



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0138165  
(43) 공개일자 2014년12월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 207/16* (2006.01) *C07D 207/10* (2006.01)  
*A61K 31/4025* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7025671
- (22) 출원일자(국제) 2013년03월12일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년09월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/054920
- (87) 국제공개번호 WO 2013/135648  
국제공개일자 2013년09월19일
- (30) 우선권주장  
61/611,200 2012년03월15일 미국(US)

- (71) 출원인  
에프. 호프만-라 로슈 아게  
스위스 체하-4070 바젤 그랜짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자  
바트코비츠 테이비드 조세프  
미국 뉴저지주 07110 누틀리 포버순 로드 21  
추 신지에  
중국 200129 상하이 푸동 디스트릭트 창다오 로드  
레인 728 넘버 21 룸 601  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
제일특허법인

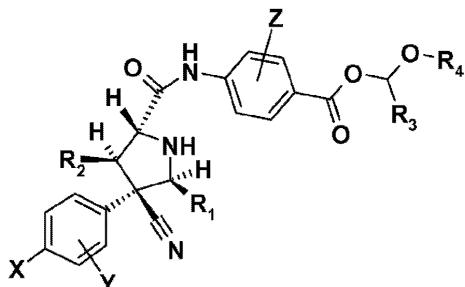
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 치환된 피롤리딘-2-카복사마이드

### (57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터뿐만 아니라 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 암 치료에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서,

X, Y, Z, R1, R2, R3 및 R4는 본원에 기재된 바와 같다.

(72) 발명자

부 빈 탄

미국 뉴저지주 07006 노쓰 캘드웰 월로우 레인 1

자오 춘린

중국 상하이 201201 푸동 장지양 이스트 캠퍼스 루  
이칭 로드 590

피쉬락 다니엘

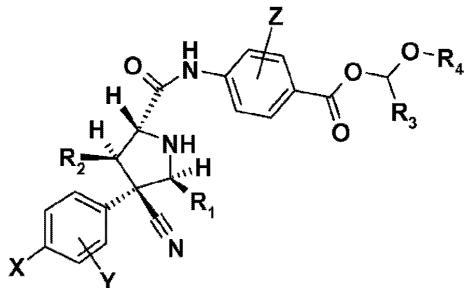
스위스 체하-4053 바젤 도르나처스트라쎄 324

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터:

[화학식 I]



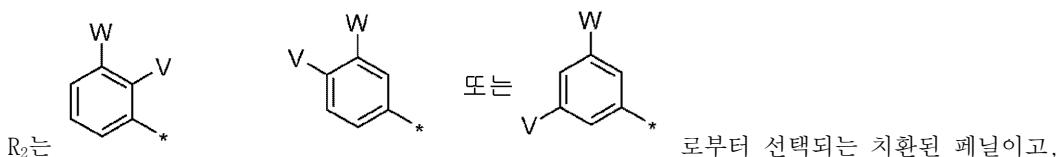
상기 식에서,

X는 H, F, Cl, Br, I, 시아노, 니트로, 에틴일, 사이클로프로필, 메틸, 에틸, 이소프로필, 비닐 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y는 H, F, Cl, Br, I, CN, OH, 니트로, 저급 알킬, 사이클로알킬, 저급 알콕시, 저급 알켄일, 사이클로알켄일 및 저급 알킨일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기이고,

Z는 저급 알콕시이고,

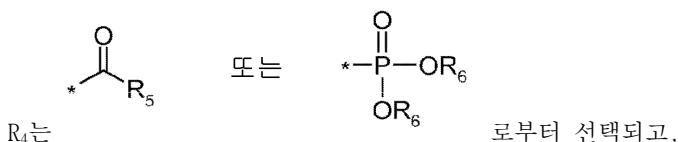
R<sub>1</sub>은 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 저급 알켄일, 치환된 저급 알켄일, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 치환된 사이클로알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되고,



W는 F, Cl 또는 Br이고,

V는 H 또는 F이고,

R<sub>3</sub>은 수소, 저급 알킬 및 치환된 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,



R<sub>5</sub>는 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 천연 및 비천연 아미노산, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub>, -(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub> 및 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OP(O)(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 n은 3 내지 60이고,

R<sub>6</sub>은 수소 또는 벤질이다.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

X가 H, F 또는 Cl로부터 선택되고,

Y가 H, F 또는 Cl로부터 선택되고,

R<sub>1</sub>이 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이고,

R<sub>3</sub>이 수소 또는 저급 알킬이고,

R<sub>5</sub>가 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 천연 및 비천연 아미노산, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub>, -(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub>, 및 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OP(O)(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 n은 3 내지 60이고,

R<sub>6</sub>이 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

1-(에틸(이소프로필)카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 다이-tert-부톡시-포스포릴옥시메틸 에스터,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[비스-(2-메톡시-에틸)-카바모일옥시]-에틸 에스터,

4-메틸-피페라진-1-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터,

1-아세톡시에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

Rac-1-(이소부티릴옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 아세톡시메틸 에스터,

1-(사이클로헥실옥시카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

Rac-1-(이소프로록시카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸 모폴린-4-카복실레이트, 및

모폴린-4-카복실산(R)-1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터 .

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

모폴린-4-카복실산(S)-1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터,

Rac-1-tert-부틸 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-

-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸) 피페라진-1,4-다이카복실레이트,  
 피페라진-1-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터 다이-하이드로클로라이드,  
 Rac-1,1-다이옥소-티오모폴린-4-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일메틸카바모일옥시)-에틸 에스터,  
 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2,3-다이하이드록시-프로필카바모일옥시)-에틸 에스터,  
 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,  
 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시카본일옥시}-에틸 에스터,  
 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터,  
 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[2-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시카본일옥시]-에틸 에스터, 및  
 21-옥소-2,5,8,11,14,17,20,22-옥타옥사테트라코산-23-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트.

## 청구항 5

제 1 항에 있어서,

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 750),  
 1-(2-(벤질옥시)-2-옥소에틸카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,  
 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에톡시)카본일아미노)아세트산,  
 (S)-2-[1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에톡시카본일아미노]-펜탄다이오산,  
 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-((S)-1-카복시-에틸카바모일옥시)-에틸 에스터,  
 2-((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)-카본일아미노)아세트산,  
 (S)-다이벤질 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-

5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)카본일아미노)-펜탄다이오에이트, 및  
(S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸  
페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)

메톡시)카본일아미노)펜탄다이오산.

## 청구항 6

제 1 항에 있어서,

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

15-메틸-12-옥소-2,5,8,11,13-펜타옥사헥사데칸-14-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클  
로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,  
3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오  
로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,  
3-옥소-2,4,7,10,13,16,19-헵타옥사이코실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루  
오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,  
4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-  
프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 750),  
4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-  
프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약  
2000),  
4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-  
프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약  
2200),  
4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-  
프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약  
2000),  
3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오  
로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,  
27-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-데카옥사트라이아콘탄-29-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페  
닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,  
24-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,25-노나옥사헵타코산-26-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-  
클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,  
4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-  
프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW, 약  
550), 및  
4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-  
프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW, 약  
1000).

## 청구항 7

제 1 항에 있어서,

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-  
프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약

2000),

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 2000),

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 1000),

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 550),

(S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-네오펜틸-페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시-벤조일옥시)-메톡시)카본일아미노)프로판산,

다이벤질 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산

2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}카본일옥시메틸 에스터,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}카본일옥시메틸 에스터,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 포스포노옥시메틸 에스터; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물,

1-((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥소1-6-일옥시)카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시-벤조에이트,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[(2R,3S,4R,5S)-2-((R)-1,2-다이하이드록시-에틸)-4,5-다이하이드록시-테트라하이드로-푸란-3-일옥시]카본일옥시]-에틸 에스터,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산

1-(2-{2-[2-(2-다이벤질옥시)포스포릴옥시-에톡시]-에톡시}-에톡시)카본일옥시)-에틸 에스터, 및

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)카본일옥시)-에틸 에스터.

## 청구항 8

제 1 항에 있어서,

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[2-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시]카본일옥시]-에틸 에스터,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터,

15-메틸-12-옥소-2,5,8,11,13-펜타옥사헥사데칸-14-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클

로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

3-옥소-2,4,7,10,13,16,19-헵타옥사이코실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터,

3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

27-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-데카옥사트라이아콘탄-29-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

24-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,25-노나옥사헵타코산-26-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트, 및

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드.

## 청구항 9

제 1 항에 있어서,

3-옥소-2,4,7,10,13,16,19-헵타옥사이코실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트인 화합물.

## 청구항 10

제 1 항에 있어서,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 200 0)인 화합물.

## 청구항 11

제 1 항에 있어서,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 220 0)인 화합물

## 청구항 12

제 1 항에 있어서,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 200 0)인 화합물.

## 청구항 13

제 1 항에 있어서,

3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트인 화합물.

## 청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,  
약제로서 사용하기 위한 화합물.

### 청구항 15

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료 불활성 담체를 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 16

암의 치료를 위한, 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

### 청구항 17

암 치료용 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

### 청구항 18

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,  
암의 치료 또는 예방을 위한 화합물.

### 청구항 19

효과량의 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법.

### 청구항 20

본원에 실질적으로 기재된 신규 화합물, 조성물, 방법 및 용도.

## 명세서

### 기술분야

[0001]

본 발명은 MDM2 상호작용의 길항제로서 작용하여 강력하고 선택적인 항암제로서 유용한 화학식 I의 피롤리딘-2-카복사마이드 유도체, 또는 이의 거울상 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002]

p53은 암 발생으로부터 보호하는 데 중심 역할을 하는 종양 억제 단백질이다. 이는 세포 완전성을 보호하고, 성장 정지(arrest) 또는 세포자멸사의 유도에 의해 영구적으로 손상된 세포 클론의 증식을 방지한다. 분자 수준에서, p53은 세포 주기 및 세포자멸사의 조절에 관련된 유전자 패널을 활성화할 수 있는 전사 인자이다. p53은 세포 수준에서 MDM2에 의해 밀접하게 조절되는 강력한 세포 주기 저해제이다. MDM2 및 p53은 피드백 제어 루프(loop)를 형성한다. MDM2이 p53에 결합하여 p53-조절된 유전자를 전사 활성화시키는 능력을 저해할 수 있다. 또한, MDM2은 p53의 유비퀴탄-의존성 분해를 매개한다. p53은 MDM2 유전자의 발현을 활성화시켜 MDM2 단백질의 세포 수준을 증가시킬 수 있다. 이러한 피드백 제어 루프는, 정상인 종식 세포에서 MDM2 및 p53 모두 낮은 수준을 유지하도록 책임진다. 또한, MDM2는 E2F에 대한 보조 인자인데, 이는 세포 주기 조절에서 중요한 역할을 한다.

[0003]

다수의 암에서는 MDM2 대 p53(E2F)의 비율은 조절이 곤란하다. p16INK4/p19ARF 유전자 위치(locus)에서 자주 발생하는 분자 결함은, 예컨대 MDM2 단백질 분해에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 야생형 p53을 갖는 종양 세포 내에서의 MDM2-p53 상호작용의 저해는 p53의 축적, 세포 주기의 정지 및/또는 세포 자멸사를 야기해야 한다. 따라서, MDM2 길항제는 단일제로서 또는 광범위한 기타 항암 요법과 병용하여 암치료에 신규한 접근법을 제공할 수 있다. MDM2-p53 상호작용 저해를 위한 상이한 거대분자 도구(예컨대, 항체, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 웹티드)의 사용을 통해 이러한 전략의 실행가능성을 보여왔다. 또한, MDM2은 p53으로서 보존된 결합 영역을 통해 E2F에 결합하여, 사이클린 A의 E2F-의존 전사를 활성화시키는데, 이는 MDM2 길항제가 p53 돌연변이 세포에 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 것이다.

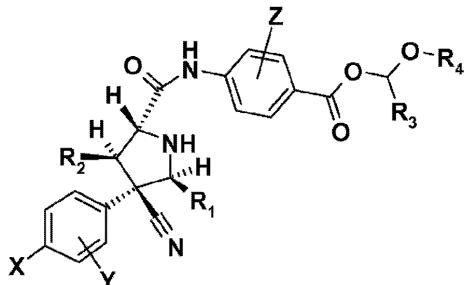
[0004]

WO2010/031713 및 WO2011/098398은 MDM2p53 상호작용의 억제제로서의 화합물들을 개시하고 있으며, 이들은 종종 본원에서 "모 화합물"로서 불린다.

### 발명의 내용

[0005] 본 발명은 MDM2 상호작용의 길항제로서 작용하여 강력하고 선택적인 항암제로서 유용한 하기 화학식 I의 피롤리딘-2-카복사마이드 유도체, 또는 이의 겨울상 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I을 가진다:

[0006] [화학식 I]



[0007]

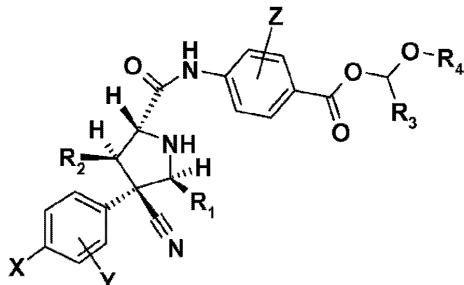
[0008] 상기 식에서,

[0009] X, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 본원에 기재된 바와 같다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터가 제공된다

[0011] [화학식 I]



[0012]

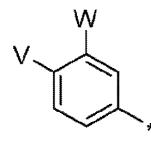
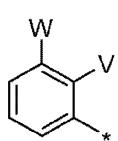
[0013] 상기 식에서,

[0014] X는 H, F, Cl, Br, I, 시아노, 니트로, 에틴일, 사이클로프로필, 메틸, 에틸, 이소프로필, 비닐 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

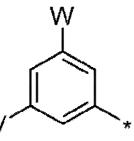
[0015] Y는 H, F, Cl, Br, I, CN, OH, 니트로, 저급 알킬, 사이클로알킬, 저급 알콕시, 저급 알켄일, 사이클로알켄일, 저급 알킨일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기이고,

[0016] Z는 저급 알콕시이고,

[0017] R<sub>1</sub>은 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 저급 알켄일, 치환된 저급 알켄일, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤�테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 및 치환된 사이클로알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되고,



또는



[0018] R<sub>2</sub>는

로부터 선택되는 치환된 페닐이고,

[0019] W는 F, Cl 또는 Br이고,

[0020] V는 H 또는 F이고,

[0021] R<sub>3</sub>은 수소, 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,



[0022] R<sub>4</sub>는 R<sub>4</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0023] R<sub>5</sub>는 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤�테로사이클, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 천연 및 비천연 아미노산, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub>, -(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub> 및 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OP(0)(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이때 n은 3 내지 60, 바람직하게는 3 내지 45이고,

[0024] R<sub>6</sub>은 수소 또는 벤질이다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 하기 정의의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0026] X는 H, F 또는 Cl로부터 선택되고,

[0027] Y는 H, F 또는 Cl로부터 선택되고,

[0028] R<sub>1</sub>은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이고,

[0029] R<sub>3</sub>은 수소 또는 저급 알킬이고,

[0030] R<sub>5</sub>는 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 천연 및 비천연 아미노산, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub>, -(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub>, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OP(0)(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 n은 3 내지 60, 바람직하게는 3 내지 45이고,

[0031] R<sub>6</sub>은 수소이다.

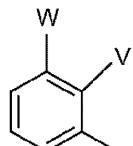
[0032] 또 다른 실시양태에서, 하기 정의의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0033] X는 H, F 또는 Cl로부터 선택되고;

[0034] Y는 H, F 또는 Cl로부터 선택되고;

[0035] Z는 C<sub>1-6</sub> 알콕시이고;

[0036] R<sub>1</sub>은 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;



[0037] R<sub>2</sub>는 \*이고, 이때 W는 F, Cl 또는 Br이고; V는 H 또는 F이고;

[0038] R<sub>3</sub>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0039] R<sub>4</sub>는 -C(O)-R<sub>5</sub>이고; 이때 R<sub>5</sub>는 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH; -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub>; 및 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OP(0)(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 n은 3 내지 60이고, R<sub>6</sub>는 수소이다.

[0040] 또 다른, 보다 구체적인 실시양태에서, n은 3 내지 55, 더욱 바람직하게는 n은 3 내지 45이다. 이 실시양태에서, R<sub>5</sub>가 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub>이고, n이 40 내지 60인 화합물이 특히 바람직하다.

