였다. 분획을 20초마다 채집하여 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**15**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**16**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**17**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5,7-다이플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**18**), 및 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-

[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3,5-다이플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**19**).

[0905]

실시예 번호	체류 시간, 제1 HPLC 정제(분)	체류 시간, 제2 HPLC 정제(분)
15	57.1	45.1
16	57.7	45.9
17	58.6	46.7
18	59.9	47.9
19	61.7	49.5

[0906] **15** - 제1 분리, 분획 번호 172-174; 제2 분리, 분획 번호 136-137. 수율: 58 μg, 0.13 μmol, 0.6%. 고해상력 MS *m/z* 458.2201 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{29}FN_5O_4$에 대해 계산됨, 458.2204. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 12.05(br s, 1H), 8.93(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.51(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.37(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.92(dd, *J* = 10.8, 8.6 Hz, 1H), 6.42(dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.94(m, 1H), 4.50 - 4.43(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.18 - 3.07(m, 2H), 2.40 - 2.31(m, 1H), 2.19 - 2.08(m, 2H), 1.85 - 1.76(m, 1H), 1.76 - 1.64(m, 3H), 1.58 - 1.49(m, 1H), 0.94(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). 체류 시간: 7.90분(분석 조건. 컬럼: 페노메넥스 키네텍스 XB-C18, 2.1 x 100 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 5% B로 0.5분 동안, 이어서 5% 내지 70% B로 10.5분 동안, 이어서 70% 내지 95% B로 2분 동안; 유속: 0.4 mL/분).

[0907] **16** - 제1 분리, 분획 번호 172-174; 제2 분리, 분획 번호 138-139. 수율: 153 μg, 0.33 μmol, 1.4%. 고해상력 MS *m/z* 458.2201 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{29}FN_5O_4$에 대해 계산됨, 458.2204. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 11.73(br s, 1H), 8.95(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.61(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.09 - 7.03(m, 2H), 5.01 - 4.94(m, 1H), 4.51 - 4.43(m, 1H), 4.06(s, 3H), 3.18 - 3.07(m, 2H), 2.40 - 2.31(m, 1H), 2.19 - 2.08(m, 2H), 1.80(ddd, *J* = 13.6, 9.2, 7.2 Hz, 1H), 1.76 - 1.65(m, 3H), 1.58 - 1.50(m, 1H), 0.94(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). 체류 시간: 7.94분(**15**에 대한 것과 동일한 분석 조건).

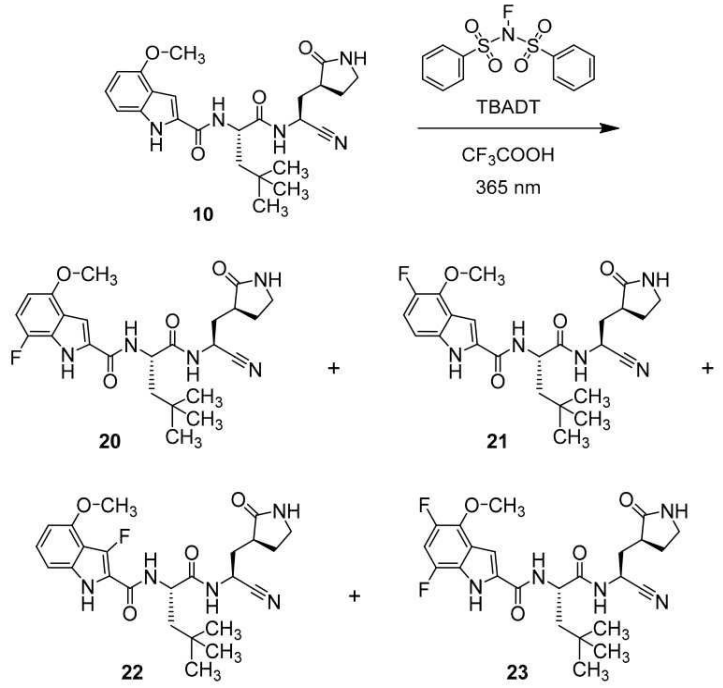
[0908] **17** - 제1 분리, 분획 번호 176-177; 제2 분리, 분획 번호 141-142. 수율: 22 μg, 0.048 μmol, 0.21%. 고해상력 MS *m/z* 458.2199 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{29}FN_5O_4$에 대해 계산됨, 458.2204. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 11.45(s, 1H), 8.94(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.62(br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 6.95(br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.54(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.94(m, 1H), 4.54 - 4.46(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.19 - 3.07(m, 2H), 2.41 - 2.31(m, 1H), 2.20 - 2.08(m, 2H), 1.85 - 1.77(m, 1H), 1.76 - 1.63(m, 3H), 1.61 - 1.53(m, 1H), 0.94(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.91(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). 체류 시간: 8.06분(**15**에 대한 것과 동일한 분석 조건).

[0909] **18** - 제1 분리, 분획 번호 180-181; 제2 분리, 분획 번호 145. 수율: 17 μg, 0.036 μmol, 0.16%. 고해상력 MS *m/z* 476.2100 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{28}F_2N_5O_4$에 대해 계산됨, 476.2109. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 12.23(s, 1H), 8.96(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.62(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.52 - 7.48(m, 1H), 7.13(dd, *J* = 11, 11 Hz, 1H), 5.02 - 4.94(m, 1H), 4.53 - 4.44(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.18 - 3.07(m, 2H), 2.38 - 2.30(m, 1H), 2.19 - 2.08(m, 2H), 1.81(ddd, *J* = 13.6, 9.1, 7.0 Hz, 1H), 1.76 - 1.65(m, 3H), 1.59 - 1.51(m, 1H), 0.95(d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). 체류 시간: 8.20분(**15**에 대한 것과 동일한 분석 조건).

[0910] **19** - 제1 분리, 분획 번호 185-187; 제2 분리, 분획 번호 150-151. 수율: 35 μg, 0.074 μmol, 0.32%. 고해상력 MS *m/z* 476.2107 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{28}F_2N_5O_4$에 대해 계산됨, 476.2109. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 11.64(s, 1H), 8.94(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80(br d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.16(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 11.9, 9.1 Hz, 1H), 7.08(br d, AB 4중선의 절반, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.02 - 4.94(m, 1H), 4.55 - 4.47(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.19 - 3.08(m, 2H), 2.41 - 2.32(m, 1H), 2.19 - 2.10(m, 2H), 1.81(ddd, *J* = 13.7, 9.0, 7.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.63(m, 3H), 1.57(ddd, *J* = 12.9, 8.4, 4.8 Hz, 1H), 0.94(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). 체류 시간: 8.44분(**15**에 대한 것과 동일한 분석 조건).

[0911] 실시예 20, 21, 22 및 23

[0912] *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**20**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**21**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**22**), 및 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5,7-다이플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**23**)



[0913]

[0914] **10**(10.0 mg, 22.0 μmol), 테트라-*n*-부틸암모늄 데카텅스테이트(TBADT; 3.66 mg, 1.10 μmol)와 *N*-플루오로-*N*-(페닐설폰일)벤젠설폰아미드(8.34 mg, 26.4 μmol)의 혼합물을 아세토니트릴(0.75 mL), 물(0.5 mL) 및 트라이플루오로아세트산(1.69 μL, 21.9 μmol)에 의해 아르곤하에 처리하였다. 이어서, 반응 바이알을 밀폐하고 팬이 장착된 에볼루켐™ 포토레독스 박스에 넣고 흑색 광(PAR20-18W LG 365 nm, 100-240 VAC)에 의해 25℃에서 16시간 동안 조사하였다. 반응 칼륨 포스페이트 수용액(1 M, pH 7.45; 1 mL)에 이어서 물과 아세토니트릴의 교대 분취를 첨가하여 18 mL의 최종 부피로 청징된 용액을 유지하였다. 상기 혼합물의 분취(3 mL)를 메탄올(3 mL)에 이어서 암모늄 아세테이트 수용액(10 mM; 3 mL)에 의해 사전 조건화된 바이오테이지 이소루트 C18 고상 추출 카트리지에 적용하였다. 카트리지를 암모늄 아세테이트 수용액(10 mM; 3 mL) 및 20 mM 암모늄 아세테이트 중 20% 아세토니트릴(3 mL)에 의해 세척한 후, 아세토니트릴(3 mL)에 의해 용리시켰다. 용리액을 진공 원심분리에서 증발시킨 후, 잔류물을 1% 수성 포름산과 아세토니트릴의 혼합물에서 재구성하고 합쳐 총 6 mL가 되었다. 상기 용액을 절반으로 나누고, 각각의 절반을 역상 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18,10 x 250 mm, 10 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 15% B로 5분 동안, 이어서 15% 내지 70% B로 70분 동안, 이어서 70% 내지 95% B로 15분 동안; 유속: 2 mL/분)에 의해 정제하였다. 분획을 20초마다 채집하고 2개의 분리물로부터의 유사한 관심 분획을 풀링하고 농축하였다. 상기 분획을 역상 HPLC(컬럼: 애질런트 폴라리스 C18, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 이동상 A: 10 mM 암모늄 아세테이트를 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 10% B로 5분 동안, 이어서 20% B로 즉시 증가, 이어서 20% 내지 40% B로 35분 동안, 이어서 40% 내지 60% B로 15분 동안, 이어서 60% 내지 95% B로 9분 동안; 유속: 0.8 mL/분)에 의해 추가로 정제하였다. 분획을 20초마다 채집하여 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**20**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**21**), *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**22**), 및 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5,7-다이플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드(**23**).

[0915]

실시예 번호	체류 시간, 제1 HPLC 정제(분)	체류 시간, 제2 HPLC 정제(분)
20	61.2	49.8
21	61.2	50.2
22	62.3	50.8
23	63.5	51.9

[0916] **20** - 제1 분리, 분획 번호 183-185; 제2 분리, 분획 번호 150-151. 수율: 24 μg, 0.051 μmol, 0.23%. 고해상력 MS *m/z* 472.2342 $[M+H]^+$; $C_{24}H_{31}FN_5O_4$에 대해 계산됨, 472.2360. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 12.05(br s, 1H), 8.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.52(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.37 - 7.32(m, 1H), 6.92(dd, *J* = 10.9, 8.4 Hz, 1H), 6.41(dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.00 - 4.93(m, 1H), 4.52(ddd, *J* = 8.5, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.17 - 3.05(m, 2H), 2.38 - 2.30(m, 1H), 2.18 - 2.06(m, 2H), 1.85 - 1.64(m, 4H), 0.94(s, 9H). 체류 시간: 8.32분(분석 조건. 컬럼: 페노메넥스 키네텍스 XB-C18, 2.1 x 100 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 5% B로 0.5분 동안, 이어서 5% 내지 70% B로 10.5분 동안, 이어서 70% 내지 95% B로 2분 동안; 유속: 0.4 mL/분).

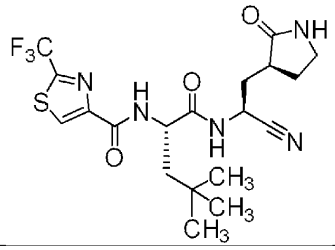
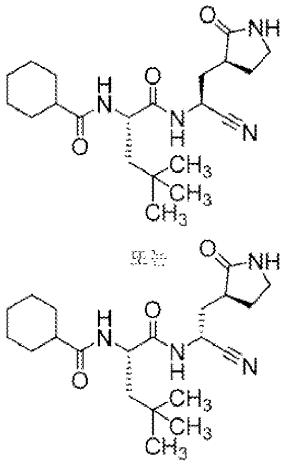
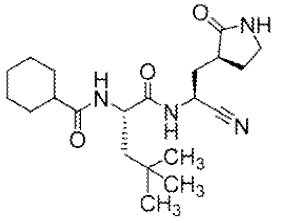
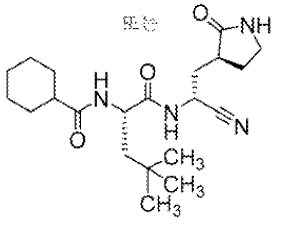
[0917] **21** - 제1 분리, 분획 번호 183-185; 제2 분리, 분획 번호 152-153. 수율: 68 μg, 0.14 μmol, 0.64%. 고해상력 MS *m/z* 472.2344 $[M+H]^+$; $C_{24}H_{31}FN_5O_4$에 대해 계산됨, 472.2360. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 11.72(br s, 1H), 8.91(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.59(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.47(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.04(m, 2H), 5.00 - 4.93(m, 1H), 4.52(ddd, *J* = 8.5, 8.5, 3.8 Hz, 1H), 4.06(br s, 3H), 3.17 - 3.05(m, 2H), 2.39 - 2.31(m, 1H), 2.18 - 2.06(m, 2H), 1.84 - 1.77(m, 1H), 1.78(dd, *J* = 13.9, 9.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.64(m, 2H), 0.94(s, 9H). 체류 시간: 8.34분(**20**에 대한 것과 동일한 분석 조건).

[0918] **22** - 제1 분리, 분획 번호 187-188; 제2 분리, 분획 번호 154. 수율: 5 μg, 0.011 μmol, 0.05%. 고해상력 MS *m/z* 472.2354 $[M+H]^+$; $C_{24}H_{31}FN_5O_4$에 대해 계산됨, 472.2360. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 11.45(s, 1H), 8.91(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.57(dd, *J* = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 7.15(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 6.95(br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.54(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.94(m, 1H), 4.56 - 4.49(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.18 - 3.07(m, 2H), 2.40 - 2.32(m, 1H), 2.17 - 2.09(m, 2H), 1.84 - 1.77(m, 1H), 1.76 - 1.65(m, 3H), 0.95(s, 9H). 체류 시간: 8.51분(**20**에 대한 것과 동일한 분석 조건).

[0919] **23** - 제1 분리, 분획 번호 190-192; 제2 분리, 분획 번호 156-157. 수율: 21 μg, 0.043 μmol, 0.19%. 고해상력 MS *m/z* 490.2258 $[M+H]^+$; $C_{24}H_{30}F_2N_5O_4$에 대해 계산됨, 490.2266. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 12.24(s, 1H), 8.95(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.64(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.49 - 7.47(m, 1H), 7.13(dd, *J* = 11.1, 11.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.93(m, 1H), 4.54(ddd, *J* = 8, 8, 4.1 Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 3.17 - 3.06(m, 2H), 2.38 - 2.30(m, 1H), 2.18 - 2.07(m, 2H), 1.85 - 1.65(m, 4H), 0.95(s, 9H). 체류 시간: 8.65분(**20**에 대한 것과 동일한 분석 조건).

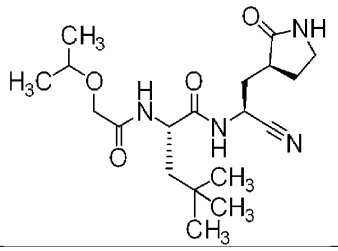
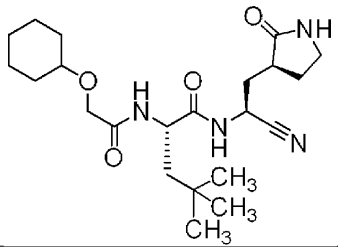
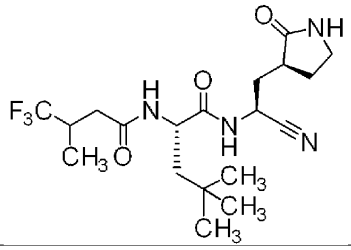
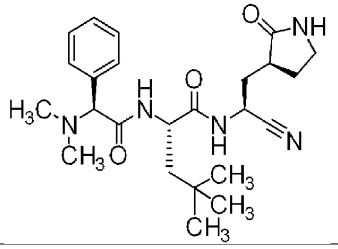
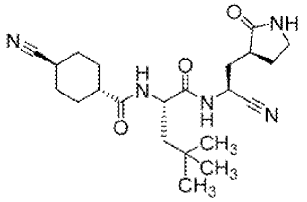
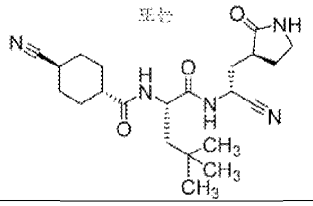
표 1

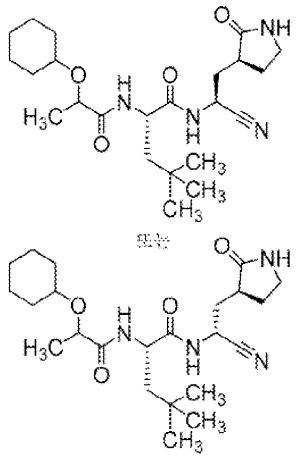
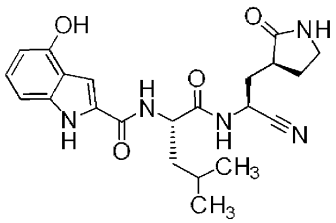
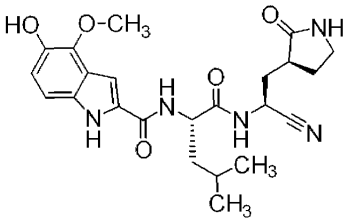
실시예 24 내지 74에 대한 합성 방법, 구조 및 물리화학 데이터.

실시예 번호	합성 방법; 비시판 출발 물질	구조	^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d; 질량 스펙트럼, 관측된 이온 m/z $[M+H]^+$ 또는 HPLC 체류 시간; 질량 스펙트럼 m/z $[M+H]^+$(달리 지시되지 않는 한)
24	실시예 10; C18		^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 8.58(s, 1H), 5.04(dd, J = 9.9, 6.1 Hz, 1H), 4.64(dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.23(m, 2H; 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.61 - 2.50(m, 1H), 2.35 - 2.24(m, 2H), 1.96 - 1.76(m, 4H), 1.01(s, 9H); 460.4
25	실시예 8 및 9[1,2]; C28	 또는 DIAST-1	2.29분[3]; 391.4
26	실시예 8 및 9[1,2]; C28	 또는  DIAST-2	2.69분[3]; 391.4

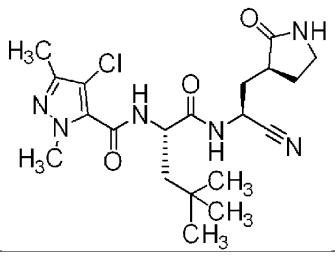
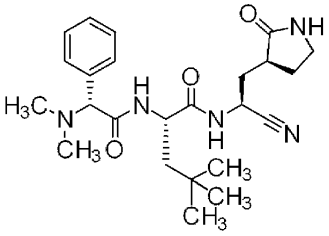
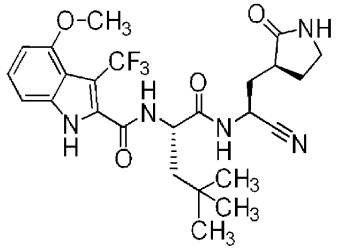
[0920]

[0921]

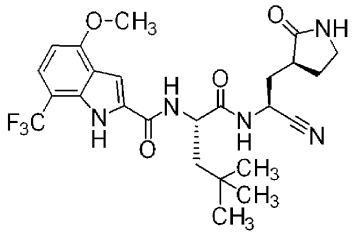
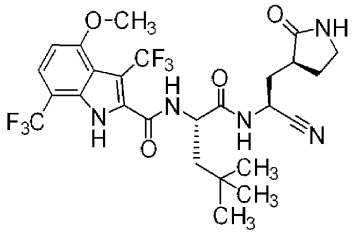
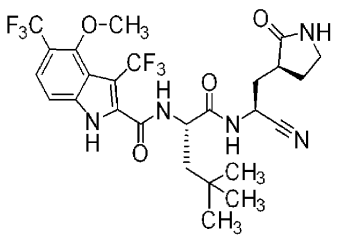
27	실시예 7; C28		2.18분[4]; 381.4
28	실시예 7; C28		2.61분[4]; 421.5
29	실시예 7; C28		2.31분[4]; 419.4
30	실시예 7[1]; C28		1.59분[4]; 442.5[5]
31	C29[6]	 	2.06분[4]; 416.5

32	C29[6]		2.67분[4]; 435.6
33	실시예 4[7]		11.40(s, 1H), 9.60(br s, 1H), 8.90(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.44(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.31(s, 1H), 6.95(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 6.85(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.36(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.02 - 4.93(m, 1H), 4.50 - 4.41(m, 1H), 3.17 - 3.07(m, 2H), 2.41 - 2.31(m, 1H), 2.19 - 2.08(m, 2H), 1.80(ddd, *J* = 13.6, 9.4, 6.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.65(m, 3H), 1.57 - 1.48(m, 1H), 0.94(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.3 Hz, 3H); 고해상력 MS *m/z* 426.2139 $[M+H]^+$; $C_{22}H_{28}N_5O_4$에 대해 계산됨, 426.2141
34	실시예 4[7]		11.34(s, 1H), 8.91(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.46(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.29(s, 1H), 6.95(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.78(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.93(m, 1H), 4.50 - 4.41(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.18 - 3.06(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.39 - 2.31(m, 1H), 2.20 - 2.07(m, 2H), 1.84 - 1.65(m, 4H), 1.58 - 1.49(m, 1H), 0.94(d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.2 Hz, 3H); 고해상력 MS *m/z* 456.2238 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{30}N_5O_5$에 대해 계산됨, 456.2247

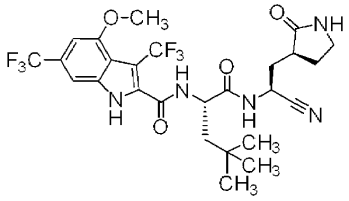
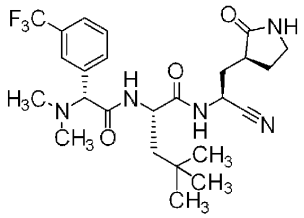
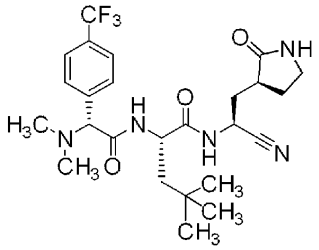
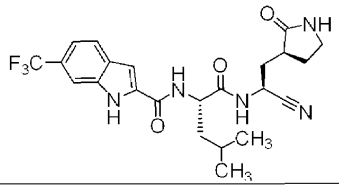
[0922]

35	실시예 11[8]; C18		2.39분[4]; 437.4(관측된 염소 동위원소 패턴)
36	실시예 11; C18		^{1}H NMR(600 MHz, 메탄올-d_4) d 7.45 - 7.40(m, 2H), 7.34 - 7.27(m, 3H), 4.98(dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 4.27(dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.70(s, 1H), 3.28 - 3.23(m, 1H), 3.20(ddd, J = 9.5, 9.3, 7.1 Hz, 1H), 2.57 - 2.49(m, 1H), 2.27(ddd, J = 13.8, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.13(m, 1H), 2.17(s, 6H), 1.85(ddd, J = 13.8, 9.7, 5.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.70(m, 1H), 1.67(dd, ABX 시스템의 성분, J = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 1.59(dd, ABX 시스템의 성분, J = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 0.84(s, 9H); 442.5
37	실시예 5 및 6[9]; 실시예 10		12.13(s, 1H), 8.96(br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69(s, 1H), 7.21(dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68(d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.92(m, 1H), 4.52 - 4.45(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.20 - 3.15(m, 1H), 3.14 - 3.08(m, 1H), 2.43 - 2.34(m, 1H), 2.23 - 2.13(m, 2H), 1.85 - 1.78(m, 1H), 1.78 - 1.68(m, 2H), 1.59(dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 0.95(s, 9H); 고해상력 MS m/z 522.2321 $[M+H]^+$; $C_{25}H_{31}F_3N_5O_4$에 대해 계산됨, 522.2328; 체류 시간 7.18분[10]

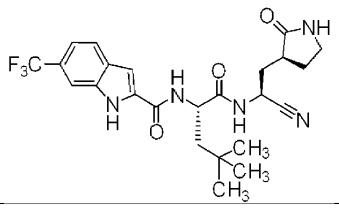
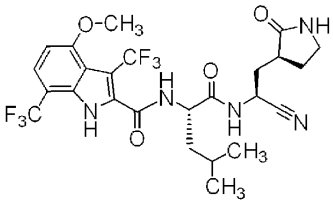
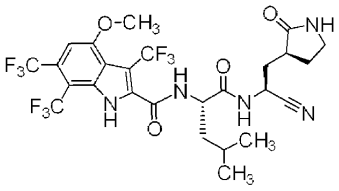
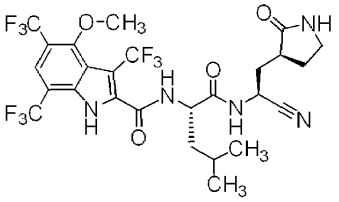
[0923]

38	실시예 5 및 6[9]; 실시예 10		11.41(s, 1H), 8.96(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.79(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.55(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 6.72(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.01 - 4.94(m, 1H), 4.62 - 4.55(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.17 - 3.11(m, 1H), 3.11 - 3.04(m, 1H), 2.38 - 2.30(m, 1H), 2.18 - 2.07(m, 2H), 1.86 - 1.78(m, 1H), 1.77 - 1.64(m, 3H), 0.95(s, 9H); 고해상력 MS *m/z* 522.2316 $[M+H]^+$; $C_{25}H_{31}F_3N_5O_4$에 대해 계산됨, 522.2328; 체류 시간 7.45분[10]
39	실시예 5 및 6[9]; 실시예 10		9.08(br s, 1H), 9.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.60(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.84(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.91(m, 1H), 4.53 - 4.47(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.20 - 3.14(m, 1H), 3.13 - 3.06(m, 1H), 2.44 - 2.36(m, 1H), 2.23 - 2.12(m, 2H), 1.85(dd, *J* = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 1.80(ddd, *J* = 13.6, 9.6, 6.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.68(m, 1H), 1.54(dd, *J* = 13.9, 5.1 Hz, 1H), 0.95(s, 9H); 고해상력 MS *m/z* 590.2177 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$에 대해 계산됨, 590.2202; 체류 시간 7.70분[10]
40	실시예 5 및 6[9]; 실시예 10		12.76(br s, 1H), 9.19 - 9.10(m, 1H), 9.06 - 9.00(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.49(AB 4중선, J_{AB} = 8.6 Hz, ΔAB = 48.9 Hz, 2H), 5.01 - 4.93(m, 1H), 4.54 - 4.47(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.21 - 3.15(m, 1H), 3.15 - 3.07(m, 1H), 2.43 - 2.35(m, 1H), 2.22 - 2.13(m, 2H), 1.86 - 1.78(m, 1H), 1.78 - 1.70(m, 2H), 1.59(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.1, 6.5 Hz, 1H), 0.96(s, 9H); 고해상력 MS *m/z* 590.2181 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$에 대해 계산됨, 590.2202; 체류 시간 7.79분[10]

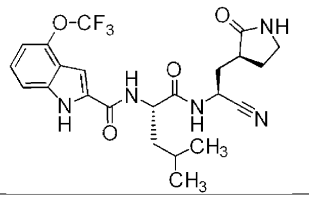
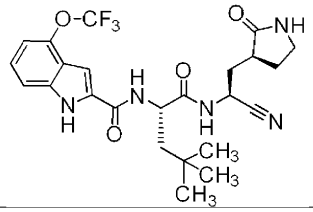
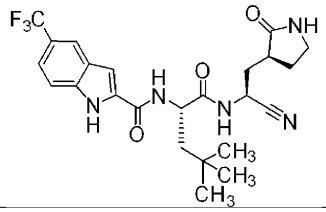
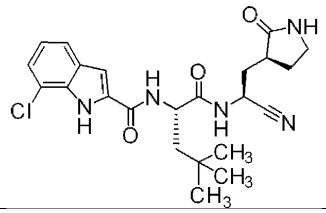
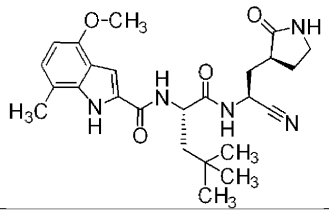
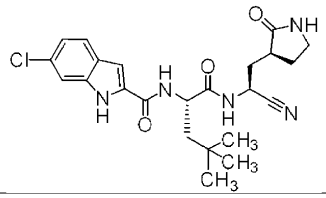
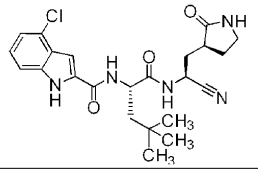
[0924]

41	실시예 5 및 6[9, 11]; 실시예 10		12.62(s, 1H), 9.14(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.03(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.92(s, 1H), 5.00 - 4.93(m, 1H), 4.54 - 4.47(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.21 - 3.15(m, 1H), 3.15 - 3.08(m, 1H), 2.43 - 2.35(m, 1H), 2.22 - 2.13(m, 2H), 1.86 - 1.79(m, 1H), 1.78 - 1.69(m, 2H), 1.59(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 1H), 0.96(s, 9H); 고해상력 MS *m/z* 590.2175 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$에 대해 계산됨, 590.2202; 체류 시간 7.84분[10]
42	실시예 5 및 6[12]; 실시예 36		8.92(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.45(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71(s, 2H), 7.67(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.60(m, 1H), 7.58 - 7.52(m, 1H), 4.99 - 4.87(m, 1H), 4.24 - 4.17(m, 1H), 3.92(s, 1H), 3.20 - 3.10(m, 1H), 3.09 - 3.00(m, 1H), 2.36 - 2.27(m, 1H), 2.19 - 2.00(m, 2H), 2.08(s, 6H), 1.81 - 1.64(m, 2H), 1.49(d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 0.74(s, 9H); 고해상력 MS *m/z* 510.2679 $[M+H]^+$; $C_{25}H_{35}F_3N_5O_3$에 대해 계산됨, 510.2692; 체류 시간 5.83분[10]
43	실시예 5 및 6[12]; 실시예 36		8.93(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.42(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.63(AB 4중선, J_{AB} = 7.6 Hz, ΔAB = 48.8 Hz, 4H), 4.97 - 4.88(m, 1H), 4.26 - 4.19(m, 1H), 3.91(s, 1H), 3.19 - 3.11(m, 1H), 3.07 - 3.00(m, 1H), 2.35 - 2.26(m, 1H), 2.18 - 1.99(m, 2H), 2.08(s, 6H), 1.80 - 1.64(m, 2H), 1.56 - 1.44(m, 2H), 0.77(s, 9H); 고해상력 MS *m/z* 510.2676 $[M+H]^+$; $C_{25}H_{35}F_3N_5O_3$에 대해 계산됨, 510.2692; 체류 시간 5.92분[10]
44	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.85분[4]; 478.6

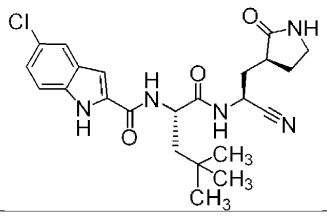
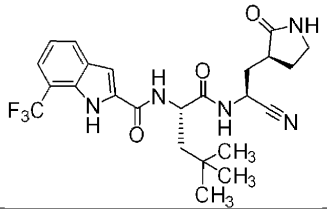
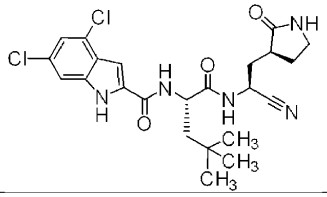
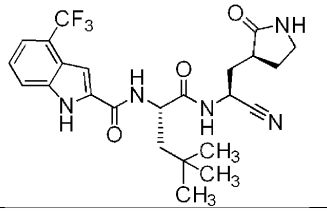
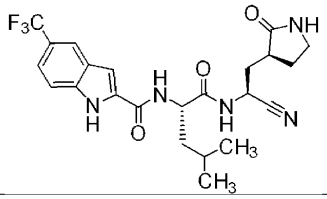
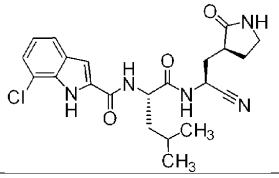
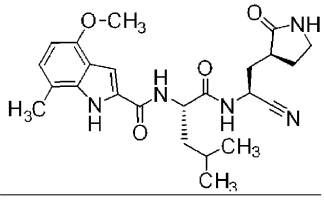
[0925]

45	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.95분[4]; 492.6
46	실시예 5 및 6[13]; 4		12.48(s, 1H), 9.13(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.97(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.04 - 4.95(m, 1H), 4.53 - 4.44(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.22 - 3.14(m, 1H), 3.14 - 3.06(m, 1H), 2.44 - 2.34(m, 1H), 2.24 - 2.10(m, 2H), 1.87 - 1.77(m, 1H), 1.77 - 1.61(m, 2H), 1.61 - 1.50(m, 2H), 0.98 - 0.89(m, 6H); 고해상력 MS *m/z* 576.2055 $[M+H]^+$; $C_{25}H_{28}F_6N_5O_4$에 대해 계산됨, 576.2045; 체류 시간 6.70분[14]
47	실시예 5 및 6[13]; 4		12.61(s, 1H), 9.23(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.01(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.20(s, 1H), 5.04 - 4.95(m, 1H), 4.54 - 4.45(m, 1H), 4.07(s, 3H), 3.22 - 3.14(m, 1H), 3.14 - 3.06(m, 1H), 2.43 - 2.34(m, 1H), 2.23 - 2.11(m, 2H), 1.82(ddd, *J* = 13.5, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 1.78 - 1.61(m, 2H), 1.61 - 1.49(m, 2H), 0.99 - 0.89(m, 6H); 고해상력 MS *m/z* 644.1914 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{27}F_9N_5O_4$에 대해 계산됨, 644.1919; 체류 시간 7.43분[14]
48	실시예 5 및 6[13]; 4		13.21(s, 1H), 9.28(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.05(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.72(s, 1H), 5.04 - 4.96(m, 1H), 4.54 - 4.47(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.22 - 3.15(m, 1H), 3.15 - 3.07(m, 1H), 2.43 - 2.35(m, 1H), 2.23 - 2.11(m, 2H), 1.82(ddd, *J* = 13.7, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 1.78 - 1.63(m, 2H), 1.61 - 1.51(m, 2H), 0.98 - 0.91(m, 6H); 고해상력 MS *m/z* 644.1901 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{27}F_9N_5O_4$에 대해 계산됨, 644.1919; 체류 시간 7.51분[14]

[0926]

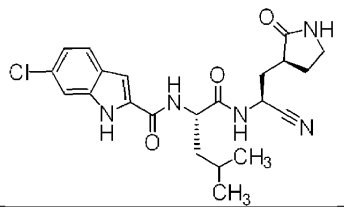
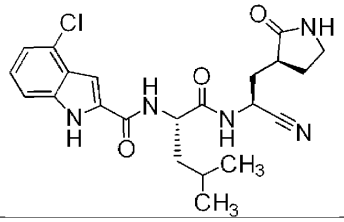
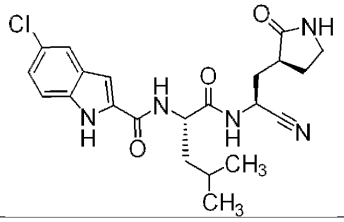
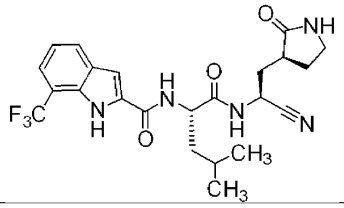
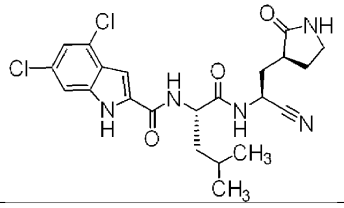
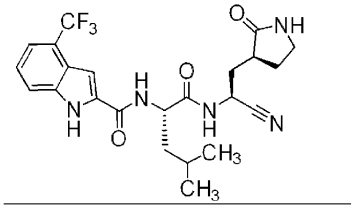
49	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.95분[4]; 494.4
50	실시예 6의 대안적 합성; C18		3.04분[4]; 508.4
51	실시예 6의 대안적 합성; C18		3.00분[4]; 492.4
52	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.84분[4]; 458.4(관측된 염소 동위원소 패턴)
53	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.80분[4]; 468.5
54	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.89분[4]; 458.4(관측된 염소 동위원소 패턴)
55	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.90분[4]; 458.4(관측된 염소 동위원소 패턴)

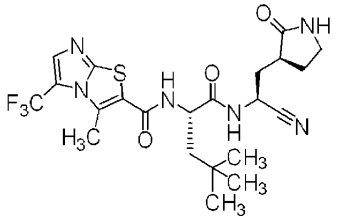
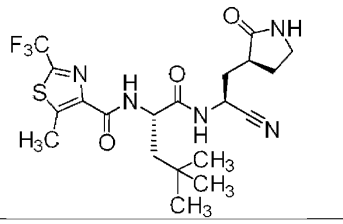
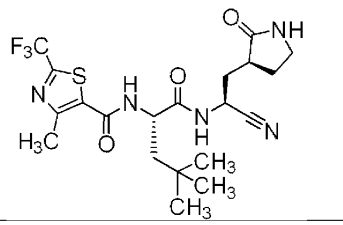
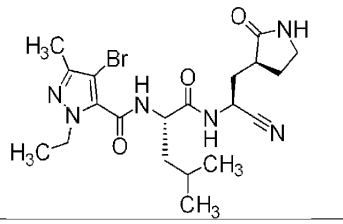
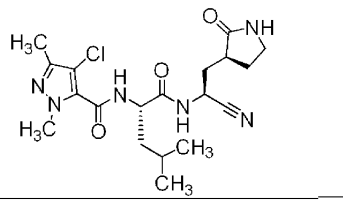
[0927]

56	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.89분[4]; 458.4(관측된 염소 동위원소 패턴)
57	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.95분[4]; 492.4
58	실시예 6의 대안적 합성; C18		3.16분[4]; 492.3(관측된 다이클로로 동위원소 패턴)
59	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.99분[4]; 492.4
60	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.91분[4]; 478.4
61	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.74분[4]; 444.4(관측된 염소 동위원소 패턴)
62	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.70분[4]; 454.4

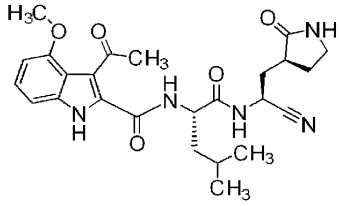
[0928]

[0929]

63	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.80분[4]; 444.4(관측된 염소 동위원소 패턴)
64	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.81분[4]; 444.4(관측된 염소 동위원소 패턴)
65	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.80분[4]; 444.4(관측된 염소 동위원소 패턴)
66	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.86분[4]; 478.4
67	실시예 6의 대안적 합성; C26		3.08분[4]; 478.3(관측된 다이클로로 동위원소 패턴)
68	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.91분[4]; 478.4

69	실시예 5 및 6[15]; 7		9.00(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.83(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.72(s, 1H), 5.01 - 4.93(m, 1H), 4.44(ddd, *J* = 8, 8, 4.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.14(m, 1H), 3.14 - 3.08(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.42 - 2.34(m, 1H), 2.20 - 2.08(m, 2H), 1.81(ddd, *J* = 13.5, 9.4, 6.7 Hz, 1H), 1.77 - 1.64(m, 3H), 0.95(s, 9H); 고해상력 MS *m/z* 513.1873 $[M+H]^+$; $C_{22}H_{28}F_3N_6O_3S$에 대해 계산됨, 513.1896; 체류 시간 6.88분[10]
70	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.87분[4]; 474.5
71	실시예 6의 대안적 합성; C18		2.70분[4]; 474.5
72	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.41분[4]; 481.5(관측된 브롬 동위원소 패턴)
73	실시예 6의 대안적 합성; C26		2.30분[4]; 423.5(관측된 염소 동위원소 패턴)

[0930]

74	4[16]		12.20(s, 1H), 8.99(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.97(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.24(dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.12(d, AB 4중선의 절반, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.69(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.01 - 4.93(m, 1H), 4.47 - 4.41(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.18 - 3.08(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.40 - 2.32(m, 1H), 2.19 - 2.09(m, 2H), 1.81(ddd, *J* = 13.5, 9.3, 6.8 Hz, 1H), 1.75 - 1.63(m, 2H), 1.59(dd, *J* = 7.5, 6.8 Hz, 2H), 0.95(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.91(d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 고해상력 MS *m/z* 482.2391 $[M+H]^+$; $C_{25}H_{32}N_5O_5$에 대해 계산됨, 482.2403; 체류 시간 8.38분[10]

[0931]

[0932] 1. 이 경우, C28을 수소 클로라이드가 아닌 메탄설폰산을 사용하여 탈보호시켰다.

