



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월07일

(11) 등록번호 10-1610418

(24) 등록일자 2016년04월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7025552
- (22) 출원일자(국제) 2009년04월09일
 심사청구일자 2014년02월25일
- (85) 번역문제출일자 2010년11월15일
- (65) 공개번호 10-2010-0132078
- (43) 공개일자 2010년12월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/039993
- (87) 국제공개번호 WO 2009/129109
 국제공개일자 2009년10월22일
- (30) 우선권주장
 12/418,677 2009년04월06일 미국(US)
 61/045,434 2008년04월16일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W02006086381 A1*
 W02000009543 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
 미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
신, 니
 미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
베너블스, 브라이언, 리
 미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 7 항

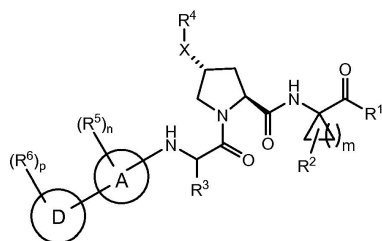
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **C형 간염 바이러스 억제제**

(57) 요약

하기 화학식 I을 갖는 C형 간염 바이러스 억제제가 개시되어 있다. 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 HCV를 억제하는 화합물의 사용 방법이 또한 개시되어 있다.

<화학식 I>



(72) 발명자

스콜라, 폴, 마이클

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

왕, 알란, 상등

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

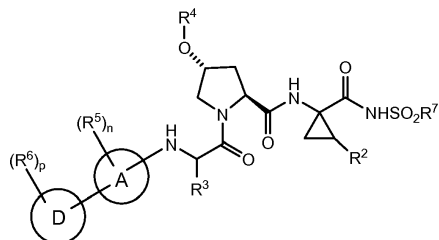
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

<화학식 II>



상기 식 중,

n 은 0 또는 1이고;

p 는 0, 1, 2 또는 3이고;

A는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 부분 또는 완전 불포화 고리이고;

D는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 부분 또는 완전 불포화 고리이고; 여기서 상기 5원 또는 6원의 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 제2의 5원 또는 6원의 부분 또는 완전 불포화 고리에 임의로 융합되고;

R^2 는 C_2-C_6 알케닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알케닐 및 알킬은 할로로 임의로 치환되고;

R^3 은 C_1-C_6 알킬이고;

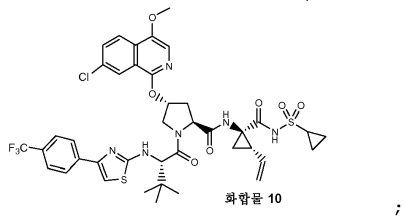
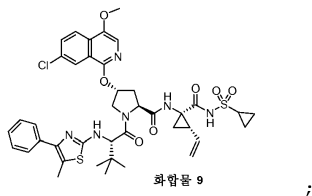
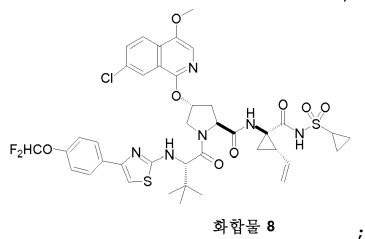
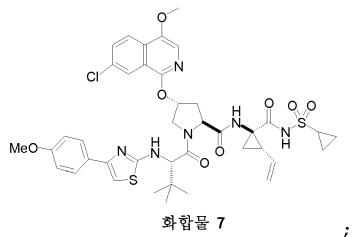
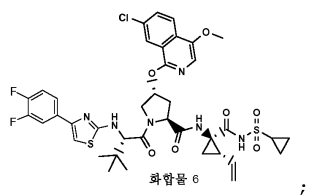
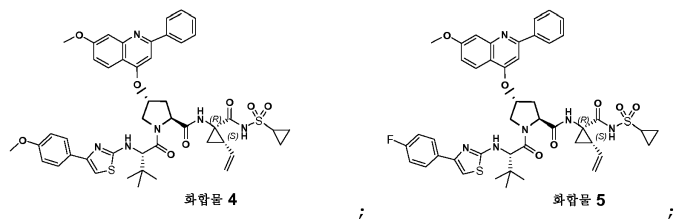
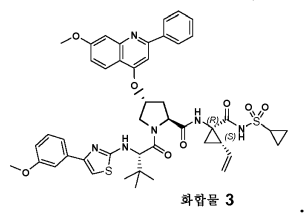
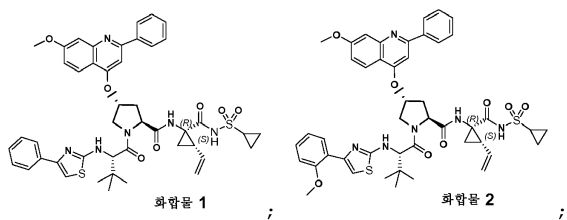
R^4 는 할로, C_1-C_6 알콕시 및 C_6-C_{12} 아틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이고;

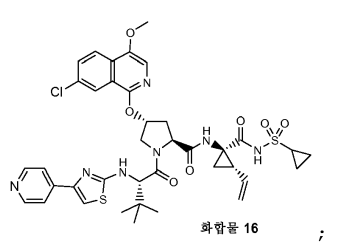
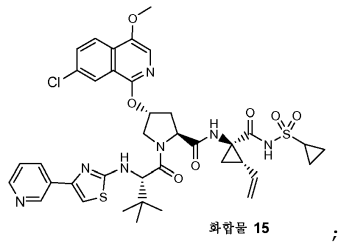
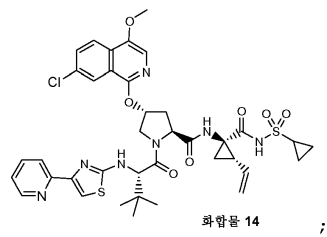
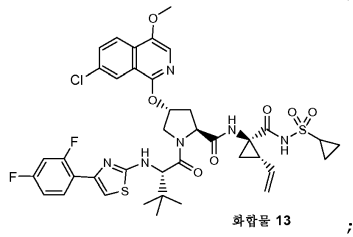
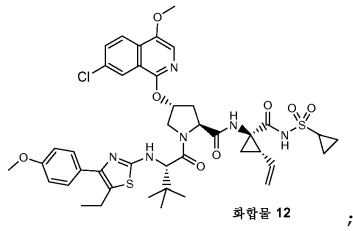
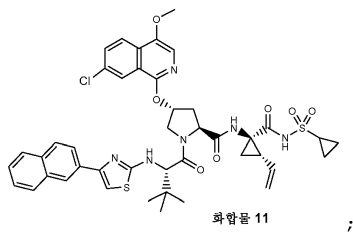
각각의 R^5 는 독립적으로 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_6-C_{12} 아틸 및 할로로부터 선택되되; 단, A가 치환된 6원의 고리인 경우, R^5 가 플루오로인 것을 제외한 고리 상의 모든 R^5 기는 모 분자 부분에 대한 고리의 부착 지점에 대해 메타 및/또는 파라 위치에 있어야 하고;

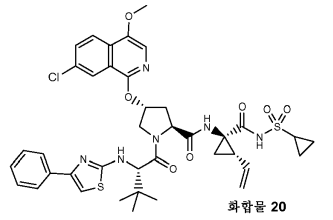
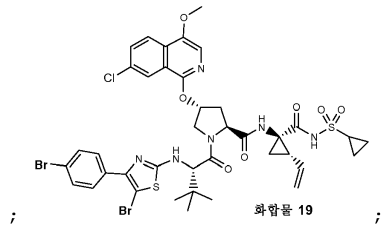
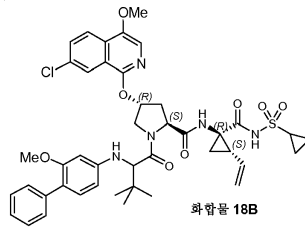
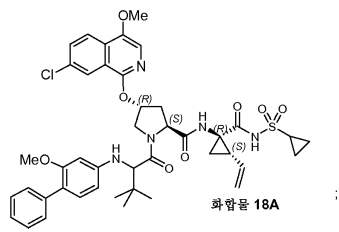
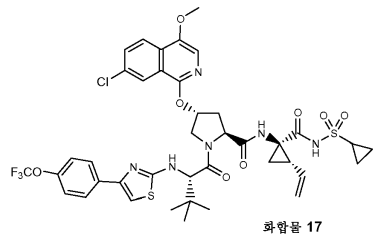
각각의 R^6 은 독립적으로 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, $-SO_2(C_1-C_6$ 알킬), C_6-C_{12} 아틸, C_6-C_{12} 아틸옥시, 카르복시, 시아노, 할로, 모르폴린, 히드록시 및 $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$ 로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알콕시 및 아틸은 할로로 임의로 치환되고;

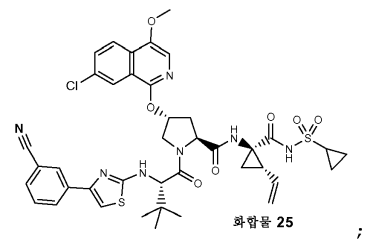
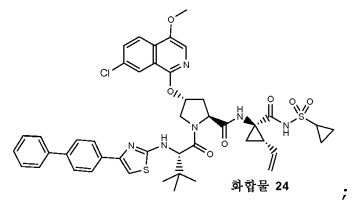
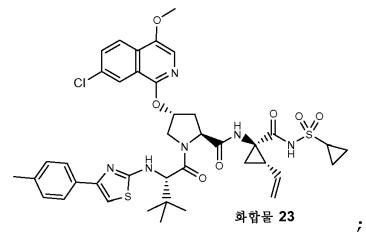
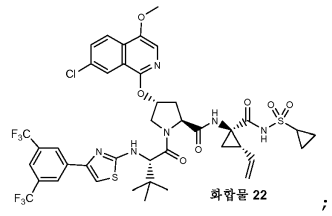
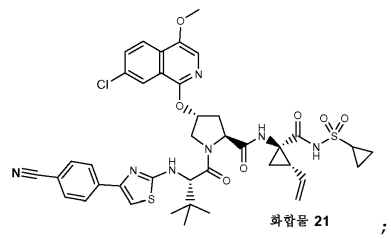
R^7 은 C_3-C_6 시클로알킬이다.