[0041] 또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택되는 화합물들이 제공된다:

- [0042] 1-(에틸(이소프로필)카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0043] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 다이-tert-부톡시-포스포릴옥시메틸 에스터,
- [0044] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[비스-(2-메톡시-에틸)-카바모일옥시]-에틸 에스터,
- [0045] 4-메틸-피페라진-1-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터,
- [0046] 1-아세톡시에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0047] Rac-1-(이소부티릴옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0048] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 아세톡시메틸 에스터,
- [0049] 1-(사이클로헥실옥시카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0050] Rac-1-(이소프로록시카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0051] 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸 모폴린-4-카복실레이트,
- [0052] 모폴린-4-카복실산(R)-1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터,
- [0053] 모폴린-4-카복실산(S)-1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터,
- [0054] Rac-1-tert-부틸 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸) 피페라진-1,4-다이카복실레이트,
- [0055] 피페라진-1-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터 다이-하이드로클로라이드,
- [0056] Rac-1,1-다이옥소-티오모폴린-4-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터,
- [0057] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일메틸카바모일옥시)-에틸 에스터,
- [0058] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2,3-다이하이드록시-프로필카바모일옥시)-에틸 에스터,
- [0059] 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0060] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시카본일옥시}-에틸 에스터,

- [0061] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-메톡시)-에톡시]-에톡시]-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터,
- [0062] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[2-(2-{2-(2-메톡시)-에톡시)-에톡시]-에톡시)-에톡시카본일옥시]-에틸 에스터,
- [0063] 21-옥소-2,5,8,11,14,17,20,22-옥타옥사테트라코산-23-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0064] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터,
- [0065] 1-(2-(벤질옥시)-2-옥소에틸카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0066] 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에톡시)카본일아미노)아세트산,
- [0067] (S)-2-[1-(4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에톡시카본일아미노]-펜탄다이오산,
- [0068] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-((S)-1-카복시-에틸카바모일옥시)-에틸 에스터,
- [0069] 2-((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)-카본일아미노)아세트산,
- [0070] (S)-다이벤질 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)카본일아미노)-펜탄다이오에이트,
- [0071] (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)-메톡시)카본일아미노)펜탄다이오산,
- [0072] 15-메틸-12-옥소-2,5,8,11,13-펜타옥사헥사데칸-14-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0073] 3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0074] 3-옥소-2,4,7,10,13,16,19-헵타옥사이코실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0075] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터,
- [0076] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터,
- [0077] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터,
- [0078] 3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0079] 27-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-데카옥사트라이아콘탄-29-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0080] 24-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,25-노나옥사헵타코산-26-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,

- [0081] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드,
- [0082] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드,
- [0083] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드,
- [0084] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드,
- [0085] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드,
- [0086] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드,
- [0087] (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)카본일아미노)프로판산,
- [0088] 다이벤질 4-{{(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산  
2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시메틸 에스터,
- [0089] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시메틸 에스터,
- [0090] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 포스포노옥시메틸 에스터; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물,
- [0091] 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥소1-6-일옥시)카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트,
- [0092] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-다이하이드록시-에틸)-4,5-다이하이드록시-테트라하이드로-푸란-3-일옥시카본일옥시]-에틸 에스터,
- [0093] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산  
1-(2-{2-[2-(2-다이벤질옥시포스포릴옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터, 및
- [0094] 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터.
- [0095] 또 다른 실시양태에서, 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에톡시)카본일아미노)아세트산 화합물이 제공된다.
- [0096] 또 다른 실시양태에서 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)-카본일아미노)아세트산 화합물이 제공된다.
- [0097] 또 다른 실시양태에서 3-옥소-2,4,7,10,13,16,19-헵타옥사이코실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트 화합물이 제공된다.

- [0098] 또 다른 실시양태에서 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터 (mPEG, 평균 MW, 약 2000) 화합물이 제공된다.
- [0099] 또 다른 실시양태에서 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터 (mPEG, 평균 MW, 약 2200) 화합물이 제공된다.
- [0100] 또 다른 실시양태에서 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터 (mPEG, 평균 MW, 약 2000) 화합물이 제공된다.
- [0101] 또 다른 실시양태에서 3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트 화합물이 제공된다.
- [0102] 또 다른 실시양태에서 27-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-데카옥사트라이아콘탄-29-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트 화합물이 제공된다.
- [0103] 또 다른 실시양태에서 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-다이하이드록시-에틸)-4,5-다이하이드록시-테트라하이드로-푸란-3-일옥시카본일옥시]-에틸 에스터 화합물이 제공된다.
- [0104] 또 다른 실시양태에서 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-다이벤질옥시포스포릴옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터 화합물이 제공된다.
- [0105] 또 다른 실시양태에서 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터 화합물이 제공된다.
- [0106] 본 명세서에서, 다양한 기능, 독립적으로 저급 알킬, 저급-알켄일, 저급-알킨일, 다이옥소-저급-알킬렌(예컨대, 벤조다이옥실기를 형성함), 할로겐, 하이드록시, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, 저급-알킬), N(저급-알킬)<sub>2</sub>, 아미노카본일, 카복시, NO<sub>2</sub>, 저급-알콕시, 티오-저급-알콕시, 저급-알킬설폰일, 아미노설폰일, 저급-알킬카본일, 저급-알킬카본일옥시, 저급-알콕시카본일, 저급-알킬-카본일-NH, 플루오로-저급-알킬, 플루오로-저급-알콕시, 저급-알콕시-카본일-저급-알콕시, 카복시-저급-알콕시, 카바모일-저급-알콕시, 하이드록시-저급-알콕시, NH<sub>2</sub>-저급-알콕시, N(H, 저급-알킬)-저급-알콕시, N(저급-알킬)<sub>2</sub>-저급-알콕시, 저급-알킬-1-옥시란일-저급-알콕시-저급-알킬, 2-옥소-파롤리딘-1-일, (1,1-다이옥소)-2-이소티아졸리딘, 3-저급-알킬 설편일, 치환되거나 비치환된 헤테로환형 고리, 치환되거나 비치환된 아릴 고리, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 고리, 트라이플루오로-저급-알킬설폰일아미노-아릴, 저급-알킬 설폰일아미노카본일, 저급-알킬 설폰일아미노카본일-아릴, 하이드록시카바모일-페닐, 벤질옥시-저급-알콕시, 모노- 또는 다이-저급 알킬 치환된 아미노-설폰일, 및 임의적으로 할로겐, 하이드록시, NH<sub>2</sub>, N(H, 저급-알킬) 또는 N(저급-알킬)<sub>2</sub>로 치환될 수 있는 저급-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5 개, 또는 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있다. 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 고리에 대한 바람직한 치환체는 할로겐, 저급 알콕시, 저급 알킬, 하이드록시카본일, 카복시, 카복시 저급 알콕시, 옥소 및 CN이다. 알킬에 대한 바람직한 치환체는 알콕시 및 N(저급 알킬)<sub>2</sub>이다.
- [0107] 본원에서 "mPEG"라는 용어는, 상업적으로 입수가능한(예컨대, 시그마-알드리치 또는 ID 바이오켐(한국)으로부터의) 메톡시 폴리에틸렌 글리콜을 의미한다. mPEG의 분자량 분포는 제조업체 및/또는 뱃취에 따라 변할 수 있다. 본 발명의 하나의 실시양태에서, mPEG는 약 1500 Da 내지 약 3000 Da의 평균 분자량(MW)를 갖는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, mPEG는 약 2000 Da 내지 약 2200 Da의 평균 분자량(MW)를 갖는다. 평균 MW는 MALDI-TOF 질량 분광분석기로 측정한다.
- [0108] "알킬"이란 용어는 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는, 예를 들어 탄소수 1 내지 약 7개의 탄소 원자를 갖는,

직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소기를 의미한다. 특정 실시양태에서, 알킬 치환체는 저급 알킬 치환체일 수 있다. "저급 알킬"이란 용어는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미하며, 특정 실시양태에서는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬기의 예는, 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸 및 s-펜틸을 포함한다.

[0109] 본원에 사용된 "사이클로알킬"이란 용어는, 오직 탄소 원자로 이루어진 임의의 안정한 단일환형 또는 다환형 계(이들 중 임의의 고리는 포화됨)를 의미하는 것으로 의도되며, "사이클로알켄일"이란 용어는 오직 탄소 원자로 이루어진 임의의 안정한 단일환형 또는 다환형 계(이들 중 하나 이상의 고리는 부분적으로 불포화됨)를 의미하는 것으로 의도된다. 사이클로알킬의 예는, 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만틸, 사이클로옥틸, 바이사이클로알킬, 예를 들어 바이사이클로옥탄, 예컨대 [2.2.2]바이사이클로옥탄 또는 [3.3.0]바이사이클로옥탄, 바이사이클로노난, 예컨대 [4.3.0]바이사이클로노난, 및 바이사이클로데칸, 예컨대 [4.4.0]바이사이클로데칸(데칼린), 또는 스피로 화합물을 포함한다. 사이클로알켄일의 예는, 비제한적으로 사이클로펜텐일 또는 사이클로헥센일을 포함한다.

[0110] 본원에 사용된 "알켄일"이란 용어는 하나의 이중 결합을 함유하며, 탄소수가 2 내지 6개, 바람직하게는 2 내지 4개인 불포화 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소기를 의미한다. 이러한 "알켄일기"의 예는 비닐, 에텐일, 알릴, 이소프로펜일, 1-프로펜일, 2-메틸-1-프로펜일, 1-부텐일, 2-부텐일, 3-부텐일, 2-에틸-1-부텐일, 3-메틸-2-부텐일, 1-펜텐일, 2-펜텐일, 3-펜텐일, 4-펜텐일, 4-메틸-3-펜텐일, 1-헥센일, 2-헥센일, 3-헥센일, 4-헥센일 및 5-헥센일이다.

[0111] 본원에 사용된 "알킨일"이란 용어는 하나의 삼중 결합을 함유하며, 탄소수가 2 내지 6개, 바람직하게는 2 내지 4개인 불포화 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소기를 의미한다. 이러한 "알킨일기"의 예는 에틴일, 1-프로핀일, 2-프로핀일, 1-부틴일, 2-부틴일, 3-부틴일, 1-펜틴일, 2-펜틴일, 3-펜틴일, 4-펜틴일, 1-헥신일, 2-헥신일, 3-헥신일, 4-헥신일 및 5-헥신일이다.

[0112] "할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소 및 염소를 의미한다.

[0113] "아릴"이란 1가의 단일환형 또는 이환형, 방향족 탄소환형 탄화수소 라디칼, 바람직하게는 6 내지 10원 방향족 고리계를 의미한다. 바람직한 아릴기는, 비제한적으로 페닐, 나프틸, 툴릴 및 자일릴을 포함한다. 아릴 기가 이환형인 경우 바람직한 기는 1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-5-일 기이다.

[0114] "헤테로아릴"이란 2개 이하의 고리를 함유하는 방향족 헤테로환형 고리계를 의미한다. 바람직한 헤�테로아릴기는, 비제한적으로 티엔일, 푸릴, 인돌릴, 피롤릴, 피리딘일, 피라진일, 옥사졸일, 티아졸일, 쿼놀린일, 피리미딘일, 이미다졸, 치환되거나 비치환된 트라이아졸일 및 치환되거나 비치환된 테트라졸일을 포함한다.

[0115] 이환형인 아릴 또는 헤�테로아릴인 경우, 하나의 고리는 아릴일 수 있으나, 다른 하나는 헤�테로아릴이며, 모두 치환되거나 비치환되는 것으로 이해해야 한다.

[0116] "헤테로사이클" 또는 "헤테로환형 고리"이란 1 내지 3개의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 원자로부터 선택된 헤테로 원자로 대체된, 치환되거나 비치환된 5 내지 8원 단일환형 또는 이환형 비방향족 탄화수소를 의미한다. 예로는 피롤리딘-2-일; 피롤리딘-3-일; 피페리딘일; 모폴린-4-일 등을 포함하며, 이들은 이후 치환될 수 있다.

[0117] "헤테로 원자"란 N, O 및 S로부터 선택된 원자를 의미한다.

[0118] "알록시, 알록실 또는 저급 알록시"는 산소 원자가 부착된 상기의 임의의 저급 알킬기를 의미한다. 전형적인 저급 알록시기는 메톡시, 에톡시, 이소프로록시 또는 프로록시, 부틸록시 등을 포함한다. 또한, 다중 알록시 측쇄, 예컨대 에톡시 에톡시, 메톡시 에톡시, 메톡시 에톡시 등 및 치환된 알록시 측쇄, 예컨대 다이메틸아미노 에톡시, 다이에틸아미노 에톡시, 다이메톡시-포스포릴 메톡시 등이 알록시의 의미 내에 포함된다.

[0119] 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 등에서와 같이 "약학적으로 허용가능한"이란 용어는 특정 화합물이 투여된 대상에 약리학적으로 허용가능하고, 대체로 비독성인 것을 의미한다.

[0120] "약학적으로 허용가능한 염"이란 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 비독성 유기 또는 무기산 또는 유기 또는 무기 염기로부터 형성된 통상적인 산-부가 염 또는 염기-부가 염을 의미한다. 산-부가 염의 샘플은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화 수소산, 요오드화 수소산, 횡산, 설팜산, 인산 및 질산으로부터 유도된 염 및 유기산, 예컨대 p-톨루엔설폰산, 살리실산, 메탄설폰산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 트라이플루오로 아세트산 등으로부터 유도된 염을 포함한다. 염기-부가염의 샘플은 암모늄, 칼륨, 나트륨 및 4급 암모늄 하이드록사이드, 예컨대 테트라메틸암모늄 하이드록사이드로부터 유도된 염을 포함한다.

약학적 화합물(즉, 약물)에서 염으로의 화학적 변형은, 약학 화학자에게 널리 공지된 기술로서 화합물의 개선된 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 용해성을 수득하기 위한 기술이다. 예컨대, 문헌[Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(6th Ed. 1995) at pp. 196 and 1456-1457] 참조.

- [0121] 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 라세미 혼합물 또는 상이한 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 다양한 이성질체는 공지된 분리 방법, 예컨대 크로마토그래피로 단리될 수 있다.
- [0122] 본원에 개시되고, 상기 화학식 I에 포함되는 화합물은 호변 이성 현상 또는 구조 이성 현상을 나타낼 수 있다. 본 발명은 이 화합물의 임의의 호변 이성질체 또는 구조 이성질체, 또는 이러한 형태의 혼합물을 포함하는 것을 의도하되, 상기 화학식에 도시된 임의의 하나의 호변 이성질체 또는 구조 이성질체 형태에 제한되지는 않는다.
- [0123] 본 발명의 화합물은 세포 증식성 질환, 특히 종양성 질환의 치료 또는 조절에 유용하다. 이러한 화합물 및 상기 화합물을 함유하는 조성물은 고형 종양, 예컨대 유방, 결장, 폐 및 전립선 종양 또는 육종의 치료 또는 조절에 특히 유용할 수 있다. 상기 화합물은 또한 소정의 비-고형 종양, 예컨대 백혈병 및 림프종의 치료에도 유용할 수 있다.
- [0124] 그러므로, 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0125] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0126] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암, 특히 고형 암, 보다 바람직하게는 유방, 결장, 폐 및 전립선 종양 및 육종 치료용 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0127] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 소정의 비-고형 종양, 예컨대 백혈병 및 림프종, 특히 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0128] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암, 더욱 바람직하게는 고형 암, 예컨대 유방, 결장, 폐 및 전립선 종양 및 육종 치료용; 또는 다르게는 소정의 비-고형 종양, 예컨대 백혈병 및 림프종 치료용, 특히 급성 골수성 백혈병(AML) 치료용 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0129] 본 발명에 따른 화합물의 치료 효과량은 질환의 증상을 예방, 완화 또는 개선시키거나, 또는 치료되어야 할 개체의 생명을 지연시키는데 효과적인 화합물의 양을 의미한다. 치료 효과량의 결정은 당업계의 기술 범위 내에 있다.
- [0130] 본 발명에 따른 화합물의 치료 효과량 또는 투여량은 다양한 한계 내에서 변화될 수 있고, 당업계에 공지된 절차에 따라 결정될 수 있다. 이러한 투여량은 투여되는 특정한 화합물, 투여 경로, 처리되는 조건 및 처리되는 환자를 포함하는 각각의 특정한 경우에서 개개인의 필요에 따라 조절될 것이다. 일반적으로, 경구 또는 비경구 투여의 경우, 약 70kg의 성인에게는 약 10 mg 내지 약 10,000 mg, 바람직하게는 약 200 mg 내지 약 1,000mg의 일일 투여량이 적절할 것이며, 지시시 상한선을 넘을 수도 있다. 1일 투여량은 단일 용량 또는 분할된 용량으로 투여될 수 있고, 또는 비경구 투여의 경우, 연속적 주입으로 주어질 수도 있다.
- [0131] 본 발명의 제형은 경구, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것을 포함한다. 상기 제형은 단위 투여 형태로 간편하게 제공될 수 있으며, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하는 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 주체(host) 및 투여의 특정 방식에 따라 달라질 것이다. 담체 물질과 조합하여 단일 투여 형태를 제조할 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 나타내는 화학식 I의 화합물의 양일 것이다. 일반적으로 100% 중에서 이 양은 약 1 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10 내지 약 30%의 범위일 것이다.
- [0132] 이러한 배합물 또는 조성물의 제조 방법은 본 발명의 화합물과 담체, 및 임의적으로 하나 이상의 보조 성분을 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미세하게 분쇄된 고체 담체 또는 모두와 균일하고 밀접하게 결합시킨 후, 필요시, 생성물을 성형하여 제조된다.
- [0133] 또 다른 실시양태는 본 발명의 화합물 및 치료 불활성 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학 조성물 또는 약제, 뿐만 아니라 이런 조성물 및 약제의 제조를 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 하나의 예에서, 화학식 I의 화합물은 주변 온도에서 적절한 pH에서 목적하는 정도의 순도로 생리학적으로 허용가능한 담체, 즉 생약(galenical) 투여 형태로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용체에게서 비-독성인 담체와 혼합하여 배합될 수 있다. 배합물의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 의존하지만, 어쨌든 바람직한 범위는 약 3

내지 약 8이다. 하나의 예에서, 화학식 I의 화합물은 pH 5에서 아세테이트 완충액 중에서 배합된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 멸균상태이다. 상기 화합물은 예컨대 고체 또는 비정질 조성물로서, 동결건조된 배합물로서, 또는 수용액으로서 저장될 수 있다. 용액에서, 본 발명의 화합물은 10 내지 100 nm(나노미터)의 입자 크기를 갖는 미셀형 구조를 형성할 수 있다.