[0933] 2. 에피머 실시예 25 및 실시예 26을 초임계 유체 크로마토그래피(컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄팩(Chiral Technologies Chiralpak) IB, 21 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 9:1 탄소 다이옥사이드/메탄올; 배압: 120 bar, 유속: 75 mL/분)에 의해 분리하였다. 제1 용리 부분입체 이성질체는 실시예 25를 나타냈고 제2 용리 부분입체 이성질체는 실시예 26을 나타냈다.

[0934] 3. 분석 HPLC에 대한 조건. 컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄팩 IB, 4.6 x 100 mm, 5 μm; 이동상: 85:15 탄소 다이옥사이드/메탄올; 배압: 120 bar; 유속: 1.5 mL/분.

[0935] 4. 분석 HPLC에 대한 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5.0% 내지 95% B 선형으로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 2 mL/분.

[0936] 5. 최종 정제 전 실시예 30의 ^{1}H NMR: ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) Δ 7.48 - 7.42(m, 2H), 7.36 - 7.26(m, 3H), 4.90(dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 4.37(dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.69(s, 1H), 3.25(ddd, J = 9.9, 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.18(ddd, J = 9.6, 9.0, 7.1 Hz, 1H), 2.40 - 2.29(m, 1H), 2.20(s, 6H), 2.2 - 2.10(m, 1H), 2.09 - 1.99(m, 1H), 1.80 - 1.61(m, 2H), 1.73(dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 1.61(dd, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 0.95(s, 9H).

[0937] 6. 적절한 카복실산에 의한 아미드 커플링을 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피난 2,4,6-트라이옥사이드 트라이옥사이드를 사용하여 수행하였다.

[0938] 7. 실시예 4(25 μM)를 마그네슘 클로라이드(3.3 mM)와 NADPH(1.3 mM)를 함유하는 칼륨 포스페이트 완충액(100 mM, pH 7.4; 40 mL)에서 인간 사이토크롬 P450 3A5(4 nmol)와 함께 인큐베이션하였다. 인큐베이션은 37℃에서 유지된 진탕 수 욕에서 0.75시간 동안 수행하였다. 동일한 부피의 아세토니트릴을 첨가하여 인큐베이션을 종결한 후, 혼합물을 1700 x g로 5분 동안 원심분리로 회전시키고, 상청액을 대략 1.5시간 동안 진공 원심분리하였다. 상기 혼합물에 포름산(0.5 mL), 아세토니트릴(0.5 mL) 및 물을 첨가하여 50 mL의 최종 부피가 되었고, 생성된 혼합물을 40000 x g로 30분 동안 원심분리로 회전시켰다. 상청액을 역상 HPLC(컬럼: 폴라리스(Polaris) C18, 4.6 x 250 mm; 5 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 메탄올; 구배: 15% B로 5분 동안, 이어서 15% 내지 35% B로 75분 동안, 이어서 35% 내지 95% B로 10분 동안; 유속: 0.8 mL/분)에 의해 정제하였다. 분획을 20초마다 채집하였다. 제1 용리 물질, 불순 실시예 33이 54.7분에 용리되었고 실시예 34가 55.3분에 용리되었다. 불순 실시예 33을 역상 HPLC(컬럼: 페노메넥스 키네텍스 XB-C18, 2.1 x 100 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 0.5% 아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 9:1 아세토니트릴/메탄올; 구배: 10% B로 0.5분 동안, 이어서 10% 내지 35%(26.5분 동안, 이어서 35% 내지 60% B로 3분 동안; 유속 0.5 mL/분)를 사용하여 재정제하고; 분획을 15초마다 채집하였다. 상기 시스템에서, 실시예 33의 체류 시간은 12.7분이고; 추가적으로 실시예 34가 13.5분에 용리되었다.

[0939] 8. 필요한 4-클로로-1,3-다이메틸-1*H*-피라졸-5-카복실산은 시판되는 에틸 에스터의 가수분해에 의해 제조될 수 있다.

[0940] 9. 반응 혼합물을 아세토니트릴과 1% 수성 포름산에 의해 희석하여 대략 2 mL의 부피가 되었고; 최종 용매 조성은 대략 20% 내지 30% 아세토니트릴 함량으로 혼합물이 투명하게 나타났다. 상기 혼합물의 성분을 역상 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18, 10 x 250 mm, 10 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 15% B로 5분 동안, 이어서 15% 내지 70% B로 70분 동안, 이어서 70% 내지 95% B로 15분 동안; 유속: 2 mL/분)에 의해 분리하고; 분획을 20초마다 채집하였다. 실시예 37, 38, 39, 40 및 41은 하기 제시된 체류 시간에 용리되었다.

[0941]

실시예	체류 시간(분)
37	64.9
38	68.4
39	72.1
40	73.5
41	74.2

[0942] 10. 분석 HPLC에 대한 조건. 컬럼: 페노메넥스 키네텍스 XB-C18, 2.1 x 100 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 5% B로 0.5분 동안, 이어서 5% 내지 70% B로 10.5분 동안,

이어서 70% 내지 95% B로 2분 동안; 유속: 0.4 mL/분.

[0943] 11. 실시예 41의 위치 선택성은 엄밀하게 측정되진 않았고; 상기 실시예에 대한 다른 가능한 구조는 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-5,6-비스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드 및 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-6,7-비스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드였다.

[0944] 12. 반응 혼합물을 각주 9에 기재된 조건을 사용하여 정제하였다. 실시예 42는 58.1분에 용리되었고, 실시예 43은 59.2분에 용리되었다.

[0945] 13. 반응 혼합물을 아세토니트릴(0.3 mL)과 1% 수성 포름산(0.7 mL)의 혼합물에 의해 희석하였다. 생성된 혼합물을 원심분리하고, 상청액을 역상 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18, 10 x 250 mm, 10 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 2% 내지 10% B로 5.0분 동안, 이어서 10% 내지 95% B로 95분 동안; 유속: 2 mL/분)에 의해 정제하고; 분획을 20초마다 채집하였다. 실시예 46, 47 및 48은 하기 제시된 체류 시간에 용리되었다. 또한, 실시예 5가 본 반응으로부터 분획 189 및 190에서 단리되었다.

[0946]

실시예	분획 번호
46	207
47	225-226
48	231-232

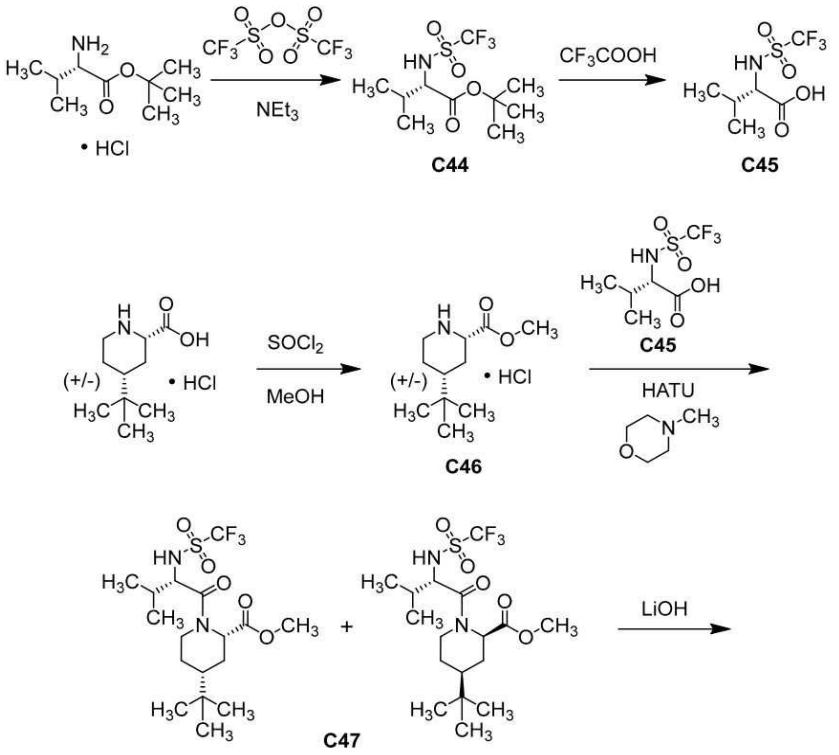
[0947] 14. 분석 HPLC에 대한 조건. 컬럼: 페노메넥스 키네텍스 C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5% B로 0.5분 동안, 이어서 5% 내지 50% B로 6.0분 동안, 이어서 50% 내지 80% B로 1.5분 동안, 이어서 80% 내지 95% B로 1.0분 동안; 유속: 0.4 mL/분.

[0948] 15. 제시된 생성물만이 본 반응으로부터 관찰되었다.

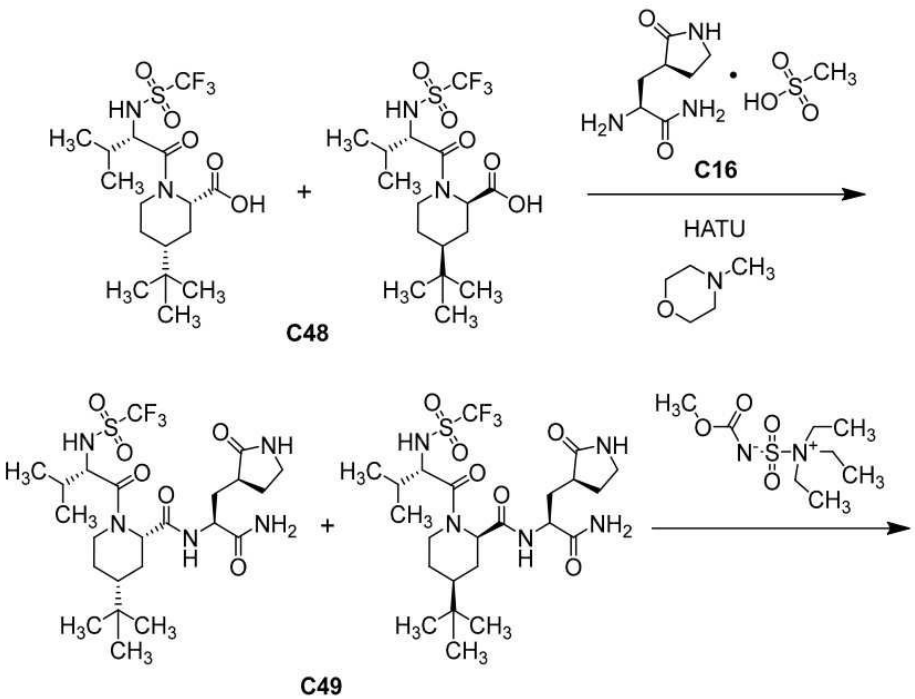
[0949] 16. 다이메틸 설폭사이드(420 μL) 중 실시예 4(5.56 mg, 12.7 μmol)와 트라이플루오로아세트산(4 μL, 50 μL)의 원료 용액을 제조하였다. 상기 용액의 1/6을 나트륨 1,1-다이플루오로에탄설피네이트(1.3 mg, 8.5 μmol)에 이어서 *tert*-부틸 하이드로퍼옥사이드(물 중 70%; 1.4 μL, 10 μmol)에 의해 처리하고 50℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴과 1% 수성 포름산에 의해 희석하여 대략 2 내지 3 mL의 부피가 되었고; 최종 용매 조성은 대략 20% 내지 30% 아세토니트릴 함량으로 혼합물이 투명하게 나타났다. 상기 혼합물의 성분을 역상 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18, 10 x 250 mm, 10 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 15% B로 5분 동안, 이어서 15% 내지 40% B로 70분 동안, 이어서 40% 내지 95% B로 15분 동안; 유속: 2 mL/분)에 의해 분리하고; 분획을 20초마다 채집하였다. 실시예 74가 68.6분에 용리되었다.

[0950] 실시예 75 및 76

[0951] (2*S*,4*R*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드 및 (2*R*,4*S*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드[**75(DIAST-1)** 및 **76(DIAST-2)**]



[0952]



75 (DIAST-1) 및 76 (DIAST-2)

[0953]

[0954] 단계 1. *tert*-부틸 *N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발리네이트(**C44**)의 합성.

[0955] 다이클로로메탄(10 mL) 중 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(8.88 mL, 52.8 mmol)의 용액을 다이클로로메탄(90 mL) 중 *tert*-부틸 L-발리네이트, 하이드로클로라이드 염(10.0 g, 47.7 mmol)과 트라이에틸아민(18.7 mL, 134 mmol)의 용액에 -78℃ 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 물에 붓고 1 M 염산을 첨가하여 pH 대략 4로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄에 의해 추출하고, 유기 층을 나트륨 바이카보네이트 수용액 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 *tert*-부틸 L-발리네이트, 하이드로클로라이드 염(1.00 g, 4.77 mmol; 1.00 g, 4.77 mmol)을 사용하여 수행된 2개의 유사 반응의 생성물과 합치고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중 0% 내지 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 **C44**를 백색 고체로서 수득하였다. 합친 수율: 14.0 g, 45.9 mmol, 80%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.92(d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.68(dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.02(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.92(d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90(d, J = 6.9 Hz, 3H).

[0956] 단계 2. *N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발린(**C45**)의 합성.

[0957] 다이클로로메탄(85 mL) 중 **C44**(14.0 g, 45.9 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(85 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하고, 잔류물을 석유 에터에 의해 세척하여 **C45**를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 10.9 g, 43.7 mmol, 95%. MS *m/z* 248.0 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.86(br d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.71(m, 1H), 2.19 - 2.05(m, 1H), 0.93(d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90(d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0958] 단계 3. 메틸 *시스*-4-*tert*-부틸피페리딘-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드 염(**C46**)의 합성.

[0959] 메탄올(40 mL) 중 *시스*-4-*tert*-부틸피페리딘-2-카복실산, 하이드로클로라이드 염(문헌[R. T. Shuman et al., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 738-741] 참고; 4.00 g, 18.0 mmol)의 0℃ 용액에 티오닐 클로라이드(6.44 g, 54.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 이를 농축하여 **C46**을 회백색 고체(4.50 g)로서 수득하였다. 상기 물질의 분할을 후속 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 200.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.46(br s, 1H), 9.09(br s, 1H), 4.11 - 3.96(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.4 - 3.21(m, 1H, 추정됨; 물 피크에 의해 크게 불명확해짐), 2.93 - 2.77(m, 1H), 2.07(br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.75(br d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.51 - 1.32(m, 3H), 0.84(s, 9H).

[0960] 단계 4. 메틸 (2*S*,4*R*)-4-*tert*-부틸-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복실레이트 및 메틸 (2*R*,4*S*)-4-*tert*-부틸-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복실레이트(**C47**)의 합성.

[0961] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 **C45**(300 mg, 1.20 mmol)와 **C46**(선행 단계로부터의 것; 341 mg, ≤1.36 mmol)의 25℃ 혼합물에 4-메틸모르폴린(365 mg, 3.61 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각하고 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 549 mg, 1.44 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물에 질소를 1분 동안 살포한 후, 이를 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 시점에서의 LCMS 분석은 **C47**의 존재를 나타냈다: LCMS *m/z* 431.1 $[M+H]^+$. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)와 물(20 mL) 간에 구획화하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(20 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(4 x 20 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중 0% 내지 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 **C47**을 황색 검으로서 수득하였다. ^{1}H NMR 분석으로 이는 부분입체 이성질체의 혼합물로 구성됨을 확인하였다. 수율: 320 mg, 0.743 mmol, 62%. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 6.12 - 5.94(m, 1H), [4.51(dd, J = 11.7, 6.3 Hz) 및 4.32 - 4.18(m), 전체 2H], [3.73(s) 및 3.71(s), 전체 3H], [3.63 - 3.49(m) 및 3.48 - 3.39(m), 전체 2H], 2.18 - 1.93(m, 2H), 1.91 - 1.77(m, 1H), 1.63 - 1.37(m, 2H), 1.37 - 1.22(m, 1H), 1.13 - 1.04(m, 3H), [0.94(d, J = 6.8 Hz) 및 0.91(d, J = 6.8 Hz), 전체 3H], 0.87(s, 9H).

[0962] 단계 5. (2*S*,4*R*)-4-*tert*-부틸-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복실산 및 (2*R*,4*S*)-4-*tert*-부틸-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복실산(**C48**)의 합성.

[0963] 메탄올(2 mL)과 테트라하이드로퓨란(2 mL)의 혼합물 중 **C47**(314 mg, 0.729 mmol)의 용액을 물(1.4 mL) 중 리튬 하이드록사이드 1수화물(91.8 mg, 2.19 mmol)의 용액에 의해 처리하고, 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교

반하였다. 용매를 진공에서 제거한 후, 잔류물을 물(10 mL)에 의해 희석하고 1 M 염산을 첨가하여 pH 대략 1로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(15 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C48**을 황색 유리로서 수득하였다. ^{1}H NMR 분석으로 이는 부분입체 이성질체의 혼합물로 구성됨을 확인하였다. 수율: 304 mg, 정량적. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d [9.82(d, J = 8.7 Hz) 및 9.69(br d, J = 8.8 Hz), 전체 1H], [4.28(dd, J = 11.5, 6.4 Hz), 4.24 - 4.14(m), 및 4.05 - 3.96(m), 전체 2H], [3.80 - 3.69(m) 및 3.6 - 3.2(m, 추정됨; 물 피크에 의해 실질적으로 불명확해짐), 전체 2H], 2.06 - 1.90(m, 2H), 1.80 - 1.65(m, 1H), 1.41 - 1.17(m, 3H), [0.96(d, J = 6.8 Hz) 및 0.93(d, J = 6.5 Hz), 전체 3H], [0.89(d, J = 6.9 Hz) 및 0.86 - 0.80(m), 전체 12H].

[0964] 단계 6. (2*S*,4*R*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-4-*tert*-부틸-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드 및 (2*R*,4*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-4-*tert*-부틸-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드(**C49**)의 합성.

[0965] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 **C16**(120 mg, 0.449 mmol)과 **C48**(144 mg, 0.346 mmol)의 25℃ 혼합물에 4-메틸모르폴린(100 mg, 0.989 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 0℃로 냉각하고 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 151 mg, 0.397 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물에 질소를 1분 동안 살포한 후, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 **C49**의 존재를 나타냈다: LCMS *m/z* 570.3 $[M+H]^+$. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)와 물(20 mL) 간에 구획화하고, 수성 층을 고체 나트륨 클로라이드에 의해 포화시키고 에틸 아세테이트(5 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 15% 메탄올)에 의해 정제하여 **C49**를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR 분석에 의하면, 상기 물질은 부분입체 이성질체의 혼합물을 함유하였다. 수율: 190 mg, 0.334 mmol, 96%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크, 적분은 대략치이다: d [9.88(d, J = 8.6 Hz) 및 9.82 - 9.68(m), 전체 1H], [8.12(d, J = 8.8 Hz) 및 8.09 - 7.98(m), 전체 1H], [7.63(s) 및 7.57(s), 전체 1H], [7.30(br s) 및 7.18(br s), 전체 1H], [7.06(br s) 및 7.03(br s), 전체 1H], [4.36(dd, J = 12.0, 6.1 Hz) 및 4.32 - 4.08(m), 전체 2H], 2.26 - 2.05(m, 2H), 1.81 - 1.54(m, 2H), 1.53 - 1.30(m, 2H), 0.98 - 0.87(m, 6H), 0.86 - 0.76(m, 9H).

[0966] 단계 7. (2*S*,4*R*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드 및 (2*R*,4*S*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드[**75(DIAST-1)** 및 **76(DIAST-2)**]의 합성.

[0967] 다이클로로메탄(10 mL) 중 **C49**(190.0 mg, 0.334 mmol)와 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 238 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 의해 희석하고 다이클로로메탄(2 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(10 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 8% 메탄올)에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하고, LCMS 분석에 의해 생성물의 대략 3:1 혼합물을 함유함을 확인하였다: LCMS *m/z* 552.2 $[M+H]^+$ 및 LCMS *m/z* 552.2 $[M+H]^+$. 상기 부분입체 이성질체를 초임계 유체 크로마토그래피[컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄팩 IG, 30 x 250 mm, 10 μm; 이동상: 3:1 탄소 다이옥사이드/(0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 에탄올); 유속: 70 mL/분]에 의해 분리하였다. 단리된 제1 용리 부분입체 이성질체(백색 고체)를 **75**로서 표기하고 제2 용리 부분입체 이성질체(마찬가지로 백색 고체)를 **76**으로서 표기하였다[(2*S*,4*R*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드 및 (2*R*,4*S*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드].

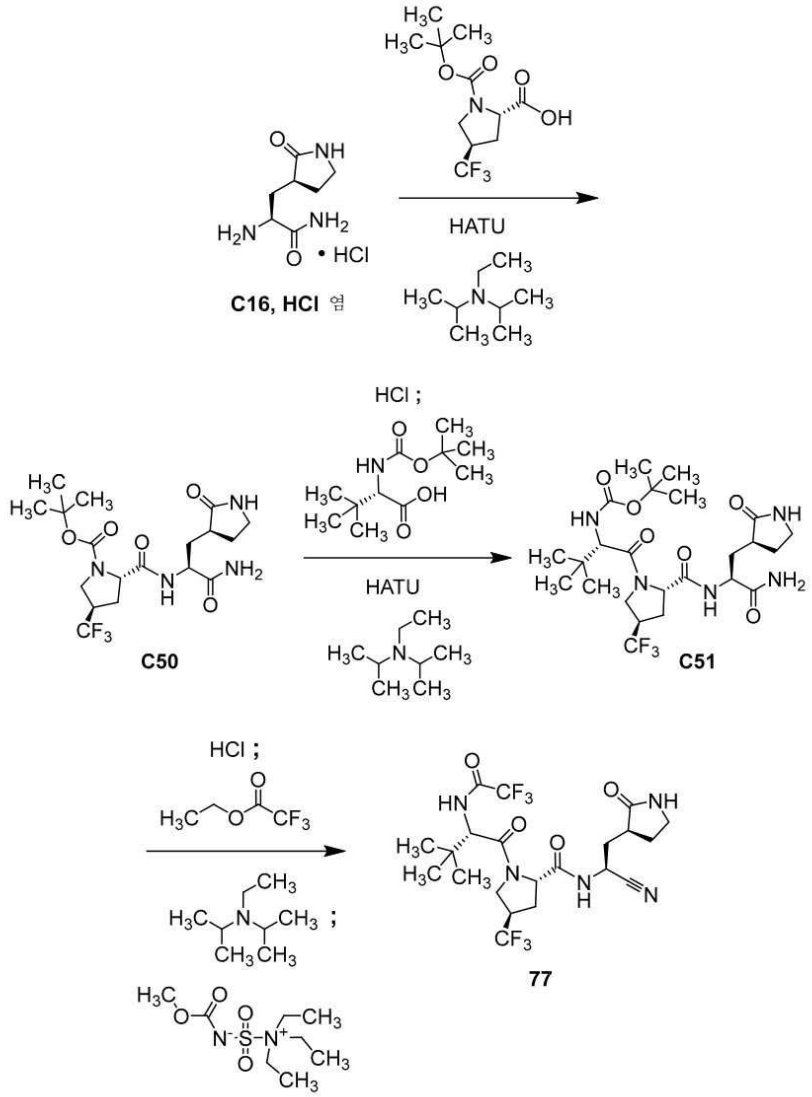
[0968] **75** - 수율: 26.2 mg, 47.5 μmol, 14%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.87(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.87(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 4.99 - 4.91(m, 1H), 4.24(dd, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 4.18(dd, J = 8.3, 8.3

Hz, 1H), 3.88 - 3.78(m, 1H), 3.19 - 3.00(m, 2H), 2.46 - 2.35(m, 1H), 2.17 - 2.02(m, 2H), 1.99 - 1.85(m, 2H), 1.79 - 1.62(m, 3H), 1.50 - 1.36(m, 2H), 1.26 - 1.12(m, 2H), 0.97 - 0.87(m, 6H), 0.84(s, 9H). 체류 시간: 1.30분(분석 조건. 컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄팩 IG-3, 4.6 x 50 mm, 3 μm; 이동상 A: 탄소 다이옥사이드; 이동상 B: 0.05% 다이에틸아민을 함유하는 에탄올; 구배: 5% 내지 40% B로 2분 동안, 이어서 40% B로 1.2분 동안; 유속: 4 mL/분; 배압: 1500 psi).

[0969] **76** - 수율: 8.8 mg, 16 μmol, 5%. LCMS *m/z* 552.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR 분석에 의하면, **76**의 상기 샘플은 불순물을 함유하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크, 적분은 대략치이다: d 9.76(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.59(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 5.02 - 4.90(m, 1H), 0.94 - 0.86(m, 6H), 0.82(s, 9H). 체류 시간: 1.61분(**75**에 대한 것과 동일한 분석 조건).

[0970] 실시예 77

[0971] 3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**77**)



[0972]

[0973] 단계 1. (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤일-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린 아미드(**C50**)의 합성.

[0974] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(7.8 mL) 중 (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린(429 mg, 1.51 mmol) 및 **C16, HCl 염**(346 mg, 1.67 mmol)의 -30℃ 혼합물에 *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(0.791 mL, 4.54 mmol)에 이어서 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 633

mg, 1.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 1시간 동안 가온한 후, 이를 나트륨 바이카보네이트 수용액(30 mL)에 의해 희석하고 2-부탄올과 다이클로로메탄의 혼합물(9:1, 3 x 7 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 100% 메탄올)에 의해 정제하여 **C50**을 회백색 폼으로서 수득하였다. ^{1}H NMR 분석에 의하면, 상기 물질 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하고 사용된 시약으로부터 유래하는 불순물을 함유하였고; 상기 샘플의 분할을 하기 단계에 투입하였다. 수율: 613 mg, 1.40 mmol, 93%. LCMS *m/z* 459.3 [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 생성물 피크 단독: d 8.33 - 8.18(m, 1H), [7.65(br s) 및 7.59(br s), 전체 1H], [7.39(br s) 및 7.27 br(s), 전체 1H], 7.05(br s, 1H), 4.38 - 4.28(m, 1H), 4.28 - 4.17(m, 1H), 3.46 - 3.36(m, 1H), 2.02 - 1.89(m, 1H), 1.80 - 1.45(m, 2H), [1.39(s) 및 1.32(s), 전체 9H].

[0975] 단계 2. *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발일-(4*R*)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤일-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C51**)의 합성.

[0976] **C50**(242 mg, 0.554 mmol)과 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 2 mL, 8 mmol)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 용매 및 잔류 수소 클로라이드를 제거하였다. 생성된 탈보호된 물질을 *N,N*-다이메틸포름아미드(2 mL) 중 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발린(128 mg, 0.553 mmol)과 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU: 232 mg, 0.610 mmol)와 합치고, 이어서 -30℃로 냉각하였다. *N,N*-다이이소프로필에틸아민(0.290 mL, 1.66 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 0℃로 1시간 동안 가온하였다. 나트륨 바이카보네이트 수용액 첨가 후, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 3회 추출하고; 합친 유기 층을 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 30% 메탄올)에 의해 정제하여 **C51**을 고체로서 수득하였다. 수율: 230 mg, 0.418 mmol, 75%. LCMS *m/z* 550.3 [M+H]$^+$.

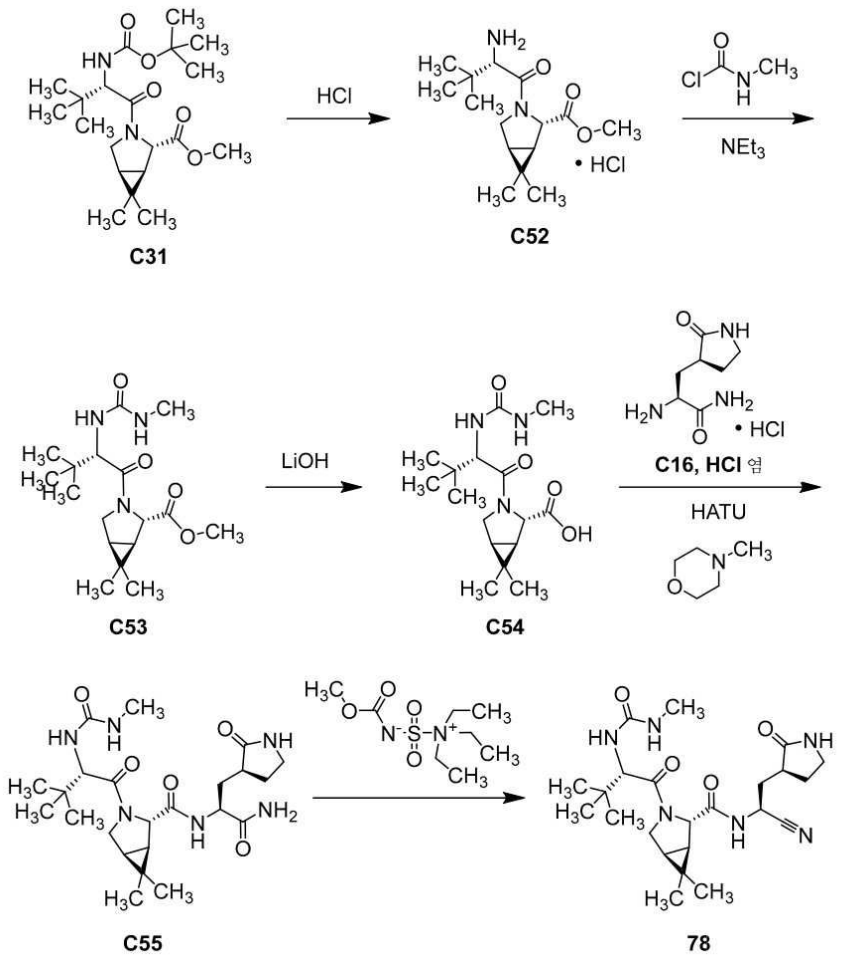
[0977] 단계 3. 3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**77**)의 합성.

[0978] **C51**(230 mg, 0.418 mmol)과 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 2 mL, 8 mmol)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 용매 및 잔류 수소 클로라이드를 제거하였다. 생성된 탈보호된 물질을 메탄올(1.0 mL) 중 에틸 트라이플루오로아세테이트(595 mg, 4.19 mmol) 및 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(0.219 mL, 1.26 mmol)과 합쳤다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 에틸 트라이플루오로아세테이트(60 mg, 0.422 mmol)를 다시 첨가하고 교반을 30분 동안 계속하였다. 이어서, 나트륨 바이카보네이트 수용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 다이클로로메탄(3 mL) 중에 용해시켰다. 여기에 에틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 299 mg, 1.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 추가 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 100 mg, 0.420 mmol)에 의해 처리하고 추가 30분 동안 교반하였다. 이어서, 희석된 나트륨 카보네이트 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고; 합친 유기 층을 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 초임계 유체 크로마토그래피(컬럼: 프린스턴 다이니트로페닐(Princeton Dinitrophenyl), 10 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 9:1 탄소 다이옥사이드/메탄올; 배압: 120 bar; 유속: 80 mL/분)에 의해 정제하여 물질을 수득한 후, 이를 헵탄(2.0 mL) 중에 50℃에서 2시간 동안 슬러리화시키고 실온으로 냉각하고 여과에 의해 채집하여 3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**77**)를 고체로서 수득하였다. 수율: 64 mg, 0.121 mmol, 29%. LCMS *m/z* 528.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.46(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.05(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 4.96(ddd, *J* = 11.0, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.56(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.37(dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 3.98(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 3.92(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.35(m, 1H), 3.19 - 3.10(m, 1H), 3.09 - 3.00(m, 1H), 2.5 - 2.38(m, 1H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.38 - 2.28(m, 1H), 2.21 - 2.04(m, 3H), 1.78 - 1.65(m, 2H), 0.99(s, 9H).

[0979] 실시예 78

[0980] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(메틸카바모일)-

L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(78)



[0981]

[0982] 단계 1. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-(3-메틸-L-발일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드 염(C52)의 합성.

[0983] 다이클로로메탄(20 mL) 중 C31(1.00 g, 2.61 mmol)의 0℃ 용액에 에틸 아세테이트 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 20 mL, 80 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 밤새 교반한 후, 이를 농축하여 C52를 백색 검으로서 수득하였다. 수율: 700 mg, 2.20 mmol, 84%. LCMS *m/z* 283.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.22(br s, 3H), 4.25(s, 1H), 3.87 - 3.77(m, 2H), 3.72(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 1.59(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 1.49(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.03(s, 9H), 1.02(s, 3H), 0.96(s, 3H).

[0984] 단계 2. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(메틸카바모일)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(C53)의 합성.