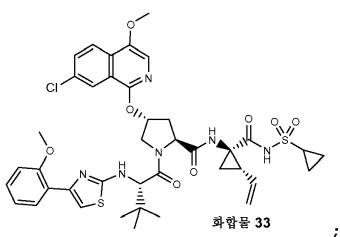
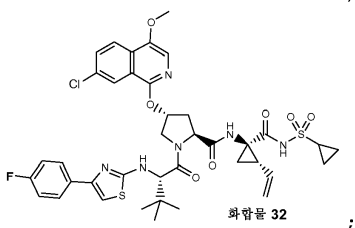
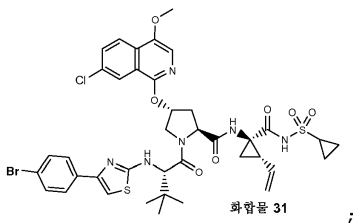
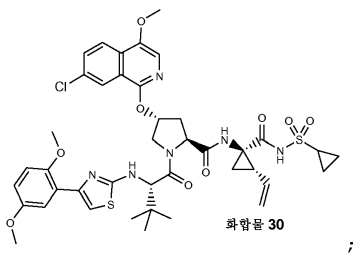
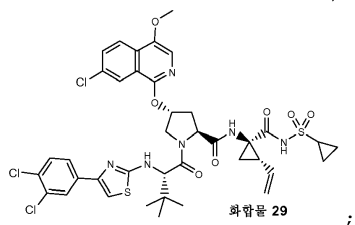
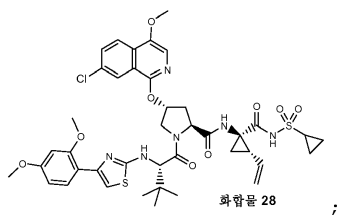
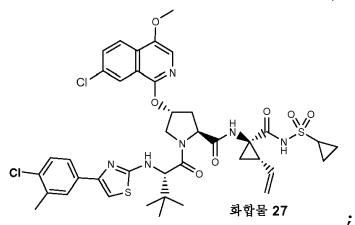
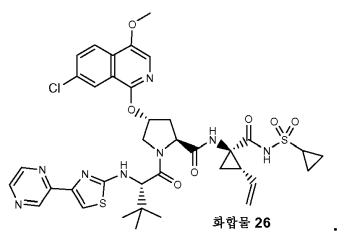
청구항 2

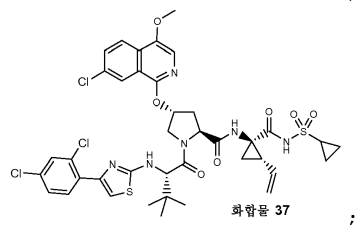
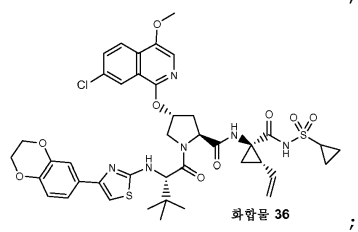
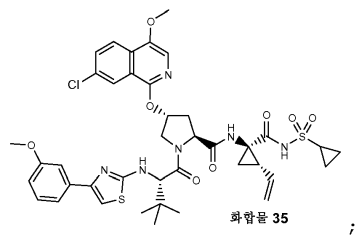
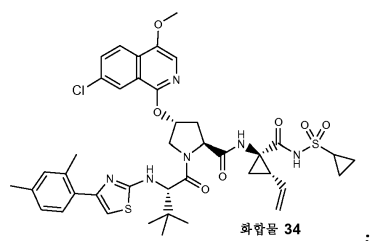


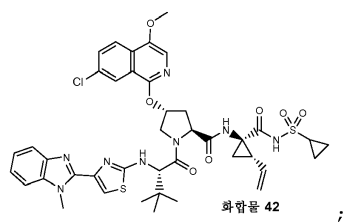
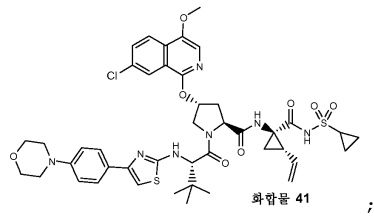
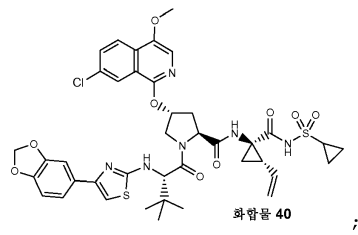
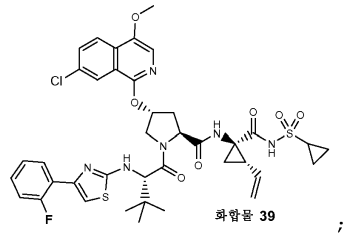
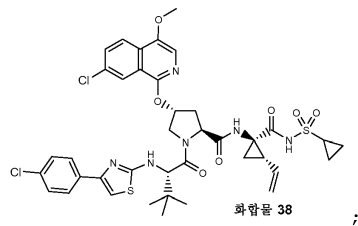


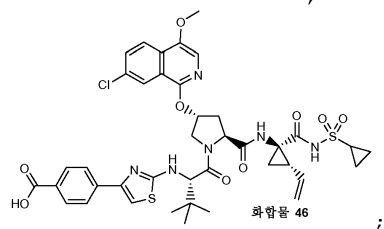
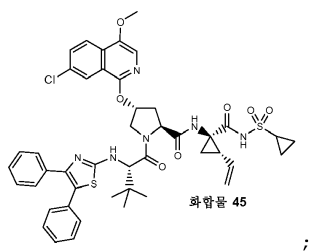
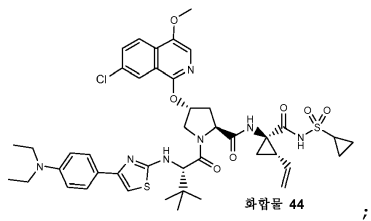
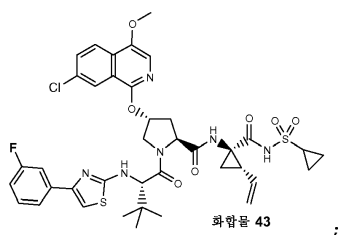


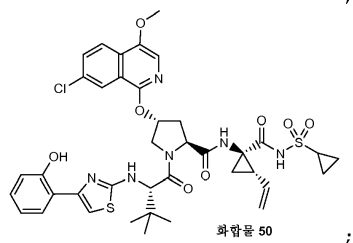
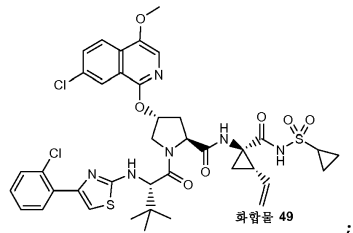
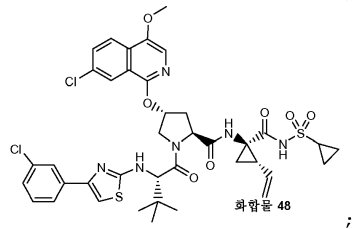
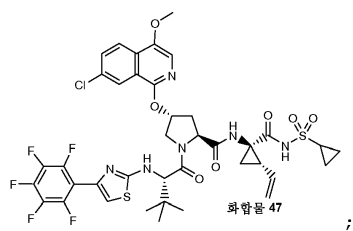


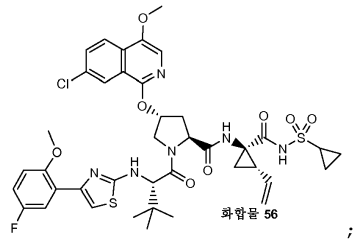
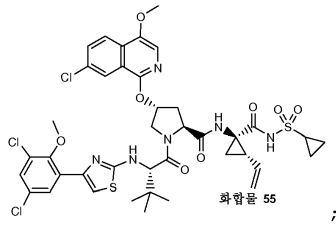
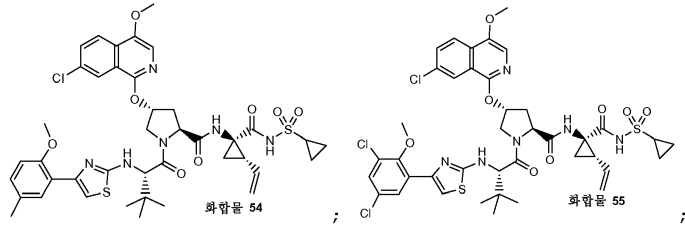
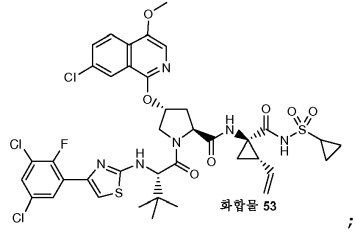
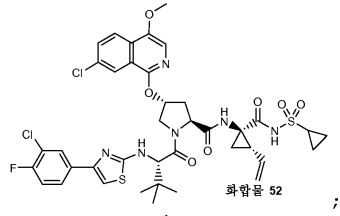
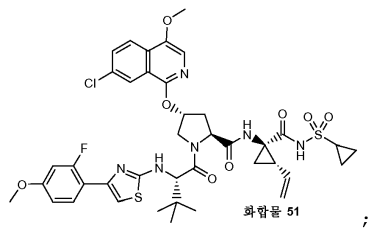