조성물은 굿 메디컬 프랙티스(good medical practice)에 일치하는 방식으로 배합되고, 투여형으로 된다. 여기서 고려되는 인자는 치료되는 특정 질환, 치료되는 특정 포유류, 개별 환자의 임상 조건, 장애 원인, 약제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스캐줄, 및 전문의에게 공지된 다른 인자들을 포함한다. 투여되는 상기 화합물의 "효과량"은 이런 고려에 의해 지배될 것이고, p53과의 MDM2 상호작용을 억제하는 데에 필요한 최소량이다. 예컨대, 이런 양은 정상 세포 또는 전체로서의 포유류에 대해 독성인 양보다 적을 수 있다.

본 발명의 화합물은 경구 투여, (협측 및 설하를 포함한) 국부 투여, 직장 투여, 질 투여, 경피 투여, 비경구 투여, 피하 투여, 복강내 투여, 폐내 투여, 피내(intradermal) 투여, 척추강내 투여, 경막외 투여 및 비강내 투여를 비롯한 임의의 적합한 수법으로 투여될 수 있고, 필요한 경우 국소 치료, 병변내 투여용으로 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 본 발명의 화합물은 비-에스터화된/비-아마이드 모 화합물과 비교 시에 우수한 용해도 및 더 긴 혈장 반감기 때문에 비경구 또는 주입식으로 투여 시에 특히 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 모 화합물과 비교 시에 우수한 PK 비변동성을 보인다.

본 발명의 화합물은 임의의 통상적인 투여 형태, 예컨대 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 혼탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 에멀젼, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이런 조성물은 약학 제제에서 통상적인 성분, 예컨대 희석제, 담체, pH 개질제, 감미제, 증량제 및 추가의 활성 제제를 함유할 수 있다.

전형적인 배합물은 본 발명의 화합물 및 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업계의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 문헌[Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; [Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 [Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세히 기재되어 있다. 상기 배합물은 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 애밀견화제, 혼탁제, 보존제, 산화방지제, 불투명화제, 활택제(glidant), 가공 조제, 착색제, 감미제, 방향제, 향미제, 희석제, 및 약물(즉, 본 발명의 화합물 및 이의 약학 조성물)의 우아한 미관을 제공하거나 약학제품(즉, 약제)의 제조에서 도움을 주는 다른 공지의 첨가제를 또한 포함할 수 있다.

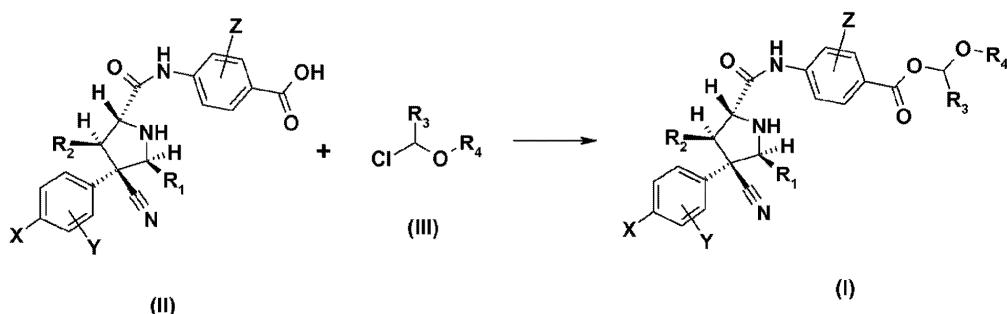
"효과량"이란 질병의 증상을 예방, 완화 또는 개선시키거나, 또는 치료되는 개체의 생존을 연장하는데 효과적인 양을 의미한다.

"IC<sub>50</sub>"이란 측정된 특정 활성의 50%를 억제하는데 요구되는 특정 화합물의 농도를 의미한다. 특히, IC<sub>50</sub>은 이후에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다.

합성 방법

화학식 I의 화합물의 일반적 제조 방법이 반응식 1에 제공된다. 간략하게, 공정은, 염기, 예컨대 세슘 카보네이트의 존재 하에 벤조산(II)을 클로로 화합물(III)로 알킬화시키는 것을 포함한다. 화학식 II의 화합물은 당업계에, 예컨대 US 2010/0152190-A1에 공지되어 있다. 전형적으로 클로로 화합물(III)은 전형적으로 1-클로로알킬 클로로포르메이트를 염기, 예컨대 퍼리딘의 존재 하에 알코올 또는 아민으로 반응시킴에 의해 제조된다.

반응식 1

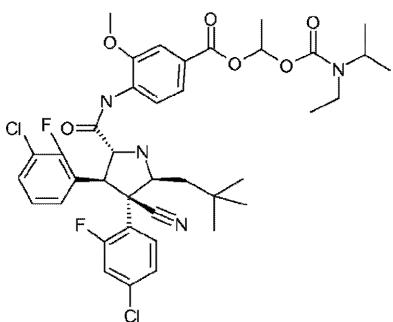


- [0144] 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 공정들을 이용하여 제조될 수 있다. 이들 화합물을 합성하는데 적합한 공정들이 실시예에 제공된다.
- [0145] 그러므로, 또 다른 실시양태에서 반응식 1에 개시된 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공된다.
- [0146] 하기의 실시예 및 참고문헌은 본 발명의 이해를 돋기 위해 제공된다. 그러나, 본 발명의 진정한 범위는 첨부된 특허청구범위에 기재된다.
- [0147] 실시예에서, 이용된 모든 약어는 화학 분야의 당업자에게 일반적으로 공지된 의미를 갖는다. 명시적으로 달리 언급되지 않는 한, 평균 분자량(MW)은 MALDI-TOF 질량 분광분석기를 사용하여 측정되고, 돌턴(Da)으로 표시된다.

#### 실시예

##### 실시예 1

[0150] 1-(에틸(이소프로필)카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0151]

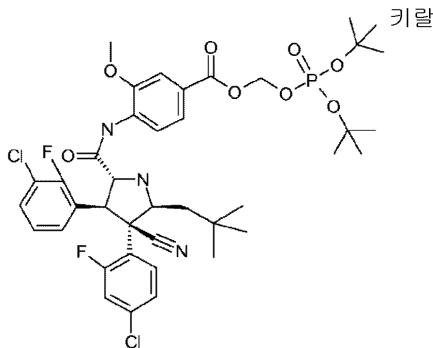
[0152] M.W. 773.71, C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

[0153] 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중 2-프로판올(1.57 g, 2 mL, 26.1 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(6.75 g, 9.13 mL, 52.3 mmol)의 냉각 용액에 0°C에서 1-클로로에틸 카보노클로리데이트(알드리치, 4.11 g, 28.7 mmol)를 천천히 첨가하였다. 첨가 후 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 농축 건조시키고, 약 50%의 에틸-이소프로필-카밤산 1-클로로-에틸 에스터를 함유한 조절 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0154] 다이메틸포름아마이드(6 mL) 중 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(US20100152190A1에 기재된 바와 같이 제조됨, 150 mg, 0.243 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트(243 mg, 0.746 mmol)를 첨가하였다. 수 분 동안 교반한 후, 무수 다이메틸포름아마이드(1 mL) 중 상기에서 갓 제조된 에틸-이소프로필-카밤산 1-클로로-에틸 에스터(190 mg, 0.491 mmol) 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 농축 건조시켰다. 조절 물질을 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 90/10 내지 10/90)로 정제하여 1-(에틸(이소프로필)-카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체(102 mg, 54% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 773, 실측치: 773.

##### 실시예 2

[0156] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 다이-tert-부톡시-포스포릴옥시메틸 에스터



[0157]

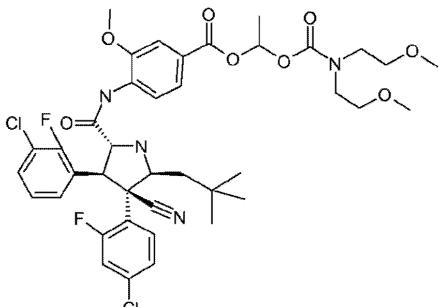
[0158] M.W. 838.72, C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P

[0159] 물(80 mL) 중 칼륨 다이-tert-부틸포스페이트(2.45 g, 9.51 mmol), 나트륨 바이카보네이트(3.19 g, 38.0 mmol) 및 테트라부틸암모늄 수소 설페이트(340.2 mg, 0.972 mmol)의 용액에 메틸렌 클로라이드(50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 아르곤 하에 10 분 동안 격렬하게 교반하였다. 메틸렌 클로라이드(30 mL) 중 클로로메틸 클로로설페이트(1.92 g, 1.2 mL, 11.6 mmol)를 천천히 첨가하고, 그 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기 층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 다이-tert-부틸 클로로메틸 포스페이트를 무색 오일(1.46 g, 59% 수율)로서 수득하였다.

[0160] 다이메틸포름아마이드(8 mL) 중 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(US20100152190A1에 기재된 바와 같이 제조됨, 200.0 mg, 0.324 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트(529 mg, 1.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20 분 동안 교반한 후, 다이메틸포름아마이드(1 mL) 중 다이-tert-부틸 클로로메틸 포스페이트(TCI, 236 mg, 0.9912 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 이를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 물로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조절 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 85/15 내지 5/95)로 정제하여 키랄 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 다이-tert-부톡시-포스포릴옥시메틸 에스터를 백색 고체(192 mg, 70% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 838, 실측치: 838.

[0161] 실시예 3

[0162] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[비스-(2-메톡시-에틸)-카바모일옥시]-에틸 에스터



[0163]

[0164] MW819.74 C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

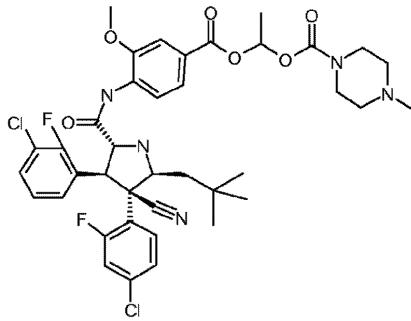
[0165] -78°C에서 메틸렌 클로라이드(18 mL) 중 비스(2-메톡시에틸)아민(1.94 g, 14.5 mmol, 알드리치) 및 피리딘(1.26 g, 1.29 mL, 15.9 mmol)의 냉각 용액에 약 15 분에 걸쳐 1-클로로에틸 카보노클로리데이트(1.98 g, 1.5

mL, 13.8 mmol, 알드리치)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 3 시간 동안 교반하여, 백색 침전물을 수득하였다. 이 냉 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여액을 농축 건조시켜 조절 1-클로로에틸 비스(2-메톡시에틸)카바메이트를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0166] 다이메틸포름아마이드(8 mL) 중 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(US20100152190A1, 200 mg, 0.324 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트(846 mg, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 다이메틸포름아마이드(3 mL) 중 상기에서 갓 제조된 1-클로로에틸 비스(2-메톡시에틸)카바메이트(510 mg, 2.13 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 취하고, 물, 염수로 세척하고, 농축 건조시켰다. 조절 물질을 플래쉬 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 90/10 내지 10/90)로 정제하여 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노)-3-메톡시-벤조산 1-[비스-(2-메톡시-에틸)-카바모일옥시]-에틸 에스터를 백색 고체(168 mg, 63% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 819, 실측치: 819.

#### 0167] 실시예 4

4-메틸-피페라진-1-카복실산 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노)-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터



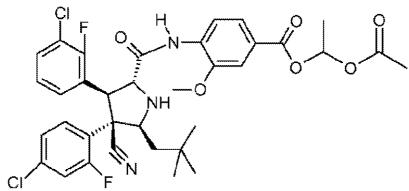
[0169]

M.W. 786.71 C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

[0171] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 카보노클로리데이트를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 1-메틸피페라진 및 피리딘과 반응시켜 1-클로로에틸 4-메틸피페라진-1-카복실레이트 하이드로클로라이드 염을 수득하고, 이를 다이메틸포름아마이드 중에서 세슘 카보네이트의 존재 하에 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 밤새 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 4-메틸-피페라진-1-카복실산 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노)-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 786, 실측치: 786.

#### 0172] 실시예 5

아세톡시에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0174]

M.W. 702.59 C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

[0176]

메틸렌 클로라이드(75 mL) 중 파라알데하이드(JT-베이커, 1.39 g, 1.4 mL, 10.5 mmol) 및 나트륨 요오다이드(5.01 g, 33.4 mmol)의 혼합물을 20 분에 걸쳐 메틸렌 클로라이드(25 mL) 중 아세틸 클로라이드(2.21 g, 2 mL, 27.8 mmol)로 처리하고, 실온에서 암실에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 농축시켜 1-요오도에틸 아세테이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

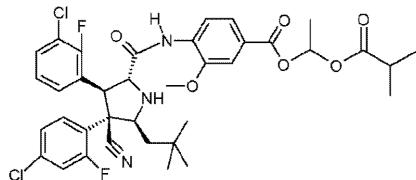
[0177]

상기 다이메틸포름아마이드(6 mL) 중 1-요오도에틸 아세테이트(311 mg, 1.457 mmol) 및 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(US20100152190A1, 201.7 mg, 0.327 mmol)의 혼합물에 세슘 카보네이트(659 mg, 2.00 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 취하고, 물, 그 후 염수로 세척하였다. 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 조질 물질을 플래쉬 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80)로 정제하여 1-아세톡시에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트(149.4 mg, 65 % 수율)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 702.19, 실측치: 702.4

실시예 6

[0179]

*Rac-1-(이소부티릴옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트*



[0180]

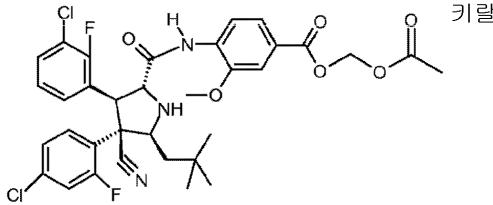
M.W. 730.64 C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

[0182]

실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 파라알데하이드(JT-베이커, 1.37 g, 10.4 mmol)를 메틸렌 클로라이드(100 mL) 중에서 실온에서 16 시간 동안 이소부티릴 클로라이드(알드리치, 2.93 g, 27.5 mmol) 및 나트륨 요오다이드(4.9472 g, 33.0 mmol)와 반응시켜 1-요오도에틸 이소부티레이트를 수득하였다. 이 물질의 일부(400.2 mg, 1.65 mmol)를 이후 다이메틸포름아마이드(6 mL) 중에서 실온에서 3 시간 동안 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(200.8 mg, 0.332 mmol) 및 세슘 카보네이트(653.2 mg, 2.00 mmol)와 반응시켜 1-(이소부티릴옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 회백색 고체(198.8 mg, 83% 수율)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 730, 실측치: 730

## [0183] 실시예 7

[0184] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 아세톡시메틸 에스터



[0185]

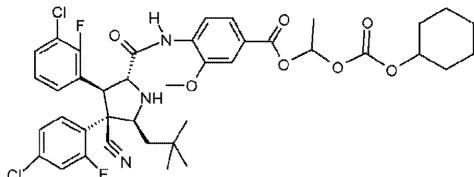
[0186] M.W. 688.56 C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

[0187] 메틸렌 클로라이드(100 mL) 중 1,3,5-트라이옥산(알드리치, 970.8 mg, 10.8 mmol) 및 나트륨 요오다이드(5.12 g, 34.2 mmol)의 혼합물을 아세틸 클로라이드(2.26 g, 2.1 mL, 28.5 mmol)로 처리하고, 실온에서 암실에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 농축시켜 조절 요오도메틸 아세테이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0188] 상기 요오도메틸 아세테이트의 일부(661 mg, 3.31mmol)를 다이메틸포름아마이드(8 mL) 중 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(200.1 mg, 0.325 mmol) 및 세슘 카보네이트(964.4 mg, 2.93 mmol)의 혼탁액에 첨가하고, 반응을 암실에서 밤새 교반하였다. 그 후 이를 에틸 아세테이트에 취하고, 물, 염수로 세척하고, 무수나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조절 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 10/90)로 정제하여 키랄-4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 아세톡시메틸 에스터를 백색 고체(42.8 mg, 19% 수율)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 688, 실측치: 688

## [0189] 실시예 8

[0190] 1-(사이클로헥실옥시카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0191]

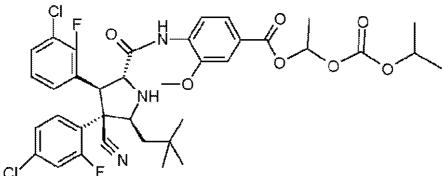
[0192] M.W. 786.71 C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

[0193] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(오크우드 프로덕츠, 1.99 g, 1.5 mL, 13.9 mmol)를 메틸렌 클로라이드(11 mL) 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 사이클로헥산올(알파 애사, 1.33 g, 1.4 mL, 13.3 mmol) 및 피리дин(1.27 g, 1.3 mL, 16.1 mmol)과 반응시켜 1-클로로에틸 사이클로헥실 카보네이트를 수득하였다. 그 후 1-클로로에틸 사이클로헥실 카보네이트의 일부(253 mg, 1.22 mmol)를 세슘 카보네이트(487.4 mg, 1.5 mmol)의 존재 하에 다이메틸포름아마이드(5 mL) 중에서 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(15.03 mg, 0.244 mmol)과 밤새 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 1-(사이클로헥실옥시카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 수득하였다.