[0985] 다이클로로메탄(6 mL) 중 C52(320 mg, 1.00 mmol)의 0℃ 용액에 트라이에틸아민(0.769 mL, 5.52 mmol) 및 메틸 카바밀 클로라이드(188 mg, 2.01 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃로 가온하고 18시간 동안 교반한 후, 이를 포화 나트륨 카보네이트 수용액(5 mL)으로 적가로 처리하고 다이클로로메탄(2 x 5 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(2 x 20 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 C53을 연황색 검으로서 수득하였다. 수율: 190 mg, 0.560 mmol, 56%. LCMS *m/z* 339.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 6.03(d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.89(br q, *J* = 5 Hz, 1H), 4.20 - 4.14(m, 2H), 3.91(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.79(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 3.17(d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 1.55 - 1.49(m, 1H), 1.40(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.4 Hz, 1H),

1.00(s, 3H), 0.92(s, 9H), 0.83(s, 3H).

[0986] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(메틸카바모일)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C54**)의 합성.

[0987] 테트라하이드로퓨란(2 mL), 물(4 mL)과 메탄올(1 mL)의 혼합물 중 **C53**(190 mg, 0.560 mmol)의 0℃ 용액에 리튬 하이드록사이드 1수화물(82.0 mg, 1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 에틸 아세테이트(10 mL)에 의해 희석하고; 이어서, 수성 층을 0℃ 내지 5℃로 냉각하고 1 M 염산의 첨가에 의해 pH 2 내지 3으로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)에 의해 추출하고, 상기 합친 에틸 아세테이트 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C54**를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 120 mg, 0.369 mmol, 66%. LCMS *m/z* 348.3 [M+Na^+]. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 6.04(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.89(d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.17(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09(s, 1H), 3.87(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.77(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 1.49(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 1.38(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.00(s, 3H), 0.92(s, 9H), 0.82(s, 3H).

[0988] 단계 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(메틸카바모일)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**C55**)의 합성.

[0989] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(3.0 mL) 중 **C54**(120 mg, 0.369 mmol) 및 **C16, HCl 염**(75%, 107 mg, 0.387 mmol)의 0℃ 내지 5℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 154 mg, 0.405 mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.144 mL, 1.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20℃까지 1.5시간 동안 가온한 후, 이를 20℃에서 18시간 동안 교반한 후, 이를 물에 의해 희석하고 고체 나트륨 설페이트에 의해 처리하여 포화시켰다. 생성된 혼합물을 2-프로판올과 클로로포름의 혼합물(1:4, 3 x 20 mL)에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 20% 메탄올)에 의해 정제하여 **C55**(240 mg)를 무색 유리로서 수득하였다. 상기 물질의 분할을 후속 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 479.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR 분석에 의하면, 상기 물질은 HATU 시약으로부터 유래하는 부산물로 오염되어 있었다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 생성물 피크 단독: d 8.21(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.53(br s, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.03(br s, 1H), 6.02(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.86(q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.23(m, 1H), 4.21(s, 1H), 4.15(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.18 - 2.08(m, 1H), 1.98 - 1.88(m, 1H), 1.68 - 1.55(m, 1H), 1.54 - 1.42(m, 2H), 1.34(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.01(s, 3H), 0.90(s, 9H), 0.84(s, 3H).

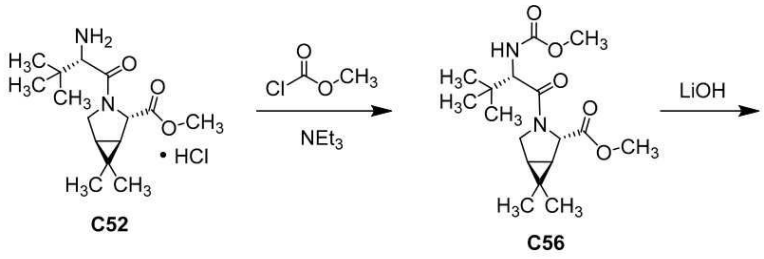
[0990] 단계 5. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(메틸카바모일)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**78**)의 합성.

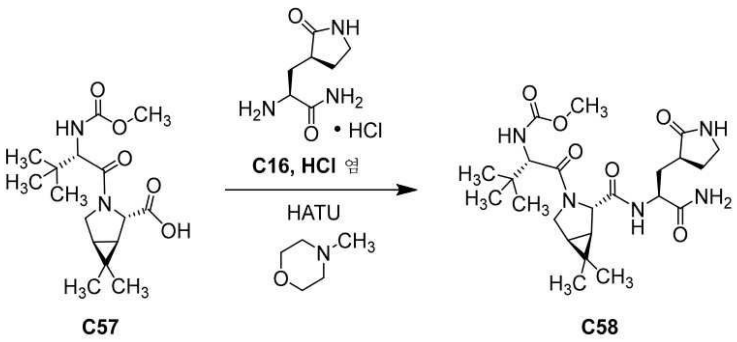
[0991] 아세토니트릴(12 mL) 중 **C55**(선행 단계로부터의 것; 190 mg, ≤0.292 mmol)의 용액에 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 303 mg, 1.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 22시간 동안 교반한 후, 이를 **C55**(선행 단계로부터의 것; 50 mg, ≤77 μmol)를 사용하여 수행된 유사 반응으로부터의 것과 합쳤다. 생성된 용액을 진공에서 농축하고 물(10 mL)에 의해 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 역상 HPLC(컬럼: 보스턴 프라임(Boston Prime) C18, 30 x 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중 0.225% 포름산; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 23% 내지 46% B; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(메틸카바모일)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**78**)를 백색 고체로서 수득하였다. 합친 수율: 25 mg, 54 μmol, 15%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 461.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 8.96(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 6.02(d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.85(q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.95(ddd, *J* = 10.8, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 4.13(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.11(s, 1H), 3.88 - 3.79(m, 2H), 3.18 - 3.09(m, 1H), 3.07 - 2.98(m, 1H), 2.48 - 2.37(m, 1H), 2.20 - 2.02(m, 2H), 1.77 - 1.62(m, 2H), 1.56 - 1.50(m, 1H), 1.27(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.02(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.85(s, 3H). ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*), 특징적 피크: d 8.12(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.78(br s, 1H), 5.04(br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.99 - 4.90(m, 1H), 4.57 - 4.49(m, 1H), 4.39(d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.25(s, 1H), 4.01(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.93(br dd, ABX 시스템의 성분, *J* =

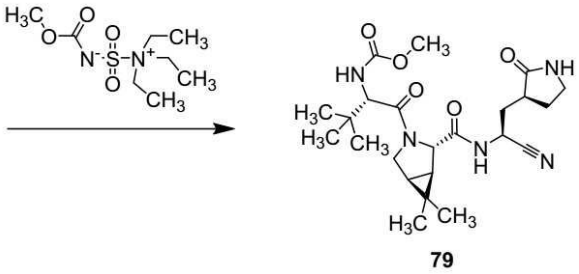
10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.43 - 3.25(m, 2H), 2.71(d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.50(m, 1H), 2.45 - 2.30(m, 2H), 2.03 - 1.93(m, 1H), 1.91 - 1.78(m, 1H), 1.05(s, 3H), 0.98(s, 9H), 0.91(s, 3H).

[0992] 실시예 79

[0993] 메틸 {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트(**79**)

[0994] 





[0995]

[0996] 단계 1. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(메톡시카보닐)-3-메틸-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(**C56**)의 합성.

[0997] 다이클로로메탄(6 mL) 중 **C52**(370 mg, 1.16 mmol)의 0℃ 용액에 트라이에틸아민(0.647 mL, 4.64 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트(335 mg, 3.55 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반한 후, 이를 포화 나트륨 카보네이트 수용액(5 mL)을 적가하여 희석시키고 다이클로로메탄(2 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(2 x 20 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 **C56**을 백색 검으로서 수득하였다. 수율: 115 mg, 0.338 mmol, 29%. LCMS *m/z* 341.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 5.29(br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 4.23(d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.86(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.63(br s, 3H), 1.49 - 1.41(m, 2H), 1.04(s, 3H), 1.03(s, 9H), 0.91(s, 3H).

[0998] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(메톡시카보닐)-3-메틸-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C57**)의 합성.

[0999] 메탄올(2.0 mL), 테트라하이드로퓨란(2.0 mL)과 물(2 mL)의 혼합물 중 **C56**(115 mg, 0.338 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 1수화물(28.4 mg, 0.677 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온(22℃ 내지 25℃)에서 16시간

동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 수성 잔류물을 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(20 mL) 간에 구획화한 후, 유기 층을 버리고 수성 층을 농축 염산의 첨가에 의해 pH 1 또는 2개로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 3회 추출하고; 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C57**을 무색 검으로서 수득하였다. 수율: 100 mg, 0.306 mmol, 91%. LCMS *m/z* 327.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 5.42(d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 4.26(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.96(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.87(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 1.68(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.50(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 1.06(s, 3H), 1.01(s, 9H), 0.91(s, 3H).

[1000] 단계 3. 메틸 {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트(**C58**)의 합성.

[1001] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 **C57**(100 mg, 0.306 mmol)과 **C16, HCl 염**(75%, 84.8 mg, 0.306 mmol)의 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 140 mg, 0.368 mmol)를 첨가한 후, *N*,*N*-다이메틸포름아미드(1 mL) 중 4-메틸모르폴린(93 mg, 0.919 mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온(25℃)으로 가온하고 16시간 동안 교반한 후, 물(10 mL)을 첨가하였다. 고체 나트륨 설페이트를 첨가하여 포화시킨 후, 생성된 혼합물을 클로로포름과 2-프로판올의 혼합물(4:1, 3 x 10 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 30% 메탄올)에 의해 정제하여 **C58**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 93 mg, 0.19 mmol, 62%. LCMS *m/z* 480.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 8.30(br s, 1H), 7.18(br s, 1H), 5.98(br s, 1H), 5.64(br s, 1H), 5.58 - 5.42(m, 1H), 4.49 - 4.37(m, 1H), 4.29(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.23(s, 1H), 4.11(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.93(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 3.43 - 3.29(m, 2H), 2.55 - 2.33(m, 2H), 2.15 - 1.81(m, 3H), 1.54 - 1.47(m, 1H), 1.45(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 1.01(s, 9H), 0.88(s, 3H).

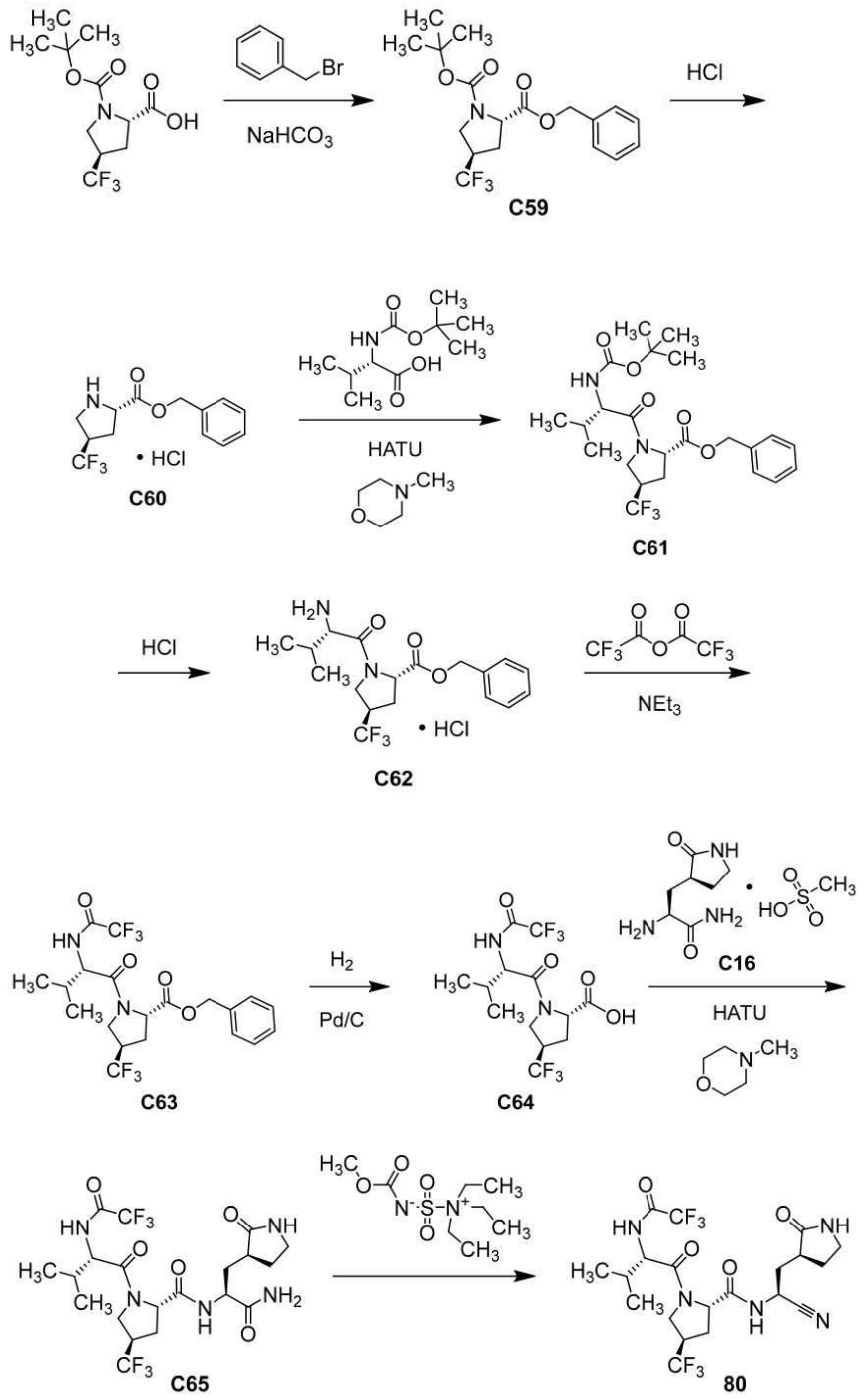
[1002] 단계 4. 메틸 {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트(**79**)의 합성.

[1003] 다이클로로메탄(5 mL) 중 **C58**(93 mg, 0.19 mmol)의 현탁액에 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 139 mg, 0.583 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 물(10 mL)에 의해 희석하고 다이클로로메탄(3 x 10 mL)에 의해 추출하고; 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(2 x 10 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트에 이어서, 구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 20% 메탄올)에 의해 정제하여 메틸 {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트(**79**)를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 7.0 mg, 15 μmol, 8%. LCMS *m/z* 462.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 8.13(br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.68(br s, 1H), 5.34(br d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.95 - 4.85(m, 1H), 4.26(s, 1H), 4.23(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.94(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 3.88(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.63(s, 3H), 3.45 - 3.29(m, 2H), 2.62 - 2.50(m, 1H), 2.46 - 2.28(m, 2H), 2.02 - 1.93(m, 1H), 1.92 - 1.79(m, 1H), 1.6 - 1.49(m, 2H, 추정됨; 물 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 1.06(s, 3H), 0.98(s, 9H), 0.90(s, 3H).

[1004] 실시예 80

[1005] *N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**80**)

[1006]



[1007]

[1008] 단계 1. 2-벤질 1-*tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(C59)의 합성.

[1009] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(8 mL) 중 (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린(400 mg, 1.41 mmol), 벤질 브로마이드(0.335 mL, 2.82 mmol)와 나트륨 바이카보네이트(593 mg, 7.06 mmol)의 혼합물을 15시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)에 의해 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)에 의해 추출한 후, 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액과 5% 리튬 클로라이드 수용액에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중 0% 내지 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 C59를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR 분석에 의하면, 상기 물질은 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하였다. 수율: 355 mg, 0.951 mmol, 67%. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 7.44 - 7.28(m, 5H), 5.29 - 5.07(m, 2H), [4.54(br d, *J* = 8.6 Hz) 및 4.40(br dd, *J* = 8.5, 2 Hz), 전체 1H], 3.87 - 3.70(m, 1H), [3.58(dd, *J* = 11.2, 7.4 Hz) 및 3.49(dd, *J* = 11.0, 7.9 Hz), 전체 1H], 3.13 - 2.95(m, 1H), 2.47 - 2.27(m, 1H), 2.25 - 2.11(m, 1H), [1.46(s) 및 1.33(s), 전체 9H].

[1010] 단계 2. 벤질 (4*R*)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤리네이트, 하이드로클로라이드 염(**C60**)의 합성.

[1011] 에틸 아세테이트(3 mL) 중 **C59**(200 mg, 0.536 mmol)의 0℃ 용액에 에틸 아세테이트 중 수소 클로라이드(4 M; 6 mL, 24 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온(28℃)에서 3시간 동안 교반한 후, 이를 농축하여 **C60**을 백색 고체; 상기 물질을 하기 단계에 바로 사용하였다. LCMS *m/z* 274.0 $[M+H]^+$.

[1012] 단계 3. 벤질 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-발일-(4*R*)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤리네이트(**C61**)의 합성.

[1013] *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 277 mg, 0.728 mmol) 및 4-메틸모르폴린(184 mg, 1.82 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 **C60**(선행 단계로부터의 것; ≤0.536 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-발린(158 mg, 0.727 mmol)의 0℃ 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 얼음물(15 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 순차적으로 1 M 염산, 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제(구배: 석유 에터 중 0% 내지 40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 **C61**을 무색 검으로서 수득하였다. 수율: 230 mg, 0.487 mmol, 91%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 495.0 $[M+Na^+]$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*), 특징적 피크: d 7.40 - 7.30(m, 5H), 5.17(AB 4중선, J_{AB} = 12.3 Hz, ΔAB = 12.6 Hz, 2H), 4.21(dd, *J* = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.86(m, 2H), 3.18 - 3.04(m, 1H), 2.36(ddd, ABXY 시스템의 성분, *J* = 13.5, 9, 9 Hz, 1H), 2.20(ddd, ABXY 시스템의 성분, *J* = 13.4, 7.4, 3.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.94(m, 1H), 1.42(s, 9H), 0.98(d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1014] 단계 4. 벤질 L-발일-(4*R*)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤리네이트, 하이드로클로라이드 염(**C62**)의 합성.

[1015] 에틸 아세테이트(2 mL) 중 **C61**(230 mg, 0.487 mmol)의 0℃ 용액에 에틸 아세테이트 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 4 mL, 16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온(28℃)에서 1시간 동안 교반한 후, LCMS 분석은 **C62**로의 전환을 나타냈다: LCMS *m/z* 373.1 $[M+H]^+$. 반응 혼합물 진공에서 농축하여 **C62**를 백색 고체로서 수득하고, 이를 하기 단계에 바로 사용하였다.

[1016] 단계 5. 벤질 *N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤리네이트(**C63**)의 합성.

[1017] 다이클로로메탄(0.5 mL) 중 트라이플루오로아세트산 무수물(154 mg, 0.733 mmol)의 용액을 다이클로로메탄(3 mL) 중 **C62**(선행 단계로부터의 것; ≤0.487 mmol)의 0℃ 현탁액에 첨가하였다. 3분 후, 다이클로로메탄(0.5 mL) 중 트라이에틸아민(148 mg, 1.46 mmol)의 용액을 적가하고 교반을 25℃에서 3시간 동안 계속하였다. 다이클로로메탄(5 mL)에 의해 희석한 후, 반응 혼합물을 포화 나트륨 카보네이트 수용액(10 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(15 mL)에 의해 세척하고 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 석유 에터 중 0% 내지 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 **C63**을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 129 mg, 0.275 mmol, 56%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 491.2 $[M+Na^+]$.

[1018] 단계 6. *N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린(**C64**)의 합성.

[1019] 메탄올(3 mL) 중 **C63**(129 mg, 0.275 mmol)의 28℃ 용액에 탄소 상 팔라듐(10%, 29.3 mg, 27.5 μmol)을 첨가한 후, 혼합물을 15 psi로 16시간 동안 수소화시켰다. 여과하여 여과 케이크를 수득하고, 이를 메탄올(10 mL)에 의해 세척하고; 합친 여과물을 농축하여 **C64**를 연황색 고체로서 수득하였다. 수율: 80 mg, 0.21 mmol, 76%. LCMS *m/z* 401.0 $[M+Na^+]$.

[1020] 단계 7. *N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤일-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C65**)의 합성.

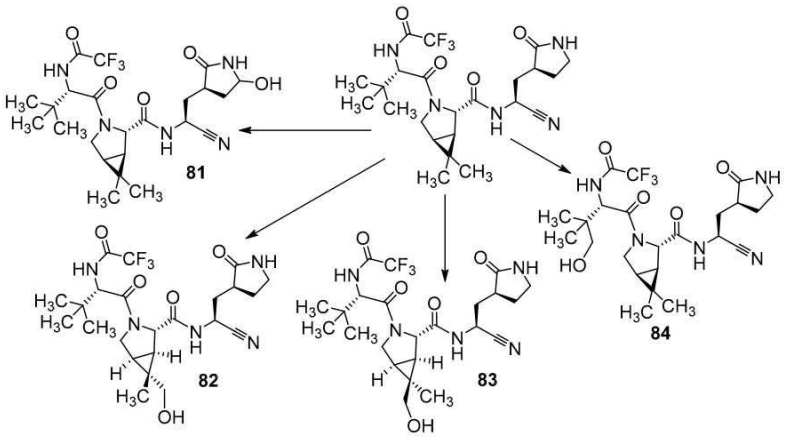
[1021] *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 88.5 mg, 0.233 mmol) 및 4-메틸모르폴린(64.2 mg, 0.635 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 **C64**(80 mg, 0.21 mmol) 및 **C16**(76.8 mg, 0.287 mmol)의 0℃ 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 물(10 mL) 및 시트르산 수용액(1 M; 10 mL, 10 mmol)에 의해 처리한 후, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 순차적으로 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(15 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(15 mL)에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로

마토그래피에 의한 정제(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 **C65**를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 72 mg, 0.14 mmol, 67%. LCMS *m/z* 532.2 $[M+H]^+$.

[1022] 단계 8. *N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**80**)의 합성.

[1023] 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 96.9 mg, 0.407 mmol)을 다이클로로메탄(5 mL) 중 **C65**(72 mg, 0.14 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(15 mL)에 의해 희석한 후, 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 15 mL)에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(2 x 20 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 *N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**80**)를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 30.9 mg, 60.2 μmol, 43%. LCMS *m/z* 536.1 $[M+Na^+]$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 9.89(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 4.96(ddd, *J* = 10.6, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 4.38(dd, *J* = 7.9, 6.3 Hz, 1H), 4.28(dd, *J* = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.94(m, 2H), 3.20 - 3.00(m, 2H), 2.5 - 2.41(m, 1H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.38 - 2.28(m, 1H), 2.19 - 2.02(m, 4H), 1.78 - 1.61(m, 2H), 0.92(d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.90(d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1024] 실시예 81 내지 84



[1025]

[1026] 실시예 81: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*R*)-5-하이드록시-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드

[1027] 실시예 82: (1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6-(하이드록시메틸)-6-메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드

[1028] 실시예 83: (1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6-(하이드록시메틸)-6-메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드

[1029] 실시예 84: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-(하이드록시메틸)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드

[1030] 실시예 81 내지 84의 화합물을 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(실시예 13의 화합물)로부터 시험관내 및 생체내 둘다에서의 생체내 변화 경로에 의해 수득하였는데, 이는 하기와 같다. 생체내 연구에서, (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드를 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 원숭이 또는 인간의 간 마이크로솜(하기 표 M1 참고) 또는 래트, 원숭이 또는 인간의 간세포(하기 표 M2 참고)에 의해 인큐베이션하였다. 다르게는, 생체내 연구에서, (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드를 래트 및 원숭이에게 투여하였다. 래트의 혈장, 소변 및 담즙, 및 원숭이의 혈장의 샘플을 얻었다.

이어서, 생성된 대사물질을 HPLC/MS를 사용하여 분석하고, 생성된 실시예 81 내지 84의 산화성 대사물질 화합물을 검출하고 수득하였다. 실시예 81 내지 84의 화합물 이외에도, 추가 대사물질, (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(가수분해적 절단으로부터 생성된 것)을 상기 생체내 연구에서 관찰하였다.

[1031] [표 M1]

[1032] 간 마이크로솜으로부터 수득된 화합물

[1033]

실시예	마우스	래트	햄스터	토끼	원숭이	인간
81	+++	+++	+++	+++	+++	+++
82	+	+	+	++	t	+
83	+	+	+	+	t	+
84	+	t	-	t	t	+

[1034] [표 M2]

[1035] 간세포로부터 수득된 실시예 81 내지 84의 화합물

[1036]

실시예	마우스	래트	햄스터
81	+++	+++	+++
82	+	t	t
83	t	t	t
84	+	t	-

[1037] [표 M3]

[1038] 래트 또는 원숭이의 생체내에서 수득된 실시예 81 내지 84의 화합물

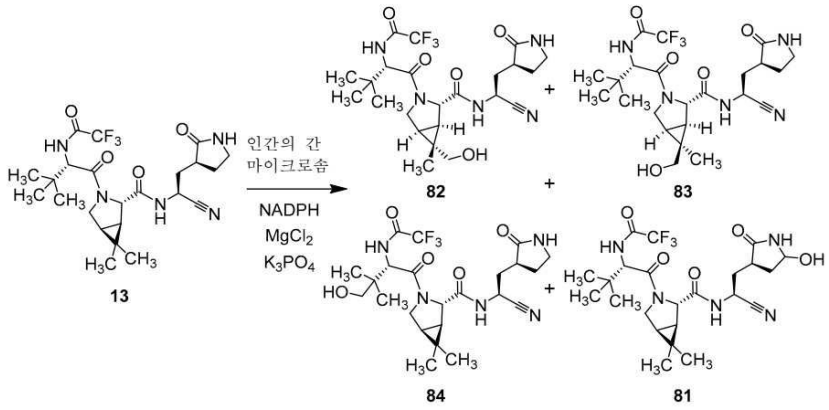
[1039]

실시예	래트의 혈장	래트의 소변	래트의 담즙	원숭이의 혈장
81	+	t	t	++
82	t	t	t	t
83	t	-	-	t
84	+	-	-	+

[1040] 상기 표 M1, M2 및 M3에서, 하기 약어가 사용된다: - = 미검출; + = 질량 스펙트럼 분석 및 미량 UV 피크에 의해 검출; ++ = 질량 스펙트럼 분석 및 중간량 UV 피크에 의해 검출; +++ = 질량 스펙트럼 분석 및 다량 UV 피크에 의해 검출; t = 극미량, 질량 스펙트럼에 의해서만 검출.

[1041] 실시예 82, 83, 84 및 81

[1042] (1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6-(하이드록시메틸)-6-메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**82**), (1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6-(하이드록시메틸)-6-메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**83**), (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-(하이드록시메틸)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**84**), 및 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*R*)-5-하이드록시-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**81**)



[1043]

[1044] 실시예 13(25 μM)을 마그네슘 클로라이드(3.3 mM) 및 NADPH(1.3 mM)를 함유하는 칼륨 포스페이트 완충액(100 mM, pH 7.4; 40 mL) 중 인간 간 마이크로솜(2 mg/mL)과 합쳤다. 인큐베이션을 37℃에서 유지되는 진탕 수 욕에서 55분 동안 수행하였다. 반응을 동일 부피의 아세토니트릴 첨가에 의해 종결한 후, 혼합물을 1800 x g로 5분 동안 원심분리에서 회전시키고, 상청액을 대략 1.5시간 동안 진공 원심분리하였다. 잔류물에 포름산(0.5 mL), 아세토니트릴(0.5 mL) 및 물을 첨가하여 50 mL의 최종 부피가 되었고, 생성된 혼합물을 40000 x g로 30분 동안 원심분리에서 회전시켰다. 상청액을 HPLC 컬럼(폴라리스 C18, 4.6 x 250 mm; 5 μm)에 자스코(Jasco) HPLC 펌프를 사용하여 1 mL/분으로 적용하였다. 적용 후, 컬럼을 써모(Thermo) LTQ 질량 스펙트럼계와 CTC 어널리틱스(Analytics) 분획 채집기와 결합된 워터스 애퀴티(Waters Acquity) HPLC-UV 시스템에 옮기고 역상 HPLC 분리(이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물(v/v); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 2% 5분 동안, 이어서 15% B로 증가시키고, 이어서 15% 내지 60% B로 80분 동안, 이어서 60% 내지 95% B로 5분 동안; 유속: 0.8 mL/분)에 의해 정제하였다. 분획을 20초마다 채집하여 (1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6-(하이드록시메틸)-6-메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**82**), (1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6-(하이드록시메틸)-6-메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**83**), (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-(하이드록시메틸)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**84**), 및 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*R*)-5-하이드록시-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**81**)를 수득하였다.

실시예 번호	체류 시간, HPLC 정제(분)
82	37.2
83	39.3
84	46.6
81	50.5

[1045]

[1046] **82** - 수율: 60 μg, 0.12 μmol, 12%. 고해상력 MS *m/z* 516.2424 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$에 대해 계산됨, 516.2434. ^1H NMR(600 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 9.42(br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 9.03(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 5.01 - 4.93(m, 1H), 4.69 - 4.63(m, 1H), 4.43(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.15(s, 1H), 3.94(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.68(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.17(m, 2H), 3.17 - 3.11(m, 1H), 3.07 - 3.00(m, 1H), 1.69 - 1.65(m, 1H), 1.44(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 0.98(s, 9H), 0.84(s, 3H).

[1047] **83** - 수율: 30 μg, 0.058 μmol, 6%. 고해상력 MS *m/z* 516.2425 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$에 대해 계산됨, 516.2434. ^1H NMR(600 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 9.37(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.04(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 5.00 - 4.94(m, 1H), 4.54 - 4.49(m, 1H), 4.40(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.28(s, 1H), 3.93(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.74(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.3 - 3.20(m, 1H, 추정됨; 물 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 3.17 - 3.11(m, 1H), 3.07 - 3.00(m, 1H), 1.75 - 1.63(m, 2H), 1.38(d, AB

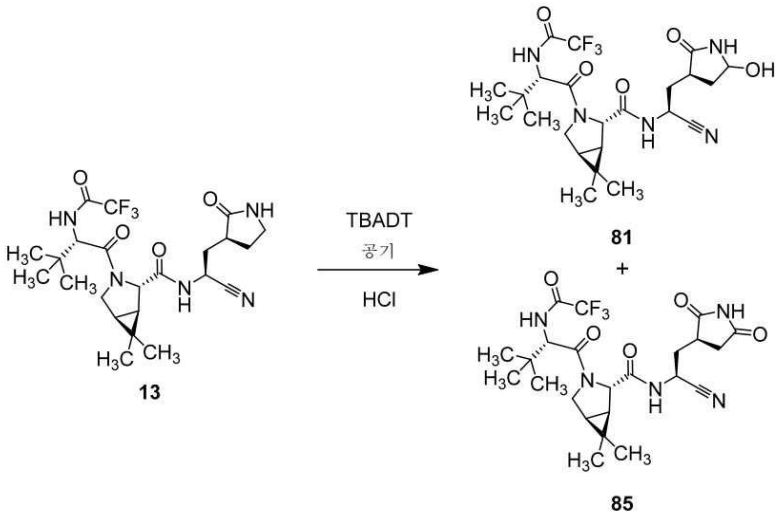
4중선의 절반, J = 7.3 Hz, 1H), 1.06(s, 3H), 0.98(s, 9H).

[1048] **84** - 수율: 40 μg, 0.078 μmol, 8%. 고해상력 MS *m/z* 516.2423 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$에 대해 계산됨, 516.2434. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 9.61 - 9.51(m, 1H), 9.00(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 5.02 - 4.92(m, 1H), 4.51 - 4.43(m, 1H), 4.16(s, 1H), 3.92(br dd, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.78(d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.51(d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.18 - 3.10(m, 1H), 3.10 - 3.03(m, 1H), 1.73 - 1.67(m, 2H), 1.60 - 1.54(m, 1H), 1.31(d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 1.01(s, 3H), 0.88(br s, 6H).

[1049] **81** - 수율: 130 μg, 0.252 μmol, 25%. 상기 물질은 피롤리돈의 카비놀아민 잔기 주변에서 입체 이성질체의 상호전환 혼합물로서 존재하는 것으로 측정되었다(실시예 81 및 82 참고). 고해상력 MS *m/z* 516.2428 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$에 대해 계산됨, 516.2434. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d [9.40(d, J = 8.4 Hz) 및 9.38(d, J = 8.2 Hz), 전체 1H], [8.99(d, J = 8.5 Hz) 및 8.92(d, J = 7.6 Hz), 전체 1H], [8.37(s) 및 8.25(s), 전체 1H], [5.83(br s) 및 5.70(br s), 전체 1H], 5.04 - 4.92(m, 2H), 4.44 - 4.38(m, 1H), [4.19(s) 및 4.15(s), 전체 1H], 3.91(dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), [3.69(d, J = 10 Hz) 및 3.68(d, J = 10.2 Hz), 전체 1H], [2.65 - 2.57(m), 2.43 - 2.30(m), 및 2.21 - 2.13(m), 전체 2H], [2.08(ddd, J = 13.7, 8.4, 6.2 Hz), 2.00 - 1.90(m), 및 1.87 - 1.79(m), 전체 2H], [1.78 - 1.70(m) 및 1.51 - 1.44(m), 전체 1H], 1.60 - 1.53(m, 1H), [1.32(d, J = 7.6 Hz) 및 1.29(d, J = 7.6 Hz), 전체 1H], 1.03(s, 3H), [0.99(s) 및 0.98(s), 전체 9H], [0.85(s) 및 0.84(s), 전체 3H].

[1050] 실시예 81 및 85

[1051] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*R*)-5-하이드록시-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**81**) 및 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*R*)-2,5-다이옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**85**)



[1052]

[1053] 실시예 13(1.0 mg, 2.0 μmol)과 테트라-*n*-부틸암모늄 데카텅스테이트(TBADT; 0.33 mg, 0.10 μmol)의 혼합물을 아세토니트릴(0.15 mL) 및 염산(1.0 M; 0.05 mL, 50 μmol)에 의해 처리하였다. 주사 바늘(18 게이지)을 바이알의 테플론 마개를 통해 삽입하고, 공기-접근가능한 반응 혼합물을 팬이 장착된 에볼루켐™ 포토레독스 박스에 넣고 흑색 광(PAR20-18W LG 365 nm, 100-240 VAC)에 의해 25℃에서 16시간 동안 조사하였다. 반응 칼륨 포스페이트 수용액(1 M, pH 7.5; 0.5 mL)에 이어서 물을 첨가하고(대략 6 mL의 부피가 됨), 이어서 수성 포름산(1%, 2 mL) 및 충분한 아세토니트릴을 첨가하여 용액을 유지하였다. 생성된 용액을 절반으로 나누고 2개의 5 g 바이오테이지 이소루트 C18 고상 추출 카트리지에 적용하였다. 카트리지를 암모늄 아세테이트 수용액(10 mM; 3 mL) 및 10 mM 암모늄 아세테이트 수용액(3 mL) 중 20% 아세토니트릴에 의해 세척한 후, 아세토니트릴(3 mL)에 의해 용리시켰다. 용매를 진박 증발기를 사용하여 제거하고, 2개의 잔류물을 아세토니트릴과 1% 수성 포름산의 혼합물에서 재구성하고 합쳐 총 2 mL의 용액이 되었다. 상기 물질을 역상 HPLC(컬럼: 페노메넥스 루나 C18,10 x

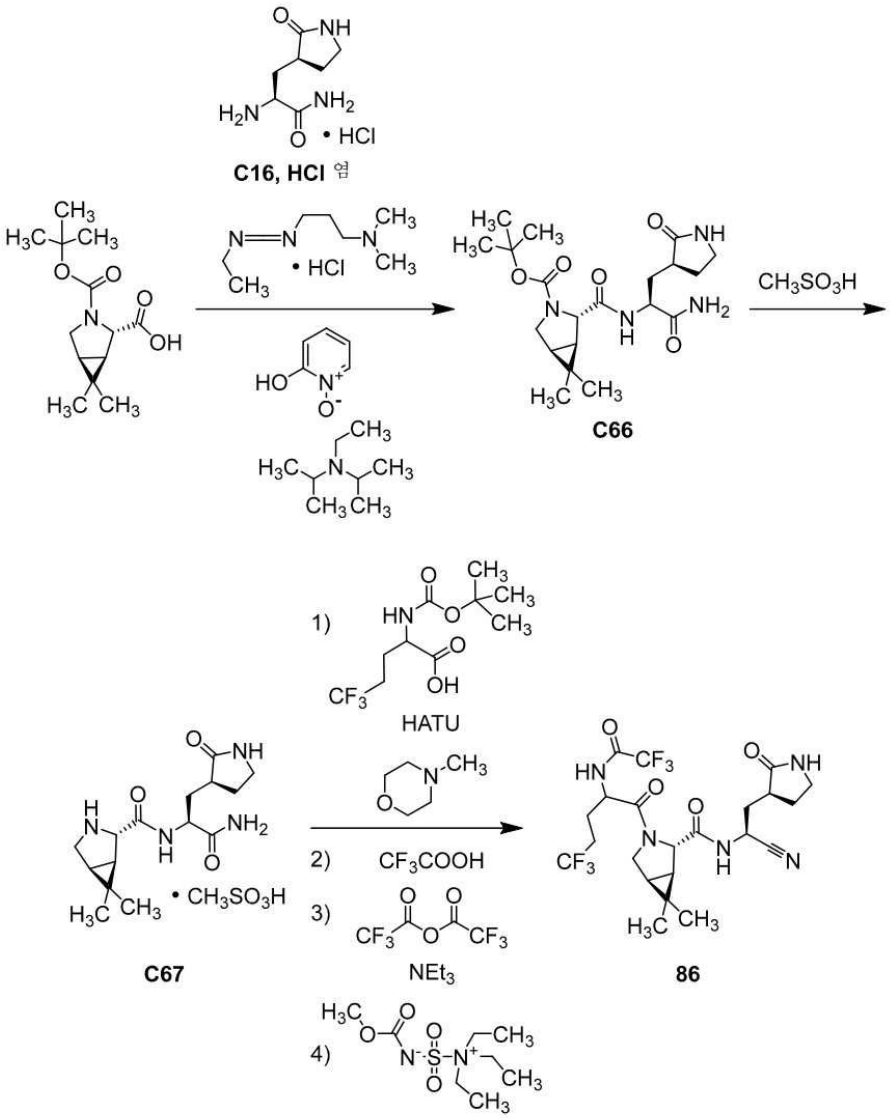
250 mm, 10 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물(v/v); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 2% 내지 15% B로 5분 동안, 이어서 15% 내지 60% B로 80분 동안, 이어서 60% 내지 95% B로 5분 동안; 유속: 2 mL/분)에 의해 정제하였다. 분획을 20초마다 채집; 제1 용리 화합물은 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*R*)-5-하이드록시-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**81**)였고, 제2 용리 화합물은 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*R*)-2,5-다이옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**85**)였다.