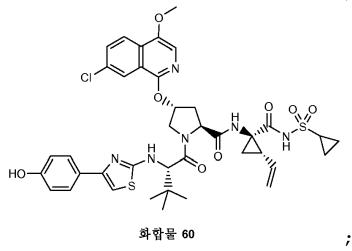
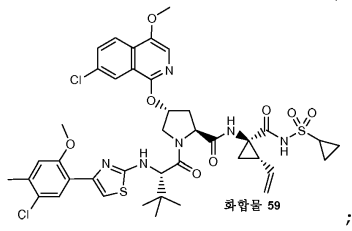
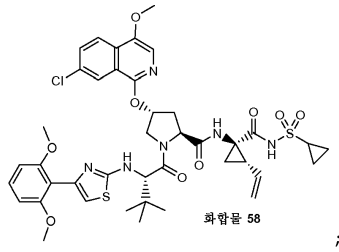
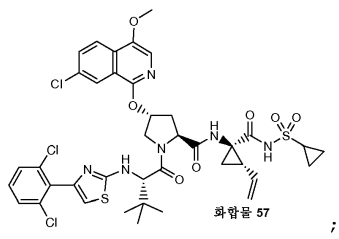


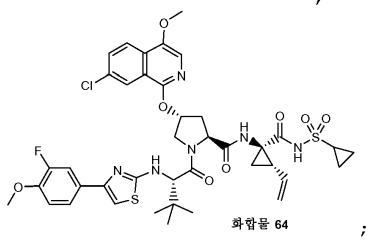
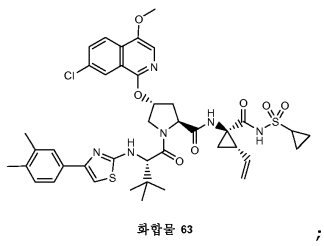
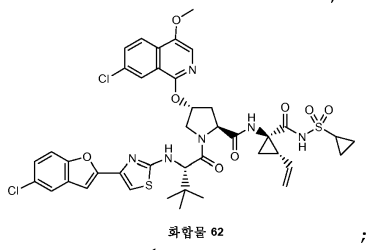
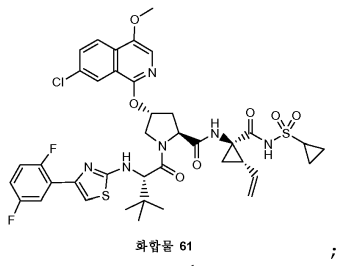


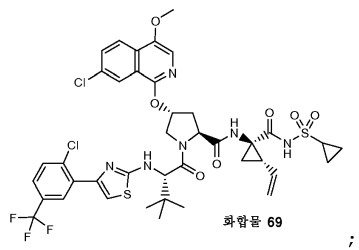
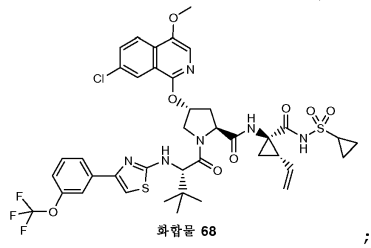
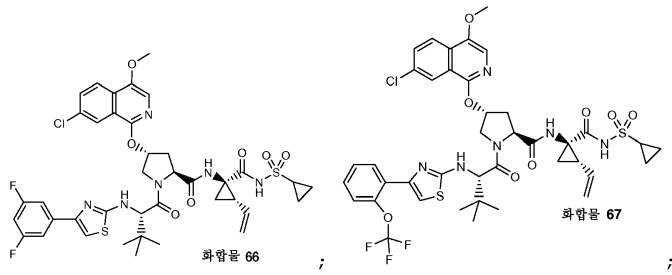
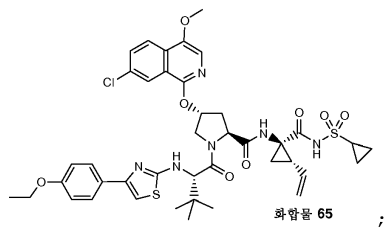