로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트(135.4 mg, 70% 수율)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 786, 실측치: 786

[0194] 실시예 9

Rac-1-(이소프로포록시카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



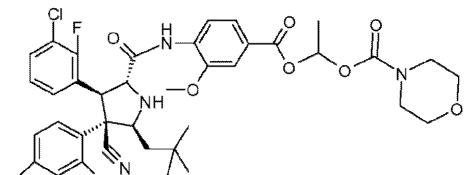
[0196]

M.W. 746.64 C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(오크우드 프로덕츠, 1.99 g, 1.5 mL, 13.9 mmol)를 메틸렌 클로라이드(11 mL) 중에서 실온에서 4 시간 동안 2-프로판올(785 mg, 1 mL, 13.0 mmol) 및 피리딘(1.27 g, 1.3 mL, 16.1 mmol)과 반응시켜 1-클로로에틸 이소프로필 카보네이트를 수득하였다. 그 후 1-클로로에틸 이소프로필 카보네이트(221.6 mg, 1.33 mmol)의 일부를 세슘 카보네이트(478 mg, 1.47 mmol) 중에서 다이메틸포름아마이드(5 mL) 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(150.3 mg, 244 μmol)과 반응시켜 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 1-(이소프로포록시카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트(134.4 mg, 73% 수율)를 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 746, 실측치: 746

[0199] 실시예 10

1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸 모폴린-4-카복실레이트



[0201]

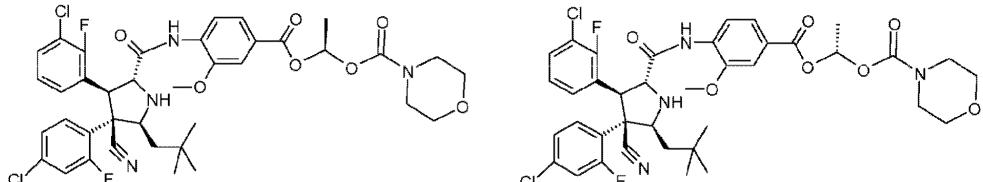
M.W. 773.67 C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(2.64 g, 2 mL, 18.5 mmol)를 메틸렌 클로라이드(25 mL) 중에서 실온에서 밤새 모폴린(1.69 g, 1.7 mL, 19.4 mmol) 및 피리딘(1.68 g, 1.72 mL, 21.2 mmol)과 반응시켜 조질 생성물 1-클로로에틸 모폴린-4-카복실레이트를 수득하였다. 그 후 1-클로로에틸 모폴린-4-카복실레이트(670.1 mg, 3.46 mmol)의 일부를 세슘 카보네이트(1.094 g, 3.36 mmol)의 존재 하에 다이메틸포름아마이드(7 mL) 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(200.5 mg, 0.325 mmol)과 반응시켜 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸 모폴린-4-카복실레이트를 회백색 고체(186.5 mg, 74 % 수율)로서 수

득하였다. MS ( $\text{ES}^+$ ) m/z  $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$ :  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 계산치: 773, 실측치: 773

[0204] 실시예 11

모폴린-4-카복실산(R)-1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터 및 모폴린-4-카복실산(S)-1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터. (R)화합물은 화합물 A이고, (S)는 B이다.



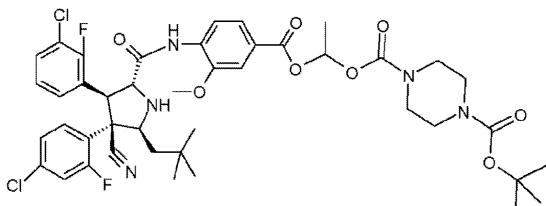
[0206]

M.W. 773.67  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$

[0208] 표제 화합물들을, 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸 모폴린-4-카복실레이트(실시예 10)의 부분입체이성질체들의 혼합물의 초임계 유체 크로마토그래피 분리로부터 제조하였다. MS ( $\text{ES}^+$ ) m/z  $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$ :  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 계산치: 773, 실측치: 773

[0209] 실시예 12

[0210] *Rac-1-tert-부틸 4-(1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸) 피페라진-1,4-다이카복실레이트*



[0211]

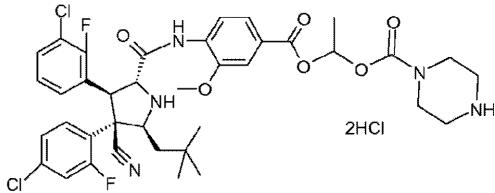
M.W. 872.8  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$

[0213] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(오크우드, 1.46 g, 1.1 mL, 10.2 mmol)를 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중에서 -78°C로부터 1 시간 동안, 이후 실온에서 밤새 1-Boc-피페라진(알파애사, 1.5756 g, 8.37 mmol) 및 파리딘(870 mg, 0.89 mL, 11.0 mmol)과 반응시켜 피페라진-1,4-다이카복실산 tert-부틸 에스터 1-클로로-에틸 에스터를 수득하였다. 그 후 피페라진-1,4-다이카복실산 tert-부틸 에스터 1-클로로-에틸 에스터(682 mg, 1.67 mmol)의 일부를 키랄 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일}(201.4 mg, 0.327 mmol)과 세슘 카보네이트(743.4 mg, 2.28 mmol)의 존재 하에 다이메틸포름아마이드(7 mL) 중에서 밤새 반응시켜 1-tert-부틸 4-(1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸) 피페라진-1,4-다이카복실레이트를 동결건조된 회백색 고체(259.9 mg, 91% 수율)로서 수득하였다. MS ( $\text{ES}^+$ ) m/z  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ :  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 계산치: 872,

실측치: 872

[0214] 실시예 13

피페라진-1-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터 다이-하이드로클로라이드



[0216]

[0217]

M.W. 845.59 C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> . 2 HCl

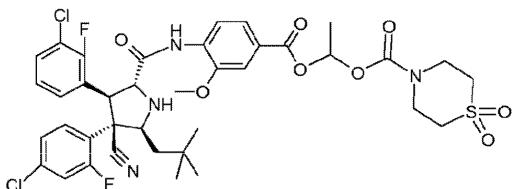
[0218]

메틸렌 클로라이드(2 mL) 중 1-tert-부틸 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에틸) 피페라진-1,4-다이카복실레이트(실시예 12, 115.3 mg, 0.132 mmol)의 용액을 1,4 다이옥산 중 염산 용액(시그마 알드리치, 4M, 0.33 mL, 1.32 mmol)으로 5 분에 걸쳐 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반하고, 농축시켜 피페라진-1-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터 다이-하이드로클로라이드를 백색 고체(119 mg, 100 % 수율)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 772, 실측치: 772

[0219] 실시예 14

[0220]

*rac*-1,1-다이옥소-티오모폴린-4-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터



[0221]

[0222]

M.W. 821.73 C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S

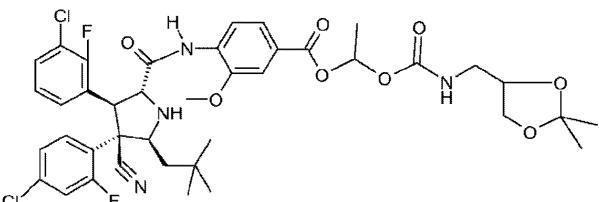
[0223]

실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(오크우드, 1.32 g, 1 mL, 9.27 mmol)를 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중에서 실온에서 3 시간 동안 티오모폴린 1,1-다이옥사이드(1.1638 g, 8.61 mmol) 및 파리딘(783 mg, 801 μl, 9.9 mmol)과 반응시켜 1,1-다이옥소-티오모폴린-4-카복실산 1-클로로-에틸 에스터를 수득하였다. 그 후 1,1-다이옥소-티오모폴린-4-카복실산 1-클로로-에틸 에스터(577 mg, 1.614 mmol)의 일부를 세슘 카보네이트(598.4 mg, 1.84 mmol)의 존재 하에 다이메틸포름아마이드(7 mL) 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-

2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(150.5 mg, 0.244 mmol)과 반응시켜 1,1-다이옥소-티오모폴린-4-카복실산 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에틸 에스터를 회백색 고체(175.3 mg, 87 % 수율)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 821, 실측치: 821

[0224] 실시예 15

4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일메틸카바모일옥시)-에틸 에스터



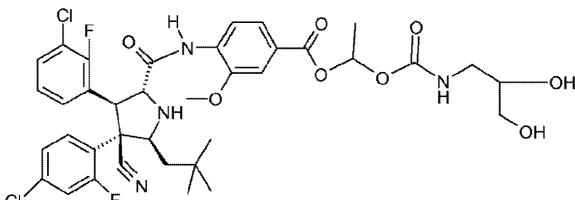
[0226]

[0227] M.W. 817.72 C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(1.46 g, 1.1 mL, 10.2 mmol)를 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중에서 78°C에서 3 시간 동안 (2,2-다이메틸-[1,3]-다이옥솔란-4-일)-메틸아민(알드리치, 1.21 g, 1.2 mL, 8.98 mmol) 및 페리딘(870 mg, 0.89 mL, 11.0 mmol)과 반응시켜 페리딘 하이드로클로라이드와의 1-클로로에틸 (2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메틸카바메이트(1:1)를 수득하였다. 그 후 다이메틸 포름아마이드(5 mL) 중 이 물질의 일부(622 mg, 1.76 mmol)를 세슘 카보네이트(806.9 mg, 2.48 mmol)의 존재 하에 다이메틸포름아마이드(7 mL) 중에서 밤새 키랄 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산(201 mg, 0.326 mmol)과 반응시켜 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일메틸카바모일옥시)-에틸 에스터를 백색 고체(97.7 mg, 36% 수율)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 817, 실측치: 817

[0229] 실시예 16

4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2,3-다이하이드록시-프로필카바모일옥시)-에틸 에스터



[0231]

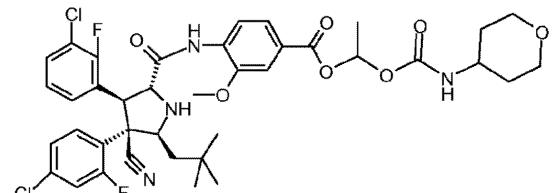
[0232] M.W. 777.66 C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

아세토나트릴(4 mL) 중 1-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메틸카바모일옥시)-에틸 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시-벤조에이트(실시예 15, 75.7 mg, 0.092 mmol)의 용액을 에터 중 2M 염산 용액(시그마 알드리치, 0.5 mL, 1.00 mmol)으로 처리하고, 70 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화

수성 나트륨 바이카보네이트, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 그 후 조절 물질을 플래쉬 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드/메탄올)로 정제하여 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2,3-다이하이드록시-프로필카바모일옥시)-에틸 에스터를 백색 고체(36.6 mg, 50 % 수율)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 777 실측치: 777

[0234] 실시예 17

[0235] 1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일카바모일옥시)에틸 4-{((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



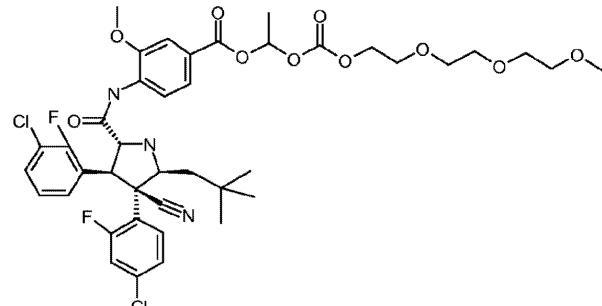
## [0236]

[0237] M.W. 787.69 C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

[0238] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(오크우드, 1.32 g, 1.0 mL, 9.27 mmol)를 메틸렌 클로라이드(20 mL) 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 4-아미노테트라하이드로페란(오크우드, 899 mg, 0.92 mL, 8.62 mmol) 및 페리딘(782 mg, 0.8 mL, 9.89 mmol)과 반응시켜 페리딘 하이드로클로라이드와의 1-클로로에틸 테트라하이드로-2H-페란-4-일카바메이트 화합물(1:1)을 수득하였다. 그 후 다이메틸포름아마이드(5mL) 중 이 물질의 일부(520 mg, 1.61 mmol)를 다이메틸포름아마이드(4.00 mL) 중에서 실온에서 17 시간 동안 키랄 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(151.4 mg, 0.246 mmol) 및 세슘 카보네이트(599.5 mg, 1.84 mmol)와 반응시켜 1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일카바모일옥시)에틸 4-{((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체(145.7 mg, 75% 수율)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 787, 실측치: 787

[0239] 실시예 18

[0240] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시카본일옥시}-에틸 에스터



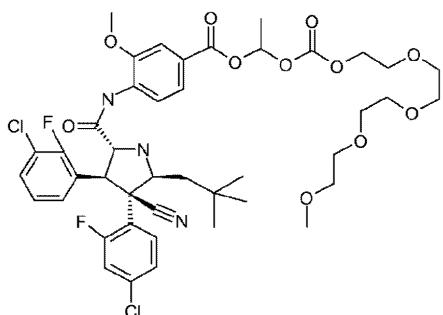
## [0241]

[0242] M.W. 850.75 C<sub>41</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>

실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3시간 동안 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에탄올(TCI) 및 피리딘과 반응시켜 1-클로로에틸 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[2-[2-(2-메톡시)-에톡시]-에톡시카본일옥시]-에틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$   $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_{10}$   
 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 계산치: 850, 실측치: 850.

실시예 19

4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일}-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터



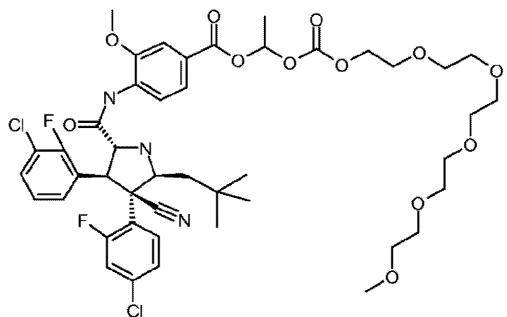
[0246]

[0247] M.W. 894.80 C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>

실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 2,5,8,11-테트라옥사트라이데칸-13-올(TCI) 및 피리딘과 반응시켜 1-클로로에틸 2,5,8,11-테트라옥사트라이데칸-13-일 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS ( $\text{ES}^+$ ) m/z C<sub>43</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 894, 실크측치: 894.