[1054] **81**의 수율: 0.122 mg, 0.237 μmol, 12%. 상기 물질은 피롤리돈의 카비놀아민 잔기 주변에서 입체 이성질체의 상호전환 혼합물로서 존재하는 것으로 측정되었고, HPLC에서 이중 피크로서 용리되었다. 고해상력 MS *m/z* 516.2413 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$에 대해 계산됨, 516.2434. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 9.44 - 9.34(m, 1H), [8.99(d, *J* = 8.5 Hz) 및 8.92(d, *J* = 7.6 Hz), 전체 1H], [8.37(s) 및 8.25(s), 전체 1H], [5.83(br s) 및 5.70(br s), 전체 1H], 5.05 - 4.91(m, 2H), 4.44 - 4.37(m, 1H), [4.19(s) 및 4.15(s), 전체 1H], 3.91(dd, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1H), [3.69(d, *J* = 10.1 Hz) 및 3.68(d, *J* = 10.3 Hz), 전체 1H], [2.65 - 2.57(m), 2.43 - 2.30(m), 및 2.17(ddd, *J* = 14.9, 10.7, 4.7 Hz), 전체 2H], [2.08(ddd, *J* = 14.1, 8.5, 6.2 Hz), 2.01 - 1.90(m), 및 1.83(ddd, *J* = 13.7, 10.1, 5.7 Hz), 전체 2H], [1.78 - 1.70(m) 및 1.51 - 1.44(m), 전체 1H], 1.60 - 1.53(m, 1H), [1.32(d, *J* = 7.6 Hz) 및 1.29(d, *J* = 7.6 Hz), 전체 1H], 1.03(s, 3H), [0.99(s) 및 0.98(s), 전체 9H], [0.85(s) 및 0.84(s), 전체 3H]. 체류 시간: 7.7분(분석 조건. 컬럼: 페노메넥스 키네텍스 XB-C18, 2.1 x 100 mm, 2.6 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 함유하는 물(v/v); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 5% B로 0.5분 동안, 이어서 5% 내지 70% B로 10.5분 동안, 이어서 70% 내지 95% B로 2분 동안; 유속: 0.4 mL/분).

[1055] **85**의 수율: 0.104 mg, 0.203 μmol, 10%. 고해상력 MS *m/z* 514.2259 $[M+H]^+$; $C_{23}H_{31}F_3N_5O_5$에 대해 계산됨, 514.2277. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 11.17(br s, 1H), 9.40(br s, 1H), 9.08(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.06 - 4.98(m, 1H), 4.42 - 4.36(m, 1H), 4.13(s, 1H), 3.91(dd, *J* = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.70(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.93(m, 1H), 2.60(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 18.0, 5.9 Hz, 1H), 2.46(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 18.1, 9.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.18(m, 1H), 2.04 - 1.97(m, 1H), 1.60 - 1.55(m, 1H), 1.35(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.95(s, 9H), 0.86(s, 3H). 체류 시간: 8.3분(**81**에 사용된 것과 동일한 분석 조건).

[1056] 실시예 86

[1057] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[5,5,5-트라이플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**86**)



[1058]

[1059] 단계 1. *tert*-부틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(**C66**)의 합성.

[1060] 부탄-2-온(108 mL) 중 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(5.25 g, 20.6 mmol), **C16, HCl 염**(4.70 g, 22.6 mmol) 및 2-하이드록시피리딘 1-옥사이드(571 mg, 5.14 mmol)의 0℃ 슬러리에 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(7.97 g, 61.7 mmol)에 이어서 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(4.73 g, 24.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 이를 실온으로 점진적으로 가온한 후, 실온에서 밤새 교반한 후, LCMS 분석은 **C66**의 존재를 나타냈다: LCMS *m/z* 407.1 $[M-H]^-$. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 의해 희석하고, 순차적으로 하기에 의해 세척하였다: 물(50 mL)과 나트륨 클로라이드 포화 수용액(20 mL)의 혼합물, 나트륨 클로라이드 포화 수용액(70 mL), 염산(1 M; 50 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(20 mL)의 혼합물(2회), 및 최종적으로 나트륨 클로라이드 포화 수용액(70 mL). 각각의 수성 층을 에틸 아세테이트(100 mL)에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하였다. 채집된 나트륨 설페이트를 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)에 의해 세척하고, 합친 여과물을 진공에서 농축하고 헵탄(50 mL)에 의해 희석하고 감압하에 농축하여 **C66**을 무색 유리(6.69 g)로서 수득하였다. ^{1}H NMR 분석에 의하면, 일부 용매가 존재하고; 순도는 대략 85 중량%인 것으로 추정되었다. 또한, ^{1}H NMR 분석은 상기 물질이 회전 이성질체의 혼합물로서 존재함을 나타냈다. 용매의 존재에 대해 조정된 수율: 5.7 g, 14 mmol, 68%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 8.23 - 8.13(m, 1H), [7.63(br s) 및 7.59(br s), 전체 1H], [7.36(br s) 및 7.23(br s), 전체 1H], 7.08 - 7.00(m, 1H), 4.31 - 4.19(m,

1H), [4.03(s) 및 3.99(s), 전체 1H], [3.58(dd, *J* = 10.8, 4.6 Hz) 및 3.49(dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz), 전체 1H], [3.27(d, *J* = 10.9 Hz) 및 3.26(d, *J* = 10.7 Hz), 전체 1H], 3.22 - 3.00(m, 2H), 2.38 - 2.09(m, 2H), 1.79 - 1.43(m, 2H), [1.36(s) 및 1.29(s), 전체 9H], 1.00(s, 3H), 0.89(s, 3H).

[1061] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 메탄설포네이트 염(**C67**)의 합성.

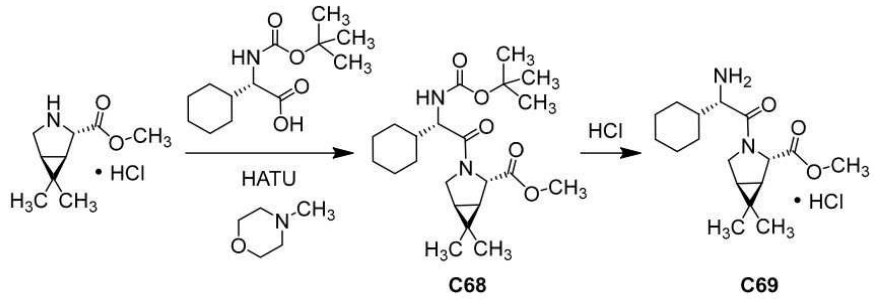
[1062] 메탄설폰산(0.920 mL, 14.2 mmol)을 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올(30 mL) 중 **C66**(대략 85 중량%, 선행 단계로부터의 것; 6.68 g, 14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하였다. 이어서, 잔류물을 아세토니트릴/에틸 아세테이트(1:1, 2 x 10 mL)와 에틸 아세테이트/헵탄(1:1, 2 x 10 mL) 용매계에 용해시키고 재농축하여 **C67**을 유리(7.18 g)로서 수득하였다. 상기 물질의 분할을 하기 단계에 사용하였다. LCMS *m/z* 309.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4) d 4.51(dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.21(br s, 1H), 3.73(dd, *J* = 12.4, 6.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.22(m, 3H), 2.70(s, 3H), 2.58 - 2.47(m, 1H), 2.42 - 2.32(m, 1H), 2.16(ddd, *J* = 14.0, 10.8, 4.8 Hz, 1H), 1.97(br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.95 - 1.84(m, 1H), 1.84 - 1.75(m, 2H), 1.15(s, 6H).

[1063] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[5,5,5-트라이플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**86**)의 합성.

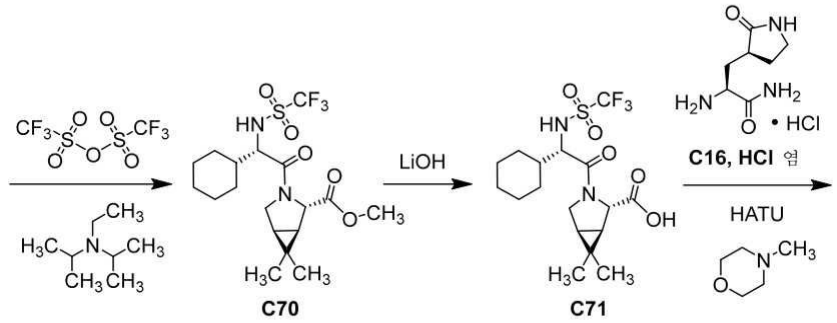
[1064] 아세토니트릴(0.60 mL)과 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(0.40 mL)의 혼합물 중 2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-5,5,5-트라이플루오로펜탄산(59.0 mg, 0.218 mmol)의 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 82.7 mg, 0.218 mmol)에 이어서 4-메틸모르폴린(54.4 μL, 0.495 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 후, **C67**(선행 단계로부터의 것; 100 mg, ≤0.19 mmol)을 고체로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반한 후, 이를 에틸 아세테이트와 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액 간에 구획화하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 질소의 스트림을 사용하여 농축하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(0.70 mL) 중에 용해시키고 트라이플루오로아세트산(0.175 mL)에 의해 처리하고 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 트라이플루오로아세트산(0.10 mL)을 재차 첨가하고; 교반을 추가 3시간 동안 계속한 후, 반응 혼합물을 질소의 스트림에 이어서 진공하에 농축하였다. 상기 물질을 다이클로로메탄(0.75 mL) 중에 용해시키고 빙 욕에서 냉각하고 트라이에틸아민(54.8 μL, 0.393 mmol)에 의해 처리하고; 트라이플루오로아세트산 무수물(41.2 μL, 0.292 mmol)을 적가하고 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진박 증발기를 사용하여 제거하고 잔류물을 다이클로로메탄(0.90 mL) 중에 용해시키고 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 132 mg, 0.554 mmol)에 의해 처리하고 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 질소의 스트림하에 농축하고, 에틸 아세테이트에 의해 희석하고 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액에 의해 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 질소의 스트림하에 농축하였다. 역상 HPLC(컬럼: 워터스 선파이어 C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중 0.05% 트라이플루오로아세트산; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.05% 트라이플루오로아세트산; 구배: 5% 내지 95% B로 8.54분 동안, 이어서 95% B로 1.46분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[5,5,5-트라이플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**86**)를 수득하였다. 수율: 14 mg, 26 μmol, 14%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 540.6 $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.60분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5.0% 내지 95% B 선형으로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 2 mL/분).

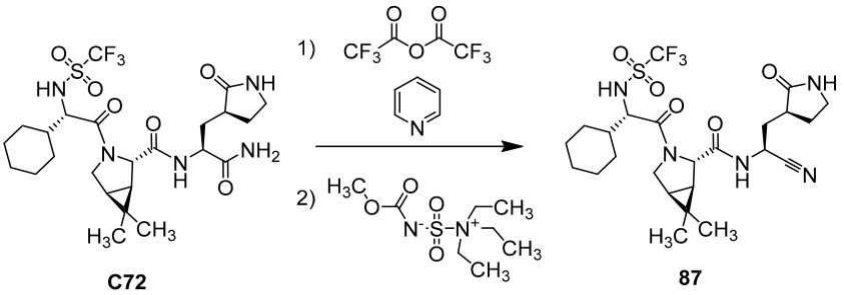
[1065] 실시예 87

[1066] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[(2*S*)-2-사이클로헥실-2-{[(트라이플루오로메틸)설폰일]아미노}아세틸]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**87**)



[1067]





[1068]

[1069] 단계 1. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-{(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-사이클로헥실아세틸}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(C68)의 합성.

[1070] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(5 mL) 중 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드 염(300 mg, 1.46 mmol) 및 (2*S*)-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노](사이클로헥실)아세트산(394 mg, 1.53 mmol)의 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 610 mg, 1.60 mmol)를 첨가한 후, 4-메틸모르폴린(443 mg, 4.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안, 이어서 실온(20℃)에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 얼음물(30 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 순차적으로 물(40 mL), 염산(1 M; 40 mL), 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(40 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척한 후, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 C68을 백색 폼으로서 수득하였다. 수율: 580 mg, 1.42 mmol, 97%. LCMS *m/z* 409.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 7.03(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.17(s, 1H), 4.00(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.88(dd, *J* = 9, 9 Hz, 1H), 3.75(dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 1.83 - 1.47(m, 8H), 1.46 - 1.28(m, 2H), 1.33(s, 9H), 1.18 - 1.06(m, 3H), 1.00(s, 3H), 0.86(s, 3H).

[1071] 단계 2. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-아미노-2-사이클로헥실아세틸]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드 염(C69)의 합성.

[1072] 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 15 mL)을 1,4-다이옥산(3 mL) 중 C68(580 mg, 1.42 mmol)의 5℃ 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온(20℃)에서 1.5시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하였다. 잔류물을 다이클로로메탄과 동반-증발시켜 C69를 연황색 폼(490 mg)으로서 수득하고, 이의 벌크를 하기 실험에 사용하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.22(br s, 3H), 4.26(s, 1H), 3.99 - 3.90(m, 1H), 3.76(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 3.71(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 1.83 - 1.60(m,

6H), 1.59(dd, *J* = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 1.49(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.27 - 1.02(m, 5H), 1.03(s, 3H), 0.94(s, 3H).

[1073] 단계 3. 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-사이클로헥실-2-{[(트라이플루오로메틸)설폰일]아미노}아세틸]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(**C70**)의 합성.

[1074] 다이클로로메탄(10 mL) 중 **C69**(선행 단계로부터의 것; 480 mg, ≤1.39 mmol)의 -10℃ 용액에 *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(630 mg, 4.87 mmol)에 이어서 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(0.328 mL, 1.95 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 1시간 동안, 이어서 실온(20℃)에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 나트륨 클로라이드 포화 수용액(50 mL)에 의해 희석하고 다이클로로메탄(3 x 30 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(용리액: 1:4 에틸 아세테이트/석유 에터)에 의해 정제하여 **C70**을 연황색 오일로서 수득하였다. 수율: 124 mg, 0.282 mmol, 20%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 441.1 $[M+H]^+$.

[1075] 단계 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-사이클로헥실-2-{[(트라이플루오로메틸)설폰일]아미노}아세틸]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C71**)의 합성.

[1076] 물(2 mL), 메탄올(2 mL)과 테트라하이드로퓨란(2 mL)의 혼합물 중 **C70**(120 mg, 0.272 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 1수화물(28.6 mg, 0.682 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온(20℃)에서 18시간 동안 교반한 후, LCMS는 반응이 완료됨을 나타냈다: LCMS *m/z* 427.2 $[M+H]^+$. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(5 mL)에 의해 희석한 후, 1 M 염산을 첨가하여 pH 2 내지 3으로 산성화시키고; 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C71**을 연황색 고체로서 수득하였다. 수율: 92.0 mg, 0.216 mmol, 79%.

[1077] 단계 5. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-3-[(2*S*)-2-사이클로헥실-2-{[(트라이플루오로메틸)설폰일]아미노}아세틸]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**C72**)의 합성.

[1078] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 **C71**(92.0 mg, 0.216 mmol) 및 **C16, HCl 염**(72%, 68.8 mg, 0.238 mmol)의 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 98.4 mg, 0.259 mmol)에 이어서 4-메틸모르폴린(76.4 mg, 0.755 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 얼음물(10 mL)에 붓고 클로로포름과 2-프로판올의 혼합물(4:1, 4 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 **C72**를 무색 유리로서 수득하였다. 수율: 100 mg, 0.173 mmol, 80%. LCMS *m/z* 580.2 $[M+H]^+$.

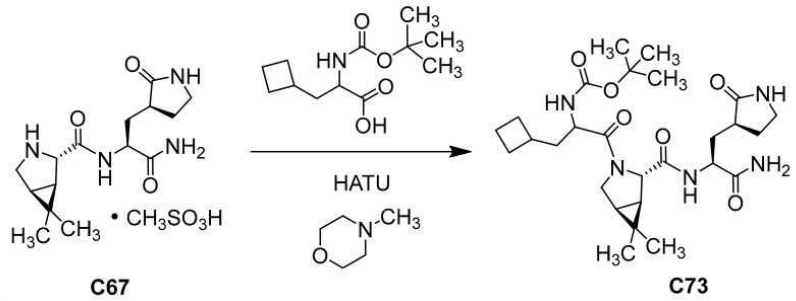
[1079] 단계 6. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[(2*S*)-2-사이클로헥실-2-{[(트라이플루오로메틸)설폰일]아미노}아세틸]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**87**)의 합성.

[1080] 다이클로로메탄(1 mL) 중 트라이플루오로아세트산 무수물(47.1 mg, 0.224 mmol)의 용액을 적가하고 다이클로로메탄(3 mL) 중 **C72**(100 mg, 0.173 mmol)와 피리딘(41.7 μL, 0.516 mmol)의 0℃ 용액에 첨가하였다. 혼합물을 20시간 동안 실온(10℃ 내지 20℃)에서 교반한 후, 이를 진공에서 농축하고 다이클로로메탄(3 mL)에 재용해시켰다. 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 103 mg, 0.432 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온(20℃)에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 나트륨 클로라이드 포화 수용액(10 mL)에 의해 희석하고 다이클로로메탄(3 x 20 mL)에 의해 추출하고; 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 초임계 유체 크로마토그래피[컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄 셀 OD, 30 x 250 mm, 10 μm; 이동상: 4:1 탄소 다이옥사이드/(0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 에탄올); 유속: 60 mL/분]에 의해 정제하였다. **87**을 함유하는 분획을 진공에서 40℃ 미만에서 농축하여 알코올 공용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 다이클로로메탄(5 mL)에 의해 희석하고 순차적으로 염산(1 M; 20 mL), 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(20 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하였다. 생성된 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축한 후, 물(20 mL) 및 아세토니트릴(5 mL)과 혼합하고; 상기 혼합물을 동결건조시켜 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[(2*S*)-2-사이클로헥실-2-{[(트라이플루오로메틸)설폰일]아미노}아세틸]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.

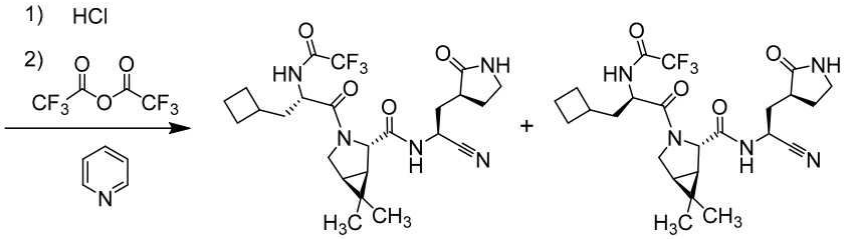
0]헥산-2-카복스아미드(87)를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 27.6 mg, 49.1 μmol, 28%. LCMS *m/z* 562.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 9.93(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.10(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 5.03 - 4.94(m, 1H), 4.15(s, 1H), 3.88 - 3.78(m, 2H), 3.55(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.20 - 3.11(m, 1H), 3.10 - 3.00(m, 1H), 2.19 - 2.08(m, 1H), 2.06 - 1.95(m, 1H), 1.85 - 1.53(m, 9H), 1.33(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.89(s, 3H).

[1081] 실시예 88 및 89

[1082] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 및 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-D-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(88 및 89)



[1083]



88 (DIAST-1) 및 89 (DIAST-2)

[1084]

[1085] 단계 1. *tert*-부틸 {1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3-사이클로부틸-1-옥소프로판-2-일}카바메이트(C73)의 합성.

[1086] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 C67(150 mg, 0.371 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-사이클로부틸아닐린(99.2 mg, 0.408 mmol)의 0℃ 용액을 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 169 mg, 0.444 mmol)에 의해 처리하였다. 4-메틸모르폴린(131 mg, 1.30 mmol)을 이어서 적가한 후, 반응 혼합물을 25℃로 가온하고 밤새 교반하였다. 얼음물(10 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 클로로포름과 2-프로판올의 혼합물(4:1, 4 x 20 mL)에 의해 추출하고; 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)를 2회 수행하여 C73을 백색 고체로서 수득하였고, 이는 2개의 부분입체 이성질체의 혼합물을 포함하였다. 수율: 106 mg, 0.199 mmol, 54%. LCMS *m/z* 534.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d [8.59(d, *J* = 5.5 Hz) 및 7.85(d, *J* = 7.7 Hz), 전체 1H], 7.20 - 7.06(m, 1H), [5.78(br s) 및 5.67(br s), 전체 1H], [5.51(br s) 및 5.40 br(s), 전체 1H], 5.22 - 5.12(m, 1H), [4.49 - 4.39(m) 및 4.38 - 4.23(m), 전체 3H], 4.17 - 4.06(m, 1H), [3.83(d, *J* = 10.4 Hz) 및 3.50(d, *J* = 10.5 Hz), 전체 1H], 3.42 - 3.28(m, 2H), 2.50 - 2.30(m, 3H), 2.23 - 2.00(m, 4H), 2.00 - 1.77(m, 4H), 1.73 - 1.44(m, 5H), [1.40(s) 및 1.39(s), 전체 9H], [1.07(s) 및 1.03(s), 전체 3H], [0.98(s) 및 0.92(s), 전체 3H].

[1087] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 및 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-D-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드[88(DIAST-1) 및 89(DIAST-2)]의 합성.

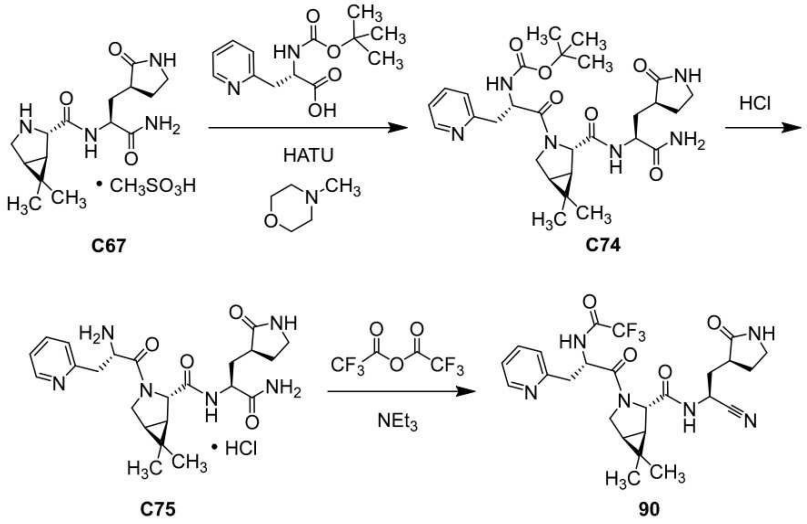
[1088] 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 5 mL, 20 mmol)을 다이클로로메탄(5 mL) 중 **C73**(106 mg, 0.199 mmol)의 0℃ 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안, 이어서 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하여 탈보호된 물질을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS *m/z* 434.2 $[M+H]^+$. 이를 다이클로로메탄(3 mL) 중에 용해시키고 빙 욕에서 냉각하고 피리딘(79.9 mg, 1.01 mmol) 및 다이클로로메탄(1.5 mL) 중 트라이플루오로아세트산 무수물(170 mg, 0.809 mmol)의 용액에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반하고; 피리딘(40.0 mg, 0.506 mmol)을 이어서 첨가하고, 교반을 추가 12시간 동안 25℃에서 계속하였다. 다이클로로메탄(15 mL)에 의해 희석한 후, 반응 혼합물을 순차적으로 염산(1 M; 10 mL), 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(3 x 10 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(10 mL)에 의해 세척하고 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 20% 메탄올)에 이어서 초임계 유체 크로마토그래피[컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄팩 IC, 30 x 250 mm, 10 μm; 이동상: 3:1 탄소 다이옥사이드/(0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 메탄올); 유속: 70 mL/분]에 의해 정제하여 부분입체 이성질체 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 및 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-D-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드를 수득하였다. 어떤 물질이 D-알라닐 배열을 함유하는지 여부 및 어떤 물질이 L-알라닐 배열을 함유하는지 여부는 측정되지 않았고; 제1 용리 부분입체 이성질체를 **88**로서 표기하고, 제2 용리 부분입체 이성질체를 **89**로서 표기하였다. 둘다 백색 고체로서 수득하였다.

[1089] **88** - 수율: 9.3 mg, 18.2 μmol, 9%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 512.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.75(br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.96(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 5.00 - 4.90(m, 1H), 4.32 - 4.23(m, 1H), 4.13(s, 1H), 3.82(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.69(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.20 - 3.02(m, 2H), 2.44 - 2.28(m, 2H), 2.16 - 2.04(m, 2H), 2.04 - 1.91(m, 2H), 1.87 - 1.54(m, 9H), 1.32(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.88(s, 3H). 체류 시간: 2.78분(분석 조건. 컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄팩 IC-3, 4.6 x 150 mm, 3 μm; 이동상 A: 탄소 다이옥사이드; 이동상 B: 0.05%(v/v) 다이에틸아민을 함유하는 메탄올; 구배: 5% 내지 40% B로 5분 동안, 이어서 40% B로 2.5분; 배압: 1500 psi; 유속: 2.5 mL/분).

[1090] **89** - 수율: 23 mg, 45.0 mmol, 23%(2개 단계 동안). ^{1}H NMR 분석은 상기 물질이 회전 이성질체의 혼합물로서 존재함을 나타냈다. LCMS *m/z* 512.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d [9.92 br(s) 및 9.65(br s), 전체 1H], [9.22(d, *J* = 7.7 Hz) 및 8.85(d, *J* = 8.4 Hz), 전체 1H], [7.76(s) 및 7.67(s), 전체 1H], [5.11 - 5.00(m) 및 4.98 - 4.87(m), 전체 1H], [4.51(s) 및 4.07(s), 전체 1H], [4.47 - 4.36(m) 및 4.09 - 4.00(m), 전체 1H], [3.90(dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz) 및 3.60 - 3.45(m), 전체 2H], 3.21 - 3.00(m, 2H), 2.44 - 2.33(m, 1H), 2.28 - 1.98(m, 3H), 1.98 - 1.52(m, 10H), [1.49 - 1.38(m) 및 1.32(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz), 전체 2H], [1.04(s) 및 1.02(s), 전체 3H], [0.93(s) 및 0.82(s), 전체 3H]. 체류 시간: 4.14분(**88**에 사용된 것과 동일한 분석 조건).

[1091] 실시예 90

[1092] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-(피리딘-2-일)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**90**)



[1093]

[1094] 단계 1. *tert*-부틸 [(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-1-옥소-3-(피리딘-2-일)프로판-2-일]카바메이트(**C74**)의 합성.

[1095] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(2 mL) 중 **C67**(250 mg, 0.618 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-피리딘-2-일-L-아닐린(198 mg, 0.744 mmol)의 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 282 mg, 0.742 mmol)를 첨가한 후, *N*,*N*-다이메틸포름아미드(1 mL) 중 4-메틸모르폴린(188 mg, 1.86 mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃로 가온하고 2시간 동안 교반한 후, 이를 물(10 mL)에 의해 희석하고 에틸 아세테이트(10 mL)에 의해 추출하였다. 포화될 때까지 고체 나트륨 설페이트를 수성 층에 첨가한 후, 수성 층을 다이클로로메탄과 메탄올의 혼합물(10:1, 3 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 **C74**를 황색 검으로서 수득하였다. 수율: 250 mg, 0.449 mmol, 73%. LCMS *m/z* 557.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올-d_4), 특징적 피크: d 8.49(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.71(m, 1H), 7.35(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25(m, 1H), 4.73(dd, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 4.40(dd, *J* = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 4.30(s, 1H), 4.01 - 3.90(m, 1H), 3.26(dd, *J* = 14.2, 5.6 Hz, 1H), 2.94(dd, *J* = 14.1, 8.9 Hz, 1H), 2.65 - 2.53(m, 1H), 2.37 - 2.25(m, 1H), 2.14 - 2.04(m, 1H), 1.91 - 1.78(m, 2H), 1.61 - 1.55(m, 1H), 1.53(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.34(s, 9H), 1.08(s, 3H), 1.00(s, 3H).

[1096] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-[3-(피리딘-2-일)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 하이드로클로라이드 염(**C75**)의 합성.

[1097] 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 6 mL)을 다이클로로메탄(2 mL) 중 **C74**(250 mg, 0.449 mmol)의 0℃ 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 20℃에서 교반하였다. LCMS 분석은 **C75**로의 전환을 나타냈다: LCMS *m/z* 457.1 $[M+H]^+$. 용매를 진공에서 제거하여 **C75**를 황색 고체(250 mg)로서 수득하고; 상기 물질의 분할을 후속 단계에 바로 사용하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 8.81(br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.43(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.39 - 8.31(m, 1H), 7.90(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.81(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.43(br s, 1H), 7.06(br s, 1H), 4.77 - 4.67(m, 1H), 4.35(s, 1H), 4.32 - 4.23(m, 1H), 3.94 - 3.86(m, 1H), 3.80(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.36 - 3.25(m, 1H), 3.20 - 3.08(m, 2H), 2.35 - 2.23(m, 1H), 2.17 - 2.06(m, 1H), 2.01 - 1.90(m, 1H), 1.55 - 1.48(m, 1H), 1.43(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.04(s, 3H), 0.96(s, 3H).

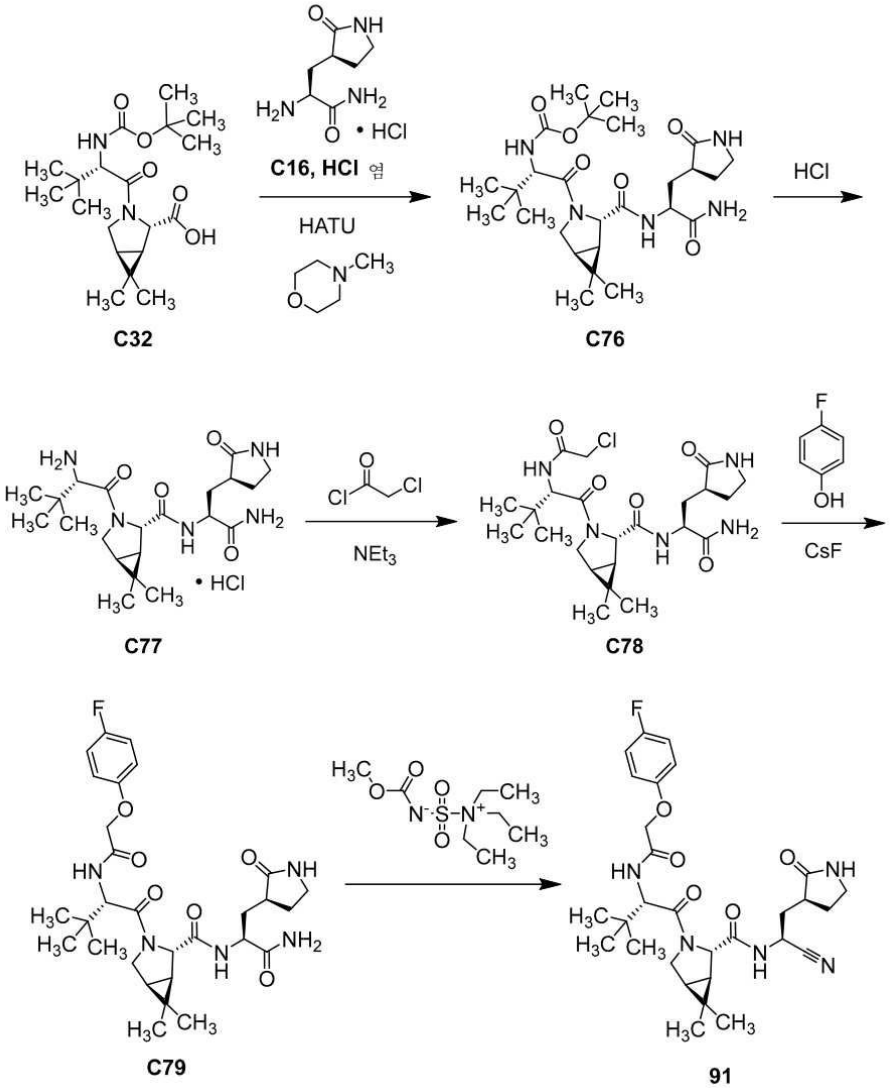
[1098] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-(피리딘-2-일)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**90**)의 합성.

[1099] 다이클로로메탄(6 mL) 중 **C75**(선행 단계로부터의 것; 175 mg, ≤0.314 mmol)의 0℃ 용액에 피리딘(197 mg, 2.49 mmol)에 이어서 다이클로로메탄(2 mL) 중 트라이플루오로아세트산 무수물(186 mg, 0.886 mmol)의 용액을

첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 물에 의해 희석하고 다이클로로메탄과 메탄올(10:1, 3 x 15 mL)의 혼합물에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 이어서 초임계 유체 크로마토그래피[컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄팩 AS, 30 x 250 mm, 10 μm; 이동상: 3:1 탄소 다이옥사이드/(0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 에탄올); 유속: 70 mL/분]에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-(피리딘-2-일)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**90**)를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 25 mg, 46.8 μmol, 15%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 535.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.92(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51(br d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.75 - 7.68(m, 2H), 7.28(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25(dd, *J* = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.88(m, 2H), 4.15(s, 1H), 3.86(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.70(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.21 - 3.04(m, 4H), 2.42 - 2.31(m, 1H), 2.18 - 2.04(m, 2H), 1.76(ddd, *J* = 13.5, 9.6, 6.6 Hz, 1H), 1.74 - 1.62(m, 1H), 1.62 - 1.53(m, 1H), 1.33(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.89(s, 3H).

[1100] 실시예 91

[1101] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-{*N*-[(4-플루오로페녹시)아세틸]-3-메틸-L-발일}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**91**)



[1102]

[1103] 단계 1. *tert*-부틸 {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트(**C7**

6)의 합성.

[1104] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(380 mL) 중 **C32**(15.4 g, 41.8 mmol) 및 C16, HCl 염(75%, 11.6 g, 41.9 mmol)의 용액을 -5℃ 내지 0℃로 냉각하였다. 여기에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 18.3 g, 48.1 mmol) 및 4-메틸모르폴린(12.7 g, 126 mmol)을 -5℃ 내지 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 이를 얼음물(400 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)에 의해 추출하였다. 이어서, 합친 유기 층을 시트르산 수용액(1 M; 120 mL), 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(120 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(3 x 60 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 **C32**(1.08 g, 2.93 mmol)를 사용하여 수행된 유사 반응으로부터의 것으로부터의 미정제 생성물과 합쳤다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 **C76**을 백색 고체(9.80 g)로서 수득하였다. 합친 수성 층을 클로로포름과 2-프로판올의 혼합물(4:1, 3 x 100 mL)에 의해 추출하고; 상기 합친 추출물을 농축한 후, 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 추가 **C76**을 백색 고체(2.3 g)로서 수득하였다. 합친 수율: 12.1 gm, 23.2 mmol, 52%. LCMS *m/z* 522.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 8.28(br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20(br s, 1H), 5.71(br s, 1H), 5.38(br s, 1H), 5.10(br d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.38(m, 1H), 4.28 - 4.20(m, 2H), 4.12(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.99(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.33(m, 2H), 2.53 - 2.35(m, 2H), 2.17 - 2.07(m, 1H), 2.00 - 1.81(m, 2H), 1.52 - 1.4(m, 2H, 추정됨; 물 피크 및 *tert*-부틸 신호에 의해 크게 불명확해짐), 1.39(s, 9H), 1.02(s, 3H), 1.01(s, 9H), 0.88(s, 3H).