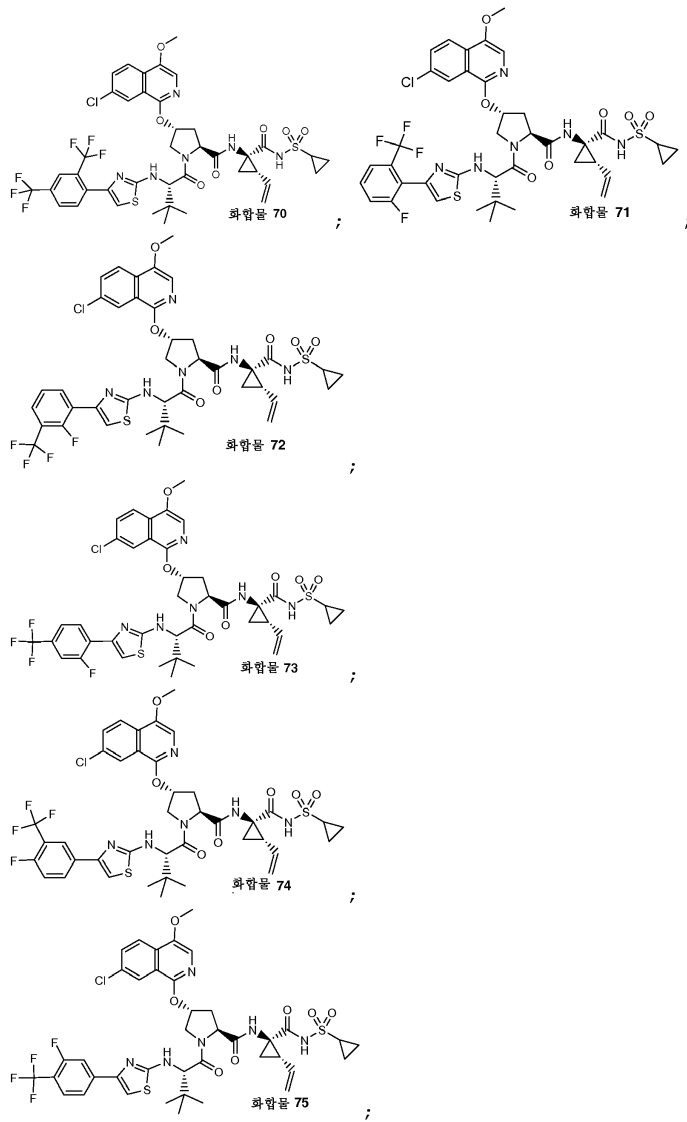


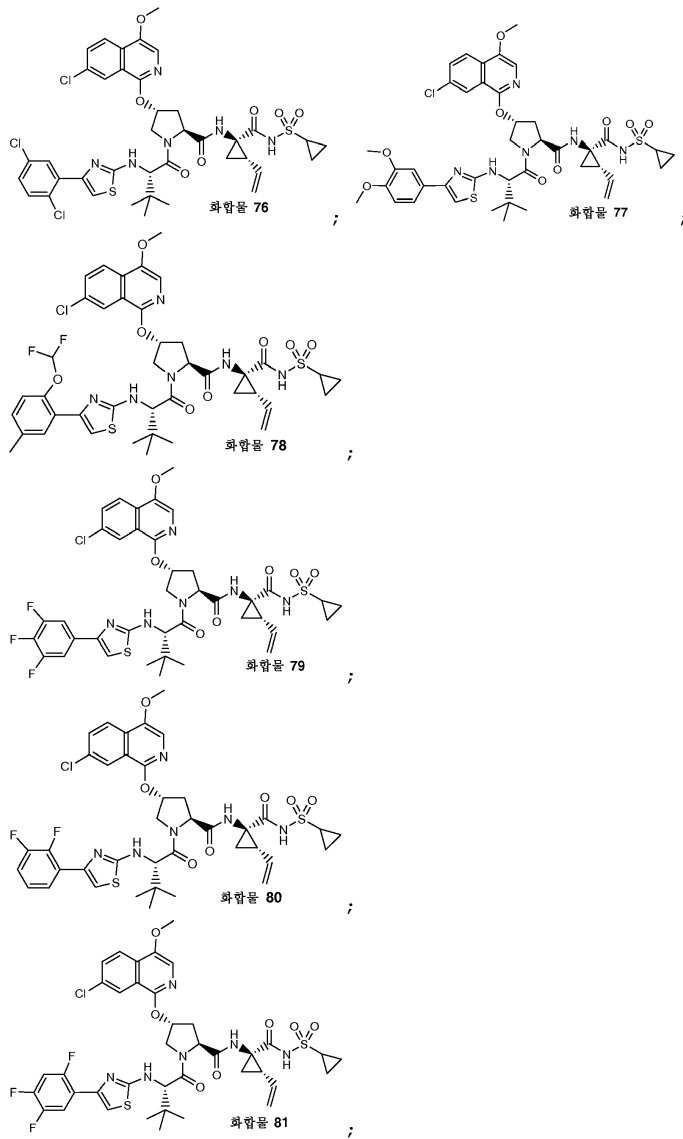


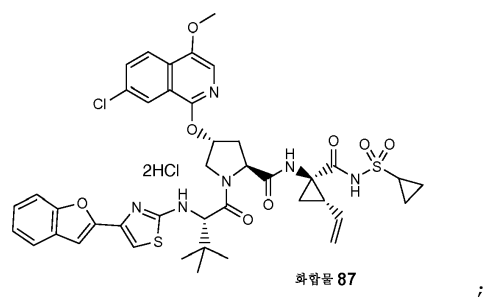
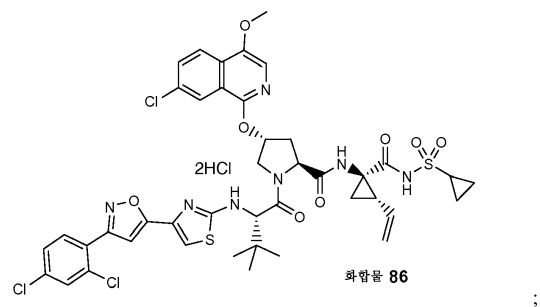
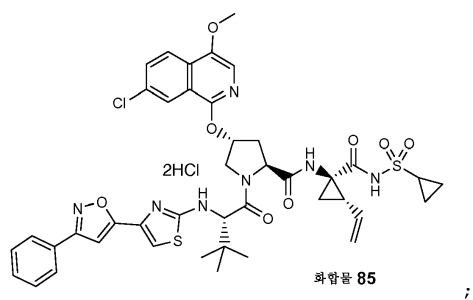
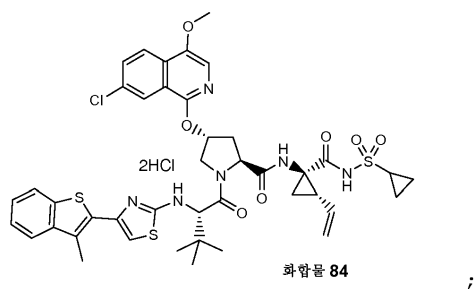
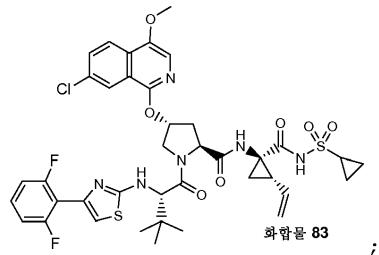
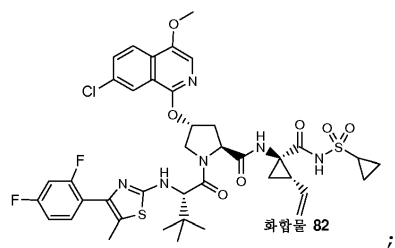


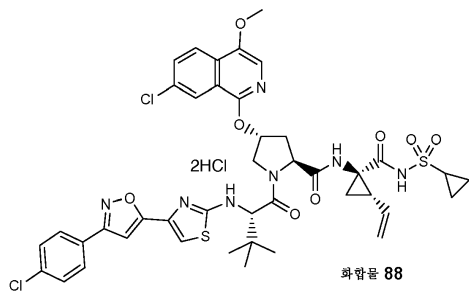




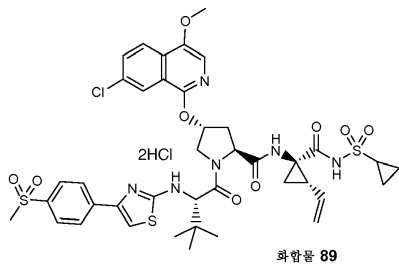




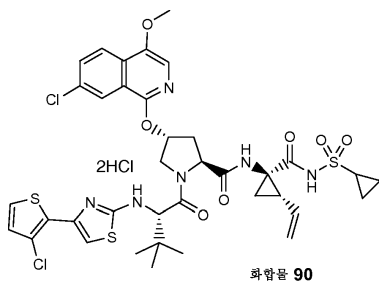




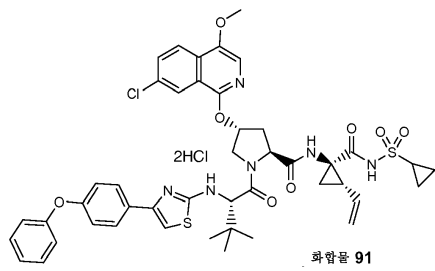
;



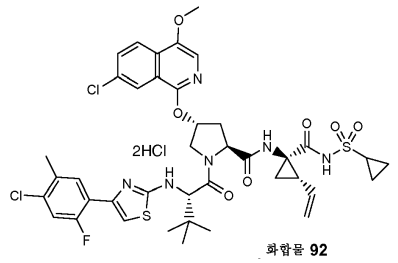
;



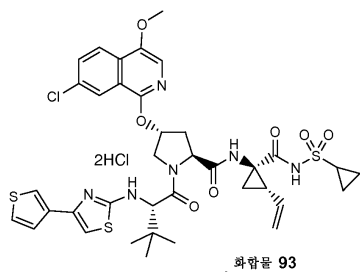
;



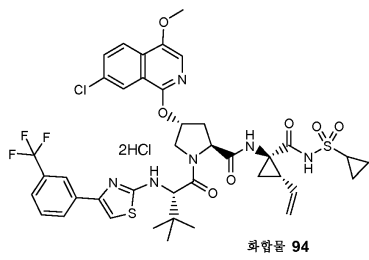
;



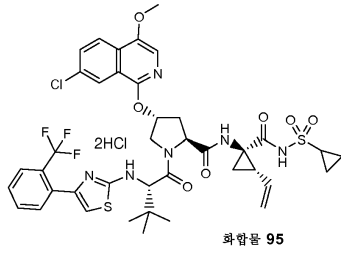
;



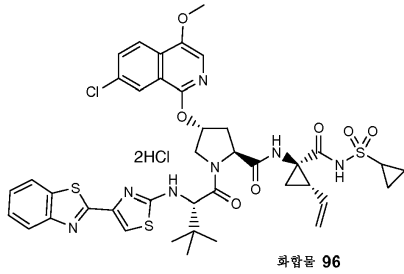
;



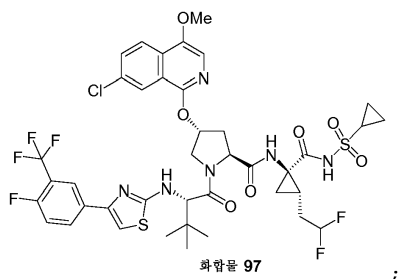
;



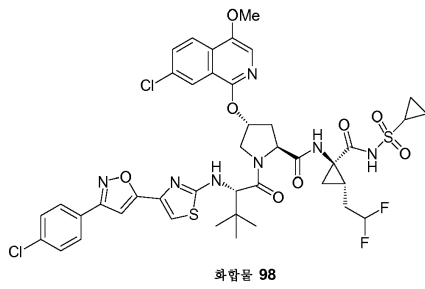
;



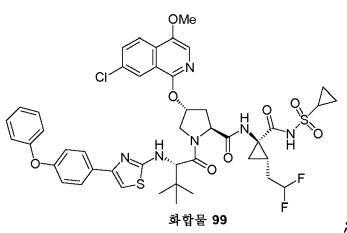
;



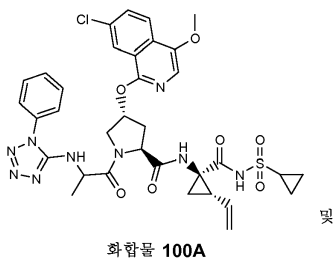
;



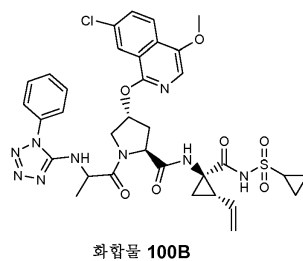
;



;



및



로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, HCV 감염의 치료를 위한 제약

조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 1종 이상의 추가 화합물이 인터페론 또는 리바비린인 제약 조성물.

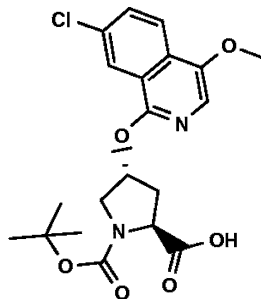
청구항 6

제5항에 있어서, 인터페론이 인터페론 알파 2B, peg화 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 7

하기 화학식의 화합물.

<화학식>



청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] <관련된 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본원은 2009년 4월 6일에 출원된 정식 출원 USSN 12/418,677호 및 2008년 4월 16일에 출원된 가출원 USSN 61/045,434호를 우선권 주장한다.

배경 기술

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 항바이러스성 화합물에 관한 것이고, 더욱 구체적으로는 C형 간염 바이러스 (HCV)에 의해 코딩되는 NS3 프로테아제 ("세린 프로테아제"로도 지칭됨)의 기능을 억제하는 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 NS3 프로테아제의 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다.