실시예 20

4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-[2-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시카본일옥시]-에틸 에스터



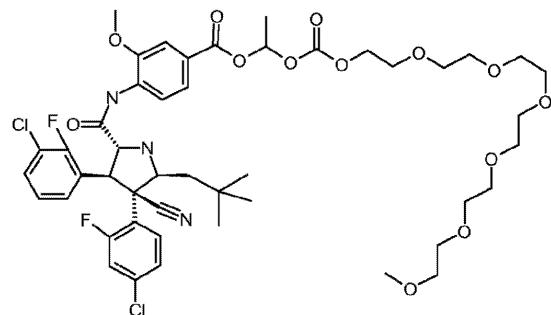
[0251]

M.W. 938.86 C<sub>45</sub>H<sub>55</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

[0253] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 펜타에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터(TCI) 및 피리딘과 반응시켜 1-클로로에틸 2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노-3-메톡시-벤조산 1-[2-(2-{2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시}-에톡시)-에톡시]-에톡시카본일옥시]-에틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 938, 실측치: 938.

[0254] 실시예 21

[0255] 21-옥소-2,5,8,11,14,17,20,22-옥타옥사테트라코산-23-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0256]

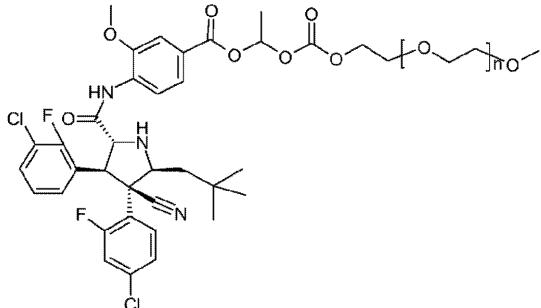
M.W. 982.91, C<sub>47</sub>H<sub>59</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>

[0258] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-올(TCI) 및 피리딘과 반응시켜 1-클로로에틸 2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-일 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 21-옥소-2,5,8,11,14,17,20,22-옥타옥사테트라코산-23-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를

백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>47</sub>H<sub>60</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 982, 실측치: 982.

[0259] 실시예 22

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 750)



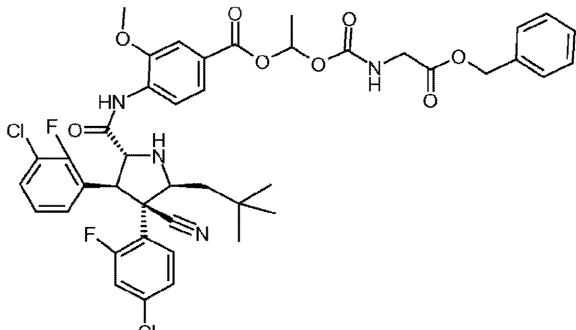
[0261]

[0262] 평균 MW: 1438

[0263] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜) 모노메틸 에터(mPEG)(알드리치, 평균 MW 약 750) 및 피리дин과 반응시켜 1-클로로에틸 mPEG 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이를 1-클로로에틸 mPEG 카보네이트를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 고성능 액체 크로마토그래피 정제(물 중 10% 내지 100% 아세토니트릴) 후에, 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW 약 750)를 왁스질 고체로서 수득하였다.

[0264] 실시예 23

[0265] 1-(2-(벤질옥시)-2-옥소에틸카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0266]

[0267] M.W. 851.74 C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

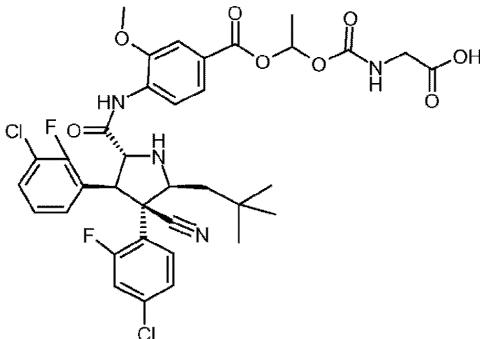
[0268] 메틸렌 클로라이드 중 벤질 2-아미노아세테이트 하이드로클로라이드(알드리치)를 수성 나트륨 바이카보네이트 용액으로 처리한 후, 물 세척하여 벤질 2-아미노아세테이트를 수득하였다. -78°C에서 메틸렌 클로라이드(17

mL) 중 벤질 2-아미노아세테이트(1.837 g, 11.1 mmol) 및 피리딘(1.1 g, 1.1 mL, 13.9 mmol)의 냉각 용액에 1-클로로에틸 클로로포르메이트(알드리치, 1.67 g, 11.7 mmol)를 10 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반하여 백색 침전물을 수득하였다. 이 냉 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여액을 농축 건조시켜 조질 벤질 2-((1-클로로에톡시)카본일아미노)아세테이트를 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0269] 다이메틸포름아마이드(22 mL) 중 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(215 mg, 0.349 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트(2.15 g, 6.6 mmol)를 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 다이메틸포름아마이드(5 mL) 중 갓 제조된 벤질 2-((1-클로로에톡시)카본일아미노)아세테이트(2.77 g 조질물, 약 5.55 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 취하고, 물, 염수로 세척하고, 농축 건조시켰다. 조질 물질을 플래쉬 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 90/10 내지 10/90)로 정제하여 1-(2-(벤질옥시)-2-옥소에틸카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체(191 mg, 64% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 851, 실측치: 851.

#### [0270] 실시예 24

[0271] 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에톡시)카본일아미노)아세트산



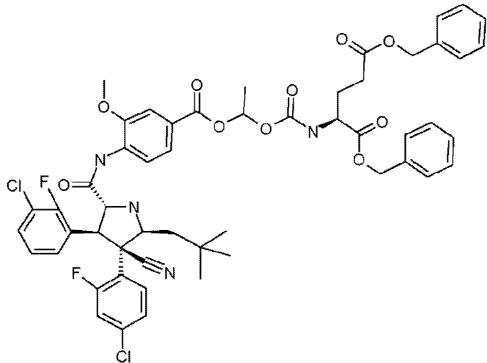
[0272]

[0273] MW: 761.61      C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

[0274] 에틸 아세테이트(8 mL) 중 1-(2-(벤질옥시)-2-옥소에틸카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트(실시예 23, 35.8 mg, 0.042 mmol)의 용액에 10% Pd/C(12 mg)을 첨가하였다. 내용물을 실온에서 1 atm의 수소 하에 2 시간 동안 교반하였다. Pd/C 고체를 여과해 내고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 그 용액을 농축시켜 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에톡시)카본일아미노)아세트산을 백색 고체(20.6 mg, 61%)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 761, 실측치: 761.

#### [0275] 실시예 25

[0276] (2S)-다이벤질 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에톡시)-카본일아미노)펜탄다이오에이트



[0277]

[0278]

M.W. 1013.93, C<sub>53</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

[0279]

메틸렌 클로라이드 중 (S)-글루탐산 다이-벤질 에스터 하이드로클로라이드(알드리치)를 수성 나트륨 바이카보네이트 용액으로 처리한 후, 물 세척하여 (S)-다이벤질 2-아미노펜탄다이오에이트를 수득하였다. -78°C에서 메틸렌 클로라이드(40 mL) 중 (S)-다이벤질 2-아미노펜탄다이오에이트(6.70 g, 20.5 mmol) 및 피리딘(2.05 g, 2.1 mL, 26.0 mmol)의 냉각 용액에, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(알드리치, 3.07 g, 2.32 mL, 21.5 mmol)를 약 10 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 3 시간 동안 교반하여 백색 침전물을 수득하였다. 냉 반응 혼합물을 여과시켜 침전물을 제거하고, 여액을 농축 건조시켜 조절 (2S)-다이벤질 2-((1-클로로에톡시)카본일아미노)-펜탄다이오에이트(11.1 g)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0280]

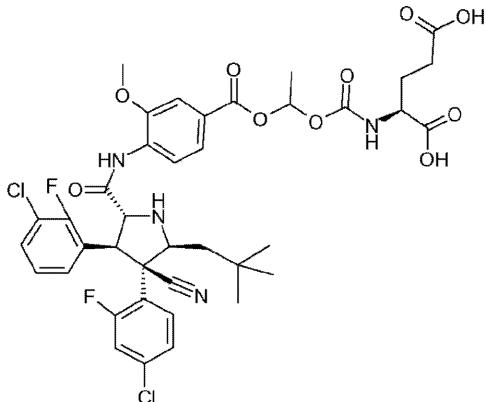
다이메틸포름아마이드(40 mL) 중 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(931 mg, 1.51 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트(7.80 g, 23.9 mmol)를 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 다이메틸포름아마이드(10 mL) 중 상기 것 제조된 (2S)-다이벤질 2-((1-클로로에톡시)카본일아미노)-펜탄다이오에이트(11.10 g 조절물, 약 20 mmole) 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후 이 혼합물을 에틸 아세테이트에 취하고, 물, 염수로 세척하고, 농축 건조시켰다. 조절 물질을 플래쉬 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 90/10 내지 10/90)로 정제하여 (2S)-다이벤질 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)-에톡시)카본일아미노)펜탄다이오에이트를 백색 고체(107 mg, 7% 수율)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>53</sub>H<sub>53</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 1013, 실측치: 1013

[0281]

실시예 26

[0282]

(S)-2-[1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조일옥시)-에톡시카본일아미노]-펜탄다이오산의 제조



[0283]

M.W. 833.68 C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

[0285]

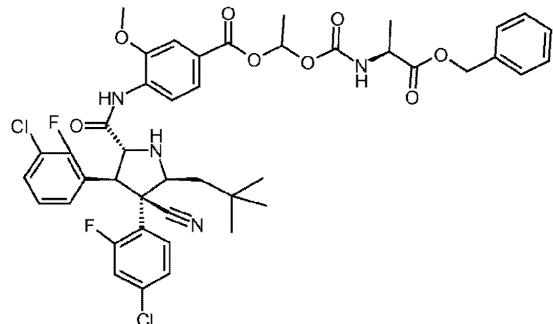
에틸 아세테이트(7 mL) 중 (2S)-다이벤질 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)에톡시)-카본일아미노)-펜탄다이오에이트(실시예 25, 44 mg, 0.043 mmol)의 용액에 10% Pd/C(33 mg)을 첨가하였다. 내용물을 실온에서 1 atm의 수소 하에 3 시간 동안 교반하였다. Pd/C 고체를 여과해 내고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용액을 농축시켜 (S)-2-[1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일)-아미노]-3-메톡시-벤조일옥시)-에톡시카본일아미노]-펜탄다이오산을 백색 고체(18.6 mg, 48%)로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 833, 실측치: 833

[0286]

실시예 27

[0287]

1-((S)-1-(벤질옥시)-1-옥소프로판-2-일카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0288]

MW: 865.74 C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

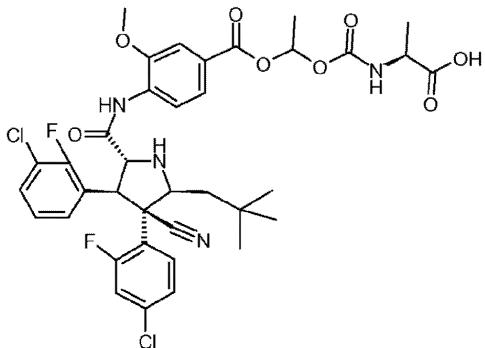
[0290]

실시예 23에 기재된 방법과 유사한 방식으로, (S)-벤질 2-((1-클로로에톡시)-카본일아미노)프로파노에이트를 파리딘의 존재 하에 메틸렌 클로라이드 중에서 (S)-벤질 2-아미노프로파노에이트 및 1-클로로에틸 클로로포르메이트(알드리치)로부터 제조하였다. 그 후 이를 다이메틸포름아마이드 중에서 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산 및 세슘 카보네이트와 반응시켜 1-((S)-1-(벤질옥시)-1-옥소프로판-2-일카바모일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메

특시벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다. MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$   $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ]에 대한 계산치: 865, 실측치: 865

[0291] 실시예 28

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-((S)-1-카복시-에틸카바모일옥시)-에틸 에스터



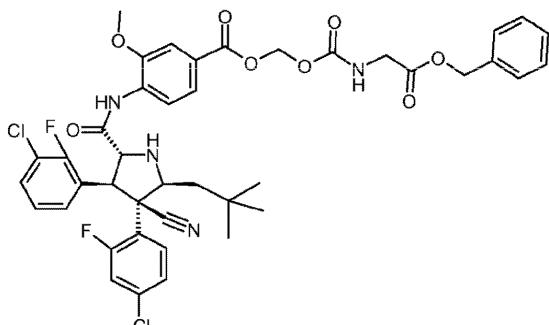
[0293]

[0294] M.W. 775.62       $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8$ 

[0295] 실시예 24에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 에틸 아세테이트 중 1-((S)-1-(벤질옥시)-1-옥소프로판-2-일카바모일옥시)에틸 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-((S)-1-카복시-에틸카바모일옥시)-에틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다. MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$   $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ]에 대한 계산치: 775, 실측치: 775.

[0296] 실시예 29

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 벤질옥시카본일메틸카바모일옥시메틸 에스터



[0298]

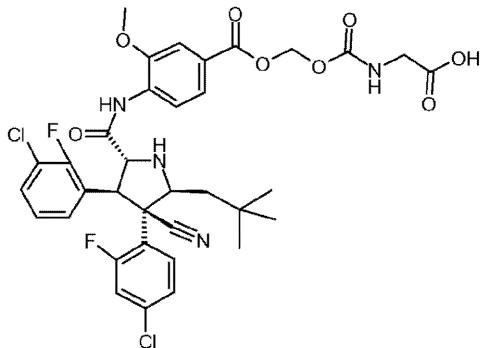
[0299] M.W. 837.71,       $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8$ 

[0300] 실시예 23에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 클로로메톡시카본일아미노-아세트산 벤질 에스터를 피리딘의 존재

하에 메틸렌 클로라이드 중에서 아미노-아세트산 벤질 에스터 및 1-클로로에틸 클로로포르메이트(알드리치)로부터 제조하였다. 그 후 이를 다이메틸포름아마이드 중에서 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산 및 세슘 카보네이트와 반응시켜 키랄 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 벤질옥시카본일메틸-카바모일옥시메틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다. MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$   $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ]에 대한 계산치: 837, 실측치: 837

[0301] 실시예 30

2-((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)-카본일아미노)아세트산



[0303]

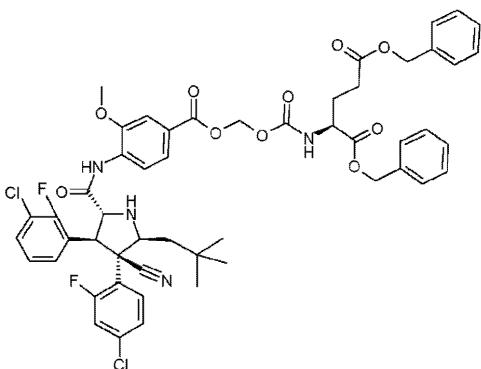
M.W. 747.57  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8$

[0305]

실시예 24에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 에틸 아세테이트 중 4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 벤질옥시카본일메틸-카바모일옥시메틸 에스터(실시예 29) 용액을 1 atm의 수소 하에 10% Pd/C로 처리하여 2-((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)-카본일아미노)아세트산을 백색 고체로서 수득하였다. MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$   $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ]에 대한 계산치: 747, 실측치: 747.

[0306] 실시예 31

(S)-다이벤질 2-((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)카본일아미노)-펜탄다이오에이트



[0308]

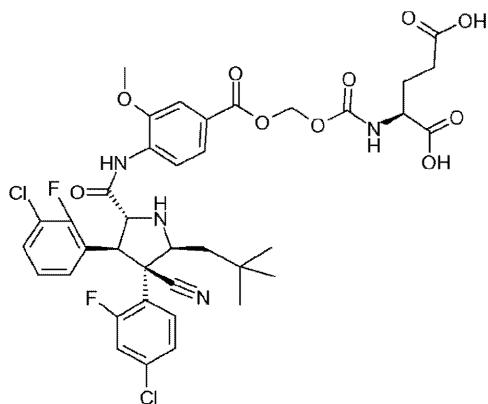
[0309] M.W. 999.88 C<sub>52</sub>H<sub>50</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

[0310] 실시예 23에 기재된 방법과 유사한 방식으로, (S)-다이벤질 2-((클로로메톡시)-카본일아미노)펜탄다이오에이트를 페리딘의 존재 하에 메틸렌 클로라이드 중에서 (S)-다이벤질 2-아미노펜탄다이오에이트 및 클로로메틸 클로로포르메이트로부터 제조하였다. 그 후 이를 다이메틸포름아마이드 중 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산 및 세슘 카보네이트와 반응시켜 키랄 (S)-다이벤질 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)카본일아미노)-펜탄다이오에이트를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>52</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 999, 실측치: 999.