[1105] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-(3-메틸-L-발일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 하이드로클로라이드 염(**C77**)의 합성.

[1106] 다이클로로메탄(50 mL) 중 **C76**(12.1 g, 23.2 mmol)의 0℃ 용액에 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 250 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 여과하였다. 여과 케이크를 메틸 *tert*-부틸 에터(250 mL)와 함께 18시간 동안 교반하고; 여과하여 **C77**을 연황색/백색 고체(10.89 g)로서 수득하였다. LCMS *m/z* 422.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.38(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.19(br s, 3H), 7.57(br s, 1H), 7.41(br s, 1H), 7.04(br s, 1H), 4.35 - 4.27(m, 1H), 4.34(s, 1H), 3.85 - 3.72(m, 2H), 3.65(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.16 - 3.09(m, 1H), 3.05 - 2.95(m, 1H), 2.43 - 2.31(m, 1H), 2.17 - 2.04(m, 1H), 2.00 - 1.89(m, 1H), 1.71 - 1.42(m, 3H), 1.38(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.02(s, 3H), 1.02(s, 9H), 0.97(s, 3H).

[1107] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-3-[*N*-(클로로아세틸)-3-메틸-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**C78**)의 합성.

[1108] 트라이에틸아민(2.21 g, 21.8 mmol)을 다이클로로메탄(100 mL) 중 **C77**(선행 단계로부터의 것; 2.50 g, ≤5.33 mmol)의 0℃ 용액에 첨가하였다. 다이클로로메탄(9 mL) 중 클로로아세틸 클로라이드(1.23 g, 10.9 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하고 교반을 0℃에서 1시간 동안 계속하였다. 물(50 mL)을 이어서 첨가하고, 생성된 혼합물을 클로로포름과 2-프로판올의 혼합물(4:1, 3 x 50 mL)에 의해 추출하고; 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(50 mL)에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 **C78**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.21 g, 2.43 mmol, 46%(2개 단계 동안). LCMS *m/z* 498.1(관측된 염소 동위원소 패턴) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.30 - 8.22(m, 2H), 7.54(br s, 1H), 7.30(br s, 1H), 7.03(br s, 1H), 4.35(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.29(ddd, *J* = 12.1, 8.7, 3.4 Hz, 1H), 4.24(s, 1H), 4.11(AB 4중선, J_{AB} = 12.4 Hz, ΔAB = 14.3 Hz, 2H), 3.86(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.72(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.08(m, 1H), 3.07 - 2.97(m, 1H), 2.48 - 2.36(m, 1H), 2.19 - 2.08(m, 1H), 1.99 - 1.88(m, 1H), 1.69 - 1.43(m, 3H), 1.37(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.01(s, 3H), 0.94(s, 9H), 0.84(s, 3H).

[1109] 단계 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-3-{*N*-[(4-플루오로페녹시)아세틸]-3-메틸-L-발일}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**C79**)의 합성.

[1110] 4-플루오로페놀(49.5 mg, 0.442 mmol)을 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 세슘 플루오라이드(67.1 mg, 0.442

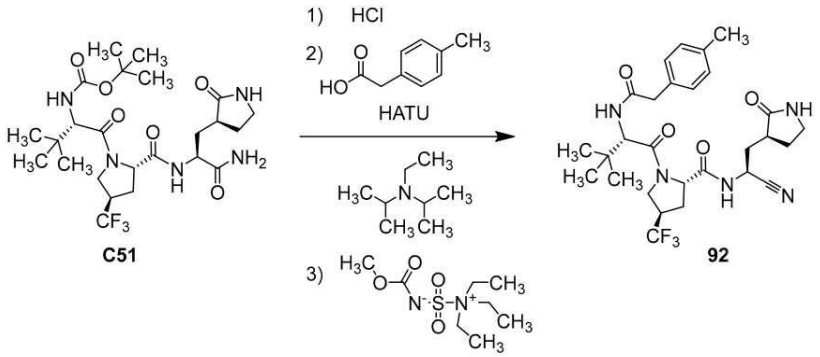
mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반한 후, **C78**(110.0 mg, 0.221 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 65℃에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 **C78**(30 mg, 60 μmol)을 사용하여 수행된 유사 반응으로부터의 것과 합치고 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 순차적으로 물(20 mL), 염산(1 M; 10 mL), 포화 나트륨 카보네이트 수용액(10 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고, 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 **C79**를 백색 유리로서 수득하였다. 합친 수율: 100 mg, 0.174 mmol, 62%. LCMS *m/z* 574.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 8.23(br d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.19(br s, 1H), 7.04(br d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.99(dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 2H), 6.85(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 2H), 5.78(br s, 1H), 5.46(br s, 1H), 4.65(d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.38(m, 3H), 4.22(s, 1H), 4.14(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.93(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.32(m, 2H), 2.55 - 2.34(m, 2H), 2.14 - 2.05(m, 1H), 2.03 - 1.80(m, 3H), 1.03(s, 3H), 1.00(s, 9H), 0.86(s, 3H).

[1111] 단계 5. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-{*N*-[(4-플루오로페녹시)아세틸]-3-메틸-L-발일}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**91**)의 합성.

[1112] 다이클로로메탄(2 mL) 중 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 125 mg, 0.524 mmol)의 용액을 다이클로로메탄(4 mL) 중 **C79**(100 mg, 0.174 mmol)의 10℃(실온) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반한 후, 이를 물(10 mL)에 의해 희석하고 다이클로로메탄(3 x 10 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액(2 x 10 mL)에 의해 세척하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 이어서 초임계 유체 크로마토그래피[컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄 셀 OD, 30 x 250 mm, 10 μm; 이동상: 4:1 탄소 다이옥사이드/(0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 에탄올); 유속: 60 mL/분]에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-{*N*-[(4-플루오로페녹시)아세틸]-3-메틸-L-발일}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**91**)를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 55 mg, 99.0 μmol, 57%. LCMS *m/z* 556.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.01(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.13 - 7.04(m, 2H), 6.90 - 6.84(m, 2H), 4.97(ddd, *J* = 10.9, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.61 - 4.50(m, 2H), 4.39(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.12(s, 1H), 3.87(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 3.73(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.19 - 3.09(m, 1H), 3.09 - 2.99(m, 1H), 2.47 - 2.36(m, 1H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.21 - 2.02(m, 2H), 1.79 - 1.65(m, 2H), 1.53(dd, *J* = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 1.29(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.00(s, 3H), 0.93(s, 9H), 0.75(s, 3H).

[1113] 실시예 92

[1114] 3-메틸-*N*-[(4-메틸페닐)아세틸]-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**92**)



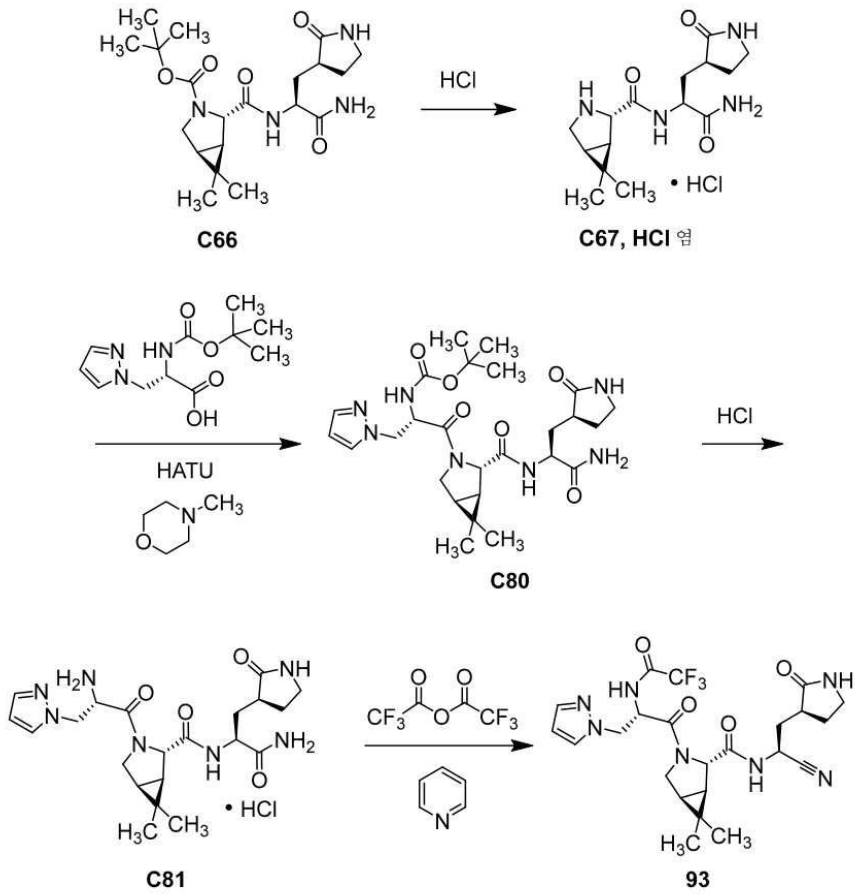
[1115]

[1116] **C51**(68.0 mg, 0.12 mmol)과 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 1 mL, 4 mmol)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 용매를 제거한 후, 고진공을 사용하여 추가로 배출을 수행하여 잔류 수소 클로라이드를 제거하였다. (4-메틸페닐)아세트산(18.6 mg, 0.124 mmol)을 잔류물에 첨가하고; 생성된 혼합물을 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(1.0 mL)에 용해시키고 -30℃로 냉각하였다. *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(64.7 μL, 0.371 mmol)에 이어서 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로

포스페이트(HATU; 61.2 mg, 0.161 mmol) 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 1시간 동안 가온한 후, 나트륨 바이카보네이트 수용액에 의해 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 5회 추출하고, 합친 유기 층을 감압하에 농축하였다. 이어서, 잔류물을 다이클로로메탄(1 mL) 중에 용해시키고, 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 88.5 mg, 0.371 mmol)에 의해 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 희석된 나트륨 카보네이트 수용액에 의해 처리하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합친 유기 층을 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 역상 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지 C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20% 내지 60% B로 8.5분 동안, 이어서 60% 내지 95% B로 0.5분 동안 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 3-메틸-*N*-[(4-메틸페닐)아세틸]-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**92**)를 수득하였다. 수율: 20.7 mg, 36.7 μmol, 31%. LCMS *m/z* 564.8 $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.71분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5.0% 내지 95% B 선형으로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 2 mL/분).

[1117] 실시예 93

[1118] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-(1*H*-피라졸-1-일)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**93**)



[1119]

[1120] 단계 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 하이드로클로라이드 염(**C67, HCl 염**)의 합성.

[1121] 다이클로로메탄(50 mL) 중 **C66**(9.97 g, 24.4 mmol)의 용액에 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 90 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온(25℃)에서 2시간 동안 교반한 후, LCMS 분석은 **C67**로의 전환을 나타냈다: LCMS *m/z* 309.0 $[M+H]^+$. 진공에서 농축하여 **C67, HCl 염**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 8.10 g, 23.5 mmol, 96%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 10.20 - 10.08(m, 1H), 8.93(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.86 -

8.71(m, 1H), 7.68(br s, 1H), 7.63(br s, 1H), 7.12(br s, 1H), 4.30(ddd, *J* = 10.9, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 4.09 - 4.02(m, 1H), 3.63 - 3.53(m, 1H, 추정됨; 물 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 3.22 - 2.99(m, 3H), 2.34 - 2.22(m, 1H), 2.21 - 2.11(m, 1H), 2.01(ddd, *J* = 13.6, 11.1, 3.6 Hz, 1H), 1.80 - 1.66(m, 3H), 1.55(ddd, *J* = 13.6, 11.4, 4.1 Hz, 1H), 1.08(s, 3H), 1.05(s, 3H).

[1122] 단계 2. *tert*-부틸 [(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-1-옥소-3-(1*H*-피라졸-1-일)프로판-2-일]카바메이트(**C80**)의 합성.

[1123] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(10 mL) 중 **C67, HCl 염**(300 mg, 0.870 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-(1*H*-피라졸-1-일)-L-아닐린(222 mg, 0.870 mmol)의 0℃ 용액을 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 430 mg, 1.13 mmol) 및 4-메틸모르폴린(264 mg, 2.61 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 물(50 mL)에 의해 희석하고 에틸 아세테이트(20 mL)에 의해 추출하였다. 이어서, 수성 층을 고체 나트륨 설페이트를 첨가하여 포화시키고 다이클로로메탄과 메탄올(10:1, 4 x 30 mL)의 혼합물에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피 2회(구배 #1: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올; 구배 #2: 다이클로로메탄 중 0% 내지 25% 메탄올)에 의해 정제하여 **C80**을 카나리아-옐로우색(canary-yellow) 고체로서 수득하였다. 수율: 340 mg, 0.623 mmol, 72%. LCMS *m/z* 546.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 8.29(br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.66(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.51(br s, 1H), 7.38(br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.06(m, 2H), 6.23 - 6.19(m, 1H), 4.53 - 4.43(m, 1H), 4.34 - 4.18(m, 3H), 4.17(s, 1H), 3.76(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.65(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.06(m, 2H), 2.36 - 2.24(m, 1H), 2.19 - 2.08(m, 1H), 2.02 - 1.90(m, 1H), 1.71 - 1.55(m, 2H), 1.53 - 1.46(m, 1H), 1.39(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.30(s, 9H), 1.01(s, 3H), 0.89(s, 3H).

[1124] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-[3-(1*H*-피라졸-1-일)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 하이드로클로라이드 염(**C81**)의 합성.

[1125] 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 15 mL)을 다이클로로메탄(4 mL) 중 **C80**(340 mg, 0.623 mmol)의 0℃ 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 여과하고 여과 케이크를 다이클로로메탄(3 x 10 mL)에 의해 세척하였다. 합친 여과물을 진공에서 농축하여 **C81**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 244 mg, 0.506 mmol, 81%. LCMS *m/z* 446.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 8.57 - 8.48(m, 3H), 8.42(br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65(br s, 1H), 7.58(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35(br s, 1H), 7.09(br s, 1H), 6.27(dd, *J* = 2, 2 Hz, 1H), 4.59(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.41(m, 2H), 4.36 - 4.25(m, 1H), 4.30(s, 1H), 3.66 - 3.60(m, 1H), 3.42 - 3.33(m, 1H), 3.21 - 3.03(m, 2H), 2.31 - 2.20(m, 1H), 2.18 - 2.06(m, 1H), 1.97(ddd, *J* = 13.5, 11.5, 3.7 Hz, 1H), 1.46(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 1.41(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.01(s, 3H), 0.92(s, 3H).

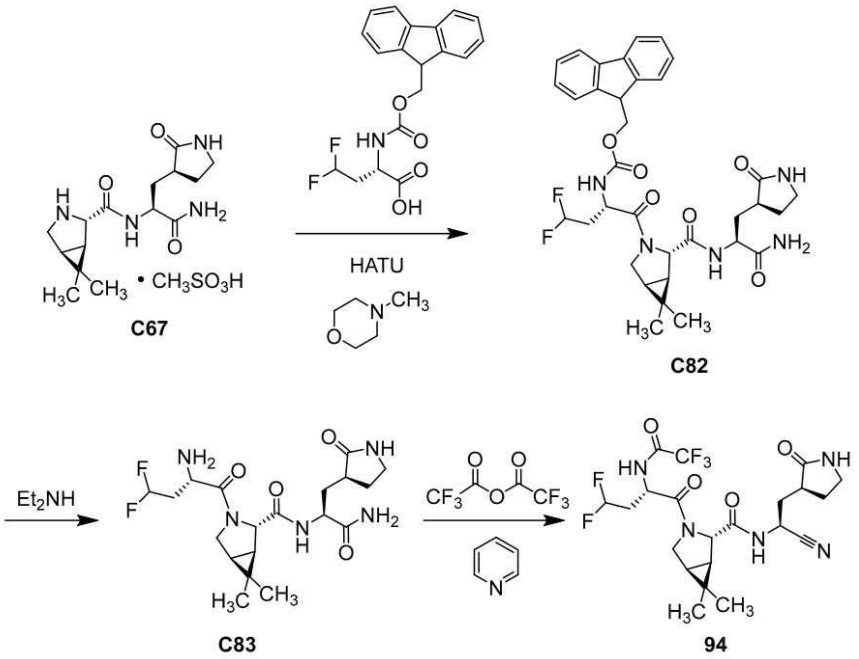
[1126] 단계 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-(1*H*-피라졸-1-일)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**93**)의 합성.

[1127] 다이클로로메탄(6.0 mL) 중 **C81**(120 mg, 0.249 mmol)의 0℃ 용액을 피리딘(170 mg, 2.15 mmol)에 의해 처리한 후, 다이클로로메탄(2.0 mL) 중 트라이플루오로아세트산 무수물(158 mg, 0.752 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃로 가온하고 3시간 동안 교반한 후, 이를 물(20 mL)에 의해 희석하고 다이클로로메탄(3 x 20 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 염산(1 M; 20 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(2 x 20 mL)에 의해 세척하고 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 이어서 초임계 유체 크로마토그래피[컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄팩 AD, 30 x 250 mm, 10 μm; 이동상: 4:1 탄소 다이옥사이드/(0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 에탄올); 유속: 60 mL/분]에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-(1*H*-피라졸-1-일)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**93**)를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 15.0 mg, 28.6 μmol, 11%. LCMS *m/z* 524.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-

d_6) d 10.03(br s, 1H), 8.92(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74(br s, 1H), 7.69(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.23(dd, J = 2, 2 Hz, 1H), 5.01 - 4.93(m, 1H), 4.91 - 4.83(m, 1H), 4.49 - 4.39(m, 2H), 4.13(s, 1H), 3.73(dd, ABX 시스템의 성분, J = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.60(d, AB 4중선의 절반, J = 10.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.09(m, 2H), 2.40 - 2.31(m, 1H), 2.20 - 2.10(m, 2H), 1.79(ddd, J = 13.7, 9.5, 6.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.66(m, 1H), 1.56(dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 1.36(d, AB 4중선의 절반, J = 7.6 Hz, 1H), 1.02(s, 3H), 0.85(s, 3H).

[1128] 실시예 94

[1129] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[(2*S*)-4,4-다이플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)부타노일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**94**)



[1130]

[1131] 단계 1. 9*H*-플루오렌-9-일메틸 {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-4,4-다이플루오로-1-옥소부탄-2-일}카바메이트(**C82**)의 합성.

[1132] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(5 mL) 중 **C67**(230 mg, 0.569 mmol) 및 (2*S*)-2-{[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}-4,4-다이플루오로부탄산(247 mg, 0.684 mmol)의 0℃ 용액에 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 281 mg, 0.739 mmol)를 한꺼번에 첨가하고; 이어서 4-메틸모르폴린(173 mg, 1.71 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 이를 실온(20℃)으로 가온하고 교반을 2시간 동안 계속한 후, 반응 혼합물을 얼음물(15 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)에 의해 추출하였다. 이어서, 합친 유기 층을 1 M 염산, 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10% 메탄올)에 의해 정제하여 **C82**를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 245 mg, 0.376 mmol, 66%. LCMS *m/z* 652.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 8.86(br s, 1H), 7.74(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.51(m, 2H), 7.38(dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.33 - 7.25(m, 2H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 7.08(br s, 1H), 6.49 - 6.32(m, 1H), 6.17 - 5.79(m, 3H), 4.78 - 4.67(m, 1H), 4.41 - 4.24(m, 4H), 4.22 - 4.07(m, 2H), 3.83(d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.32(m, 2H), 2.62 - 2.36(m, 3H), 2.26 - 2.10(m, 2H), 1.99 - 1.83(m, 2H), 1.53(d, AB 4중선의 절반, J = 7.6 Hz, 1H), 1.51 - 1.44(m, 1H), 1.03(s, 3H), 0.89(s, 3H).

[1133] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-아미노-4,4-다이플루오로부타노일]-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**C83**)의 합성.

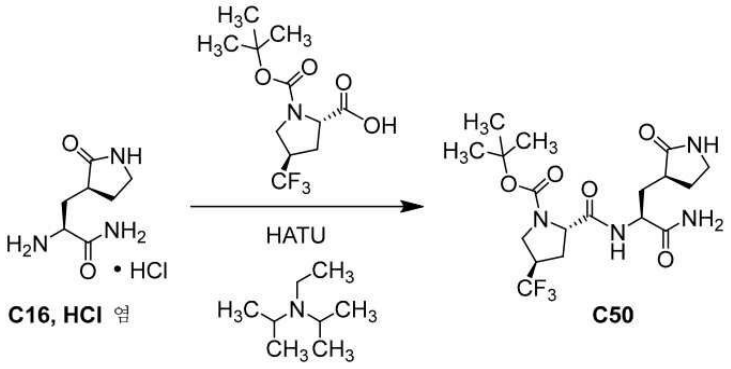
[1134] 다이클로로메탄(3 mL) 중 **C82**(195 mg, 0.299 mmol)의 0℃ 현탁액에 다이클로로메탄(0.5 mL) 중 다이에틸아민(32.8 mg, 0.448 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반한 후, 이를 **C82**(50 mg, 77 μmol)를 사용하여 수행된 유사 반응으로부터의 것과 합치고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제[구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 10%(메탄올과 암모늄 하이드록사이드의 10:1 혼합물)]를 수행하여 **C83**을 무색 검으로서 수득하였다. 합친 수율: 149 mg, 0.347 mmol, 92%. LCMS *m/z* 452.3 $[M+Na^+]$. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 8.73(br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.11(br s, 1H), 6.03(tdd, *J* = 56.8, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 5.64(br s, 1H), 5.28(br s, 1H), 4.35 - 4.27(m, 1H), 4.27(s, 1H), 4.11(dd, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.72(dd, *J* = 9.3, 4.1 Hz, 1H), 3.61(d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.35(m, 2H), 2.53 - 2.36(m, 3H), 2.20 - 2.11(m, 1H), 2.00 - 1.84(m, 3H), 1.6 - 1.45(m, 2H, 추정됨; 물 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 1.06(s, 3H), 0.94(s, 3H).

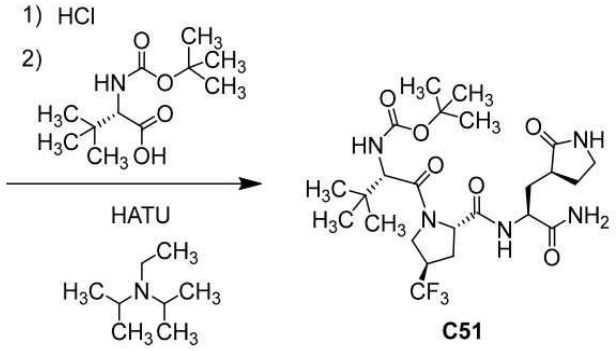
[1135] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[(2*S*)-4,4-다이플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)부타노일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**94**)의 합성.

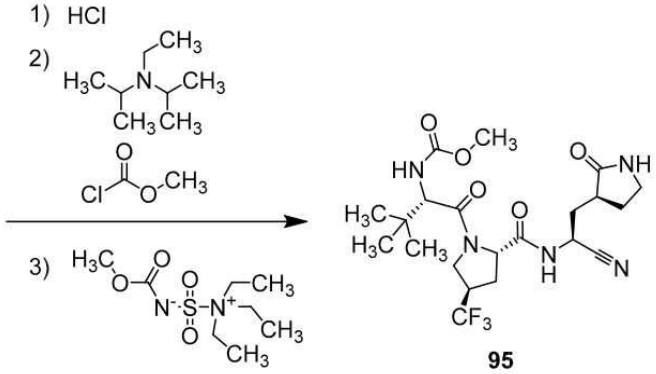
[1136] 다이클로로메탄(4 mL) 중 **C83**(99 mg, 0.23 mmol)의 0℃ 용액에 피리딘(146 mg, 1.85 mmol) 및 다이클로로메탄(2 mL) 중 트라이플루오로아세트산 무수물(194 mg, 0.924 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온(15℃)에서 20시간 동안 교반하고 추가 피리딘(30 mg, 0.38 mmol)에 의해 처리하고 실온(15℃)에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 다이클로로메탄(15 mL)과 염산(1 M; 15 mL) 간에 구획화하고, 유기 층을 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(15 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(10 mL)에 의해 세척하고 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 **C83**(50 mg, 0.12 mmol)을 사용하여 수행된 유사 반응으로부터의 생성물과 합치고 역상 HPLC(컬럼: 워터스 엑스브릿지 BEH C18, 25 x 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 23% 내지 63% B)에 의해 정제하였다. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[(2*S*)-4,4-다이플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)부타노일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**94**)가 백색 고체로서 단리되었다. 합친 수율: 28.8 mg, 56.8 μmol, 16%. LCMS *m/z* 508.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 10.01(br s, 1H), 8.96(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 6.16(tt, *J* = 55.9, 4.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.90(m, 1H), 4.65 - 4.57(m, 1H), 4.14(s, 1H), 3.85(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.67(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.21 - 3.04(m, 2H), 2.42 - 2.19(m, 3H), 2.17 - 2.04(m, 2H), 1.83 - 1.64(m, 2H), 1.60(dd, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 1.35(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.89(s, 3H).

[1137] 실시예 95

[1138] *N*-(메톡시카보닐)-3-메틸-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**95**)







[1139]

[1140] 단계 1. (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤일-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린 아미드(**C50**)의 합성.

[1141] *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(14.8 mL, 85.0 mmol)을 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(100 mL) 중 (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린(8.00 g, 28.2 mmol), **C16, HCl 염**(6.45 g, 31.1 mmol)과 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 11.8 g, 31.0 mmol)의 -30℃ 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 1시간 동안 가온한 후, LCMS 분석은 **C50**의 존재를 나타냈다: LCMS *m/z* 437.3 $[M+H]^+$. 나트륨 바이카보네이트 수용액(300 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 2-프로판올과 다이클로로메탄의 혼합물(1:4, 5 x 100 mL)에 의해 추출하고; 합친 유기 층을 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 100% 메탄올)에 의해 정제하여 **C50**을 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR 분석은 상기 물질이 회전 이성질체의 혼합물로서 존재함을 나타냈다. 수율: 10.9 g, 25.0 mmol, 89%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d [8.28(d, *J* = 8.5 Hz) 및 8.22(d, *J* = 8.2 Hz), 전체 1H], [7.64(s) 및 7.59(s), 전체 1H], [7.38(br s) 및 7.27(br s), 전체 1H], 7.05(br s, 1H), 4.38 - 4.28(m, 1H), 4.28 - 4.17(m, 1H), 3.45 - 3.36(m, 1H), 3.12 - 3.00(m, 1H), 2.42 - 2.03(m, 4H), 2.02 - 1.89(m, 1H), 1.80 - 1.45(m, 2H), [1.39(s) 및 1.32(s), 전체 9H].

[1142] 단계 2. *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발일-(4*R*)-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤일-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]-L-아닐린아미드(**C51**)의 합성.

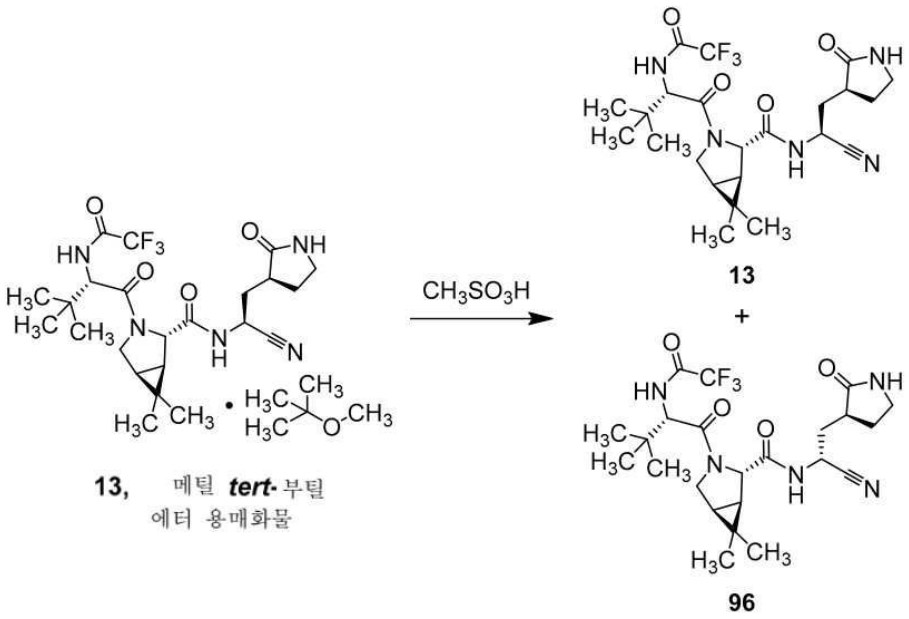
[1143] 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 80 mL)을 다이클로로메탄(15 mL) 중 **C50**(7.00 g, 16.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 이를 진공에서 농축하여 용매를 제거하고 고진공에 의해 추가로 배출시켜 잔류 수소 클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 *N,N*-다이메틸포름아미드(25 mL) 중 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-3-메틸-L-발린(4.08 g, 17.6 mmol)과 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 6.71 g, 17.6 mmol)와 혼합하고 -30℃로 냉각하고 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(8.38 mL, 48.1 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃로 1시간 동안 가온한 후, LCMS 분석은 **C51**의 존재를 나타냈다: LCMS *m/z* 550.4 $[M+H]^+$. 이어서, 반응 혼합물을 나트륨 바이카보네이트 수용액에 의해 희석하고 다이클로로메탄과 2-프로판올 4:1 혼합물에 의해 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 진공에서 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 30% 메탄올)에 의해 정제하여 **C51**을 고체로서 수득하였다. 수율: 3.95 g, 7.19 mmol, 45%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 8.28(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.03(br s, 1H), 6.77(br d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.43(m, 1H), 4.24(ddd, *J* = 12.2, 8.7, 3.5 Hz, 1H), 4.12(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.84(m, 2H), 3.16 - 3.08(m, 1H), 3.08 - 2.98(m, 1H), 2.50 - 2.37(m, 1H), 2.31 - 2.20(m, 1H), 2.19 - 2.05(m, 2H), 2.00 - 1.87(m, 1H), 1.69 - 1.55(m, 1H), 1.55 - 1.44(m, 1H), 1.36(s, 9H), 0.93(s, 9H).

[1144] 단계 3. *N*-(메톡시카보닐)-3-메틸-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**95**)의 합성.

[1145] **C51**(230 mg, 0.418 mmol)과 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 2 mL, 8 mmol)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 용매를 제거한 후, 고진공을 사용하여 배출시켜 잔류 수소 클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(2 mL) 중에 용해시키고 0℃로 냉각하고 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(0.219 mL, 1.26 mmol)에 이어서 메틸 클로로포르메이트(59.3 mg, 0.628 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 이를 나트륨 바이카보네이트 수용액에 의해 희석하고 다이클로로메탄과 2-프로판올의 4:1 혼합물에 의해 3회 추출하고; 합친 유기 층을 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(3 mL) 중에 용해시키고; 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 299 mg, 1.25 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 희석된 나트륨 카보네이트 수용액에 의해 처리하고 에틸 아세테이트에 의해 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 실리카겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 50% 내지 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 헵탄(4 mL) 중 50℃에서 2시간 동안 슬러리화시키고 실온으로 냉각하고 실온에서 밤새 교반하고; 고체를 채집하여 *N*-(메톡시카보닐)-3-메틸-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드(**95**)를 고체로서 수득하였다. 수율: 123 mg, 0.251 mmol, 60%. LCMS *m/z* 490.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.02(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.27(br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.94(ddd, *J* = 11.1, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.36(dd, *J* = 7.3, 7.2 Hz, 1H), 4.14(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.91(m, 2H), 3.52(s, 3H), 3.46 - 3.34(m, 1H, 추정됨; 물 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 3.18 - 2.98(m, 2H), 2.5 - 2.39(m, 1H, 추정됨; 용매 피크에 의해 부분적으로 불명확해짐), 2.35 - 2.23(m, 1H), 2.22 - 2.01(m, 3H), 1.77 - 1.63(m, 2H), 0.94(s, 9H).

[1146] 실시예 96

[1147] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*R*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**96**) 및 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**), 고체 형태 5



[1148]

[1149] 아세토니트릴(80 mL) 중 **13, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물**(실시예 13의 대안적 합성으로부터의 것, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물; 15.0 g, 25.5 mmol)의 용액에 메탄설폰산(6.4 mL, 99 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 이를 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(80 mL) 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액(10 mL)의 혼합물 첨가에 의해 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)에 의해 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 2개의 에피머의 분리를 초임계 유체 크로마토그래피(컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄 셀 OX-H, 30 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 9:1 탄소 다이옥사이드/2-프로판올; 배압: 100 bar; 유속: 80 mL/분)를 수행하여 정제하였다. 제1 용리 물질은 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**13**)로서 회수되었다. 분말 X-선 회절 분석에 의하면, 상기 물질은 비정질이었고; 이를 고체 형태 5로서 표기하였다. 제2 용리 물질을 유리로서 수득하고, 이를 다이클로로메탄 중에 용해시키고 헵탄에 의해 처리하고 농축하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*R*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(**96**)를 고체로서 수득하였다.

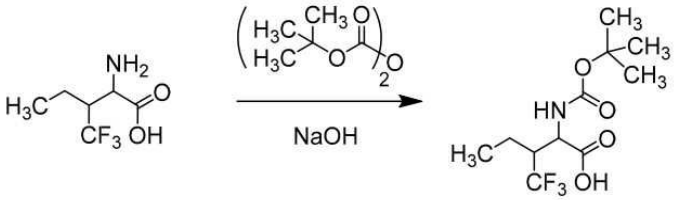
[1150] 회수된 **13** - 수율: 6.00 g, 12.0 mmol, 47%. LCMS *m/z* 500.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.46 - 9.33(m, 1H), 9.01(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 5.03 - 4.91(m, 1H), 4.46 - 4.37(m, 1H), 4.16(s, 1H), 3.97- 3.86(m, 1H), 3.69(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.19 - 3.09(m, 1H), 3.09 - 2.98(m, 1H), 2.46 - 2.33(m, 1H), 2.21 - 2.03(m, 2H), 1.79 - 1.65(m, 2H), 1.61 - 1.53(m, 1H), 1.32(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.98(s, 9H), 0.85(s, 3H). 체류 시간: 3.93분(분석 조건. 컬럼: 키랄 테크놀러지스 키랄 셀 OX-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 이동상 A: 탄소 다이옥사이드; 이동상 B: 2-프로판올; 구배: 5% B로 1.00분 동안, 이어서 5% 내지 60% B로 8.00분 동안; 배압: 120 bar; 유속: 3.0 mL/분). 비정질 물질에 대한 분말 X-선 회절 패턴은 도 9에 제시되 있다. 분말 X-선 회절 데이터의 수집 방법은 실시예 13의 대안적 합성, 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물, 단계 8에 기재되어 있다.

[1151] **96** - 수율: 2.58 g, 5.16 mmol, 20%. LCMS *m/z* 500.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 9.42(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.06(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 4.96 - 4.86(m, 1H), 4.41(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.20(s, 1H), 3.92(br dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.66(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.12(m, 2H), 2.43 - 2.31(m, 1H), 2.31 - 2.20(m, 1H), 2.16 - 2.04(m, 1H), 1.84 - 1.63(m, 2H), 1.57 - 1.49(m, 1H), 1.32(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.00(br s, 12H), 0.84(s, 3H). 체류 시간: 4.20분(상기 회수된 **13**에 대한 것과 동일한 분석 조건).