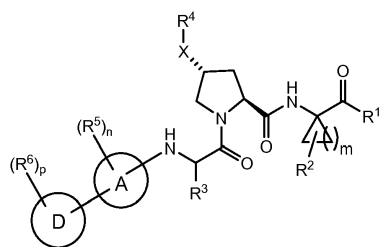
[0004] HCV는 세계적으로 1억 7천만 명 - 인간 면역결핍 바이러스 제1형에 감염된 숫자의 대략 5배 - 이 감염된 것으로 추산되는 주요 인간 병원체이다. 이들 HCV에 감염된 개체 중 높은 비율에서 간경변 및 간세포성 암종을 비롯한 심각한 진행성 간 질환이 발생한다.

- [0005] 현재, 가장 효과적인 HCV 치료법은 환자의 40%에서 지속적인 효능을 이끌어내는 알파-인터페론 및 리바비린의 조합물을 이용하는 것이다. 최근의 임상 결과는 peg화 알파-인터페론이 단일요법으로서의 비-변형된 알파-인터페론보다 우수함을 증명하였다. 그러나, peg화 알파-인터페론 및 리바비린의 조합물을 포함하는 실험적 치료법으로써, 높은 비율의 환자에서 바이러스 부하를 지속적으로 감소시키지는 못했다. 따라서, HCV 감염의 치료에 유효한 치료제의 개발에 대한 분명하며 충족되지 않은 요구가 존재한다.
- [0006] HCV는 양성 가닥 RNA 바이러스이다. 추정되는 아미노산 서열의 비교 및 5' 비번역 영역에서의 광범위한 유사성의 비교를 기준으로, HCV는 플라비비리다에(Flaviviridae) 과의 별도의 속으로 분류된다. 플라비비리다에 과의 모든 구성원은 중단되지 않은 단일 오픈 리딩 프레임의 번역을 통해 모든 공지된 바이러스-특이적 단백질을 코딩하는 양성 가닥 RNA 게놈을 함유하는 외피형 비리온을 갖는다.
- [0007] HCV 게놈 전체에 걸쳐 뉴클레오타이드 및 코딩된 아미노산 서열 내에서 상당한 이종성이 발견된다. 6개의 주요 유전자형이 특징규명되어 있고, 50개 초과와 아형이 기재되어 있다. HCV의 주요 유전자형은 세계적으로 그 분포가 상이하며, 발병학 및 치료법에서의 유전자형의 가능한 효과에 대한 다수의 연구에도 불구하고, HCV의 유전적 이종성의 임상적 중요성은 파악되지 못한 채로 남아있다.
- [0008] 단일 가닥 HCV RNA 게놈은 대략 9500개 뉴클레오타이드의 길이이고, 약 3000개 아미노산의 단일한 거대 다중단백질을 코딩하는 단일 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 갖는다. 감염된 세포에서, 상기 다중단백질은 세포성 및 바이러스성 프로테아제에 의해 다수의 부위에서 절단되어 구조적 및 비-구조적 (NS) 단백질을 생성한다. HCV의 경우, 성숙한 비-구조적 단백질 (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B)의 발생이 2개의 바이러스성 프로테아제에 의해 행해진다. 첫 번째 것은 NS2-NS3 접합부를 절단하고; 두 번째 것은 NS3의 N-말단 영역 내에 함유된 세린 프로테아제로서, 이는 NS3-NS4A 절단 부위에서는 시스로, 및 나머지 NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B 부위에 대해서는 트랜스로, NS3의 하류의 모든 후속 절단을 매개한다. NS4A 단백질은 NS3 프로테아제에 대한 보조인자로서 작용하고, NS3 및 다른 바이러스성 레플리카제 성분의 막 국지화를 보조할 수 있는 복합 기능을 수행하는 것으로 보인다. NS3 단백질과 NS4A의 복합체 형성은 모든 부위에서 단백질분해 절단을 증진시키는 효율적인 다중단백질 프로세싱에 필수적이다. NS3 단백질은 또한 뉴클레오타이드 트리포스파타제 및 RNA 헬리카제 활성을 나타낸다. NS5B는 HCV의 복제에 관련된 RNA-의존성 RNA 폴리머라제이다.
- [0009] 본 개시내용은 NS3 프로테아제의 기능, 예를 들어, NS4A 프로테아제와 조합으로의 기능을 억제할 수 있는 펩티드 화합물을 제공한다. 또한, 본 개시내용은 HCV NS3 프로테아제를 억제하는 데 효과적인 본 개시내용에 따른 화합물이 항-HCV 활성을 갖는 1개 또는 2개 추가의 화합물과 함께 투여될 수 있으므로 환자에게의 조합 요법의 투여를 기술한다.

발명의 내용

[0010] 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0011] <화학식 I>



- [0012] 상기 식 중,
- [0013] m은 1, 2 또는 3이고;
- [0014] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0015] p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0017] A는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 포화 또는 불포화 고리이고;

- [0018] D는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 내지 8원의 포화 또는 불포화 고리이고; 여기서 상기 5원 내지 8원의 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 제2의 5원 내지 8원의 포화 또는 불포화 고리에 임의로 융합되고;
- [0019] X는 O, S, SO, SO₂, OCH₂, CH₂O 또는 NH이고;
- [0020] R¹은 히드록시 및 -NHSO₂R⁷로부터 선택되고; 여기서 R⁷은 알킬, 아릴, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 -NR^aR^b로부터 선택되고, 이때 상기 알킬, 시클로알킬, 및 (시클로알킬)알킬의 시클로알킬 부분은 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 시클로알케닐, (시클로알킬)알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 (NR^cR^f)카르보닐로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0021] R²는 수소, 알케닐, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알케닐, 알킬 및 시클로알킬은 할로로 임의로 치환되고;
- [0022] R³은 알케닐, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 아릴알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시, 할로알킬, (헤테로시클릴)알킬, 히드록실알킬, (NR^cR^d)알킬 및 (NR^eR^f)카르보닐알킬로부터 선택되고;
- [0023] R⁴는 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0024] 각각의 R⁵는 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술폰닐, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로시클릴, 히드록시, -NR^cR^d, (NR^eR^f)카르보닐, (NR^eR^f)술폰닐 및 옥소로부터 선택되고; 단, A가 치환된 6원의 고리인 경우, R⁵가 플루오로인 것을 제외한 고리상의 모든 R⁵ 기는 모 분자 부분에 대한 고리의 부착 지점에 대해 메타 및/또는 파라 위치에 있어야 하고;
- [0025] 각각의 R⁶은 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술폰닐, 알킬술폰닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴술폰닐, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, -NR^cR^d, (NR^eR^f)카르보닐, (NR^eR^f)술폰닐 및 옥소로부터 선택되고;
- [0026] R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0027] R^c 및 R^d는 독립적으로 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 할로알콕시알킬, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬 및 (NR^eR^f)카르보닐로부터 선택되고;
- [0028] R^e 및 R^f는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 이때 상기 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0029] 제1 측면의 제1 실시양태에서, 본 개시내용은 m이 1인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0030] 제1 측면의 제2 실시양태에서, 본 개시내용은 R¹이 -NHSO₂R⁷인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 제1 측면의 제3 실시양태에서, R⁷은 시클로알킬이다.
- [0031] 제1 측면의 제4 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 0인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0032] 제1 측면의 제5 실시양태에서, 본 개시내용은 R⁴가 헤테로시클릴인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되

는 염을 제공한다. 제1 측면의 제6 실시양태에서, 헤테로시클릴은 이소퀴놀리닐이다.

- [0033] 제1 측면의 제7 실시양태에서, 본 개시내용은
- [0034] m 이 1이고;
- [0035] R^1 이 $-NHSO_2R^7$ 이고;
- [0036] R^7 이 시클로알킬이고;
- [0037] X 가 0이고;
- [0038] R^4 가 헤테로시클릴인
- [0039] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0040] 제1 측면의 제8 실시양태에서, 헤테로시클릴은 이소퀴놀리닐이다.
- [0041] 제1 측면의 제9 실시양태에서, 본 개시내용은
- [0042] m 이 1이고;
- [0043] R^1 이 $-NHSO_2R^7$ 이고;
- [0044] R^7 이 시클로알킬이고;
- [0045] X 가 0이고;
- [0046] R^4 가 임의로 치환된 이소퀴놀리닐 및 퀴놀리닐로부터 선택되는 헤테로시클릴인
- [0047] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0048] 제1 측면의 제10 실시양태에서, 본 개시내용은
- [0049] m 이 1, 2 또는 3이고;
- [0050] n 이 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0051] p 가 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0052] A 가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 포화 또는 불포화 고리이고;
- [0053] D 가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 내지 8원의 포화 또는 불포화 고리이고; 여기서 상기 5원 내지 8원의 고리가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 제2의 5원 내지 8원의 포화 또는 불포화 고리에 임의로 융합되고;
- [0054] X 가 0, S, SO, SO₂, OCH₂, CH₂O 또는 NH이고;
- [0055] R^1 이 히드록시 및 $-NHSO_2R^7$ 로부터 선택되고; 여기서 R^7 이 알킬, 아릴, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 $-NR^aR^b$ 로부터 선택되고; 이때 상기 알킬, 시클로알킬, 및 (시클로알킬)알킬의 시클로알킬 부분이 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 시클로알케닐, (시클로알킬)알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 (NR^cR^f) 카르보닐로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0056] R^2 가 수소, 알케닐, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되고, 이때 상기 알케닐, 알킬 및 시클로알킬이 할로로 임의로 치환되고;
- [0057] R^3 이 알케닐, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 아릴알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시, 할로알킬, (헤테로시클릴)알킬, 히드록실알킬, (NR^cR^d) 알킬 및 (NR^eR^f) 카르보닐알킬로부터 선택되고;