[0311]

실시예 32

[0312] (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시)아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)-메톡시)카본일아미노)펜탄다이오산



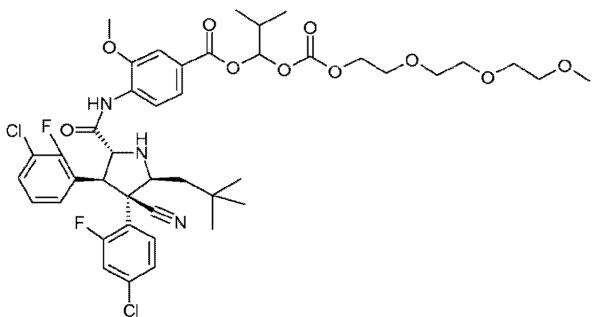
[0313]

[0314] MW: 819.63 C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

[0315] 실시예 24에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 에틸 아세테이트 중 키랄 (S)-다이벤질 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)카본일아미노)-펜탄다이오에이트(실시예 31) 용액을 1 atm의 수소 하에 10% Pd/C로 처리하여 키랄 (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)카본일아미노)-펜탄다이오산을 백색 고체로서 수득하였다. MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$   $C_{38}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ]에 대한 계산치: 819, 실측치: 819.

[0316] 실시예 33

[0317] 15-메틸-12-옥소-2,5,8,11,13-펜타옥사헥사데칸-14-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0318]

M.W. 878.8 C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>

[0320]

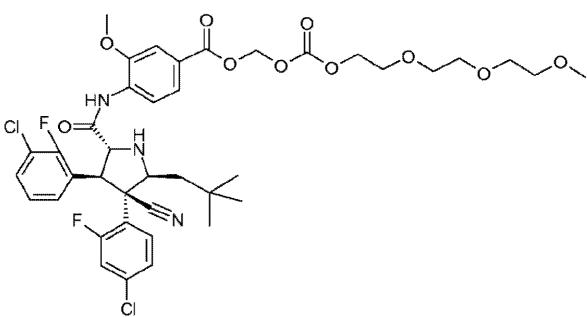
실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로-2-메틸프로필 클로로포르메이트(알드리치)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에탄올(TCI) 및 피리딘과 반응시켜 1-클로로-2-메틸프로필 2-(2-(2-메톡시에톡시)-에톡시)에틸 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이 물질을 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 15-메틸-12-옥소-2,5,8,11,13-펜타옥사헥사데칸-14-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>43</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 878, 실측치: 878.

[0321]

실시예 34

[0322]

3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0323]

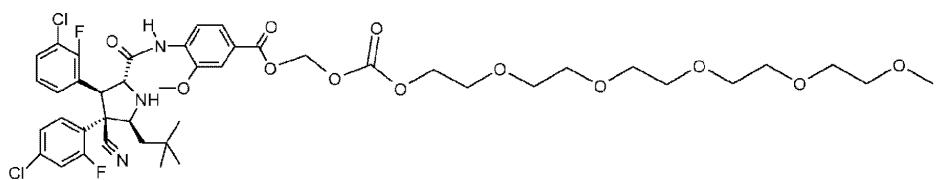
M.W. 836.72 C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>

[0325]

실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 클로로메틸 클로로포르메이트(알드리치)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에탄올(TCI) 및 피리딘과 반응시켜 클로로메틸 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이 물질을 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 키랄 3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 836, 실측치: 836.

[0326] 실시예 35

[0327] 3-옥소-2,4,7,10,13,16,19-헵타옥사이코실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트

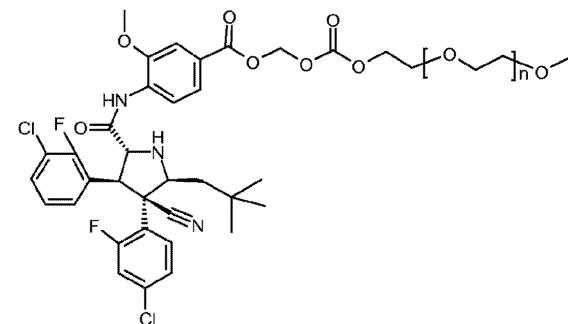


[0328] M.W. 924.83 C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

[0330] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 클로로메틸 클로로포르메이트(알드리치)를 펜타에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터(TCI) 및 피리дин과 반응시켜 클로로메틸 2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이 물질을 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 924, 실측치: 924.

[0331] 실시예 36

[0332] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이-메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 750)



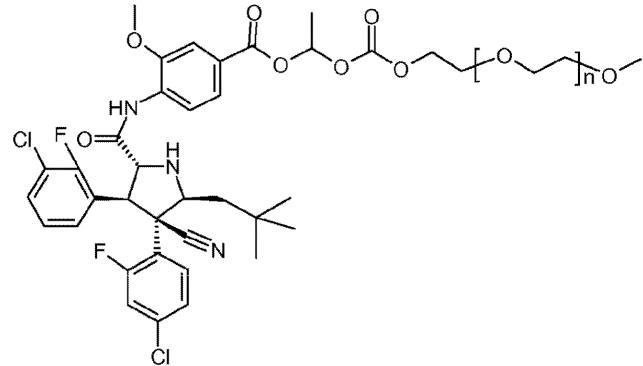
[0333] 평균 MW: 약 1431

[0335] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 클로로메틸 클로로포르메이트(594 mg, 410 μl, 4.43 mmol)를 메틸 렌 클로라이드(6 mL) 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜) 모노메틸 에터(mPEG)(알드리치, 평균 MW 약 750, 10.03 g, 13.4 mmol) 및 피리딘(1.32 g, 1.35 mL, 16.7 mmol)과 반응시켜 피리딘 하이드로클라이드와의 1-클로로메틸 mPEG 카보네이트(1:1)를 수득하였다. 그 후 다이메틸포름아마이드(18 mL) 중 상기 1-클로로메틸 mPEG 카보네이트(4.67 g, 4.87 mmol)를 다이메틸포름아마이드(7 mL) 중에서 밤새 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(300 mg, 0.487 mmol) 및 세슘 카보네이트(1.92 g, 5.89 mmol)와 반응시키고, 고성능 액체 크로마토그래피 정제(수 중 10% 내지 100% 아세토니트릴) 후에, 키랄 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이-메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미-

노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 750)를 왁스질 고체(586.3 mg, 84.5 % 수율)로서 수득하였다.

## [0336] 실시예 37

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 2000)



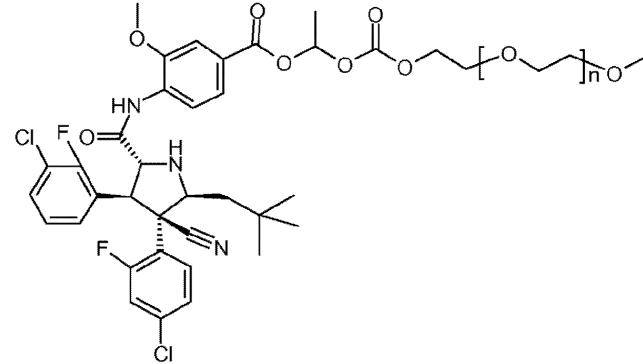
[0338]

평균 MW: 약 2695

[0340] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 클로로에틸 클로로포르메이트(오크우드, 1.46 g, 1.1 mL, 10.2 mmol)를 메틸렌 클로라이드(6 mL) 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜) 모노메틸 에터(mPEG) (알드리치, 평균 MW 약 2000, 18.84 g, 9.42 mmol) 및 파리딘(939 mg, 0.96 mL, 11.9 mmol)과 반응시켜 파리딘 하이드로클로라이드와의 1-클로로에틸 mPEG 카보네이트(1:1)를 수득하였다. 그 후 다이메틸포름아마이드(25 mL) 중 상기 1-클로로에틸 mPEG 카보네이트(4.67 g, 4.87 mmol)를 다이메틸포름아마이드(6 mL) 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시-벤조산(300 mg, 0.487 mmol)(예컨대, WO2011/098398에 개시된 반응에 의해 수득가능함), 및 세슘 카보네이트(1.97 g, 6.04 mmol)와 반응시키고, 고성능 액체 크로마토그래피 정제(물 중 10% 내지 100% 아세토니트릴) 후에, 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 2000)를 백색 고체(171.6 mg, 13 % 수율)로서 수득하였다.

## [0341] 실시예 37a

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 2200)



[0343]

[0344] 평균 MW: 약 2900

[0345] a) 1-클로로에틸 2-메톡시에틸 카보네이트-mPEG (평균 MW 약 2300)

[0346] 메톡시-폴리(에틸렌 글라이콜)(ID 바이오캠, 평균 MW 약 2200, MALDI-TOF MS로 측정됨, 2.5 kg, 약 1.14 mol) 및 리튬 카보네이트(185 g, 2.5 mol)를 50-L 유리 반응기에 충전시키고, 다이클로로메탄(39.8 kg, 30.0 L)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 그 후 1-클로로에틸 클로로포르메이트(1.07 kg, 819 mL, 7.5 mol)를 적하 펀넬을 통해 첨가하였다. 격렬하게 혼합하면서, 촉매량의 피리딘(4.94 g, 5.05 mL, 62.5 mmol)을 첨가하고, 가스 분출이 관찰되었다. 혼합물을 25°C에서 N<sub>2</sub> 하에 21 시간 동안 교반하였다. HPLC-CAD 분석은 약 3% mPEG-OH가 남아 있음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 염을 제거한 후, 액체를 0.4 마이크론 필터를 통해 폴리쉬(polish) 여과시켰다. 그 액체를 농축시켜 진공 증류에 의해 다이클로로메탄을 제거하고, 용매를 n-헵탄으로 교체하였다. n-헵탄 중 상기 생성 슬러리를 0°C로 냉각시키고, 1 시간 동안 시효시킨 후 백색 분말로서의 생성물을 여과시켰다. 그 고체를 n-헵탄으로 세척한 후, 35°C에서 진공 오븐에서 N<sub>2</sub> 퍼지로써 건조시켜 2340 g(90%)의 1-클로로에틸 2-메톡시에틸 카보네이트-mPEG (평균 MW 약 2300)를 수득하였다.

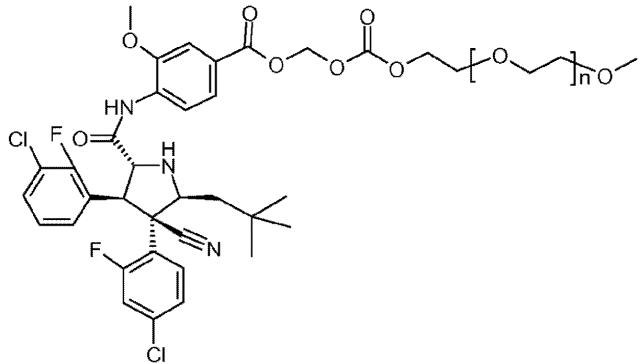
[0347] b) 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 2200)

[0348] 12-L 플라스크를 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오텐틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산 세슘 염(400 g, 533 mmol), 1-클로로에틸 2-메톡시에틸 카보네이트-mPEG(평균 MW 약 2300)(1.51 kg, 약 657 mmol), 및 세슘 카보네이트(43.4 g, 133 mmol, Eq: 0.25)로 충전시킨 후, DMSO(4.00 L)를 충전시켰다. 혼합물을 교반하고, 50°C로 4 시간 동안 가열하였다. 온도를 30°C로 조정하고, 반응을 6일 동안 교반하였다. 추가의 1-클로로에틸 2-메톡시에틸 카보네이트-mPEG(평균 MW 약 2300)(112 g, 약 49 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 다시 50°C로 2 일 동안 가열하였다. HPLC 분석은 약 98% 전환율을 나타내었다. 반응 혼합물을 20°C로 냉각시킨 후, 물(8.00 L) 및 염산(26.7 mL, 320 mmol)을 함유하는 제조 용액에 부었다. 생성 용액을 수 분 동안 교반한 후, pH를 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 첨가하여 약 6.5로 조정하였다. 용액은, 분석(HPLC-CAD)이 과량의 1-클로로에틸 2-메톡시에틸 카보네이트-mPEG가 메톡시-폴리(에틸렌 글라이콜)로 완전히 가수분해되었음을 나타낼 때까지 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄(10.6 kg, 8.00 L)으로 추출하였다. 다이클로로메탄 분액을 물(8.00 kg, 8.00 L)로 4 회 세척한 후, 염수로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켜 1.885 kg 조질 페이스트형 고체(생성물 및 mPEG-OH의 혼합물을 함유함)를 수득하였다. 이 잔류물을 이소프로필 아세테이트(26.1 kg, 30.0 L)에 용해시킨 후, 50% 염수 용액(1.13 L, 1.13 L 물 중 200 g NaCl로부터 제조)으로 세척하였다. 혼합물을 1 시간 동안 침전시킨 후, 하부 수성 상을 제거하였다. 잔류 이소프로필 아세테이트 유기 상을 규조토를 통해 폴리쉬 여과하였다. 이 용액을 진공 증류에 의해 농축시켜 고체 잔류물을 수득하고, 이를 이소프로필 아세테이트(4.0 L)에 재-용해시켰다. 투명 용액이 수득되면, 이를 10°C로 냉각시킨 후, n-헵탄(8.0 L)을 격렬하게 혼합하면서 천천히 첨가하였다. 처음에 약 1.0 L를 첨가한 후, 생성물이 미세 백색 슬러리로서 침전되기 시작하였다. 잔류 n-헵탄을 첨가하고, 혼탁액을 6-10°C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 백색 분말을 수득하고, 이를 진공 오븐에서 35°C에서 N<sub>2</sub> 퍼지로 건조시켰다. 표제화합물 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 2200) 평균 MW: 약 2900를 1128 g(73%) 수율, 99.5% 순도(LC-CAD)로 수득하였다.

[0349] 실시예 38

[0350] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-

프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 2000)



[0351]

평균 MW: 약 2674

[0353]

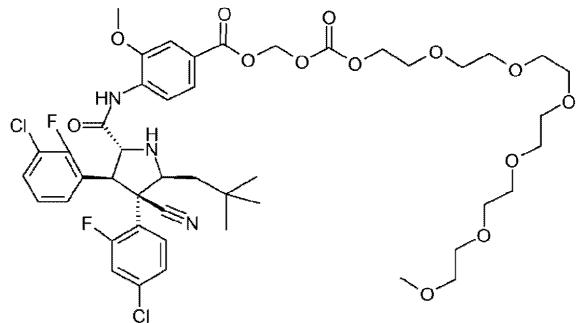
실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 클로로메틸 클로로포르메이트(오크우드)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜) 모노메틸 에터(mPEG)(알드리치, 평균 MW 약 2000) 및 피리딘과 반응시켜 1-클로로메틸 mPEG를 수득하였다. 그 후 상기 1-클로로메틸 mPEG 카보네이트를 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산 및 세슘 카보네이트와 반응시키고, 고성능 액체 크로마토그래피 정제(물 중 10% 내지 100% 아세토니트릴), 키랄 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 에스터(mPEG, 평균 MW, 약 2000)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0354]

실시예 39

[0355]

3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시 벤조에이트

M.W. 968.88 C<sub>46</sub>H<sub>57</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>

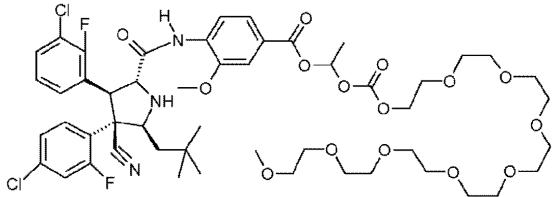
[0358]

실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 클로로메틸 클로로포르메이트(알드리치)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-올(TCI) 및 피리딘과 반응시켜 클로로메틸 2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-일 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이 물질을 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 키랄 3-옥소-2,4,7,10,13-펜타옥사테트라데실 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시 벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>46</sub>H<sub>58</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한

계산치: 968, 실측치: 968.

[0359] 실시예 40

[0360] 27-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-데카옥사트라이아콘탄-29-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



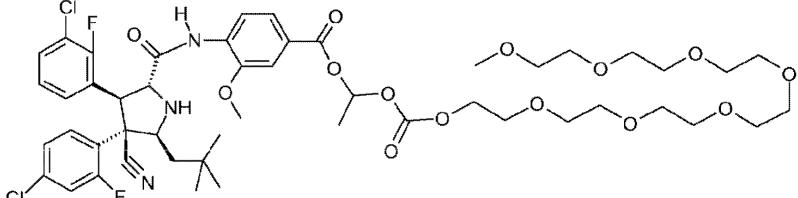
[0361]

[0362] M.W. 1071.02 C<sub>51</sub>H<sub>67</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub>

[0363] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(알드리치)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 옥타에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터(TCI) 및 피리딘과 반응시켜 1-클로로에틸 2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사펜타코산-25-일 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 27-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-데카옥사트라이아콘탄-29-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>51</sub>H<sub>68</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub>: [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 1071, 실측치: 1070.