[1152] 실시예 97

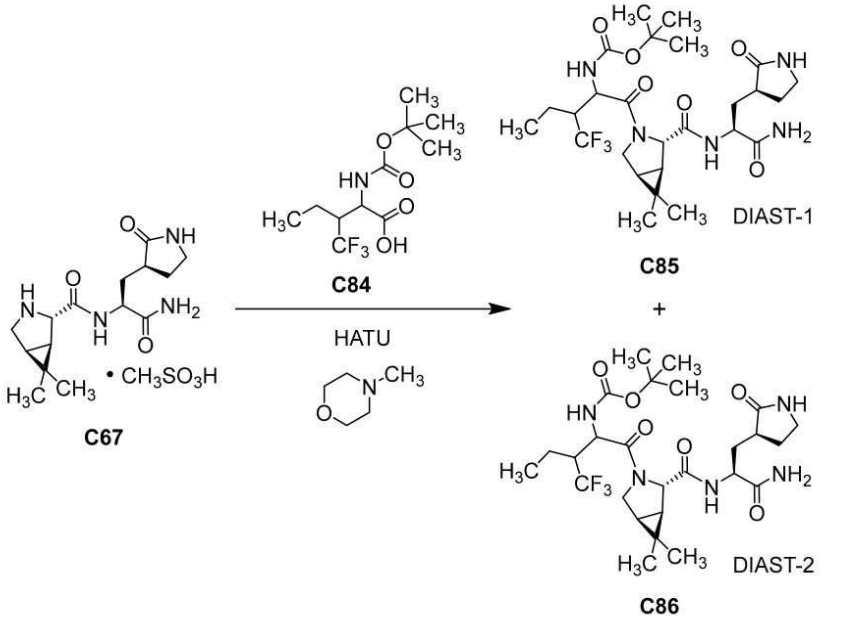
[1153] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로

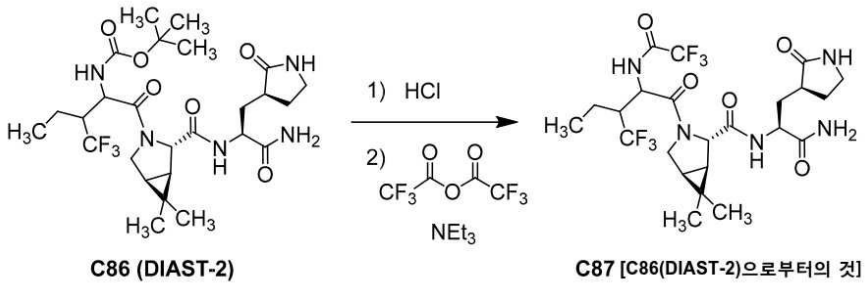
아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, C86(DIAST-2)으로부터의 것(97)

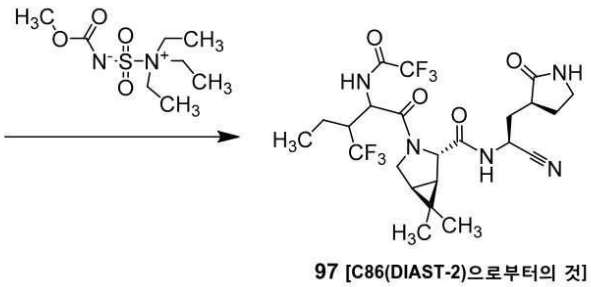


C84

[1154]







97 [C86(DIAST-2)으로부터의 것]

[1155]

[1156] 단계 1. 2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-3-(트라이플루오로메틸)펜탄산(C84)의 합성.

[1157] 나트륨 하이드록사이드 수용액(1 M; 1.48 mL, 1.48 mmol)을 1,4-다이옥산(3 mL) 중 2-아미노-3-(트라이플루오로메틸)펜탄산(문헌[Wang et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 2003, *125*, 6900-6906]; 137 mg, 0.740 mmol)의 현탁액에 첨가하고 생성된 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(0.204 mL, 0.888 mmol)를 서서히 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트에 의해 희석한 후, 반응 혼합물을 빙

욕에서 냉각한 후, 1 M 칼륨 수소 설페이트 수용액 첨가에 의해 pH 2로 산성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합친 유기 층을 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C84**를 고체로서 수득하였다. 상기 물질을 4개의 부분입체 이성질체의 혼합물로 이루어지고 잠재적으로 회전 이성질체도 나타내는 것으로 추정된다. 수율: 197 mg, 0.690 mmol, 93%. LCMS *m/z* 284.3 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) d 13.16(br s, 1H), [7.29(d, 다량, *J* = 9.8 Hz) 및 6.95 - 6.85(m, 소량), 전체 1H], [4.55(dd, 다량, *J* = 9.8, 3.3 Hz), 4.46(br d, 소량, *J* = 9.1 Hz), 및 4.40(dd, 소량, *J* = 9.4, 4.5 Hz), 전체 1H], 2.86 - 2.67(m, 1H), 1.71 - 1.47(m, 2H), 1.39(br s, 9H), [0.98(t, 소량, *J* = 7.4 Hz) 및 0.91(t, 다량, *J* = 7.5 Hz), 전체 3H].

[1158] 단계 2. *tert*-부틸 {1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-1-옥소-3-(트라이플루오로메틸)펜탄-2-일}카바메이트, DIAST-1(**C85**) 및 *tert*-부틸 {1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-1-옥소-3-(트라이플루오로메틸)펜탄-2-일}카바메이트, DIAST-2(**C86**)의 합성.

[1159] 아세토니트릴(2.7 mL)과 *N,N*-다이메틸포름아미드(1.5 mL)의 혼합물 중 **C84**(128 mg, 0.449 mmol)의 0℃ 용액을 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU; 176 mg, 0.463 mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.116 mL, 1.06 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, **C67**(170 mg, 0.420 mmol)을 고체로서 첨가하고 교반을 2시간 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 희석하고, 물, 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액에 의해 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 헵탄에 의해 2회 및 메틸 *tert*-부틸 에터에 의해 2회 공비 처리한 후, 실리카겔 크로마토그래피(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 20% 메탄올)에 의해 정제하였다. 제1 용리 부분입체 이성질체를 **C85**로서 표기하고, 제2 용리 부분입체 이성질체를 **C86**으로서 표기하였다.

[1160] **C85(DIAST-1)** - 수율: 77.3 mg, 0.134 mmol, 32%. ^{1}H NMR 분석에 의하면, 상기 물질은 이성질체 또는 회전 이성질체의 혼합물을 포함하였다. LCMS *m/z* 576.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크, 적분은 대략치이다: d [8.35(d, *J* = 7.9 Hz) 및 8.16(d, *J* = 8.5 Hz), 전체 1H], 7.62 - 7.54(m, 1H), 7.41 - 7.18(m, 2H), [7.02(br s) 및 6.98(br s), 전체 1H], 4.59 - 4.50(m, 1H), 4.29 - 4.13(m, 2H), 3.89(dd, *J* = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.44(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.04(m, 2H), 2.70 - 2.59(m, 1H), 2.43 - 2.31(m, 1H), 2.21 - 2.08(m, 1H), 1.99 - 1.88(m, 1H), [1.38(s) 및 1.36(s), 전체 9H], 1.01(br s, 3H), 0.94 - 0.82(m, 6H).

[1161] **C86(DIAST-2)** - 수율: 87.8 mg, 0.153 mmol, 36%. ^{1}H NMR 분석에 의하면, 상기 물질은 대부분 단일 이성질체였다. LCMS *m/z* 576.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 피크: d 8.27(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.31(d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.22(br s, 1H), 7.04(br s, 1H), 4.55(dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.17(m, 1H), 4.23(s, 1H), 3.79(dd, ABX 시스템의 성분, *J* = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.71(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.09 - 2.99(m, 1H), 2.68 - 2.55(m, 1H), 2.42 - 2.30(m, 1H), 2.17 - 2.04(m, 1H), 1.97 - 1.86(m, 1H), 1.36(s, 9H), 1.02(s, 3H), 0.94 - 0.83(m, 6H).

[1162] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, **C86(DIAST-2)**으로부터의 것(**C87**)의 합성.

[1163] 다이클로로메탄(1 mL) 중 **C86(DIAST-2)**(87.8 mg, 0.153 mmol)의 용액을 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 0.381 mL, 1.52 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 후, 메탄올(0.5 mL)을 첨가하여 용해도를 증가시켰다. 다시 40분 후, 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 0.10 mL, 0.4 mmol)을 첨가하고; 30분 후, LCMS 분석은 보호기의 완전한 제거를 나타냈다: LCMS *m/z* 476.2 $[M+H]^+$. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 헵탄에 의해 2회 공비 처리하고; 잔류물을 다이에틸 에터에 의해 2회 마쇄하고 다이클로로메탄(1.2 mL) 중에 현탁시키고 0℃로 냉각하였다. 트라이에틸아민(42.4 μL, 0.304 mmol)에 이어서 트라이플루오로아세트산 무수물(47.9 μL, 0.339 mmol) 첨가 후, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 이를 빙 욕으로부터 제거하고 물과 에틸 아세테이트 간에 구획화하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 추출

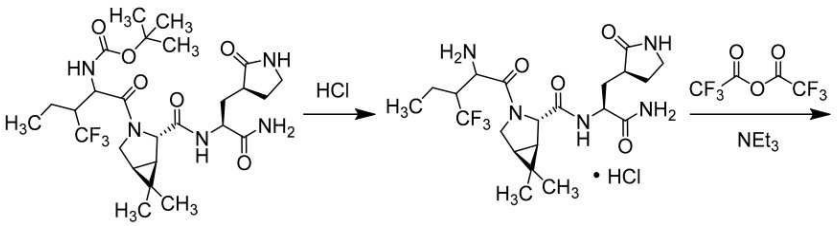
하고, 합친 유기 층을 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하고 메틸 *tert*-부틸 에터에 의해 2회 공비 처리하였다. ^{1}H NMR 및 LCMS 분석에 의하면, 상기 물질은 **C87**과 상응하는 메틸 에스터의 혼합물을 함유하는 것으로 나타났다(LCMS *m/z* 587.4 $[M+H]^+$). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), **C87**에 대한 특징적 피크: d 8.31(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.05(s, 1H), 3.59(d, AB 4중선의 절반, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.87(m, 1H), 1.40(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.03(s, 3H), 0.84(s, 3H). 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제(구배: 다이클로로메탄 중 0% 내지 20% 메탄올)한 후, 생성된 오일을 헵탄에 의해 공비 처리한 후, 다이에틸 에터 및 헵탄의 혼합물에 의해 공비 처리하여 **C87**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 17.9 mg, 31.3 μmol, 20%. LCMS *m/z* 572.0 $[M+H]^+$.

[1164] 단계 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, **C86(DIAST-2)**으로부터의 것(**97**)의 합성.

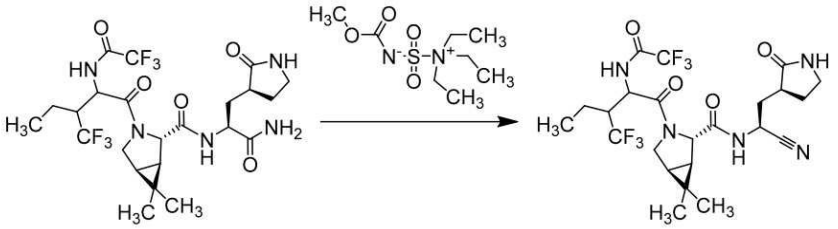
[1165] 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 18.8 mg, 78.9 μmol)을 에틸 아세테이트(0.8 mL) 중 **C87**(18 mg, 31 μmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 1개 약숟가락의 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약)을 재차 첨가하였다. 교반을 2시간 동안 계속한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 에틸 아세테이트에 의해 헹궜다. 합친 여과물을 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액에 의해 세척하고, 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 1회 추출하고; 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6), 주 성분: d 9.90(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.85(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56(br s, 1H), 4.97 - 4.89(m, 2H), 4.17(s, 1H), 3.89(dd, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.62(d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.21 - 3.14(m, 1H), 3.12 - 3.06(m, 1H), 2.92 - 2.82(m, 1H), 2.43 - 2.35(m, 1H), 2.18 - 2.10(m, 2H), 1.78(ddd, *J* = 13.6, 9.6, 6.0 Hz, 1H), 1.75 - 1.66(m, 2H), 1.62 - 1.55(m, 2H), 1.35(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.04(s, 3H), 0.97 - 0.92(t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.85(s, 3H). 상기 물질을 역상 HPLC(컬럼: 워터스 선파이어 C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.05% 트라이플루오로아세트산(v/v); 구배: 5% 내지 95% B로 8.54분 동안, 이어서 95% B로 1.46분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, **C86(DIAST-2)**으로부터의 것(**97**)을 수득하였다. 수율: 8.3 mg, 15 μmol, 48%. LCMS *m/z* 554.6 $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.72분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5.0% 내지 95% B 선형으로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 2 mL/분).

[1166] 실시예 98

[1167] (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, **C85(DIAST-1)**로부터의 것(**98**)



C85 (DIAST-1) C88 [C85(DIAST-1)로부터의 것]



C89 [C85(DIAST-1)로부터의 것] 98 [C85(DIAST-1)로부터의 것]

[1168]

[1169] 단계 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-3-[2-아미노-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, 하이드로클로라이드 염, **C85(DIAST-1)**로부터의 것(**C88**)의 합성.

[1170] 1,4-다이옥산 중 수소 클로라이드의 용액(4 M; 0.336 mL, 1.34 mmol)을 다이클로로메탄(1 mL) 중 **C85(DIAST-1)**(77.3 mg, 0.134 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 후, 메탄올(0.5 mL)을 첨가하여 용해도를 증가시켰다. 교반을 2시간 동안 계속한 후, LCMS 분석은 탈보호가 완료되었음을 나타냈다: LCMS *m/z* 476.2 $[M+H]^+$. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 헵탄에 의해 2회 공비 처리한 후, 다이에틸 에터에 의해 2회 마쇄하여 **C88**을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 54.5 mg, 0.106 mmol, 79%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 특징적 다수 피크: d 8.53(br s, 3H), 8.36(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.06(br s, 1H), 4.25(ddd, *J* = 10.9, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.17(s, 1H), 4.08(dd, *J* = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.68(m, 1H), 2.37 - 2.26(m, 1H), 2.23 - 2.13(m, 1H), 2.05 - 1.96(m, 1H), 1.73 - 1.51(m, 5H), 1.44(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.04(s, 3H), 0.90(s, 3H).

[1171] 단계 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-아미노-1-옥소-3-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, **C85(DIAST-1)**로부터의 것(**C89**)의 합성.

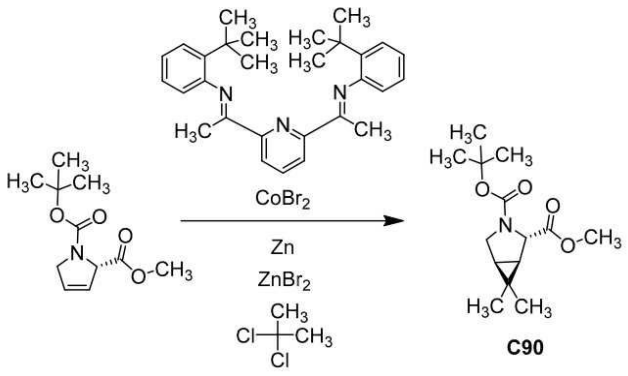
[1172] 다이클로로메탄(1 mL) 중 **C88**(54.5 mg, 0.106 mmol)의 0℃ 현탁액을 트라이에틸아민(26 μL, 0.19 mmol)에 이어서 트라이플루오로아세트산 무수물(19.5 μL, 29.1 mg, 0.138 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 10분 동안 교반한 후, 트라이플루오로아세트산 무수물(1 당량)을 첨가하고; 30분 후, 트라이플루오로아세트산 무수물(9.4 μL, 67 μmol)을 재차 첨가하였다. 교반을 45분 동안 계속한 후, LCMS 분석은 **C89**로의 완전 전환을 나타냈다: LCMS *m/z* 572.4 $[M+H]^+$. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 간에 구획화하고, 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 합친 유기 층을 순차적으로 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액 및 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 **C89**를 수득하였다. 수율: 41.2 mg, 72.1 μmol, 68%. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6), 주 성분, 특징적 피크: d 10.04(d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.23(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.31(br s, 1H), 7.01(br s, 1H), 4.92 - 4.83(m, 1H), 4.23(s, 1H), 3.95(dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 2.98 - 2.86(m, 1H), 2.38 - 2.27(m, 1H), 1.90(ddd, *J* = 13.5, 11.2, 4.0 Hz, 1H), 1.39(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.02(s, 3H), 0.90(s, 3H).

[1173] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, **C85(DIAST-1)**로부터의 것(**98**)의 합성.

[1174] 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약; 42.7 mg, 0.179 mmol)을 에틸 아세테이트(0.8 mL) 중 **C89**(41.0 mg, 71.7 μmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 1개 약숟가락의 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설폰일)카바메이트, 분자내 염(버지스 시약)을 첨가하였다. 교반을 2시간 동안 계속한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 에틸 아세테이트에 의해 헹궜다. 합친 여과물을 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액에 의해 세척하고, 수성 층을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고; 합친 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 세척하고 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6), 주 성분, 특징적 피크: d 10.12(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.99(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 4.94(ddd, *J* = 9.4, 8.1, 6.5 Hz, 1H), 4.87(dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.11(s, 1H), 3.96(dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.52(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.18 - 3.07(m, 2H), 2.98 - 2.88(m, 1H), 2.40 - 2.33(m, 1H), 1.79 - 1.52(m, 4H), 1.61(dd, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 1.33(d, AB 4중선의 절반, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.04(s, 3H), 0.91 - 0.86(m, 6H).

[1175] 상기 물질을 역상 HPLC(컬럼: 워터스 선파이어 C18, 19 x 100 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중 0.05% 트라이플루오로아세트산; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.05% 트라이플루오로아세트산; 구배: 5% 내지 95% B로 8.54분 동안, 이어서 95% B로 1.46분 동안; 유속: 25 mL/분)에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, **C85(DIAST-1)**로부터의 것(**98**)을 수득하였다. 수율: 4.3 mg, 7.8 μmol, 11%. LCMS *m/z* 554.6 $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.80분(분석 조건. 컬럼: 워터스 아틀란티스 dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물; 이동상 B: 0.05%(v/v) 트라이플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 5.0% 내지 95% B 선형으로 4.0분 동안, 이어서 95% B로 1.0분 동안; 유속: 2 mL/분).

[1176] 3-*tert*-부틸 2-메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-다이카복실레이트(**C90**)의 제조



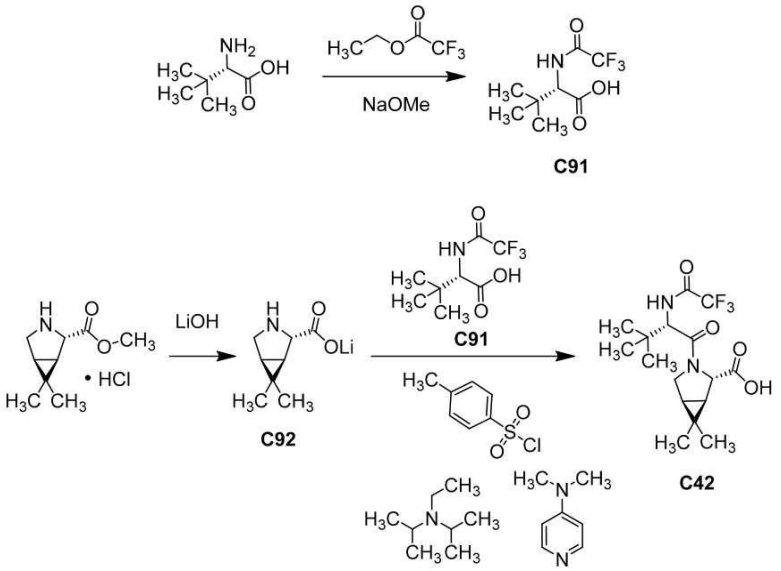
[1177]

[1178] 본 제조는 문헌[C. Uyeda and J. Werth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13902-13906]에 보고된 일반적인 절차를 사용하여 수행하였다. 자석 교반 막대, 환류 응축기, 온도계 및 질소 입구가 장착된 3목 플라스크에 코발트(II) 브로마이드(0.15 당량; 0.146 g, 0.667 mmol), (1*E*,1'*E*)-1,1'-피리딘-2,6-다이일비스[*N*-(2-*tert*-부틸페닐)에탄이민]($^{2\text{-t-Bu}}$PDI; 0.15 당량; 0.284 g, 0.667 mmol) 및 테트라하이드로퓨란(11 mL)을 투입하였다. 점도 높은 녹색 현탁액을 밤새 실온에서 교반하고, 아연(2.4 당량; 0.70 g, 11 mmol) 및 아연 브로마이드(1.1 당량; 1.1 g, 4.9 mmol)를 첨가하였다. 15분 동안 교반 후, 반응 혼합물이 보라색으로 변하였고 테트라하이드로퓨란(7.5 mL) 중 1-*tert*-부틸 2-메틸 (2*S*)-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1,2-다이카복실레이트(1.0 당량; 1.0 g, 4.4 mmol)의 용액 및 2,2-다이클로로프로판(2.0 당량; 1.0 g, 8.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반한 후, 이를 규조토 패드를 통해 여과하고 테트라하이드로퓨란(10.8 mL)에 의해 헹궜다. 여과물을 암모늄 클로라이드 포화 수용액(3.5 mL) 및 에틸 아세테이트(9.5 mL)와 합치고; 이어서, 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트(8.4 mL)에 의해 추출하였다. 합친 유기 추출물을 나트륨 바이카보네이트 포화 수용액(10.5 mL)에 의해 세척하고, 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하고 농축하여 건조시켜 3-*tert*-부틸 2-메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-다이카복실레이트(**C90**)를 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.90 g, 3.3 mmol, 75%. ^{1}H NMR 분석에 의하면, 상기 물질 2개의 카바메이트 회전 이성질체(약 3:2

비)로서 존재하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) d 4.20 & 4.09(2 s, 1H), 3.74 & 3.75(2 s, 3H), 3.68 - 3.60(m, 1H), 3.44 & 3.38(2 d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.43 & 1.38(2 s, 9H), 1.38 - 1.34(m, 2H), 1.03 & 0.98 & 0.96(3 s, 6H). ESI-MS(pos.) *m/z*(%) = 255.1(12.5) [M - Me + H]$^{+}$, 214.1(100) [M - *t*-Bu + H]$^{+}$, 170.2(50) [M - Boc + H]$^{+}$.

[1179] C42의 대안적 제조

[1180] (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(C42)



[1181]

[1182] 단계 1. 3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발린(C91)의 합성.

[1183] 메탄올 중 나트륨 메톡사이드의 용액(25 중량%; 28.5 mL, 124 mmol)을 메탄올(30 mL) 중 3-메틸-L-발린(99%, 15 g, 113 mmol)의 용액에 첨가하였다. 에틸 트라이플루오로아세테이트(130 mmol)를 이어서 첨가하고 반응이 완결될 때까지(대략 2.5시간 동안) 반응 혼합물을 40℃에서 교반한 후, 이를 20℃로 냉각하였다. 염산(1 M; 136 ml, 136 mmol) 첨가 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL)에 의해 희석하고 층을 분리하였다. 유기 층을 나트륨 클로라이드 포화 수용액에 의해 2회 세척하고 마그네슘 설페이트에 의해 건조시키고 여과하였다. 헵탄을 여과물에 첨가한 후, 용액을 50℃에서 5 mL/g의 부피까지 농축하였다. 상기 절차를 2회 수행하고; 제2 증류 후, C91(50 mg; 하기 참고)의 시드 결정을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 채집하고 헵탄에 의해 세척하고 40℃에서 건조시켜 C91을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 22.2 g, 97.7 mmol, 86%.

[1184] 상기 사용된 시드 결정은 3-메틸-L-발린을 사용하여 수행된 유사 반응으로부터의 것로부터 수득된 것이고; C91을 함유하는 유기 층을 마그네슘 설페이트에 의해 건조시킨 후, 여과하고 진공에서 농축하여 고체로서 수득하였다. 상기 고체의 분할을 시드 물질로서 사용하였다.

[1185] 물리화학 데이터를 동일하게 수행한 반응으로부터 수득된 C91의 샘플로부터 얻었다. HRMS-ESI^{+}(*m/z*): [M+H]$^{+}$ $C_8H_{13}F_3NO_3$에 대해 계산됨, 228.0842; 발견치, 228.0842. 일차 이온이 $C_8H_{11}F_3NNa_2O_3$ [M+Na^{+}]로서 관측됨: 계산치, 272.0481; 발견치, 272.0482. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d 13.05(s, 1H), 9.48(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.21(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.00(s, 9H). ^{13}C NMR(150.8 MHz, DMSO-d_6) d 170.9, 156.6(q, $^{2}J_{CF}$ = 36.9 Hz), 115.8(q, $^{1}J_{CF}$ = 287.7 Hz), 61.0, 33.6, 26.5. C91에 대한 분말 X-선 회절 패턴은 도 11에 제시되어 있고; 특징적 피크는 표 R에 제시되어 있다.

[1186] [표 R]

[1187] C91에 대해 선택된 분말 X-선 회절 피크

각도(° 2-Θ)	상대 강도	각도(° 2-Θ)	상대 강도	각도(° 2-Θ)	상대 강도
9.7	27	28.1	4	37.7	1
11.8	6	28.7	2	38.2	2
12.6	3	28.9	5	38.7	2
13.2	20	29.7	4	39.3	3
14.7	28	29.9	4	39.6	1
15.6	69	30.3	10	40.0	1
17.2	4	30.8	3	40.5	5
17.9	2	31.0	1	40.7	3
18.3	2	31.3	1	40.9	3
19.5	100	32.6	3	41.5	1
20.0	14	33.5	2	41.8	1
20.4	2	34.0	1	42.4	3
21.5	22	34.2	2	43.1	1
23.2	8	34.7	3	44.2	1
23.3	11	36.2	2	44.8	1
23.8	6	36.4	3	45.7	1
25.2	1	36.7	2	45.9	3
25.4	17	37.1	1	46.4	1
25.7	2	37.2	2	47.0	1
26.6	7	37.4	1	47.3	2
26.7	6	37.6	3	49.5	2

[1188]

[1189] X-선 결정학에 대한 결정을 상기와 동일한 배치로부터의 시드 결정을 사용하여 에틸 아세테이트와 헥산으로부터의 재결정화에 의해 얻었다. C91에 대한 단결정 데이터의 ORTEP 다이어그램을 도 12에 나타냈다.

[1190] C91의 단결정 X-선 구조 측정

[1191] 단결정 X-선 분석

[1192] 데이터 수집을 브루커 D8 퀘스트 회절계에서 -100℃에서 수행하였다. 데이터 수집은 오메가 및 파이 스캔으로 이루어졌다.

[1193] 구조를 사방정계 류 공간군 $P4_12_12$에서 SHELX 소프트웨어 일체를 사용하여 고유 페이징에 의해 구분하였다. 이어서, 구조를 완전-매트릭스 최소 제곱법에 의해 정밀화하였다. 모든 비-수소 원자를 찾아내고 이방성 변위 매개변수를 사용하여 정밀화하였다.

[1194] 질소 원자에 위치하는 수소 원자는 푸리에 차이 맵으로부터 찾아내고 제한된 거리에 의해 정밀화하였다. O2(H2Z) 및 O3(H3Z)에서의 수소는 전하로서 공유되었고 각각 10.5 점유로서 정밀화되었다. 나머지 수소 원자를 계산된 위치에 대입하였고, 이의 담체 원자에 동반하게 하였다. 최종 정밀화에는 모든 수소 원자에 대한 등방성 변위 매개변수를 포함시켰다.

[1195] -CF3 분절에서 약 67/33의 비로서 개체 수 점유 장애(population occupancy disorder)를 확인하고 이에 따라 모델링하였다.

[1196] 최대 우도법을 사용한 절대 구조의 분석을 PLATON(스퀙)을 사용하여 수행하였다. 결과는 절대 구조가 정확하게 할당되었음을 나타냈다. 상기 방법은 구조가 정확하게 할당된 확률을 100%인 것으로 계산한다. 후프트 매개변수는 (4)의 esd(추정된 표준 편차)에 의해 0.02로서 보고되고, 파슨 매개변수는 (4)의 esd에 의해 0.02로서 보고된다.

[1197] 최종 R-지수는 4.1%였다. 최종적인 푸리에 차이는 누락되거나 잘못 위치된 전자 밀도가 없음을 나타냈다.

[1198] 적절한 결정, 데이터 수집 및 정밀화 정보를 하기 표 S에 요약하였다. 원자 좌표, 결합 길이, 결합 각 및 변위 매개변수를 하기 표 T 내지 V에 나타냈다.

[1199] 사용된 소프트웨어 및 참조의 목록은 실시예 13, 고체 형태 1의 단결정 X-선 구조 측정에서 찾을 수 있다.

[1200] [표 S]

[1201] C91에 대한 결정 데이터 및 구조 정밀화

실험식	$C_8H_{12}F_3NO_3$
화학식량	227.19
온도	173(2) K
파장	1.54178 Å
결정계	정방정계
공간군	$P4_12_12$
단위 격자 치수	a = 9.9168(6) Å α = 90°
	b = 9.9168(6) Å β = 90°
	c = 22.721(2) Å γ = 90°
부피	2234.5(4) $Å^3$
Z	8
밀도(계산치)	1.351 Mg/m^3
흡수 계수	1.184 mm^{-1}
F(000)	944
결정 크기	0.200 x 0.170 x 0.080 mm^3
데이터 수집에 대한 세타 범위	4.866 내지 70.114°
지수 범위	$-11<=h<=10$, $-12<=k<=12$, $-27<=l<=27$
수집된 반사	48160
독립 반사	2122 [R_{int} = 0.0392]
세타 = 67.679° 에 대한 완결성	99.8%
흡수 보정	실험적
정밀화 방법	F^2에서의 완전-매트릭스 최소 제곱
데이터/제한/매개변수	2122/9/158
F^2에 대한 핏의 우수성	1.010
최종 R 지수 [$I>2\sigma(I)$]	$R1$ = 0.0408, $wR2$ = 0.1012
R 지수(모든 데이터)	$R1$ = 0.0429, $wR2$ = 0. 0.1039
절대 구조 매개변수	0.03(4)
흡광 계수	n/a
피크와 홀의 가장 큰 차이	0.280 및 -0.215 $e.Å^{-3}$

[1202]

[1203]

[1204] [표 T]

[1205] C91에 대한 원자 좌표(x 10^4) 및 등가 등방성 변위 매개변수($Å^2$ x 10^3)(U(eq)는 직교하는 U^{ij} 텐서의 자취의 1/3로서 정의됨)

	x	y	z	U(eq)
F(1)	9781(4)	8042(4)	5734(2)	107(1)
F(2)	10080(4)	7982(5)	6660(2)	100(2)
F(3)	9278(3)	6313(2)	6193(2)	87(1)
F(1A)	9349(11)	6675(12)	6782(5)	107(1)
F(2A)	9431(11)	6825(16)	5889(6)	100(2)
F(3A)	10149(10)	8346(8)	6346(8)	87(1)
N(1)	6809(2)	7369(2)	6335(1)	32(1)
O(1)	7784(2)	9443(2)	6392(1)	48(1)
O(2)	5226(2)	6038(2)	7066(1)	45(1)
O(3)	3695(2)	7680(2)	7101(1)	55(1)
C(1)	9239(3)	7599(3)	6263(2)	51(1)
C(2)	7850(3)	8227(2)	6339(1)	38(1)
C(3)	5426(2)	7871(2)	6390(1)	31(1)
C(4)	4731(2)	7135(2)	6890(1)	32(1)
C(5)	4628(3)	7777(3)	5796(1)	39(1)
C(6)	5489(3)	8387(4)	5311(1)	55(1)
C(7)	3336(3)	8612(4)	5846(1)	58(1)
C(8)	4303(4)	6312(3)	5650(1)	61(1)

[1206]

[1207]

[1208] [표 U]

[1209] C91에 대한 결합 길이[Å] 및 각[°]

F(1)-C(1)	1.389(5)
F(2)-C(1)	1.286(4)
F(3)-C(1)	1.286(4)
F(1A)-C(1)	1.498(10)
F(2A)-C(1)	1.162(10)
F(3A)-C(1)	1.183(9)
N(1)-C(2)	1.338(3)
N(1)-C(3)	1.464(3)
N(1)-H(1X)	0.97(2)
O(1)-C(2)	1.214(3)
O(2)-C(4)	1.259(3)
O(2)-H(2Z)	0.98(3)
O(3)-C(4)	1.256(3)
O(3)-H(3Z)	0.97(3)
C(1)-C(2)	1.522(4)
C(3)-C(4)	1.516(3)
C(3)-C(5)	1.566(3)
C(3)-H(3)	1.0000

[1210]

C(5)-C(6)	1.520(4)
C(5)-C(8)	1.525(4)
C(5)-C(7)	1.530(4)
C(6)-H(6A)	0.9800
C(6)-H(6B)	0.9800
C(6)-H(6C)	0.9800
C(7)-H(7A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.9800
C(7)-H(7C)	0.9800
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800

C(2)-N(1)-C(3)	120.4(2)
C(2)-N(1)-H(1X)	121.0(17)
C(3)-N(1)-H(1X)	118.6(17)
C(4)-O(2)-H(2Z)	113(4)
C(4)-O(3)-H(3Z)	116(4)
F(2A)-C(1)-F(3A)	114.0(9)
F(3)-C(1)-F(2)	111.1(4)
F(3)-C(1)-F(1)	101.2(3)
F(2)-C(1)-F(1)	105.3(3)
F(2A)-C(1)-F(1A)	99.3(10)
F(3A)-C(1)-F(1A)	101.7(9)
F(2A)-C(1)-C(2)	120.1(5)
F(3A)-C(1)-C(2)	114.6(5)
F(3)-C(1)-C(2)	116.6(2)
F(2)-C(1)-C(2)	112.7(3)
F(1)-C(1)-C(2)	108.6(3)

[1211]

F(1A)-C(1)-C(2)	103.1(4)
O(1)-C(2)-N(1)	126.2(2)
O(1)-C(2)-C(1)	117.8(2)
N(1)-C(2)-C(1)	116.0(2)
N(1)-C(3)-C(4)	109.07(19)
N(1)-C(3)-C(5)	112.25(19)
C(4)-C(3)-C(5)	112.80(19)
N(1)-C(3)-H(3)	107.5
C(4)-C(3)-H(3)	107.5
C(5)-C(3)-H(3)	107.5
O(3)-C(4)-O(2)	124.7(2)
O(3)-C(4)-C(3)	116.8(2)
O(2)-C(4)-C(3)	118.4(2)
C(6)-C(5)-C(8)	109.9(2)
C(6)-C(5)-C(7)	108.0(2)
C(8)-C(5)-C(7)	110.8(3)
C(6)-C(5)-C(3)	108.5(2)
C(8)-C(5)-C(3)	110.6(2)
C(7)-C(5)-C(3)	109.1(2)
C(5)-C(6)-H(6A)	109.5
C(5)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(5)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(5)-C(7)-H(7A)	109.5
C(5)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(5)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(5)-C(8)-H(8A)	109.5
C(5)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(5)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5

[1212]

[1213]

[1214] 대칭 변환을 사용하여 등가 원자를 생성하였다.

[1215] [표 V]

[1216] C91에 대한 이방성 변위 매개변수($Å^2$ x 10^3)(이방성 변위 계수 지수는 하기 형태를 취함: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$).

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
F(1)	84(2)	107(3)	129(3)	42(2)	67(2)	41(2)
F(2)	54(2)	128(4)	120(3)	-64(3)	-31(2)	22(2)
F(3)	36(1)	29(1)	195(4)	-15(2)	21(2)	0(1)
F(1A)	84(2)	107(3)	129(3)	42(2)	67(2)	41(2)
F(2A)	54(2)	128(4)	120(3)	-64(3)	-31(2)	22(2)
F(3A)	36(1)	29(1)	195(4)	-15(2)	21(2)	0(1)
N(1)	29(1)	27(1)	40(1)	2(1)	4(1)	-1(1)
O(1)	43(1)	30(1)	72(1)	-5(1)	14(1)	-3(1)
O(2)	52(1)	39(1)	44(1)	13(1)	11(1)	3(1)
O(3)	50(1)	60(1)	54(1)	17(1)	23(1)	12(1)
C(1)	36(1)	33(1)	83(2)	-14(1)	4(1)	-5(1)
C(2)	38(1)	30(1)	44(1)	-5(1)	7(1)	-3(1)
C(3)	32(1)	28(1)	32(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C(4)	31(1)	33(1)	32(1)	2(1)	2(1)	-2(1)
C(5)	42(1)	42(1)	33(1)	6(1)	-2(1)	2(1)
C(6)	63(2)	67(2)	35(1)	10(1)	8(1)	9(2)
C(7)	43(2)	77(2)	55(2)	15(2)	-2(1)	14(2)
C(8)	77(2)	54(2)	50(2)	-4(1)	-22(2)	-11(2)

[1217]

[1218]

[1219] 단계 2. 리튬 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(C92)의 합성.