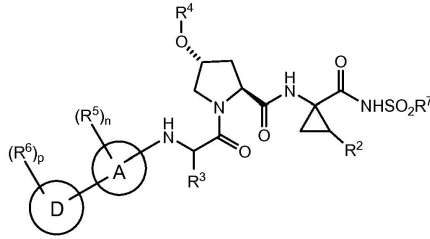
- [0058] R^4 가 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0059] 각각의 R^5 가 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술폰닐, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로시클릴, 히드록시, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술폰닐 및 옥소로부터 선택되되; 단, A가 치환된 6원의 고리인 경우, R^5 가 플루오로인 것을 제외한 고리상의 모든 R^5 기가 모 분자 부분에 대한 고리의 부착 지점에 대해 메타 및/또는 파라 위치에 있어야 하고;
- [0060] 하나의 R^6 이 아릴 또는 헤테로시클릴이고, 존재할 경우 다른 것이 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술폰닐, 알킬술폰닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴술폰닐, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술폰닐 및 옥소로부터 선택되고;
- [0061] R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^b 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0062] R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 할로알콕시알킬, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬 및 (NR^eR^f) 카르보닐로부터 선택되고;
- [0063] R^e 및 R^f 가 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 이때 상기 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 및 헤테로시클릴이 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되는 것인
- [0064] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0065] 제1 측면의 제11 실시양태에서, 본 개시내용은
- [0066] m이 1, 2 또는 3이고;
- [0067] n이 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0068] p가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0069] A가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 포화 또는 불포화 고리이고;
- [0070] D가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 내지 8원의 포화 또는 불포화 고리이고; 여기서 상기 5원 내지 8원의 고리가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 제2의 5원 내지 8원의 포화 또는 불포화 고리에 임의로 융합되고;
- [0071] X가 O, S, SO, SO₂, OCH₂, CH₂O 또는 NH이고;
- [0072] R^1 이 히드록시 및 $-NHSO_2R^7$ 로부터 선택되고; 여기서 R^7 이 알킬, 아릴, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 $-NR^aR^b$ 로부터 선택되고; 이때 상기 알킬, 시클로알킬, 및 (시클로알킬)알킬의 시클로알킬 부분이 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 시클로알케닐, (시클로알킬)알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 (NR^eR^f) 카르보닐로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0073] R^2 가 할로로 치환된 알킬이고;
- [0074] R^3 이 알케닐, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 아릴알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시, 할로알킬, (헤테로시클릴)알킬, 히드록실알킬, (NR^cR^d) 알킬 및 (NR^eR^f) 카르보닐알킬로부터 선택되고;

- [0075] R^4 가 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0076] 각각의 R^5 가 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술파닐, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로시클릴, 히드록시, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐 및 옥소로부터 선택되되; 단, A가 치환된 6원의 고리인 경우, R^5 가 플루오로인 것을 제외한 고리의 모든 R^5 기가 모 분자 부분에 대한 고리의 부착 지점에 대해 메타 및/또는 파라 위치에 있어야 하고;
- [0077] 각각의 R^6 이 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술파닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴술포닐, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐 및 옥소로부터 선택되고;
- [0078] R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0079] R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 할로알콕시알킬, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬 및 (NR^eR^f) 카르보닐로부터 선택되고;
- [0080] R^e 및 R^f 가 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 및 헤테로시클릴이 독립적으로 알콕시, 알킬 및 할로로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되는 것인
- [0081] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0082] 제2 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:
- [0083] <화학식 II>
-
- [0084]
- [0085] 상기 식 중,
- [0086] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0087] p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0088] A는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 부분 또는 완전 불포화 고리이고;
- [0089] D는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 내지 8원의 부분 또는 완전 불포화 고리이고; 여기서 상기 5원 내지 8원의 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 제2의 5원 내지 8원의 부분 또는 완전 불포화 고리에 임의로 융합되고;
- [0090] R^2 는 수소, 알케닐, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알케닐, 알킬 및 시클로알킬은 할로로 임의로 치환되고;
- [0091] R^3 은 알킬이고;

- [0092] R^4 는 헤테로시클릴이고;
- [0093] 각각의 R^5 는 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술폰닐, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로시클릴, 히드록시, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술폰닐 및 옥소로부터 선택되되; 단, A가 치환된 6원의 고리인 경우, R^5 가 플루오로인 것을 제외한 고리 상의 모든 R^5 기는 모 분자 부분에 대한 고리의 부착 지점에 대해 메타 및/또는 파라 위치에 있어야 하고;
- [0094] 각각의 R^6 는 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술폰닐, 알킬술폰닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술폰닐 및 옥소; 알킬카르보닐, 알킬술폰닐로부터 선택되고;
- [0095] R^7 는 시클로알킬이고;
- [0096] R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0097] R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬, 할로알콕시알킬, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬 및 (NR^eR^f) 카르보닐로부터 선택되고;
- [0098] R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0099] 제2 측면의 제1 실시양태에서, 본 개시내용은
- [0100] n 이 0 또는 1이고;
- [0101] p 가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0102] A가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 부분 또는 완전 불포화 고리이고;
- [0103] D가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 내지 8원의 부분 또는 완전 불포화 고리이고; 여기서 상기 5원 내지 8원의 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 제2의 5원 내지 8원의 부분 또는 완전 불포화 고리에 임의로 융합되고;
- [0104] R^2 가 알케닐이고;
- [0105] R^3 이 알킬이고;
- [0106] R^4 가 헤테로시클릴이고;
- [0107] 각각의 R^5 가 독립적으로 알콕시, 알킬 및 아릴로부터 선택되되; 단, A가 치환된 6원의 고리인 경우, 고리 상의 모든 R^5 기가 모 분자 부분에 대한 고리의 부착 지점에 대해 메타 및/또는 파라 위치에 있어야 하고;
- [0108] 각각의 R^6 이 독립적으로 알콕시, 알킬, 알킬술폰닐, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시 및 $-NR^cR^d$ 로부터 선택되고;
- [0109] R^7 이 시클로알킬이고;
- [0110] R^c 및 R^d 가 각각 알킬인

- [0111] 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0112] 제2 측면의 제3 실시양태에서, R^4 는 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 이소퀴놀리닐이다.
- [0113] 제2 측면의 제4 실시양태에서, 본 개시내용은
- [0114] n 이 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0115] p 가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0116] A가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 부분 또는 완전 불포화 고리이고;
- [0117] D가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 내지 8원의 부분 또는 완전 불포화 고리이고; 여기서 상기 5원 내지 8원의 고리가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 제2의 5원 내지 8원의 부분 또는 완전 불포화 고리에 임의로 융합되고;
- [0118] R^2 가 수소, 알케닐, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알케닐, 알킬 및 시클로알킬이 할로로 임의로 치환되고;
- [0119] R^3 이 알킬이고;
- [0120] R^4 가 헤테로시클릴이고;
- [0121] 각각의 R^5 가 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술팜, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로시클릴, 히드록시, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐 및 옥소로부터 선택되고; 단, A가 치환된 6원의 고리인 경우, R^5 가 플루오린을 제외한 고리상의 모든 R^5 기가 모 분자 부분에 대한 고리의 부착 지점에 대해 메타 및/또는 파라 위치에 있어야 하고;
- [0122] 각각의 R^6 이 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술팜, 알킬술포닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐 및 옥소; 알킬카르보닐, 알킬술팜으로부터 선택되고;
- [0123] R^7 이 시클로알킬이고;
- [0124] R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소, 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^b 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0125] R^c 및 R^d 가 독립적으로 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬, 할로알콕시알킬, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬 및 (NR^eR^f) 카르보닐로부터 선택되고;
- [0126] R^e 및 R^f 가 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 및 헤테로시클릴이 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인
- [0127] 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0128] <화학식 II>



[0129]

[0130] 제3 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 제3 측면의 제1 실시양태에서, 상기 조성물은 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 더 포함한다. 제3 측면의 제2 실시양태에서, 1종 이상의 추가 화합물은 인터페론 또는 리바비린이다. 제3 측면의 제3 실시양태에서, 인터페론은 인터페론 알파 2B, peg화 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택된다.

[0131]

제3 측면의 제4 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 담체, 및 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 1종 이상의 추가 화합물은 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 1형 헬퍼 T 세포 반응의 발생을 증진시키는 화합물, 간접 RNA, 안티-센스 RNA, 이미퀴모드(Imiqimod), 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데히드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택된다.

[0132]

제3 측면의 제5 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 담체, 및 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 1종 이상의 추가 화합물은 HCV 감염의 치료를 위해 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 진입, HCV 조립, HCV 방출, HCV NS5A 단백질 및 IMPDH로부터 선택되는 표적의 기능을 억제하는데 효과적이다.

[0133]

제4 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 항-HCV 활성을 갖는 1, 2, 3, 4 또는 5종의 추가 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 제4 측면의 제1 실시양태에서, 상기 조성물은 항-HCV 활성을 갖는 3 또는 4종의 추가 화합물을 포함한다. 제4 측면의 제2 실시양태에서, 상기 조성물은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 포함한다.

[0134]

제5 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 HCV 감염의 치료 방법을 제공한다. 제5 측면의 제1 실시양태에서, 상기 방법은 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 전에, 투여 후에 또는 투여와 동시에 투여하는 것을 더 포함한다. 제5 측면의 제2 실시양태에서, 1종 이상의 추가 화합물은 인터페론 또는 리바비린이다. 제5 측면의 제3 실시양태에서, 인터페론은 인터페론 알파 2B, peg화 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택된다.