[0364] 실시예 41

[0365] 24-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,25-노나옥사헵타코산-26-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0366]

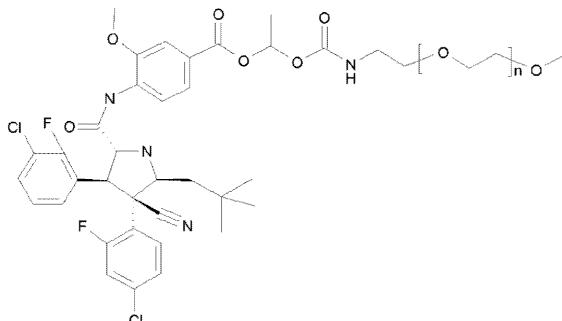
[0367] M.W. 1071.02 C<sub>51</sub>H<sub>67</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub>

[0368] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(알드리치)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 헵타에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터(TCI) 및 피리딘과 반응시켜 1-클로로에틸 2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사펜타코산-25-일 카보네이트를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 플래쉬 크로마토그래피 정제(헥산/에틸 아세테이트, 80/20 내지 20/80) 후에, 24-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,25-노나옥사헵타코산-26-일 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>) m/z C<sub>51</sub>H<sub>68</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub>:

[(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 1026, 실측치: 1026.

[0369] 실시예 42

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW, 약 550)

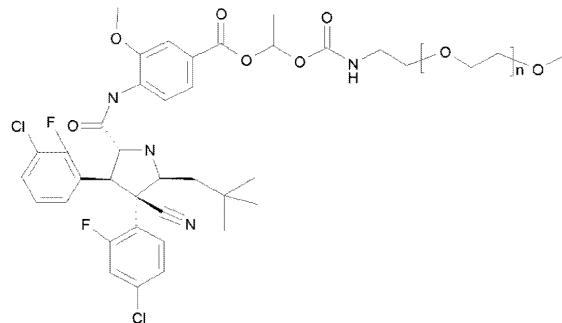
[0371]

평균 MW: 약 1240

[0373] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(오크우드)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜)모노 아미노 모노 메틸 에터(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 550, 래이산 바이오 인코포레이티드) 및 피리딘과 반응시켜 피리딘 하이드로클로라이드와의 1-클로로에틸 mPEG-NH<sub>2</sub> 카바메이트(1:1)를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드(mPEG, 평균 MW, 약 550)를 연갈색 고체로서 수득하였다.

[0374] 실시예 43

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW, 약 1000)

[0376]

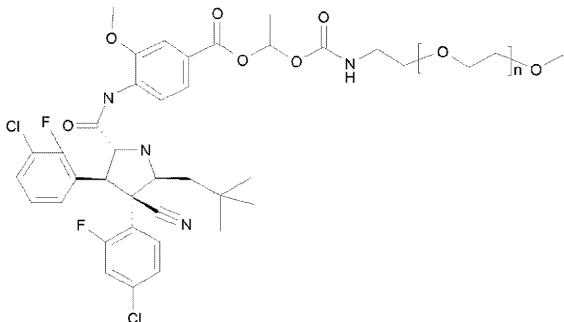
평균 MW: 약 1687

[0378] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(오크우드)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜)모노 아미노 모노 메틸 에터(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 1000, 래

이산 바이오 인코포레이티드) 및 피리딘과 반응시켜 피리딘 하이드로클로라이드와의 1-클로로에틸 mPEG-NH<sub>2</sub> 카바메이트(1:1)를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 고성능 액체 크로마토그래피 정제(아세토니트릴/물) 후에, 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 1000)를 연갈색 고체로서 수득하였다.

[0379] 실시예 44

[0380] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW, 약 2000)



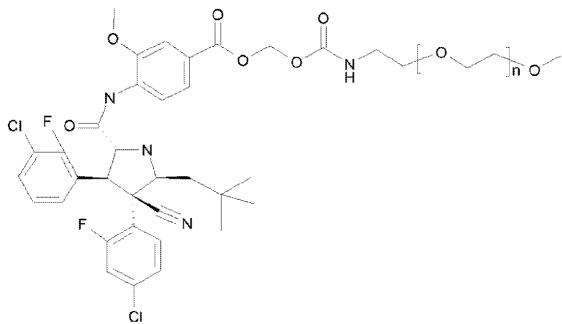
[0381]

[0382] 평균 MW: 약 2687

[0383] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(오크우드)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜)모노 아미노 모노 메틸 에터(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 2000, 레이산 바이오 인코포레이티드) 및 피리딘과 반응시켜 피리딘 하이드로클로라이드와의 1-클로로에틸 mPEG-NH<sub>2</sub> 카바메이트(1:1)를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸파롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 고성능 액체 크로마토그래피 정제(아세토니트릴/물) 후에, 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-에틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW, 약 2000)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0384] 실시예 45

[0385] 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-파롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 2000)



[0386]

평균 MW: 약 2673

[0388]

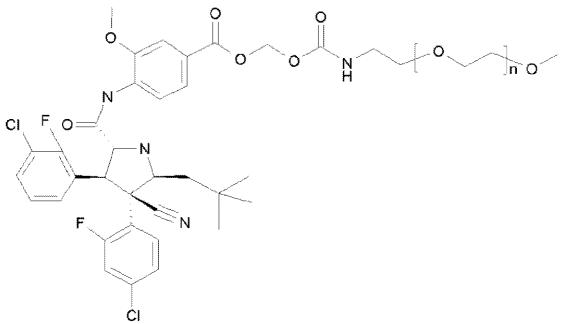
실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 클로로메틸 클로로포르메이트(오크우드)를 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜)모노 아미노 모노 메틸 에터(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 2000, 레이산 바이오 인코포레이티드) 및 피리딘과 반응시켜 피리딘 하이드로클로라이드와의 1-클로로메틸 mPEG-NH<sub>2</sub> 카바메이트(1:1)를 수득하였다. 그 후 이를 세슘 카보네이트의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산과 반응시키고, 고성능 액체 크로마토그래피 정제(아세토니트릴/물) 후에, 키랄 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 2000)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0389]

실시예 46

[0390]

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 1000)



[0391]

평균 MW: 약 1673

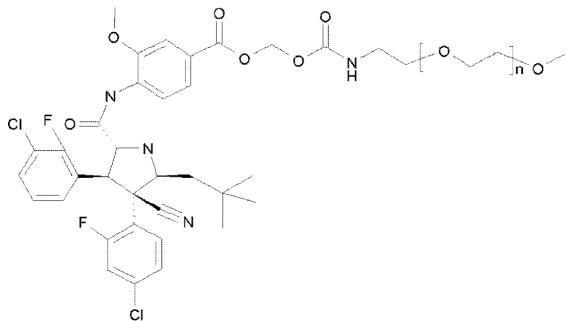
[0393]

실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 클로로메틸 클로로포르메이트(오크우드, (160 mg, 110 μl, 1.24 mmol))를 분자체(약 1.74 g, 마이크로파 건조, 8-12 메쉬)의 존재 하에 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜)모노 아미노 모노 메틸 에터(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 1000, 레이산 바이오 인코포레이티드)(999.8 mg, 1.00 mmol) 및 피리딘(53.8 mg, 0.055 mL, 0.68 mmol)과 반응시켜 피리딘 하이드로클로라이드와의 1-클로로메틸 mPEG-NH<sub>2</sub> 카바메이트(1:1)를 수득하였다. 그 후 이를 다이메틸포름아마이드(8 mL) 중

에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(124 mg, 0.201 mmol) 및 세슘 카보네이트(467.3 mg, 1.43 mmol)와 반응시키고, 고성능 액체 크로마토그래피 정제(아세토니트릴/물) 후, 키랄-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 1000)를 백색 고체(258 mg, 76 % 수율)로서 수득하였다.

[0394] 실시예 47

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 550)



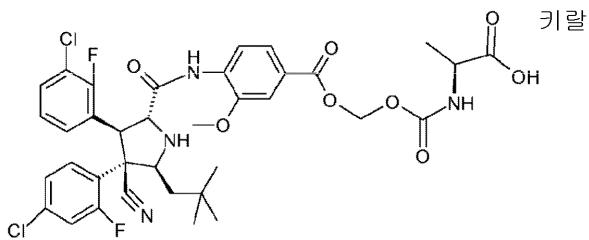
[0396]

평균 MW: 약 1223

[0398] 실시예 46에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 클로로메틸 클로로포르메이트(오크우드, 167 mg, 0.11 mL, 1.29 mmol)를 분자체(약 0.5 g, 마이크로파 건조, 8-12 메쉬)의 존재 하에 메틸렌 클로라이드 중에서 -78°C에서 3 시간 동안 폴리(에틸렌 글라이콜)모노 아미노 모노 메틸 에터(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW 약 550, 레이산 바이오 인코포레이티드)(576.4 mg, 1.05 mmol) 및 피리딘(117 mg, 0.12 mL, 1.48 mmol)과 반응시켜 피리딘 하이드로클로라이드 와의 1-클로로메틸 mPEG-NH<sub>2</sub> 카바메이트(1:1)를 수득하였다. 그 후 이를 다이메틸포름아마이드(8 mL) 중에서 밤새 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(130.4 mg, 0.212 mmol) 및 세슘 카보네이트(479 mg, 1.47 mmol)와 반응시키고, 고성능 액체 크로마토그래피 정제(아세토니트릴/물) 후, 키랄-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-mPEG-카본일옥시-메틸 아마이드(mPEG-NH<sub>2</sub>, 평균 MW, 약 550)를 백색 고체(173.2 mg, 67.0 % 수율)로서 수득하였다.

[0399] 실시예 48

[0400] (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)메톡시)카본일아미노)프로판산



[0401]

[0402]

M.W. 761.61 C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>C1<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

[0403]

실시예 23에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 피리딘의 존재 하에 메틸렌 클로라이드 중에서 (S)-벤질 2-아미노프로파노에이트(캡-임페스) 및 1-클로로메틸 클로로포르메이트(알드리치)로부터 (S)-벤질 2-((클로로메톡시)-카본일아미노)프로파노에이트를 제조하였다. 그 후 이를 다이메틸포름아마이드 중에서 키랄 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산 및 세슘 카보네이트와 반응시켜 키랄 ((S)-1-(벤질옥시)-1-옥소프로판-2-일카바모일옥시)메틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다.

[0404]

실시예 24에 기재된 방법과 유사한 방식으로, 에틸 아세테이트 중 키랄 ((S)-1-(벤질옥시)-1-옥소프로판-2-일카바모일옥시)메틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트 용액을 1 atm의 수소 하에 10% Pd/C로 처리하여 키랄 (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조일옥시)-메톡시)카본일아미노프로판산을 백색 고체로서 수득하였다. MS ( $\text{ES}^+$ ) m/z  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8$ :  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 에 대한 계산치: 761, 실측치: 761.

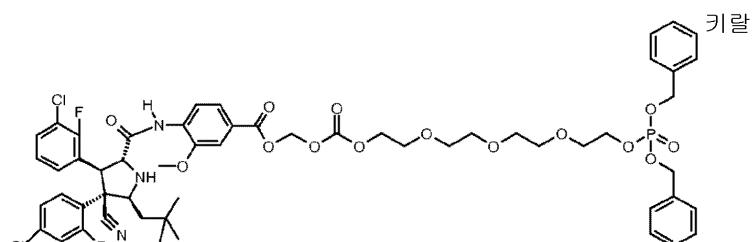
[0405]

실시예 49

[0406]

다이벤질 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페닐리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산

2-{2-[2-(2-포스포노옥시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시메틸 에스터



[0407]

[0408]

M.W. 1126.98 C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>E<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>

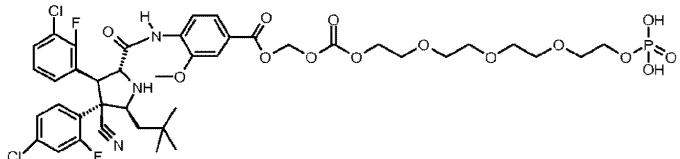
504091

$C_{55}H_{61}Cl_2F_2N_3O_{14}P$ :  $[(M+H)^+]$ 에 대한 계산치: 1126, 실측치: 1126.

[0410] 실시예 50

4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시메틸 에스터

키랄



[0412]

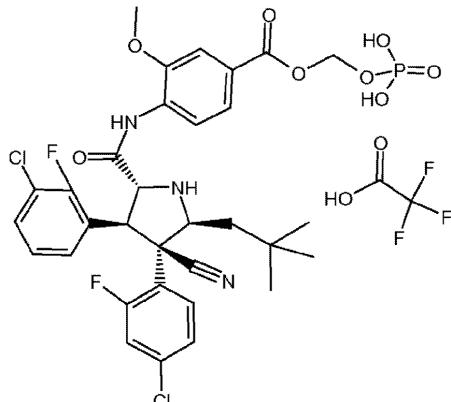
M.W. 946.73       $C_{41}H_{48}Cl_2F_2N_3O_{14}P$

[0414]

에틸 아세테이트(10 mL) 중 키랄 다이벤질 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시메틸 에스터(실시예 49, 106.7 mg, 0.095 mmol) 용액을 1 atm의 수소 하에 1 시간 동안 10% Pd/C(58 mg)로 처리하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 농축시켜 키랄 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시메틸 에스터를 백색 고체(75 mg, 82% 수율)로서 수득하였다. MS ( $ES^+$ )  $m/z$   $C_{41}H_{49}Cl_2F_2N_3O_{14}P$ :  $[(M+H)^+]$ 에 대한 계산치: 946, 실측치: 946.

[0415] 실시예 51

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-페롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 포스포노옥시메틸 에스터; 트라이플루오로-아세트산과의 화합물



[0417]

M.W. 840.51       $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_3O_8P \cdot C_2F_3O_2H$

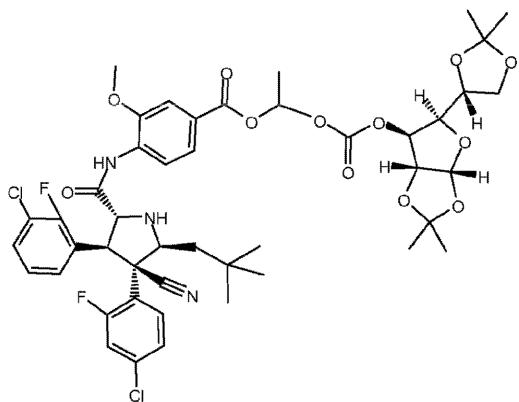
[0419]

25 mL 배형(pear-shaped) 플라스크에서, (다이-tert-부톡시포스포릴옥시)메틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시 벤조에

이트(20 mg, 23.8  $\mu$ mol, 실시예 2)를 다이클로로메탄(1 mL)과 합쳐 무색 용액을 수득하고, 이를 냉수 욕에서 냉각시켰다. 5 분 후 트라이플루오로아세트산(744 mg, 0.5 mL, 6.53 mmol)을 8 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공에서 밤새 건조시켜 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 포스포노옥시메틸 에스터, 트라이플루오로-아세테이트 염을 회백색 고체(19.5 mg, 97%)로서 수득하였다.

[0420] 실시예 52

1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥소1-6-일옥시)카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트



[0422]

M.W. 946.82      C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

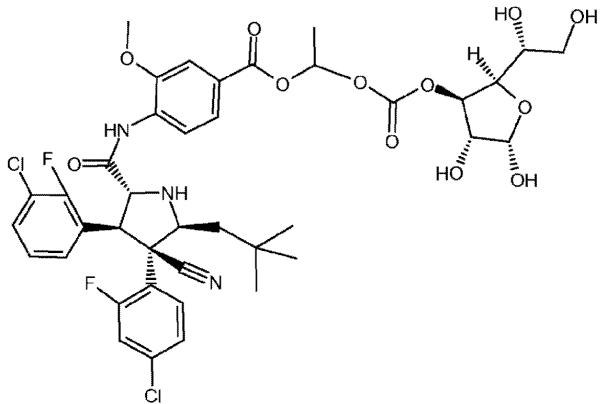
-78°C에서 메틸렌 클로라이드(6 mL) 중 다이아세톤-D-글루코스(1.56 g, 6 mmol) 및 피리딘(1.09 g, 1.12 mL, 13.8 mmol)의 용액에 메틸렌 클로라이드(4 mL) 중 1-클로로에틸 클로로포르메이트(970 mg, 732  $\mu$ l, 6.78 mmol) 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 -78°C에서 1.5 시간 동안 교반시켰다. 그 후 냉욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 다이에틸 에터에 취하였다. 침전물을 여과시키고, 고체를 다이에틸 에터로 전체적으로 세척하였다. 여액 및 세척 용액을 합치고, 농축시켜 2.135 g의 1-클로로에틸 (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥소1-6-일 카보네이트를 투명 연황색 진한 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0425] 무수 다이메틸 포름아마이드(4 mL) 중 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(US20100152190A1에 기재된 바와 같이 제조됨, 100 mg, 162  $\mu$ mol)의 용액에 세슘 카보네이트(185 mg, 568  $\mu$ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 4 mL의 무수 다이메틸 포름아마이드 중 갓 제조된 1-클로로에틸 (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥소1-6-일 카보네이트(178 mg, 487  $\mu$ mol) 용액을 상기 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 에틸 아세테이트로 회석하고, 물(2x) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트, 25 분에 걸쳐 수행)로 정제하여 회백색 고체(127 mg, 82% 수율)를 수득하였다. LCMS (ES+) m/z C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 946, 실측치: 946.