[1220] 리튬 하이드록사이드 1수화물(29.0 g, 678 mmol)을 테트라하이드로퓨란(950 mL) 및 물(48 mL)의 혼합물 중 메틸 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드 염(68.5 g, 333 mmol)에 첨가하였다. 가수분해가 완료될 때까지 반응 혼합물을 25℃에서 교반한 후, 고체를 여과에 의해 채집하고, 테트라하이드로퓨란 중 물 5% 용액(400 mL)에 의해 세척하고, 진공하에 70℃에서 건조시켜 C92를 백색 내지 는 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 47.6 g, 295 mmol, 89%. 동일하게 수행한 반응으로부터 수득된 C92의 샘플에서 물리화학 데이터를 얻었다.

[1221] HRMS-ESI$^+$(*m/z*): $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_2$에 대해 계산됨, 156.1019; 발견치, 156.1019. ^{1}H NMR(600 MHz, D_2O) d 3.23(d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.09(dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, 1H), 2.63(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.33 - 1.24(m, 2H), 0.86(s, 2H), 0.83(s, 3H). ^{13}C NMR(150.8 MHz, D_2O) d 182.7, 62.3, 45.6, 35.5, 30.0, 25.8, 19.3, 12.7. C92에 대한 분말 X-선 회절 패턴은 도 13에 제시되어 있고; 특징적 피크는 표 W에 제시되어 있다.

[1222] [표 W]

[1223] **C92**에 대해 선택된 분말 X-선 회절 피크

각도(° 2-Θ)	상대 강도	각도(° 2-Θ)	상대 강도	각도(° 2-Θ)	상대 강도
5.1	4	20.2	6	30.2	4
6.0	100	20.8	19	30.5	2
7.3	17	21.4	2	31.4	18
8.7	3	21.9	4	32.2	5
10.2	6	22.3	16	32.6	22
12.1	20	22.8	7	33.8	3
12.7	2	23.8	3	34.3	3
13.7	2	24.5	9	35.2	3
15.3	15	24.8	3	35.9	10
15.7	6	25.5	21	36.7	4
16.7	78	26.2	5	37.4	4
17.2	8	26.5	4	37.8	4
18.0	3	28.4	10	39.0	2
18.8	95	29.0	10	39.2	1
19.5	14	29.5	4	39.8	1

[1224]

[1225] 단계 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C42**)의 합성.

[1226] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 **C91**(1.29 g, 5.68 mmol), 4-(다이메틸아미노)피리딘(0.60 g, 4.8 mmol)과 *N*,*N*-다이이소프로필에틸아민(1.70 mL, 9.75 mmol)의 혼합물을 *p*-톨루엔설폰일 클로라이드(0.99 g, 5.2 mmol)에 의해 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 20℃에서 교반한 후, **C92**(75.7 질량%, 1.00 g, 4.70 mmol)를 투입하고 교반을 밤새 20℃에서 계속하였다. 생성된 슬러리를 프로판-2-일 아세테이트(10 mL)와 혼합하고 순차적으로 시트르산 수용액(10%, 10 mL) 및 물(10 mL)에 의해 세척하였다. 이어서, 유기 층을 농축한 후, 프로판-2-일 아세테이트(5 mL)를 첨가한 후, 첨가 깔때기로부터 헵탄(15 mL)을 적가하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고 진공하에 건조시켜 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(**C42**)을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.2 g. 상기 화합물은 NMR 신호의 2개의 집합을 나타냈다. 다수 및 소수 집합들은 3차 아미드의 *Z* 및 *E* 이성질체에 각각 20:1의 몰비로 상응하였다. 또한, 샘플은 **C42**에 대해 37% 몰비의 이소프로필 아세테이트를 함유하였다(4.86, 1.96 및 1.17 ppm에서 ^{1}H 공명, 및 169.7, 66.9, 21.5 및 21.0 ppm에서 ^{13}C 공명을 나타냄). ^{1}H 및 ^{13}C 신호는 TMS 신호를 사용하여 참조하였다(둘다 0 ppm으로 설정됨).

[1227] HRMS-ESI^{+}(*m*/*z*): $[M+H]^{+}$ $C_{16}H_{24}F_3N_2O_4$에 대해 계산됨, 365.1683; 발견치: 365.1684. ^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) d **다수**: 9.44(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.44(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.15(s, 1H), 3.85(dd, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 3.73(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.53(dd, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 1.43(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.01(s, 3H), 1.01(s, 9H), 0.83(s, 3H); **소수**: 9.11(d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.53(s, 1H), 4.33(d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.53(dd, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 3.41(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.55(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.41(dd, *J* = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 1.02(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.91(s, 9H). ^{13}C NMR(150.8 MHz, DMSO-d_6) d **다수**: 172.3, 167.5, 156.8($^{2}J_{CF}$ = 37.0 Hz), 115.7($^{1}J_{CF}$ = 287.7 Hz), 59.1, 58.0, 47.1, 34.6, 29.6, 26.7, 26.1, 25.6, 18.7, 12.0; **소수**: 172.3, 168.1, 155.9($^{2}J_{CF}$ = 36.8 Hz), 115.8($^{1}J_{CF}$ = 288.1 Hz), 59.9, 57.3, 46.4, 36.2, 32.1, 26.2, 26.0, 24.4, 19.0, 12.7. **C42**에 대한 분말 X-선 회절 패턴은 도 14에 제시되어 있고; 특징적 피크는 표 X에 제시되어 있다.

[1228] 분말 X-선 회절 작업 및 단결정 X-선 구조 측정 모두에 대한 결정화를 하기와 같이 수행하였다. 에탄올(9 mL) 중 **C42**(2.96 g)의 용액을 가열하고 40℃로 가열하는 동안 교반하고(3500 rpm), 이어서 물(10.5 mL)을 10분 동안 첨가하였다. 이어서, 추가의 물(16.5 mL)을 4시간 동안 첨가하고, 혼합물을 10℃로 냉각하고 밤새 교반하였다. 여과 후, 여과 케이크를 물(6 mL)에 의해 세척하고 50℃에서 건조시켜 결정질 **C42**(2.6 g)를 수득하였다.

[1229] [표 X]

[1230] C42에 대해 선택된 분말 X-선 회절 피크

각도(° 2-Θ)	상대 강도	각도(° 2-Θ)	상대 강도	각도(° 2-Θ)	상대 강도
7.4	100	24.2	3	37.4	1
9.4	73	24.4	2	38.3	1
12.0	15	25.3	4	39.0	1
12.9	16	25.5	4	39.7	1
14.1	9	27.6	6	40.1	1
14.9	26	28.6	1	41.2	1
17.4	7	29.5	4	41.9	1
17.7	35	31.4	2	42.6	1
19.0	18	31.5	3	46.3	1
19.2	12	32.4	1		
19.7	17	33.2	1		
20.4	9	34.1	1		
20.6	4	34.5	2		
22.4	3	35.7	1		
23.0	3	36.1	0		
23.2	2	36.6	1		

[1231]

[1232] C42에 대한 단결정 데이터의 ORTEP 다이어그램을 도 15에 도시하였다.

[1233] C42의 단결정 X-선 구조 측정

[1234] 단결정 X-선 분석

[1235] 데이터 수집을 브루커 D8 벤처 회절계에서 실온에서 수행하였다. 데이터 수집은 오메가 및 파이 스캔으로 이루어졌다. 도메인을 분리함으로써 임의의 TWIN 및 의대칭(pseudosymmetry) 문제를 제거하기 위해, 프레임당 0.3°의 특수 데이터 전략을 적용하였다.

[1236] 구조를 사방정계 류 공간군 *R*3에서 SHELX 소프트웨어 일체를 사용하여 고유 패이징에 의해 구분하였다. 이어서, 구조를 완전-매트릭스 최소 제곱법에 의해 정밀화하였다. 모든 비-수소 원자를 찾아내고 이방성 변위 매개변수를 사용하여 정밀화하였다.

[1237] 질소 원자에 위치하는 수소 원자는 푸리에 차이 맵으로부터 찾아내고 제한된 거리에 의해 정밀화하였다. 나머지 수소 원자를 계산된 위치에 대입하였고, 이의 담체 원자에 동반하게 하였다. 최종 정밀화에는 모든 수소 원자에 대한 등방성 변위 매개변수를 포함시켰다.

[1238] 최대 우도법을 사용한 절대 구조의 분석을 PLATON(스펙)을 사용하여 수행하였다. 결과는 절대 구조가 정확하게 할당되었음을 나타냈다. 상기 방법은 구조가 정확하게 할당된 확률을 100%인 것으로 계산한다. 후프트 매개변수는 (7)의 esd(추정된 표준 편차)에 의해 -0.08로서 보고되고, 파슨 매개변수는 (6)의 esd에 의해 -0.09로서 보고된다.

[1239] 67/33의 비로서 C1_F1_F2 분절에서의 개체 수 위치 장애를 확인하고 이에 따라 처리하였다.

[1240] 최종 R-지수는 5.8%였다. 최종적인 푸리에 차이는 누락되거나 잘못 위치된 전자 밀도가 없음을 나타냈다.

[1241] 적절한 결정, 데이터 수집 및 정밀화 정보를 하기 표 S에 요약하였다. 원자 좌표, 결합 길이, 결합 각 및 변위 매개변수를 하기 표 Z 내지 BB에 나타냈다.

[1242] 사용된 소프트웨어 및 참조의 목록은 실시예 13, 고체 형태 1의 단결정 X-선 구조 측정에서 찾을 수 있다.

[1243] [표 Y]

[1244] C42에 대한 결정 데이터 및 구조 정밀화

실험식	$C_{16}H_{23}F_3N_2O_4$
화학식량	364.36
온도	296(2) K
파장	1.54178 Å

[1245]

결정계	삼방정계
공간군	*R*3
단위 격자 치수	a = 14.1740(6) Å α = 114.11° b = 14.1740(6) Å β = 114.11° c = 14.1740(6) Å γ = 114.11°
부피	1715.9(4) $Å^3$
Z	3
밀도(계산치)	1.058 Mg/m^3
흡수 계수	0.788 mm^{-1}
F(000)	576
결정 크기	0.220 x 0.100 x 0.100 mm^3
데이터 수집에 대한 세타 범위	6.445 내지 80.034°
지수 범위	$-17<=h<=16$, $-14<=k<=16$, $-14<=l<=17$
수집된 반사	13310
독립 반사	4011 [R_{int} = 0.0369]
세타 = 67.679° 에 대한 완결성	98.9%
흡수 보정	실험적
정밀화 방법	F^2에서의 완전-매트릭스 최소 제곱
데이터/제한/매개변수	4011/6/244
F^2에 대한 핏의 우수성	1.056
최종 *R* 지수 [$I>2\sigma(I)$]	*R*1 = 0.0582, *w*R2 = 0.1675
R 지수(모든 데이터)	*R*1 = 0.0611, *w*R2 = 0.1710
절대 구조 매개변수	-0.09(6)
흡광 계수	n/a
피크와 홀의 가장 큰 차이	0.292 및 -0.174 $e.Å^{-3}$

[1246]

[1247] [표 Z]

[1248] C42에 대한 원자 좌표(x 10^4) 및 등가 등방성 변위 매개변수($Å^2$ x 10^3)(U(eq)는 직교하는 U^{ij} 텐서의 자취의 1/3로서 정의됨)

	x	y	z	U(eq)
C(1)	9738(11)	9749(11)	7504(7)	172(4)
F(1)	9100(20)	9860(20)	7899(14)	233(6)
F(3)	9757(18)	8823(16)	7411(12)	171(4)
F(1A)	9950(80)	10650(90)	8270(60)	233(6)
F(3A)	10320(70)	9400(60)	7630(50)	171(4)
F(2)	11182(13)	11032(10)	8680(7)	296(6)
N(1)	9252(4)	8810(4)	5336(3)	75(1)
N(2)	6546(2)	6624(2)	1650(2)	49(1)
O(1)	9065(6)	10407(6)	6229(5)	130(2)
O(2)	7738(3)	6229(3)	2739(3)	88(1)
O(3)	7054(3)	5611(3)	-16(3)	79(1)
O(4)	5159(3)	3362(2)	-1315(3)	80(1)
C(2)	9318(6)	9683(6)	6263(5)	97(2)
C(3)	8891(4)	8676(4)	4135(3)	66(1)
C(4)	10197(4)	9437(4)	4311(4)	80(1)
C(5)	9748(5)	9404(6)	3121(6)	98(1)
C(6)	10798(6)	8766(7)	4324(7)	109(2)
C(7)	11359(5)	10996(5)	5744(6)	110(2)
C(8)	7683(3)	7092(3)	2793(3)	60(1)
C(9)	5449(3)	5104(3)	340(3)	50(1)
C(10)	5997(3)	4749(3)	-338(3)	56(1)
C(11)	4191(3)	4863(3)	-607(3)	53(1)
C(12)	3540(3)	5182(4)	-65(3)	60(1)
C(13)	1999(4)	4426(5)	-1228(5)	78(1)
C(14)	3859(5)	5374(5)	1178(5)	80(1)
C(15)	4643(3)	6293(3)	127(3)	54(1)
C(16)	6198(3)	7435(3)	1506(3)	59(1)

[1249]

[1250]

[1251] [표 AA]

[1252] C42에 대한 결합 길이[Å] 및 각[°].

C(1)-F(1A)	1.09(5)
C(1)-F(3A)	1.12(5)
C(1)-F(1)	1.271(14)
C(1)-F(3)	1.277(13)
C(1)-F(2)	1.404(14)
C(1)-C(2)	1.556(9)
N(1)-C(2)	1.321(6)
N(1)-C(3)	1.463(5)
N(1)-H(1X)	0.94(2)
N(2)-C(8)	1.333(4)
N(2)-C(9)	1.464(4)
N(2)-C(16)	1.477(3)
O(1)-C(2)	1.230(6)
O(2)-C(8)	1.231(4)
O(3)-C(10)	1.199(4)
O(4)-C(10)	1.311(4)
O(4)-H(4Y)	0.98(2)
C(3)-C(8)	1.517(5)
C(3)-C(4)	1.556(6)
C(3)-H(3)	0.9800
C(4)-C(5)	1.512(8)
C(4)-C(6)	1.515(6)
C(4)-C(7)	1.533(6)
C(5)-H(5A)	0.9600

[1253]

C(5)-H(5B)	0.9600
C(5)-H(5C)	0.9600
C(6)-H(6A)	0.9600
C(6)-H(6B)	0.9600
C(6)-H(6C)	0.9600
C(7)-H(7A)	0.9600
C(7)-H(7B)	0.9600
C(7)-H(7C)	0.9600
C(9)-C(11)	1.508(4)
C(9)-C(10)	1.521(4)
C(9)-H(9)	0.9800
C(11)-C(15)	1.507(4)
C(11)-C(12)	1.510(4)
C(11)-H(11)	0.9800
C(12)-C(14)	1.496(5)
C(12)-C(15)	1.512(5)
C(12)-C(13)	1.530(5)
C(13)-H(13A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9600
C(13)-H(13C)	0.9600
C(14)-H(14A)	0.9600
C(14)-H(14B)	0.9600
C(14)-H(14C)	0.9600
C(15)-C(16)	1.510(4)
C(15)-H(15)	0.9800
C(16)-H(16A)	0.9700
C(16)-H(16B)	0.9700

[1254]

F(1A)-C(1)-F(3A)	133(4)

F(1)-C(1)-F(3)	109.3(14)
F(1A)-C(1)-C(2)	105(2)
F(3A)-C(1)-C(2)	109.0(19)
F(1)-C(1)-C(2)	115.0(7)
F(3)-C(1)-C(2)	118.2(6)
F(2)-C(1)-C(2)	104.7(9)
C(2)-N(1)-C(3)	119.5(3)
C(2)-N(1)-H(1X)	112(3)
C(3)-N(1)-H(1X)	128(3)
C(8)-N(2)-C(9)	118.3(2)
C(8)-N(2)-C(16)	128.7(2)
C(9)-N(2)-C(16)	113.0(2)
C(10)-O(4)-H(4Y)	103(3)
O(1)-C(2)-N(1)	127.2(5)
O(1)-C(2)-C(1)	118.2(4)
N(1)-C(2)-C(1)	114.5(4)
N(1)-C(3)-C(8)	106.8(3)
N(1)-C(3)-C(4)	113.3(3)
C(8)-C(3)-C(4)	113.4(3)
N(1)-C(3)-H(3)	107.7
C(8)-C(3)-H(3)	107.7
C(4)-C(3)-H(3)	107.7
C(5)-C(4)-C(6)	111.0(5)
C(5)-C(4)-C(7)	108.8(4)
C(6)-C(4)-C(7)	108.5(4)
C(5)-C(4)-C(3)	108.7(3)
C(6)-C(4)-C(3)	112.1(4)
C(7)-C(4)-C(3)	107.5(4)
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5

[1255]

C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(4)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(4)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(4)-C(7)-H(7A)	109.5
C(4)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(4)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
O(2)-C(8)-N(2)	119.3(3)
O(2)-C(8)-C(3)	121.0(3)
N(2)-C(8)-C(3)	119.8(2)
N(2)-C(9)-C(11)	105.0(2)
N(2)-C(9)-C(10)	110.4(2)
C(11)-C(9)-C(10)	112.2(2)
N(2)-C(9)-H(9)	109.7
C(11)-C(9)-H(9)	109.7
C(10)-C(9)-H(9)	109.7
O(3)-C(10)-O(4)	124.6(3)
O(3)-C(10)-C(9)	125.1(3)
O(4)-C(10)-C(9)	110.4(3)

[1256]

C(15)-C(11)-C(9)	107.9(2)
C(15)-C(11)-C(12)	60.1(2)
C(9)-C(11)-C(12)	118.0(2)
C(15)-C(11)-H(11)	118.7
C(9)-C(11)-H(11)	118.7
C(12)-C(11)-H(11)	118.7
C(14)-C(12)-C(11)	121.8(3)
C(14)-C(12)-C(15)	121.6(3)
C(11)-C(12)-C(15)	59.8(2)
C(14)-C(12)-C(13)	113.5(3)
C(11)-C(12)-C(13)	114.8(3)
C(15)-C(12)-C(13)	115.3(3)
C(12)-C(13)-H(13A)	109.5
C(12)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(12)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(12)-C(14)-H(14A)	109.5
C(12)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(12)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(11)-C(15)-C(16)	108.6(2)
C(11)-C(15)-C(12)	60.04(19)
C(16)-C(15)-C(12)	120.2(3)
C(11)-C(15)-H(15)	117.9
C(16)-C(15)-H(15)	117.9
C(12)-C(15)-H(15)	117.9
N(2)-C(16)-C(15)	104.0(2)
N(2)-C(16)-H(16A)	111.0
C(15)-C(16)-H(16A)	111.0
N(2)-C(16)-H(16B)	111.0
C(15)-C(16)-H(16B)	111.0
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.0

[1257]

[1258] ---

[1259] 대칭 변환을 사용하여 등가 원자를 생성하였다.

[1260] [표 BB]

[1261] C42에 대한 이방성 변위 매개변수($Å^2$ x 10^3)(이방성 변위 계수 지수는 하기 형태를 취함: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$).

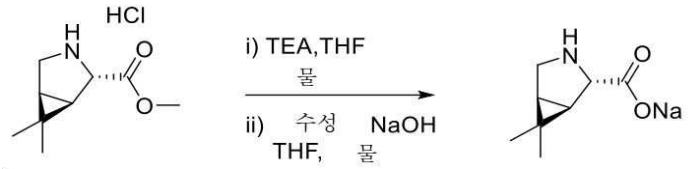
	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	249(10)	244(10)	92(4)	107(6)	116(6)	219(9)
F(1)	349(14)	444(17)	236(8)	274(10)	264(10)	348(15)
F(3)	299(12)	246(10)	152(5)	168(7)	178(7)	234(10)
F(1A)	349(14)	444(17)	236(8)	274(10)	264(10)	348(15)
F(3A)	299(12)	246(10)	152(5)	168(7)	178(7)	234(10)
F(2)	294(11)	235(8)	94(3)	84(4)	57(5)	147(8)
N(1)	80(2)	83(2)	52(1)	41(1)	37(1)	65(2)
N(2)	52(1)	49(1)	44(1)	31(1)	30(1)	39(1)
O(1)	170(4)	160(4)	107(3)	88(3)	95(3)	145(4)
O(2)	83(2)	74(2)	73(2)	50(1)	32(1)	59(1)
O(3)	82(2)	56(1)	91(2)	43(1)	69(2)	42(1)
O(4)	71(1)	50(1)	93(2)	32(1)	61(1)	39(1)
C(2)	109(3)	117(4)	73(2)	59(3)	57(2)	93(3)
C(3)	62(2)	62(2)	51(2)	33(1)	28(1)	47(2)
C(4)	62(2)	64(2)	71(2)	36(2)	35(2)	42(2)
C(5)	76(2)	85(3)	94(3)	58(2)	54(2)	44(2)
C(6)	97(3)	111(4)	134(4)	83(4)	80(3)	82(3)
C(7)	69(2)	70(2)	84(3)	30(2)	32(2)	34(2)
C(8)	62(2)	59(2)	56(2)	40(1)	36(1)	46(1)
C(9)	55(1)	48(1)	49(1)	33(1)	35(1)	37(1)
C(10)	56(2)	50(1)	57(2)	34(1)	39(1)	38(1)
C(11)	53(1)	54(1)	45(1)	31(1)	32(1)	38(1)
C(12)	61(2)	69(2)	63(2)	46(2)	44(1)	50(2)
C(13)	62(2)	85(2)	86(2)	57(2)	50(2)	54(2)
C(14)	91(3)	109(3)	89(2)	77(2)	72(2)	77(2)
C(15)	57(2)	57(2)	50(1)	38(1)	33(1)	43(1)
C(16)	60(2)	51(1)	57(2)	35(1)	33(1)	42(1)

[1262]

[1263]

[1264] 전술한 방법에 따른 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(C42)의 제조 이외에도, 화합물은 하기 바로 제시되는 반응식에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 단계 1에서, 메틸 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 하이드로클로라이드를 먼저 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합물 중 트라이에틸아민에 의해 처리하여 하이드로클로라이드 염을 중화시킨 후, 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합물 중 나트륨 하이드록사이드를 사용하여 메틸 에스터를 가수분해하여 나트륨 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트를 수득하였다.

[1265] 나트륨 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트의 제조

[1266] 

[1267] 적합한 용기에 테트라하이드로퓨란(30 mL0), 물(7.5 mL), 트라이에틸아민(7.62 mL, 54.7 mmol) 및 메틸 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(7.59 g, 36.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 이상 동안 교반하였다. 교반을 멈추고 층을 분리하였다. 별도 용기에, 28 w/w% 수성 나트륨 하이드록사이드(4.19 mL, 38.3 mmol) 및 테트라하이드로퓨란(71 mL)을 넣는 동안 40℃에서 교반하였다. 상기 별도 용기로부터의 테트라하이드로퓨란 중 메틸 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트의 용액을 함유하는 유기 층의 25%를 첨가하고, 용액에 나트륨 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(0.1182 g, 0.7336 mmol, 유사 절차로부터 미리 제조된 것)를 시딩(seeding)하였다. 혼합물을 40℃에서 15분 이상 동안 유지하고, 유기 층의 나머지 75%를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 유지하는 동안 40℃에서 16시간 동안 교반한 후, 20℃로 서서히 냉각하고 4시간 이상 동안 유지하였다. 생성된 고체 나트륨 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트를 여과에 의해 단리하고, 테트라하이드로퓨란(43 mL)과 물(2.25 mL)로 구성된 용액에 의해 세척하였다. 고체 물질을 70℃에서 진공하에 건조시켜 6.13 g(93.8%)의 나트륨 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트를 결정질 고체로서 수득하였다. PXRD를 전술한 방법에 따라 측정하였다.

[1268] 결정질 나트륨 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트의 선택된 PXRD 피크

[1269]

각도 2-Θ ± 0.2 ° 2-Θ	상대 강도	각도 2-Θ ± 0.2 ° 2-Θ	상대 강도	각도 2-Θ ± 0.2 ° 2-Θ	상대 강도
5.5	19	19.0	15	29.8	4
5.9	9	19.3	100	30.3	8
6.6	59	21.3	45	30.8	8
10.7	2	23.2	12	32.0	3
16.0	9	23.5	17	32.5	5
16.3	6	24.2	20	33.8	7
16.7	10	25.8	11	34.6	4
17.0	52	26.0	8	35.8	6
17.3	42	26.7	4	36.6	8
17.7	15	28.1	3	36.9	7
18.5	7	28.9	6	37.6	3

[1270] (S)-3,3-다이메틸-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)부탄산(C91)의 선택된 PXRD 피크

각도 2-Θ ± 0.2 ° 2-Θ	상대 강도	각도 2-Θ ± 0.2 ° 2-Θ	상대 강도	각도 2-Θ ± 0.2 ° 2-Θ	상대 강도
9.7	27	28.1	4	37.7	1
11.8	6	28.7	2	38.2	2
12.6	3	28.9	5	38.7	2
13.2	20	29.7	4	39.3	3
14.7	28	29.9	4	39.6	1
15.6	69	30.3	10	40.0	1
17.2	4	30.8	3	40.5	5
17.9	2	31.0	1	40.7	3
18.3	2	31.3	1	40.9	3
19.5	100	32.6	3	41.5	1
20.0	14	33.5	2	41.8	1
20.4	2	34.0	1	42.4	3
21.5	22	34.2	2	43.1	1
23.2	8	34.7	3	44.2	1
23.3	11	36.2	2	44.8	1
23.8	6	36.4	3	45.7	1
25.2	1	36.7	2	45.9	3
25.4	17	37.1	1	46.4	1
25.7	2	37.2	2	47.0	1
26.6	7	37.4	1	47.3	2
26.7	6	37.6	3	49.5	2

[1271]

[1272] (S)-3,3-다이메틸-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)부탄산(C91)에 대한 결정 데이터 및 구조 정밀화

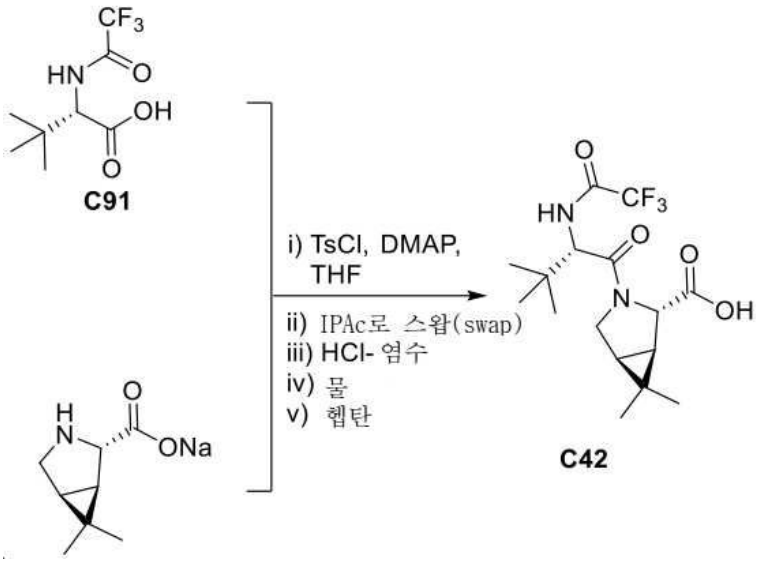
식별 코드	E178	
실험식	C8 H12 F3 N O3	
화학식량	227.19	
온도	173(2) K	
파장	1.54178 Å	
결정계	정방정계	
공간군	$P4_12_12$	
단위 격자 치수	a = 9.9168(6) Å	a= 90°
	b = 9.9168(6) Å	b= 90°
	c = 22.721(2) Å	g = 90°
부피	2234.5(4) $Å^3$	
Z	8	
밀도(계산치)	1.351 Mg/m^3	
흡수 계수	1.184 mm^{-1}	
F(000)	944	
결정 크기	0.200 x 0.170 x 0.080 mm^3	
데이터 수집에 대한 세타 범위	4.866 내지 70.114°	

[1273]

지수 범위	-11<=h<=10, -12<=k<=12, -27<=l<=27
수집된 반사	48160
독립 반사	2122 [R(int) = 0.0392]
세타 = 67.679° 에 대한 완결성	99.8%
흡수 보정	실험적
정밀화 방법	F^2에서의 완전-매트릭스 최소 제곱
데이터/제한/매개변수	2122/9/158
F^2에 대한 핏의 우수성	1.010
최종 R 지수 [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0408, wR2 = 0.1012
R 지수(모든 데이터)	R1 = 0.0429, wR2 = 0.1039
절대 구조 매개변수	0.03(4)
흡광 계수	n/a
피크와 홀의 가장 큰 차이	0.280 및 -0.215 e.Å^{-3}

[1274]

[1275] 이어서, 단계 2에서, 생성된 나트륨 (1R,2S,5S)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트를 테트라하이드로퓨란 중 토실 클로라이드와 다이메틸아미노 피리딘의 존재하에 (S)-3,3-다이메틸-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)부탄산과 커플링하였다. 테트라하이드로퓨란을 제거하고 이소프로필 아세테이트로 대체한 후, 염수 중 HCl에 의해 처리한 후, 물과 헵탄으로 후처리하여 C42를 수득하였다.



[1276]

[1277] 결정질 C42를 PXRD에 의해 특성규명하고, 연장된 건조 또는 더 고온으로부터 수득된 추가 형태를 확인하였다.

[1278] C42(연장된 건조 시간 또는 더 고온으로부터 수득된 형태)에 대해 선택된 PXRD 피크

각 도 2-Θ ± 0.2 ° 2-Θ	상대 강도	각 도 2-Θ ± 0.2 ° 2-Θ	상대 강도	각 도 2-Θ ± 0.2 ° 2-Θ	상대 강도
10.2	3	25.7	11	33.7	1
10.8	100	26.1	3	34.1	1
12.6	22	26.8	2	34.6	4
13.3	21	27.1	2	35.1	3
13.8	88	27.4	7	35.5	1
16.3	59	27.8	7	36.3	4
17.1	39	28.0	3	36.9	6
18.7	5	28.2	3	38.2	6
18.9	2	29.0	2	38.8	2
19.5	20	29.5	4	39.3	1
19.9	18	29.8	2	39.6	2
20.3	2	30.1	2	39.8	2
20.6	26	30.6	7	40.2	2
20.8	63	30.9	3	42.2	3
21.7	6	31.2	3	44.2	2
22.2	20	32.0	8	44.7	3
23.4	8	32.7	4	47.0	2
23.7	18	32.9	4	47.3	2
24.5	7	33.1	5		
25.4	9	33.5	1		

[1279]

[1280] SARS-CoV-2 감염으로부터의 항바이러스 활성

[1281] SARS-CoV-2 코로나 바이러스-유도된 세포 사멸 또는 세포 변성 효과를 방지하는 화합물의 능력은 루시퍼라제를 이용하여 세포내 ATP를 종점으로서 측정하는 분석 방식을 사용하여, 세포 생존성에 의해 평가될 수 있다. 요약하면, hACE2 발현에 대해 촉진된 VeroE6 세포를 BSL-3 랩(BSL-3 lab)에서 0.002의 감염 다중도로 SARS-CoV-2(USA_WA1/2020)에 의해 배치 접종하였다. 이어서, 바이러스-접종된 세포를 4,000 세포/웰의 밀도로 분석-준비된 화합물 플레이트에 첨가하였다. 접종 3일 후(미처리된 감염된 대조군 조건에서 바이러스-유도된 세포 변성 효과가 95%인 시점), 세포 생존성을 ATP 수준을 정량 분석하는 셀 타이터-글로(Cell Titer-Glo)(프로메가(Promega))를 제조사의 프로토콜에 따라 사용하여 평가하였다. 화합물의 세포독성을 평행의 비감염 세포에서 측정하였다. 시험 화합물을 단독으로 또는 P-당단백질(P-gp) 억제제 CP-100356(2 μM 농도)의 존재하에 시험하였다. CP-100356의 포함은 시험 화합물이 P-당단백질의 높은 수준의 발현을 갖는 VeroE6 세포에서 유출되는 지를 평가한다. 시험 화합물의 각각의 농도에서의 % 효과를 각각의 분석 플레이트에서 바이러스 대조군 웰 및 바이러스-함유 대조군 웰에 대한 값을 기반으로 계산하였다. 50% 반응(EC_{50}) 값에 필요한 농도를 4-매개변수 기호 논리 모델을 사용하여 상기 데이터로부터 측정하였다. EC_{50} 곡선을 >3일 때의 3의 힐 기울기(Hill slope)에 대해 피팅(fitting)하였고, 최고 용량은 50% 이상 효과를 달성하였다. 세포독성이 30% 초과의 효과로 검출되는 경우, 상응하는 농도 데이터를 EC_{50} 측정으로부터 제거하였다.

[1282] 세포독성 플레이트의 경우, 시험 화합물의 각각의 농도에서의 % 효과를 각각의 분석 플레이트에서 세포-단독 대조군 웰 및 하이아민-함유 대조군 웰에 대한 값을 기준으로 계산하였다. CC_{50} 값은 4-매개변수 기호 논리 모델을 사용하여 계산하였다. 이어서, TI를 CC_{50} 값을 EC_{50} 값으로 나눔으로써 계산하였다.

[1283] SARS-CoV-2 코로나 바이러스 3C 프로테아제 FRET 분석 및 분석

[1284] SARS-CoV-2의 주요 프로테아제인 3CLpro의 단백질 분해 활성을 연속적인 형광 공명 에너지 전달(FRET) 분석을 사용하여 모니터링하였다. SARS-CoV-2 3CLpro 분석은 전장 SARS-CoV-2 3CL 프로테아제가 합성 형광원(fluorogenic) 기질 펩티드를 하기 서열로 절단하는 활성을 측정한다: 공통 펩티드에서 모델링된 Dabcyl-KTSAVLQ-SGFRKME-Edans(문헌[V. Grum-Tokars et al. Evaluating the 3C-like protease activity of SARS-coronavirus: recommendations for standardized assays for drug discovery. Virus Research 133(2008) 63-73]). 절단된 Edans 펩티드의 형광(여기 340 nm/방출 490 nm)은 플렉스테이션 판독기(Flexstation reader)(몰

레큘러 디바이시스(Molecular Devices))에서 형광 강도 프로토콜을 사용하여 측정하였다. 형광 신호는 PF-835231, 즉 SARS-CoV-2 3CLpro의 유효한 억제제의 존재하에 감소한다. 분석 반응 완충액은 20 mM 트리스-HCl(pH 7.3), 100 nM NaCl, 1 mM EDTA 및 25 μM 펩티드 기질을 함유하였다. 효소 반응은 15 nM SARS-CoV-2 3CL 프로테아제의 첨가에 의해 개시하였고 60분 동안 23℃에서 진행하였다. % 억제 또는 활성은 화합물 미함유(0% 억제/100% 활성) 및 대조군 화합물(100% 억제/0% 활성)을 함유하는 대조군 웰을 기준으로 계산하였다. IC_{50} 값은 ABASE 소프트웨어(IBDS)를 사용하여 4-매개변수 핏 모델을 사용하여 생성하였다. ABASE 소프트웨어(IBDS)를 사용하여, 15 nM로 고정된 효소 농도 매개변수, 14 μM로 고정된 Km 매개변수 및 25 μM로 고정된 기질 농도 매개변수로, Ki 값을 모리슨(Morrison) 공식에 대해 피팅하였다.

[1285] SARS-CoV-2 코로나 바이러스 3CL 프로테아제의 단백질 분해 활성을 연속 형광 공명 에너지 전달 분석을 사용하여 측정하였다. SARS-CoV-2 $3CL^{pro}$ FRET 분석은 TAMRA- SITSAVLQSGFRKMK-(DABCYL)-OH를 TAMRA - SITSAVLQ 및 SGFRKMK(DABCYL)-OH로의 프로테아제 촉매된 절단을 측정한다. 절단된 TAMRA 펩티드의 형광(여기 558 nm/방출 581 nm)은 TECAN SAFIRE 형광 플레이트 판독기를 사용하여 10분의 코스에 걸쳐 측정하였다. 전형적인 반응 용액은 20 mM HEPES(pH 7.0), 1 mM EDTA, 4.0 μM FRET 기질, 4% DMSO 및 0.005% 트윈-20을 함유하였다. 분석을 25 nM SARS $3CL^{pro}$(SARS 코로나 바이러스 완전 게놈 서열의 어바니(Urbani) 균주의 뉴클레오티드 서열 9985-10902(NCBI 접근 번호 AY278741))의 첨가에 의해 개시하였다. % 억제를 억제제의 0.001 mM 수준으로 2반복 측정하였다. 데이터를 하기 수학식 1을 사용한 비선형 회귀 분석 프로그램 칼리다그래프(Kalidagraph)에 의해 분석하였다:

[1286] [수학식 1]

[1287] $FU = offset+(limit)(1- e^{-(kobs)}t)$

[1288] 상기 식에서,

[1289] offset은 미절단된 펩티드 기질의 형광 신호이고;

[1290] limit는 완전히 절단된 펩티드 기질의 형광이다.