[0135]

제5 측면의 제4 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 전에, 투여 후에 또는 투여와 동시에 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 HCV 감염의 치료 방법을 제공하며, 여기서 1종 이상의 추가 화합물은 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 1형 헬퍼 T 세포 반응의 발생을 증진시키는 화합물, 간접 RNA, 안티-센스 RNA, 이미퀴모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데히드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택된다.

[0136]

제5 측면의 제5 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 전에, 투여 후에 또는 투여와 동시에 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 HCV 감염의 치료 방법을 제공하며, 여기서 1종 이상의 추가 화합물은 HCV 감염의 치료를 위해 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 진입, HCV 조립, HCV 방출, HCV NS5A 단백질 및 IMPDH로부터 선택되는 표적의 기능을 억제하는데 효과적이다.

[0137]

제6 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항-HCV 활성을 갖는 1, 2, 3, 4 또는 5종의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 전에,

투여 후에 또는 투여와 동시에 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 HCV 감염의 치료 방법을 제공한다. 제6 측면의 제1 실시양태에서, 상기 방법은 항-HCV 활성을 갖는 3 또는 4종의 추가 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 제6 측면의 제2 실시양태에서, 상기 방법은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0138] 본 개시내용의 다른 측면은 본원에 개시된 실시양태의 적합한 조합을 포함할 수 있다.

[0139] 다른 측면 및 실시양태는 본원에 제공된 설명에서 찾아볼 수 있다.

[0140] 본원에서 본 개시내용의 기재는 화학 결합의 법칙 및 원칙과 일치하도록 해석되어야 한다. 일부 경우, 임의의 주어진 위치에 치환기를 수용시키기 위해 수소 원자를 제거하는 것이 필요할 수도 있다.

[0141] 본 개시내용에 포함되는 화합물은 적합하게는 약제로서 사용하기에 안정한 것으로 이해되어야 한다.

[0142] 분자 내 특정 위치에서의 임의의 치환기 또는 가변기의 정의는 상기 분자 내 다른 위치에서의 그의 정의와 독립적인 것으로 의도된다. 예를 들어, n 이 2인 경우, 2개의 R^5 기 각각은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0143] 본 개시내용에서, R^2 는 수소, 알케닐, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알케닐, 알킬 및 시클로알킬은 할로로 임의로 치환된다. 알케닐, 알킬 또는 시클로알킬이 치환되는 경우, 그들은 1 내지 최대 개수의 허용가능한 할로겐 치환기로 치환된다는 것을 이해해야 한다. 한 실시양태에서, 알케닐, 알킬 및 시클로알킬은 1, 2 또는 3개의 할로기로 임의로 치환된다. 또다른 실시양태에서, 알케닐, 알킬 및 시클로알킬은 1개 또는 2개의 할로기로 임의로 치환된다.

[0144] 본 명세서에서 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 참고 문헌은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 불일치되는 경우, 정의를 비롯하여 본 개시내용이 우선할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0145] 본원에 사용된 단수형 부정관사 및 정관사는 문맥상 명확하게 다르게 지시되지 않는 한, 복수 형태를 포함한다.

[0146] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는, 2개 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭한다.

[0147] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.

[0148] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬"은 1개, 2개 또는 3개의 알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0149] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 알콕시기를 지칭한다.

[0150] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐알킬"은 1개, 2개 또는 3개의 알콕시카르보닐기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0151] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소로부터 유도된 기를 지칭한다.

[0152] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.

[0153] 본원에 사용된 용어 "알킬술팜"은 황 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.

[0154] 본원에 사용된 용어 "알킬술포닐"은 술포닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.

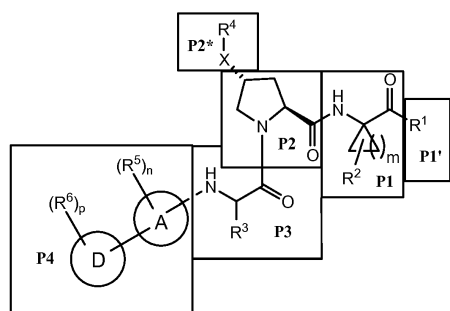
[0155] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 페닐기, 또는 고리 중 하나 또는 둘 다가 페닐기인 융합된 바이시클릭 고리계를 지칭한다. 융합된 바이시클릭 고리계는 4원 내지 6원의 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리에 융합된 페닐기로 이루어진다. 본 개시내용의 아릴기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착될 수 있다. 아릴기의 대표적인 예에는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라히드로나프틸이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다. 본 개시내용의 아릴기는 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2의 아릴기, 카르복시, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 니트로, $-NR^dR^d$, (NR^dR^d) 카르보닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 제2의 아릴기 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 추가로 임의로 치환된다.

- [0156] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0157] 본원에 사용된 용어 "아릴카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0158] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0159] 본원에 사용된 용어 "아릴술포닐"은 술포닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0160] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 $-C(=O)-$ 를 지칭한다.
- [0161] 본원에 사용된 용어 "카르복시"는 $-CO_2H$ 를 지칭한다.
- [0162] 본원에서 사용된 용어 "카르복시알킬"은 1, 2 또는 3개의 카르복시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0163] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0164] 본원에서 사용된 용어 "시아노알킬"은 1, 2 또는 3개의 시아노기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0165] 본원에 사용된 용어 "시클로알케닐"은 3 내지 14개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족의 부분 불포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 지칭한다. 시클로알케닐기의 대표적인 예에는 시클로헥세닐, 옥타히드로나프탈레닐 및 노르보르닐레닐이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0166] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3개 내지 10개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노시클릭 또는 바이시클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다. 시클로알킬기의 대표적인 예에는 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0167] 본원에 사용된 용어 "(시클로알킬)알킬"은 1개, 2개 또는 3개의 시클로알킬기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0168] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 시클로알킬기를 지칭한다.
- [0169] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0170] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 할로알킬기를 지칭한다.
- [0171] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 할로겐 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0172] 본원에서 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원의 고리를 지칭한다. 5원의 고리는 0개 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6원 또는 7원의 고리는 0개 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 바이시클릭기를 포함하며, 여기서 상기 헤테로시클릴 고리는 4원 내지 6원의 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리 또는 또다른 모노시클릭 헤테로시클릴기에 융합된다. 본 개시내용의 헤테로시클릴기는 기 내의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통하여 모 분자 부분에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴기의 예는 벤조티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 티에닐 및 티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 본 개시내용의 헤테로시클릴기는 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 카르복시, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2의 헤테로시클릴기, 히드록시, 니트로, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) 카르보닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 아릴 및 제2의 헤테로시클릴기는 알콕시, 알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 추가로 임의로 치환된다.
- [0173] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알킬"은 1개, 2개 또는 3개의 헤테로시클릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0174] 본원에 사용된 용어 "히드록시"는 $-OH$ 를 지칭한다.
- [0175] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 1개, 2개 또는 3개의 히드록시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0176] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 를 지칭한다.
- [0177] 본원에 사용된 용어 " $-NR^aR^b$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 2개의 기 R^a 및 R^b 를 지칭한다. R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되거나; 또는 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 5원 또는 6원의 모노시

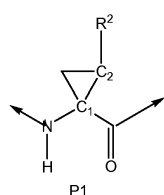
클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

- [0178] 본원에 사용된 용어 " $\text{-NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 2개의 기 R^{c} 및 R^{d} 를 지칭한다. R^{c} 및 R^{d} 는 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐, 알킬 및 알킬카르보닐로부터 선택된다.
- [0179] 본원에 사용된 용어 " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ 알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ 알킬기를 지칭한다.
- [0180] 본원에 사용된 용어 " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ 알킬"은 1개, 2개 또는 3개의 $\text{-NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0181] 본원에 사용된 용어 " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ 카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 $\text{-NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 기를 지칭한다.
- [0182] 본원에 사용된 용어 " $\text{-NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}}$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 2개의 기 R^{c} 및 R^{f} 를 지칭한다. R^{c} 및 R^{f} 는 수소, 알킬, 아릴 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0183] 본원에 사용된 용어 " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}})$ 카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 $\text{-NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}}$ 기를 지칭한다.
- [0184] 본원에 사용된 용어 " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}})$ 카르보닐알킬"은 알킬기를 통해 모 분자 부분에 부착된 $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}})$ 카르보닐기를 지칭한다.
- [0185] 본원에 사용된 용어 " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}})$ 술포닐"은 술포닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 $\text{-NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}}$ 기를 지칭한다.
- [0186] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 $=\text{O}$ 를 지칭한다.
- [0187] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 $\text{-SO}_2\text{-}$ 를 지칭한다.
- [0188] 본원에서 사용된 용어 "전구약물"은 생체내에서 혈액 내 가수분해에 의해 모 화합물로 빠르게 변환되는 화합물을 나타낸다. 본 개시내용의 전구약물은 모 분자 상의 히드록시기의 에스테르, 모 분자 상의 카르복시기의 에스테르, 및 모 분자 상의 아민의 아마이드를 포함한다.
- [0189] 본 개시내용의 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 안전 의료 평가의 범위 내에서, 합리적인 이익/유해 비율에 상응하도록, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 기타 문제점 또는 합병증 없이 환자의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고, 그의 의도되는 용도에 대해 효과적인, 수용성 또는 지용성이거나, 또는 수분산성 또는 지분산성인 본 개시내용의 화합물의 염 또는 켜비터이온 형태를 나타낸다. 상기 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있거나, 또는 적합한 염기성 관능기를 적합한 산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가염에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 바이술포이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트; 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메시틸렌술포네이트, 메탄술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술포이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카르보네이트, 파라-톨루엔술포네이트 및 운테카노에이트가 포함된다. 제약상 허용되는 부가염의 형성에 사용될 수 있는 산의 예에는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산이 포함된다.
- [0190] 염기성 부가염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 산성 기를 적합한 염기, 예컨대 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염, 또는 암모니아 또는 1급, 2급 또는 3급 유기 아민과 반응시켜 제조할 수 있다. 제약상 허용되는 염의 양이온에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄, 및 무독성 4급 아민 양이온, 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민이 포함된다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민에는 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진이 포함된다.
- [0191] 본원에서 사용된 용어 "항-HCV 활성"은 화합물이 HCV 바이러스를 치료하는데 효과적임을 의미한다.