[0426] 실시예 53

4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산      1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-다이하이드록시-에틸)-

4,5-다이하이드록시-테트라하이드로-푸란-3-일옥시카본일옥시]-에틸 에스터



[0428]

[0429]

M.W. 866.69 C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

[0430]

15 mL 환저 플라스크에 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-(R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥소1-6-일옥시)카본일옥시)에틸 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조에이트(111 mg, 117 μmol)를 충진시켰다. 트라이플루오로아세트산(1.48 g, 1 mL, 13.0 mmol) 및 물(375 mg, 375 μl, 20.8 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. LC-MS는 실온에서 1 시간 동안 교반한 후 반응 완료를 지시하였다.

[0431]

반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 쟈구성하였다. 이를 물( $2x$ ) 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 분리시키고, 무수 나트륨 살레이트 상에서 건조시킨 후, 여과시켰다. 여액을 농축시켜 조질물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피(24 사전-페킹된 실리카 젤 컬럼, 에틸 아세테이트로 용리, 20 분에 걸쳐 수행)로 정제하여 백색 고체( $24\text{mg}$ , 23% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ES+)  $m/z$   $C_{40}H_{43}Cl_2F_2N_3O_{12}$  [ $(M+H)^+$ ]에 대한 계산치: 866, 실탐치: 866.

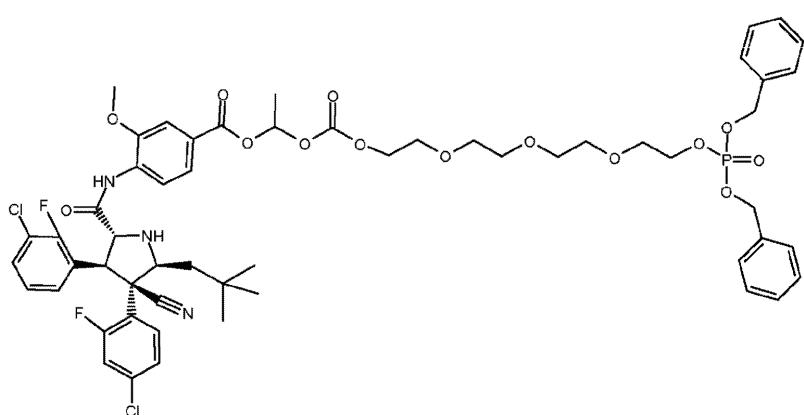
[0432]

실시예 54

[0433]

4-{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-페르페인)-페로리디} 2-카복실} 1-알미네} 2-메토실 베조산

1-(2'-5'-2'-(2-2')-이벤조일우스포스프로이온-에-톨신)-에-톨신]-에-톨신-에-톨신카보이온-에-톨-에-스티



[0434]

[0435]

M W 1140.99 C<sub>72</sub>H<sub>82</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>P

[0436]

아르곤 주입구가 구비된 100 mL 3구 플라스크에, 테트라하이드로푸란(3 mL) 중 칼륨 t-부톡사이드(750 mg, 6.69 mmol) 용액을 실온에서 무수 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 테트라에틸렌 글라이콜(5.41 g, 4.81 mL, 27.9

mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 이를 -40°C로 냉각시켰다. 테트라하이드로 푸란(20 mL) 중 테트라벤질 피로포스페이트(3000 mg, 5.57 mmol) 용액을 주사기를 통해 상기 냉 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40°C에서 5 분 동안 교반을 유지하였다. 반응 혼합물의 LC-MS 분석은 많은 미반응 테트라벤질 피로포스페이트를 나타내었고, 30 분 후에 어떠한 개선도 관찰되지 않았다. 테트라하이드로 푸란 중 테트라에틸렌 글라이콜 및 칼륨 tert-부톡사이드의 또 다른 신선한 부분(같은 양, 전술된 절차 반복)을 -40°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 테트라벤질 피로포스페이트 피크는 5 분 후에 사라졌다. 아세트산(5 당량)을 첨가하여 반응을 -40°C에서 켄칭하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 쟀구성하였다. 이를 물(2x) 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트 총을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 고체를 여과해 내고, 여액을 농축시켜 조질물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼(80 g 사전-패킹된 실리카 겔 컬럼, 에틸 아세테이트 중 0-10% 메탄올로 용리)으로 정제하여 1.14 g의 다이벤질 2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시에틸 포스페이트를 투명 오일(50% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ES+) m/z C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>8</sub>P [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 455, 실측치: 455.

[0437]

-78°C에서 메틸렌 클로라이드(6 mL) 중 다이벤질 2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸 포스페이트(500 mg, 1.1 mmol) 및 피리딘(200 mg, 205 μl, 2.53 mmol)의 용액에 메틸렌 클로라이드(2 mL) 중 1-클로로에틸 클로로포르메이트(178 mg, 134 μl, 1.24 mmol)를 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 -78°C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 그 후 냉육을 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. <sup>1</sup>H-NMR은 반응 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 다이에틸 에터로 쟀구성하였다. 에터 용액 중 고체를 여과해 내고, 다이에틸 에터로 전체적으로 세척하였다. 여액 및 세척 용액을 합치고, 농축시켜 탄산 2-(2-{2-[2-(비스-벤질옥시-포스포릴옥시)-에톡시]-에톡시}-에틸 에스터 1-클로로-에틸 에스터를 투명 연황색 진한 오일로서 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0438]

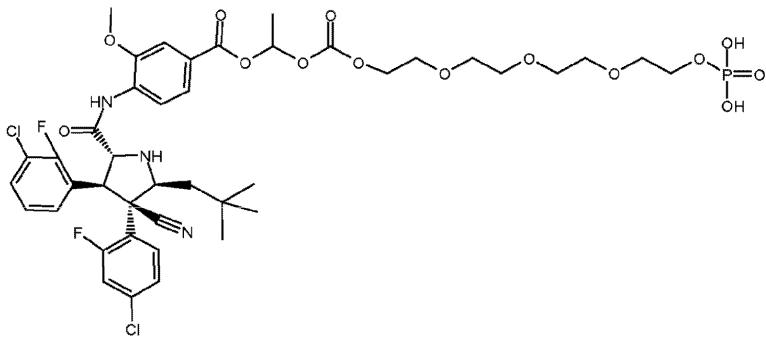
무수 다이메틸 포름아마이드(10 mL) 중 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-5-네오펜틸피롤리딘-2-카복사마이도)-3-메톡시벤조산(US20100152190A1에 기재된 바와 같이 제조됨, 136mg, 221 μmol)의 용액에 세슘 카보네이트(359 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 이전 단계로부터 수득되고 3 mL의 무수 다이메틸 포름아마이드에 용해된 탄산 2-(2-{2-(비스-벤질옥시-포스포릴옥시)-에톡시}-에톡시)-에틸 에스터 1-클로로-에틸 에스터인 진한 황색 오일(617mg, 1.1 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS에 나타난 바와 같이 반응은 완료되었다. 반응 혼합물을 물에 부었다. 그 후 이를 에틸 아세테이트(2x)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 총을 합치고, 물 및 염수로 세척하였다. 이를 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 30-100% 에틸 아세테이트, 30 분에 걸쳐 수행함)로 정제하여 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노)-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-다이벤질옥시-포스포릴옥시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터를 투명 오일(102 mg, 40.5% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ES+) m/z C<sub>56</sub>H<sub>62</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>14</sub>P [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 1140, 실측치: 1140.

[0439]

실시예 55

[0440]

4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노)-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터



[0441]

[0442] M.W. 960.73 C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>14</sub>P

[0443] 25 mL 3구 플라스크에서, 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-다이벤질옥시포스포릴옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터(100 mg, 87.6 μmol)를 실온에서 이소프로필 알코올(5 mL)과 합쳤다. 10% Pd/C(46.6 mg, 43.8 μmol)를 첨가하였다. 플라스크를 질소로 풀러싱한 후, 수소로 대체하였다. 반응 혼합물을 실온에서 수소 별분 하에 30 분 동안 교반하였다.

[0444] 반응 혼합물을 셀라이트 케이크를 통해 여과시켜 촉매를 제거하였다. 상기 셀라이트 케이크를 이소프로필 알코올로 전체적으로 세척하였다. 여액 및 세척 용액을 합치고, 농축시켜 조절물을 수득하고, 이를 길슨(Gilson) 역상 고성능 액체 크로마토그래피(물 중 50-80% 아세토나트릴 구배, 10 분에 걸쳐 수행)로 정제하여 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-4-시아노-5-(2,2-다이메틸-프로필)-피롤리딘-2-카본일]-아미노}-3-메톡시-벤조산 1-(2-{2-[2-(2-포스포노옥시-에톡시)-에톡시]-에톡시카본일옥시)-에틸 에스터를 백색 고체(6 mg, 7% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ES+) m/z C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>14</sub>P [(M+H)<sup>+</sup>]에 대한 계산치: 960, 실측치: 960.

[0445] 실시예 56

[0446] 시험관 내 활성 어세이

[0447] p53과 MDM2 단백질 사이의 상호작용을 억제하는 화합물의 능력을, 재조합 GST-표지된 MDM2가 p53의 MDM2 상호작용 영역과 유사한 웨타이드에 결합하는 HTRF(균일 시간-분해 형광 분석법) 어세이로 측정하였다(문현 [Lane et al.]). GST-MDM2 단백질 및 p53-웨타이드(N-말단부에 비오틴화됨)의 결합은 유로퓸(Europium)(Eu)-표지된 항-GST 항체와 스트렙타비딘-공액결합된 알로피코시아닌(Allophycocyanin)(APC) 사이에 FRET(형광 공명 에너지 전이)로 확인된다.

[0448] 시험은, 90 nM 비오틴화된 웨타이드, 160 ng/ml GST-MDM2, 20 nM 스트렙타비딘-APC(퍼킨엘머왈락(PerkinElmerWallac)), 2 nM Eu-표지된 항-GST-항체(퍼킨엘머왈락), 0.02% 소혈청 알부민(BSA), 1 mM 다이티오프레이톨(DTT) 및 20 mM 트리스-보레이트 식염수(TBS) 완충 용액을 함유한 총 부피가 40 μL인 흑색 편저(flat-bottom) 384-웰 플레이트(코스타(Costar))에서 하기와 같이 수행되었다: 반응 완충 용액 내에 10 μL의 GST-MDM2(640 ng/ml 작동 용액)를 각각의 웰에 첨가하였다. 10 μL 희석된 화합물(반응 완충 용액 내에 1:5 희석)을 각각의 웰에 첨가하고, 혼들어서 혼합하였다. 반응 완충 용액 내에 20 μL 비오틴화된 p53 웨타이드(180 nM 작동 용액)를 각각의 웰에 첨가하고, 쉐이커 상에서 혼합하였다. 37°C에서 1시간 동안 배양하였다. 0.02% BSA를 포함한 TBS 완충 용액 중의 20 μL 스트렙타비딘-APC 및 Eu-항-GST 항체 혼합물(6 nM Eu-항-GST 및 60 nM 스트렙타비딘-APC 작동 용액)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 혼들고, 665 및 615 nm(빅터(Victor) 5, 퍼킨엘머왈락)에서 TRF-가능한 플레이트 리더기를 사용하여 판독하였다. 명시되어 있지 않다면, 시약은 시그마 케미칼 캄파니로부터 구입한 것이다.

[0449] IC<sub>50</sub>:bsa:0.02%로서 표현된 실시예 화합물 일부의 활성 데이터는 하기와 같다:

실시예 번호	IC <sub>50</sub> (μM, 0.02% BSA 사용)
1	0.0296
2	0.0108
3	0.0163
4	0.0187
5	0.0104
6	0.0145

[0450]

7	0.045
8	0.0536
9	0.116
10	0.0536
11 A	0.0101
11 B	0.0194
12	0.0238
13	0.0142
14	0.012
15	0.0128
16	0.0134
17	0.0117
18	0.0131
19	0.0514
20	0.00584
21	0.0435
22	0.00713
23	0.011
24	0.00439
26	0.00582
28	0.00819
30	0.0043
31	0.162
33	0.00822
34	0.00909
35	0.00525
36	0.0202
37	0.00714
38	0.00421
39	0.00506
40	0.00444
41	0.00518
42	0.00509
43	0.00569
44	0.00486

[0451]

45	0.00463
46	0.0408
47	0.0303
48	0.00696
49	0.0801
50	0.0265
51	0.00514
52	0.0267
53	0.0034
54	0.00421
55	0.00475

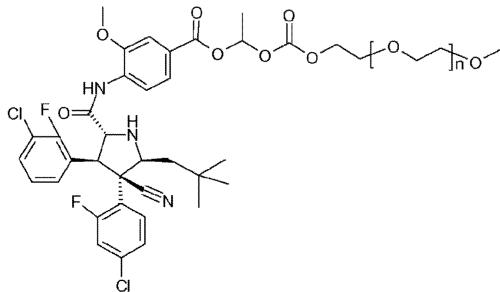
[0452]

[0453] 실시예 57[0454] 용해도 및 PK 데이터

본 발명의 화합물은 비-에스터화된/비-아마이드 모 화합물과 비교 시에 우수한 용해도 및 PK 비변동성을 보인다.

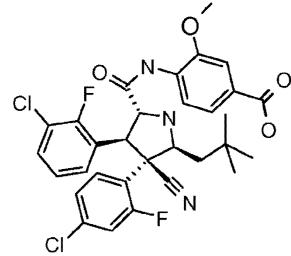
용해도와 관련하여, 실시예 37의 화합물(하기 화학식 A)은 30 mg/ml을 초과하는 수성 용해도를 보이는 반면, 하기 화학식의 이의 모 화합물(화학식 B)은 1  $\mu$ g/ml 미만의 수성 용해도를 갖는다:

[0457] [화학식 A]



[0458]

[0459] [화학식 B]



[0460]

PK 데이터:

[0461]

화합물 A를 1 mg/kg 활성 약물 당량(4.37 mg/kg 전구약물)의 투여량 수준으로 정맥내(정맥 볼루스) 투여하였다. 화합물 A 및 화합물 B를 각각 1 ng/mL 및 5 ng/mL의 정량 하한치로써 선택적 LC-MS/MS 방법으로 혈장에서 정량 하였다.

[0463]

주요 결과(평균, N= 2)은 다음과 같았다:

[0464]

화합물 A(전구약물)에 대한 PK 데이터:

[0465]

4.37 mg/kg iv(1 mg/kg 활성 모 화합물에 상응) (N = 2): C<sub>max</sub> = 142000 ng/mL, 명시적 말단 반감기(terminal half-life) t<sub>1/2</sub> = 2.59h, AUC(0-inf) = 108000 (ng · h)/mL, AUC(0-t<sub>last</sub>) = 108000 (ng · h)/mL, CL = 0.709 mL/min · kg 및 V<sub>ss</sub> = 0.0235 L/kg.

[0466]

화합물 B(활성 약물)에 대한 PK 데이터:

[0467]

4.37 mg/kg 화합물 A iv(1 mg/kg 활성 모 화합물에 상응) (N = 2): C<sub>max</sub> = 4390 ng/mL, 명시적 말단 반감기 t<sub>1/2</sub> = 5.07h, AUC(0-inf) = 21600 (ng · h)/mL 및 AUC(0-t<sub>last</sub>) = 20900 (ng · h)/mL.

[0468]

결론적으로, 전구약물은, 중간 반감기(moderate half-life)와 관련되는 매우 낮은 혈장 청소율(plasma clearance) 및 분포 체적(volume of distribution)을 나타내었다. 활성 약물로의 유의미한 전환을 성취하였다. 또한, 단지 매우 적은 전구약물 또는 활성 약물이 소변으로 회수되었다.