[1291] Kobs는 상기 반응에 대한 1차 속도 상수이고, 어떠한 억제제도 부재하는 경우에는, 기질의 이용도를 나타낸다. 비가역성 억제제를 함유하고, 계산된 limit가 이론적인 최대 limit의 20% 미만인 효소 출발 반응에서, 계산된 kobs는 코로나 바이러스 3C 프로테아제의 불활성화의 속도를 나타낸다. kobs 대 [I]의 그래프에서 기울기(kobs/I)는 효소에 대한 억제제의 결합력의 척도이다. 매우 빠른 비가역성 억제제의 경우, kobs/I는 기울기로서가 아닌 단지 1 또는 2개의 [I]에서의 관측으로부터 계산된다.

[1292] [표 2]

[1293] 실시예 1 내지 84에 대한 생물학적 활성 및 IUPAC 명

실시예 번호	기하 평균 K_i(μM)	사용된 카운트(count) K_i(μM)	기하 평균 EC_{50}(μM)	사용된 카운트 EC_{50}(μM)	IUPAC 명
1	0.013	4	0.246	7	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
2	1.08	3	7.52	2	*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-*N*^{2}-(피롤리딘-1-일아세틸)-L-류신아미드, 트라이플루오로아세테이트 염
3	0.439	2	6.74	6	*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-*N*^{2}-(2,6-다이클로로벤조일)-4-메틸-L-류신아미드
4	0.026	3	1.36	15	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
5	>0.351	2	>3.33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
6	0.023	2	0.279	4	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
7	0.798	1	43.1	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-2-카복스아미드
8	0.917	3	5.75	2	*N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-*N*^{2}-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-1
9	0.254	4	0.970	4	*N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-*N*^{2}-[사이클로헥실(메톡시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-2
10	0.056	4	2.09	4	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
11	0.297	3	4.78	4	*N*^{2}-[(4-브로모-1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)카보닐]-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드
12	0.539	3	6.33	2	*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-*N*^{2}-[(3,3-다이플루오로사이클로부틸)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드

[1294]

13	0.003	6	0.075	18	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
14	0.302	2	N.D.[1]		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-5,5,5-트라이플루오로-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
15	0.002	1	0.360	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
16	0.018	2	>2.53	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
17	0.053	1	>0.333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
18	0.019	2	>0.333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5,7-다이플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
19	0.208	2	>0.333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3,5-다이플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
20	0.005	1	>0.333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
21	N.D.	N.D.	>3.17	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
22	0.066	1	>0.333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
23	0.021	1	>0.333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5,7-다이플루오로-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
24	1.93	2	6.30	6	*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-*N*^{2}-{[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드
25	N.D.		37	2	*N*-{1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-*N*^{2}-(사이클로헥실카보닐)-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-1

[1295]

26	N.D.		>100	1	N-{1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N²-(사이클로헥실카보닐)-4-메틸-L-류신아미드, DIAST-2
27	4.50	2	44.9	2	N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N²-[(프로판-2-일옥시)아세틸]-L-류신아미드
28	1.79	2	7.26	4	N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N²-[(사이클로헥실옥시)아세틸]-4-메틸-L-류신아미드
29	2.23	2	28.1	2	N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-N²-(4,4,4-트라이플루오로-3-메틸부타노일)-L-류신아미드
30	>10.8	1	9.37	2	N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N²-[(2S)-2-(다이메틸아미노)-2-페닐아세틸]-4-메틸-L-류신아미드
31	0.606	3	40.7	2	N²-[(트랜스-4-시아노사이클로헥실)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드 또는 N²-[(트랜스-4-시아노사이클로헥실)카보닐]-N-{(1R)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드
32	0.690	3	4.90	2	N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N²-[2-(사이클로헥실옥시)프로파노일]-4-메틸-L-류신아미드 또는 N-{(1R)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N²-[2-(사이클로헥실옥시)프로파노일]-4-메틸-L-류신아미드
33	0.068	2	>0.333	1	N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-하이드록시-1H-인돌-2-카복스아미드
34	0.074	2	>0.333	1	N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-하이드록시-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드
35	0.176	3	3.56	4	N²-[(4-클로로-1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)카보닐]-N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-L-류신아미드
36	0.241	4	1.03	2	N-{(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-N²-[(2R)-2-(다이메틸아미노)-2-페닐아세틸]-4-메틸-L-류신아미드
37	0.168	1	>3.33	1	N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드
38	0.023	1	>0.333	1	N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복스아미드

[1296]

39	0.111	1	>3.33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,7-비스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
40	0.131	1	>0.333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,5-비스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
41	0.104	1	>0.333	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,6-비스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드[2]
42	>0.356	1	>0.333	1	*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-*N*^{2}-{(2*R*)-2-(다이메틸아미노)-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]아세틸}-4-메틸-L-류신아미드
43	>0.356	1	>0.333	1	*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-*N*^{2}-{(2*R*)-2-(다이메틸아미노)-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아세틸}-4-메틸-L-류신아미드
44	0.302	2	5.88	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
45	0.227	2	6.42	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-6-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
46	0.283	1	>3.33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,7-비스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
47	>0.359	1	>3.33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,6,7-트리스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
48	>0.359	1	>3.33	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-3,5,7-트리스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
49	0.083	3	2.68	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-(트라이플루오로메톡시)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
50	0.147	3	3.95	1	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-(트라이플루오로메톡시)-1*H*-인돌-2-카복스아미드

[1297]

51	0.192	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
52	0.032	3	N.D.		7-클로로-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1*H*-인돌-2-카복스아미드
53	0.025	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아미드
54	0.049	3	N.D.		6-클로로-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1*H*-인돌-2-카복스아미드
55	0.104	3	N.D.		4-클로로-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1*H*-인돌-2-카복스아미드
56	0.151	3	N.D.		5-클로로-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1*H*-인돌-2-카복스아미드
57	0.052	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
58	0.091	3	N.D.		4,6-다이클로로-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1*H*-인돌-2-카복스아미드
59	0.152	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
60	0.261	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-5-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
61	0.034	3	N.D.		7-클로로-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1*H*-인돌-2-카복스아미드
62	0.029	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-7-메틸-1*H*-인돌-2-카복스아미드
63	0.122	3	N.D.		6-클로로-N-[(2S)-1-({(1S)-1-시아노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드

[1298]

64	0.038	3	N.D.		4-클로로-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1*H*-인돌-2-카복스아미드
65	0.117	3	N.D.		5-클로로-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1*H*-인돌-2-카복스아미드
66	0.073	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-7-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
67	0.041	3	N.D.		4,6-다이클로로-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1*H*-인돌-2-카복스아미드
68	0.092	3	N.D.		*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드
69	0.083	1	>2.67	2	*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-3-메틸-5-(트라이플루오로메틸)이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-2-카복스아미드
70	6.95	2	4.09	2	*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-*N*^{2}-{[5-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-일]카보닐}-L-류신아미드
71	0.254	3	4.99	2	*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-메틸-*N*^{2}-{[4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-일]카보닐}-L-류신아미드
72	0.173	3	1.35	2	*N*^{2}-[(4-브로모-1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)카보닐]-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-L-류신아미드
73	0.226	3	2.03	2	*N*^{2}-[(4-클로로-1,3-다이메틸-1*H*-피라졸-5-일)카보닐]-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-L-류신아미드
74	>0.356	1	>3.33	1	3-아세틸-*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-1*H*-인돌-2-카복스아미드
75	0.017	2	0.551	4	부분입체 이성질체 1: (2*S*,4*R*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드 또는 (2*R*,4*S*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드

[1299]

76	>8.16	2	>100	1	부분입체 이성질체 2: (2*S*,4*R*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드 또는 (2*R*,4*S*)-4-*tert*-부틸-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-1-{*N*-[(트라이플루오로메틸)설폰일]-L-발일}피페리딘-2-카복스아미드
77	0.004	2	0.085	4	3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드
78	0.005	3	2.74	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(메틸카바모일)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
79	0.001	4	0.080	4	메틸 {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}카바모일)-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트
80	0.037	2	0.158	3	*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드
81	0.003	2	0.690	3	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*R*)-5-하이드록시-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
82	0.139	1	N.D.	N.D.	(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6-(하이드록시메틸)-6-메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
83	0.092	1	N.D.	N.D.	(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6-(하이드록시메틸)-6-메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
84	0.003	1	N.D.	N.D.	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-(하이드록시메틸)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
85	0.004	1	0.334	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*R*)-2,5-다이옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드

[1300]

86	0.018	2	0.237	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[5,5,5-트라이플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
87	0.021	2	0.230	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[(2*S*)-2-사이클로헥실-2-{[(트라이플루오로메틸)설폰일]아미노}아세틸]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
88	0.006	2	0.050	4	제1 용리 부분입체 이성질체: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-D-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
89	0.007	3	0.040	4	제2 용리 부분입체 이성질체: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드 또는 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[3-사이클로부틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-D-알라닐]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
90	0.015	2	0.571	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-(피리딘-2-일)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
91	0.007	2	0.011	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-{*N*-[(4-플루오로페녹시)아세틸]-3-메틸-L-발일}-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
92	0.004	2	0.019	4	3-메틸-*N*-[(4-메틸페닐)아세틸]-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드
93	0.014	2	0.882	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-(1*H*-피라졸-1-일)-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-알라닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드

[1301]

94	0.011	2	0.379	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-3-[(2*S*)-4,4-다이플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)부타노일]-6,6-다이메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
95	0.003	2	0.098	4	*N*-(메톡시카보닐)-3-메틸-L-발일-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-4-(트라이플루오로메틸)-L-프롤린아미드
96	0.844	1	9.190	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*R*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드
97	0.011	5	0.082	16	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, C86(DIAST-2)으로부터의 것
98	0.188	1	1.738	2	(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드, C85(DIAST-1)로 부터의 것

[1302]

[1303] 1. 측정되지 않음.

[1304] 2. 실시예 41의 위치 선택성은 엄밀히 측정하진 않았고; 상기 실시예에 대해 가능한 다른 구조는 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-5,6-비스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드 및 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}아미노)-4,4-다이메틸-1-옥소펜탄-2-일]-4-메톡시-6,7-비스(트라이플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-카복스아미드이다.

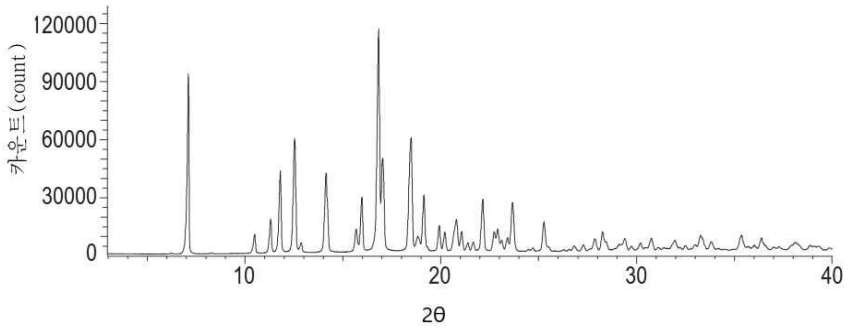
[1305] 인간에서, (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드(실시예 13의 화합물)의 예측되는 약동학적 매개변수

[1306] 샌드위치-배양된 조건(sandwich-cultured condition)하에 인간 간 마이크로솜으로부터의 CL_{int} 및 인간 간세포로부터의 CL_{bile}을 혼입하는 시험관내 데이터의 생리적 기반 약동학(PBPK) 모델링에 근거하여, (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드의 예측되는 인간 혈장 CL 및 V_{ss}는 각각 5.9 mL/분/kg 및 0.97 L/kg으로, 1.9시간의 효과 반감기 $t_{1/2}$를 나타냈다. 0.16 μM(미결합 혈장 농도)의 표적 C_{eff}를 P-gp 억제제의 존재하에 VeroE6에 의한 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드의 시험관내 연구(0.156 μM의 EC_{90} 값), 또는 분화된 정상 인간 기관지 상피(dNHBE) 분석(0.149 μM의 EC_{90} 값)으로부터 얻은 항바이러스 억제 데이터를 기반으로 정의하였다. 1일 3회(TID) 경구 투여된 380 mg 용량의 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[(3*S*)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸}-6,6-다이메틸-3-[3-메틸-*N*-(트라이플루오로아세틸)-L-발일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복스아미드를 C_{min}에서 0.16 μM의 효능적 미결합 농도를 다루도록 기획하였다.

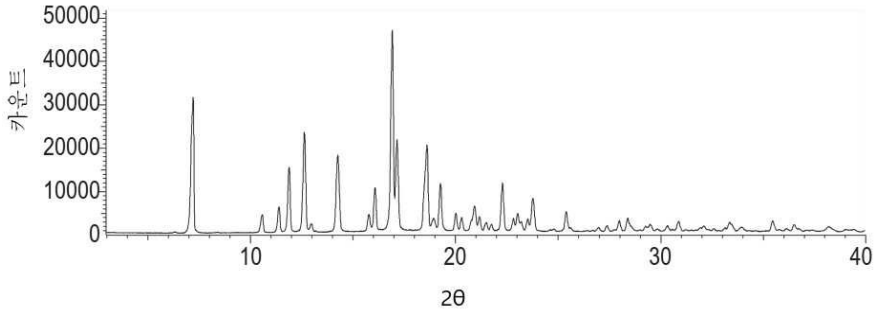
[1307] 본원의 상기 기재된 모든 특허 및 공개는 그 전체가 본원에 참조로 혼입된다. 본 발명이 다양한 바람직한 양태 및 특정 실시예의 관점에서 기재되었지만, 본 발명은 전술한 상세 기재에 의해 제한되는 것이 아니라, 첨부된 청구범위 및 이의 등가물에 의해 한정되어야 한다.

도면

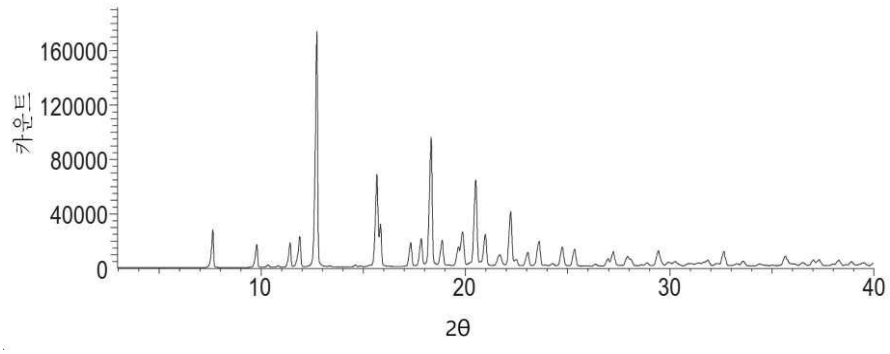
도면1



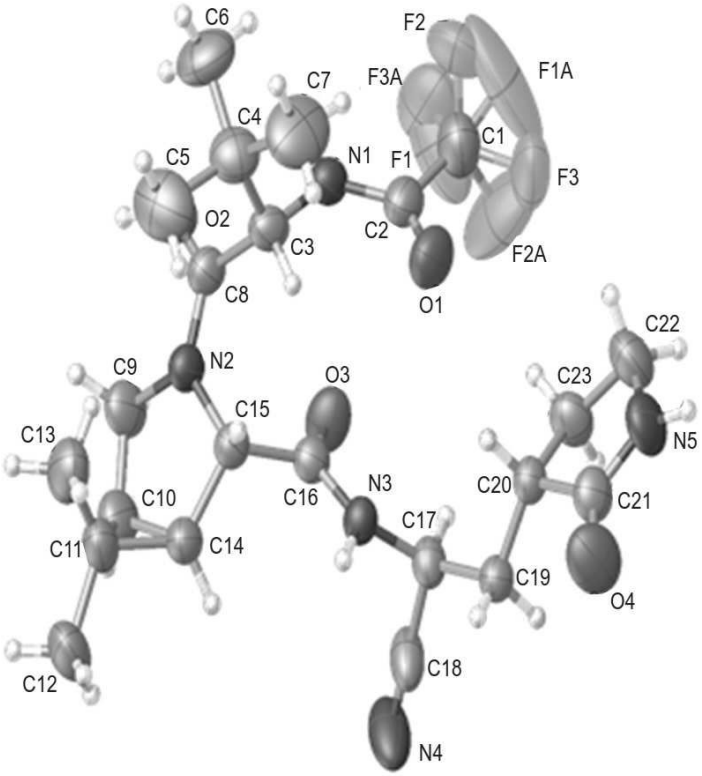
도면2



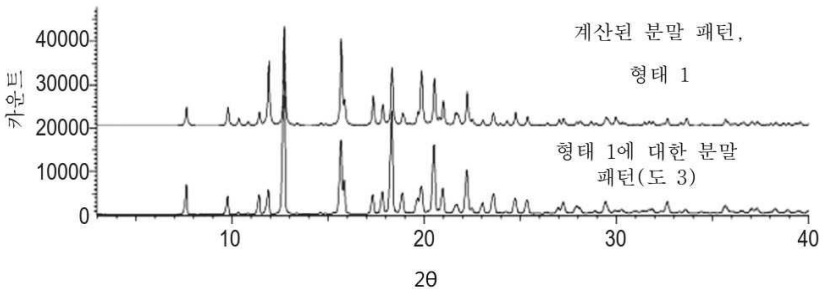
도면3



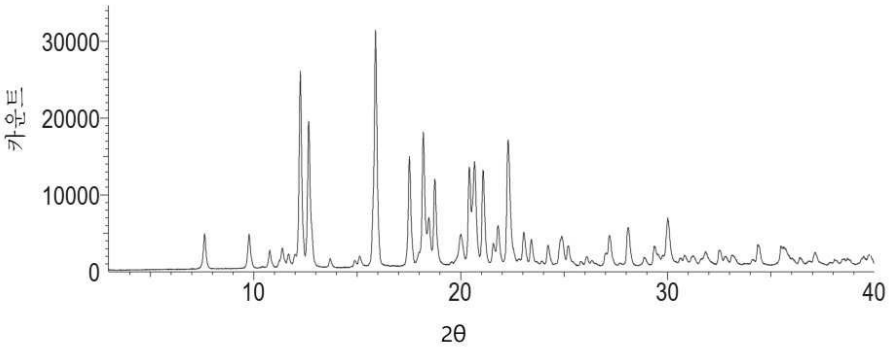
도면4


C6
F2
F1A
C7
F3A
C4
C1
C5
N1
F1
F3
O2
C2
C3
F2A
C8
O1
C22
C9
N2
O3
C23
C15
N5
C13
C20
N3
C10
C16
C21
C17
C11
C14
C19
O4
C18
C12
N4

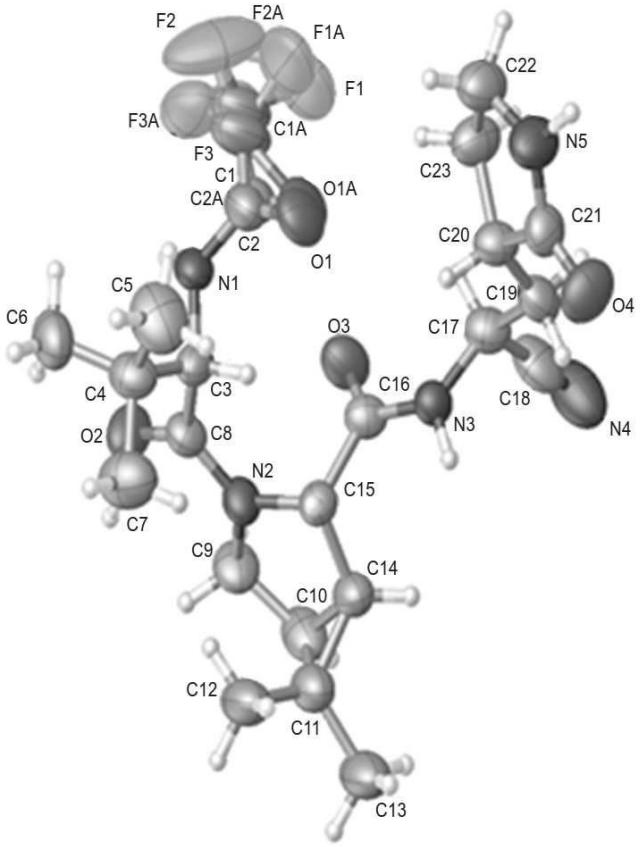
도면5


계산된 분말 패턴,
형태 1
형태 1에 대한 분말
패턴(도 3)
카운트
40000
30000
20000
10000
0
10
20
30
40
2θ

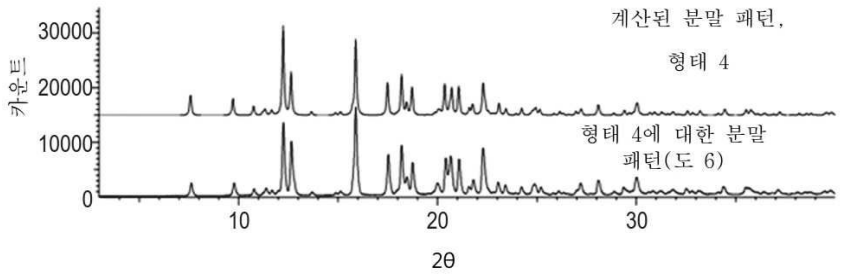
도면6


카운트
30000
20000
10000
0
10
20
30
40
2θ

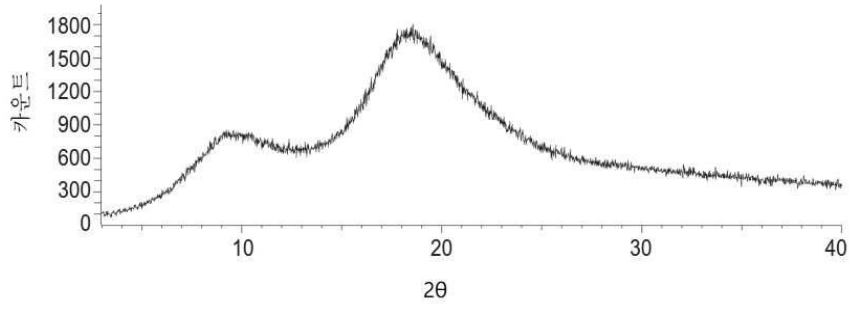
도면7


F2
F2A
F1A
F1
F3A
C1A
F3
C1
C2A
O1A
C2
O1
N1
C5
C6
C4
C3
O2
C8
N2
C7
C9
C10
C12
C11
C13
C14
C15
O3
C16
N3
C17
C18
N4
C19
O4
C20
C21
C23
N5
C22

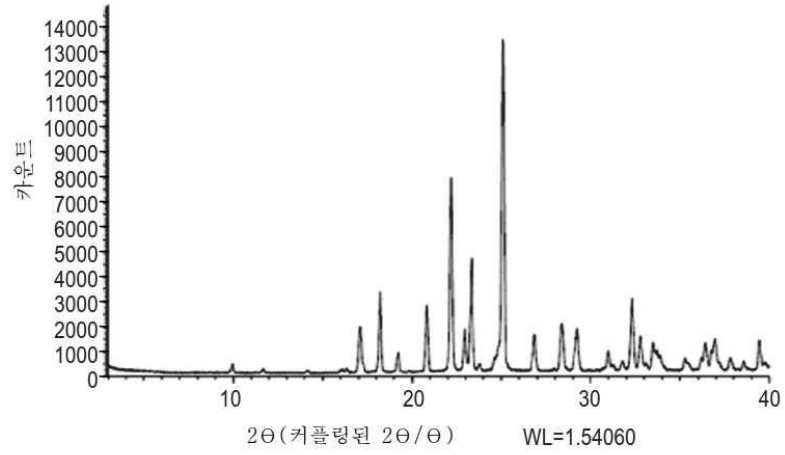
도면8


계산된 분말 패턴,
형태 4
형태 4에 대한 분말
패턴(도 6)
카운트
30000
20000
10000
0
10
20
30
2θ

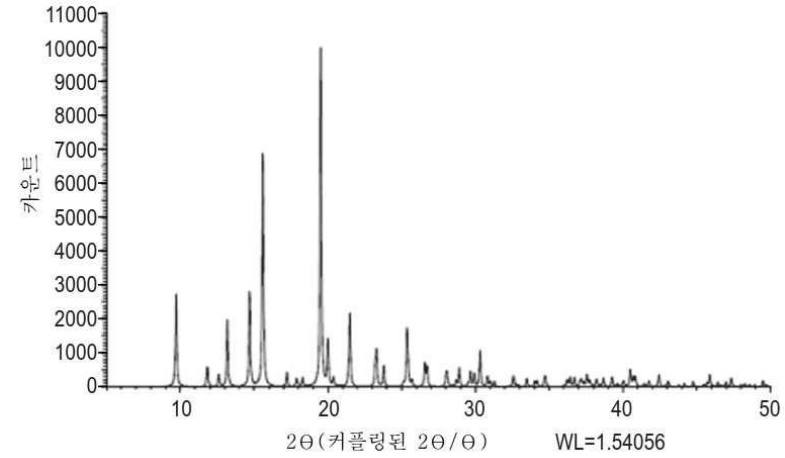
도면9


카운트
1800
1500
1200
900
600
300
0
10
20
30
40
2θ

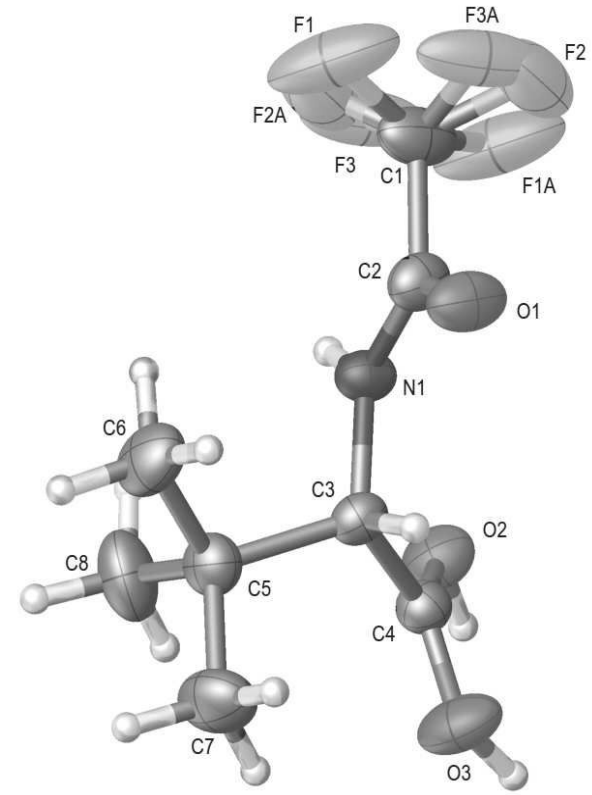
도면10


14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
카운트
10
20
30
40
2θ(커플링된 2θ/θ)
WL=1.54060

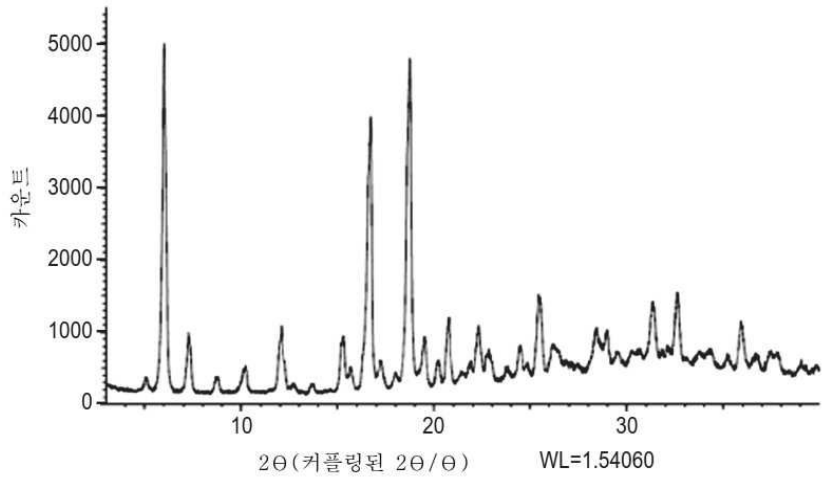
도면11


11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
카운트
10
20
30
40
50
2θ(커플링된 2θ/θ)
WL=1.54056

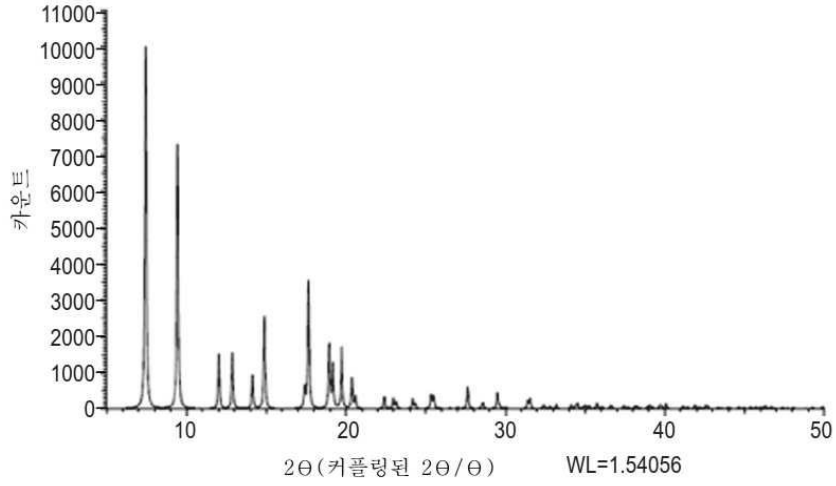
도면12


F1
F3A
F2
F2A
F3
C1
F1A
C2
O1
N1
C6
C3
O2
C8
C5
C4
C7
O3

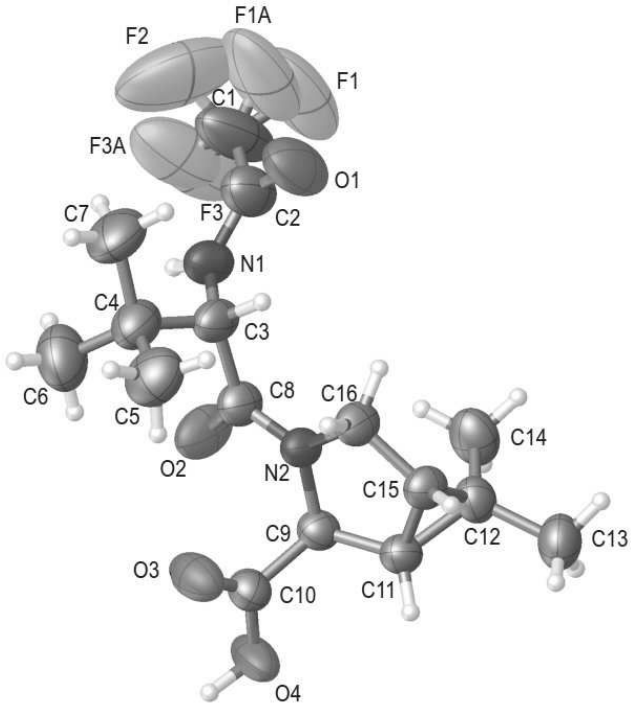
도면13


5000
4000
3000
2000
1000
0
카운트
10
20
30
2θ(커플링된 2θ/θ)
WL=1.54060

도면14



도면15



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Pfizer Inc.

<120> Nitrile-Containing Antiviral Compounds

<130> PC072660A

<140> PCT/IB2021/057281

<141> 2021-08-06

<150> US 63/073,982

<151> 2020-09-03

<150> US 63/143,435

<151> 2021-01-29

<150> US 63/170,158

<151> 2021-04-02

<150> US 63/194,241

<151> 2021-05-28

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Gly Phe Arg Lys Met Ala Phe Pro Ser Gly Lys Val Glu Gly Cys
1 5 10 15

Met Val Gln Val Thr Cys Gly Thr Thr Thr Leu Asn Gly Leu Trp Leu
20 25 30

Asp Asp Val Val Tyr Cys Pro Arg His Val Ile Cys Thr Ser Glu Asp
35 40 45

Met Leu Asn Pro Asn Tyr Glu Asp Leu Leu Ile Arg Lys Ser Asn His
50 55 60

Asn Phe Leu Val Gln Ala Gly Asn Val Gln Leu Arg Val Ile Gly His
65 70 75 80

Ser Met Gln Asn Cys Val Leu Lys Leu Lys Val Asp Thr Ala Asn Pro
85 90 95

Lys Thr Pro Lys Tyr Lys Phe Val Arg Ile Gln Pro Gly Gln Thr Phe
100 105 110

Ser Val Leu Ala Cys Tyr Asn Gly Ser Pro Ser Gly Val Tyr Gln Cys
115 120 125

Ala Met Arg Pro Asn Phe Thr Ile Lys Gly Ser Phe Leu Asn Gly Ser
130 135 140

Cys Gly Ser Val Gly Phe Asn Ile Asp Tyr Asp Cys Val Ser Phe Cys
145 150 155 160
Tyr Met His His Met Glu Leu Pro Thr Gly Val His Ala Gly Thr Asp
165 170 175
Leu Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Pro Phe Val Asp Arg Gln Thr Ala Gln
180 185 190
Ala Ala Gly Thr Asp Thr Thr Ile Thr Val Asn Val Leu Ala Trp Leu
195 200 205

Tyr Ala Ala Val Ile Asn Gly Asp Arg Trp Phe Leu Asn Arg Phe Thr
210 215 220
Thr Thr Leu Asn Asp Phe Asn Leu Val Ala Met Lys Tyr Asn Tyr Glu
225 230 235 240
Pro Leu Thr Gln Asp His Val Asp Ile Leu Gly Pro Leu Ser Ala Gln
245 250 255
Thr Gly Ile Ala Val Leu Asp Met Cys Ala Ser Leu Lys Glu Leu Leu
260 265 270

Gln Asn Gly Met Asn Gly Arg Thr Ile Leu Gly Ser Ala Leu Leu Glu
275 280 285
Asp Glu Phe Thr Pro Phe Asp Val Val Arg Gln Cys Ser Gly Val Thr
290 295 300
Phe Gln
305

<210> 2
<211> 306
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

Ser Gly Phe Arg Lys Met Ala Phe Pro Ser Gly Lys Val Glu Gly Cys
1 5 10 15
Met Val Gln Val Thr Cys Gly Thr Thr Thr Leu Asn Gly Leu Trp Leu
20 25 30
Asp Asp Val Val Tyr Cys Pro Arg His Val Ile Cys Thr Ser Glu Asp

35 40 45

Met Leu Asn Pro Asn Tyr Glu Asp Leu Leu Ile Arg Lys Ser Asn His

50 55 60

Asn Phe Leu Val Gln Ala Gly Asn Val Gln Leu Arg Val Ile Gly His

65 70 75 80

Ser Met Gln Asn Cys Val Leu Lys Leu Lys Val Asp Thr Ala Asn Pro

85 90 95

Lys Thr Pro Lys Tyr Lys Phe Val Arg Ile Gln Pro Gly Gln Thr Phe

100 105 110

Ser Val Leu Ala Cys Tyr Asn Gly Ser Pro Ser Gly Val Tyr Gln Cys

115 120 125

Ala Met Arg Pro Asn Phe Thr Ile Lys Gly Ser Phe Leu Asn Gly Ser

130 135 140

Cys Gly Ser Val Gly Phe Asn Ile Asp Tyr Asp Cys Val Ser Phe Cys

145 150 155 160

Tyr Met His His Met Glu Leu Pro Thr Gly Val His Ala Gly Thr Asp

165 170 175

Leu Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Pro Phe Val Asp Arg Gln Thr Ala Gln

180 185 190

Ala Ala Gly Thr Asp Thr Thr Ile Thr Val Asn Val Leu Ala Trp Leu

195 200 205

Tyr Ala Ala Val Ile Asn Gly Asp Arg Trp Phe Leu Asn Arg Phe Thr

210 215 220

Thr Thr Leu Asn Asp Phe Asn Leu Val Ala Met Lys Tyr Asn Tyr Glu

225 230 235 240

Pro Leu Thr Gln Asp His Val Asp Ile Leu Gly Pro Leu Ser Ala Gln

245 250 255

Thr Gly Ile Ala Val Leu Asp Met Cys Ala Ser Leu Lys Glu Leu Leu

260 265 270

Gln Asn Gly Met Asn Gly Arg Thr Ile Leu Gly Ser Ala Leu Leu Glu

275 280 285

Asp Glu Phe Thr Pro Phe Asp Val Val Arg Gln Cys Ser Gly Val Thr

290 295 300

Phe Gln

305