- [0192] 용어 "본 개시내용의 화합물" 및 등가의 표현은 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 염을 포함하는 것으로 한다. 유사하게, 중간체에 대한 언급은 문맥상 허용되는 경우에 그의 염을 포함하는 것으로 한다.
- [0193] 용어 "환자"는 인간 및 다른 포유동물 모두를 포함한다.
- [0194] 용어 "제약 조성물"은, 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 본 개시내용의 화합물을 1종 이상의 추가 제약 담체, 즉, 보조제, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동성 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 방향제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분산화제와 조합으로 포함하는 조성물을 의미한다. 예를 들면, [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1999)]에 수록된 성분이 사용될 수 있다.
- [0195] 구문 "제약상 허용되는"은 본 명세서에서 안전 의료 평가의 범위 내에서, 합리적인 유해/이익 비율에 상응하도록, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 환자의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 그러한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0196] 용어 "치료 유효량"은 환자에 대한 의미있는 이익, 예를 들어 바이러스 부하의 지속적인 감소를 나타내기에 충분한 각 활성 성분의 총량을 의미한다. 단독으로 투여되는 개별적인 활성 성분은 적용되는 경우, 상기 용어는 그 성분 단독의 양을 지칭한다. 조합물에 적용되는 경우, 상기 용어는, 조합으로, 순차적으로 또는 동시에 투여되는지와 상관없이, 치료 효과를 생성하는 활성 성분들의 합쳐진 양을 지칭한다.
- [0197] 용어 "치료하다" 및 "치료하는"은: (i) 질환, 장애 및/또는 상태에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 걸린 것으로 진단되지는 않은 환자에서 상기 질환, 장애 또는 상태가 발생하는 것을 예방하는 것; (ii) 질환, 장애 또는 상태를 억제, 즉, 그의 진행을 저지하는 것; 및/또는 (iii) 질환, 장애 또는 상태를 경감, 즉, 질환, 장애 및/또는 상태의 감퇴를 야기하는 것을 지칭한다.
- [0198] 본 개시내용의 화합물의 명명에 사용되는 경우, 본원에서 사용된 명칭 P1', P1, P2, P2*, P3 및 P4는 천연 펩티드 절단 기질의 결합에 대해 결합하는 프로테아제 억제제의 아미노산 잔기의 상대적 위치를 맵핑한다. 절단은 P1 및 P1' 사이의 천연 기질에서 발생하며, 여기서, 중요하지 않은 위치는 펩티드 천연 절단 부위의 C-말단 끝에서 출발하여 N-말단을 향해 연장된 아미노산을 명시하고; 반면, 중요한 위치는 지정된 절단 부위의 N-말단 끝으로부터 시작하여 C-말단을 향해 연장된다. 예를 들면, P1'은 절단 부위의 C-말단의 우측편 단부로부터 떨어진 첫번째 위치를 지칭하고 (즉, N-말단 첫번째 위치); 한편, P1은 C-말단 절단 부위인 P2 (C-말단으로부터의 두 번째 위치 등)의 좌측편으로부터 넘버링을 시작한다 (문헌 [Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series (1970), B257, 249-264] 참조).
- [0199] 하기 도면은 본 개시내용의 화합물에 대한 명칭을 보여준다.

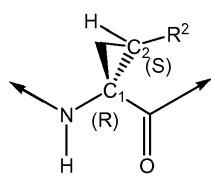


- [0200]
- [0201] 비대칭 중심이 본 개시내용의 화합물에 존재한다. 예를 들면, 화합물은 하기 화학식의 P1 시클로프로필 요소를 포함할 수 있다

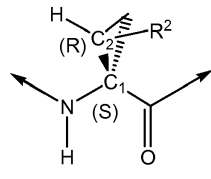


- [0202]
- 36 -

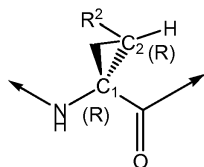
[0203] 상기 식 중, C₁ 및 C₂는 각각 시클로프로필 고리의 위치 1 및 2에 있는 비대칭 탄소 원자를 나타낸다.



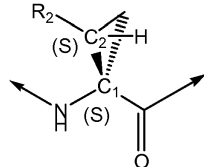
(1R, 2S)
R²는 카르보닐에 대해 신(syn)임



(1S, 2R)
R²는 카르보닐에 대해 신임



(1R, 2R)
R²는 아미드에 대해 신임



(1S, 2S)
R²는 아미드에 대해 신임

[0204]

[0205] 본 개시내용은 HCV 프로테아제를 억제하는 능력을 보유한 모든 입체화학적 형태 또는 이의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0206]

본 개시내용의 특정 화합물은 또한, 분리될 수 있는 상이한 안정한 입체구조 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어 입체 장애 또는 고리 변형 때문인, 비대칭 단일 결합 주변의 제한된 회전으로 인한 비틀림 비대칭은 상이한 형태이성질체의 분리를 가능케 할 수 있다. 본 개시내용은 상기 화합물의 각 형태이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0207]

본 개시내용의 특정 화합물은 쓰비터이온 형태로 존재할 수 있고, 본 개시내용은 이들 화합물 및 그의 혼합물의 각각 쓰비터이온 형태를 포함한다.

[0208]

치료법에서 사용하기 위해, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 정제되지 않은 화학물질로서 투여하는 것이 가능한 경우, 활성 성분은 제약 조성물로서 제공될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 추가로, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 상기 기재된 바와 같다. 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)은 제제의 다른 성분과 상용적이고 그의 수용자에게 유해하지 않다는 관점에서 허용가능해야 한다. 본 개시내용의 또다른 측면에 따라, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는, 제약 제제의 제조 방법이 또한 제공된다.

[0209]

제약 제제는 단위 용량 당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제시될 수 있다. 일일 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 250 mg ("mg/kg"), 바람직하게는 일일 체중 kg 당 약 0.05 내지 약 100 mg의 본 개시내용의 화합물의 투여량 수준이 HCV 매개 질환의 예방 및 치료를 위한 단일요법에서 전형적이다. 전형적으로, 본 개시내용의 제약 조성물은 일일 약 1회 내지 약 5회, 또는 다르게는 연속 주입으로서 투여될 것이다. 이러한 투여는 장기 또는 단기 치료법으로 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 증상, 증상의 중증도, 투여 시간, 투여 경로, 사용되는 화합물의 배설 속도, 치료의 지속기간, 및 환자의 연령, 성별, 체중 및 상태에 따라 달라질 것이다. 바람직한 단위 투여 제제는 본원에서 상기 언급된 바와 같은 일일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분율의 활성 성분을 함유하는 것이다. 일반적으로, 치료는 실질적으로 화합물의 최적 용량 미만의 적은 투여량으로 개시된다. 그 후, 주어진 상황 하에서 최적의 효과에 도달할 때까지 투여량을 소량씩 증가시킨다. 통상적으로, 화합물을 일반적으로 어떠한 해롭거나 유해한 부작용을 일으키지 않으면서 항바이러스적으로 효과적인 결과를 도출하는 농도 수준으로 투여하는 것이 가장 바람직하다.

[0210]

본 개시내용의 조성물이 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상의 추가 치료제 또는 예방제의 조합물을 포함하는 경우, 화합물 및 추가 작용제 모두는 보통, 단일요법 섭생으로 일반적으로 투여되는 투여량의 약 10 내지 150%,

보다 바람직하게는 약 10 내지 80%의 투여량 수준으로 존재한다.

- [0211] 제약 제제는 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장, 비내, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 피내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 수막강내, 병변내, 정맥내 또는 진 피내 주사 또는 주입 포함) 경로에 의한 투여에 대해 적합할 수 있다. 이러한 제제는 제약 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 활성 성분을 담체(들) 또는 부형제(들)과 회합시켜 제조할 수 있다.
- [0212] 경구 투여에 대해 적합화된 제약 제제는 개별 단위, 예컨대 캡슐제 또는 정제; 분말제 또는 과립제; 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액제 또는 현탁액제; 식용 폼(foam) 또는 휘프(whip); 또는 수중유형 액체 에멀전제 또는 유 중수형 에멀전제로서 존재할 수 있다.
- [0213] 예를 들어, 정제 또는 캡슐제 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 제약상 허용되는 무독성의 경구용 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말제는, 화합물을 적합하게 미세한 크기로 분쇄하고, 유사하게 분쇄된 제약 담체, 예컨대 식용 탄수화물 (예를 들어, 전분 또는 만니톨로서)과 혼합하여 제조한다. 향미제, 보존제, 분산화제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0214] 캡슐제는 상기 기재된 바와 같이 분말 혼합물을 제조한 다음, 성형된 젤라틴 외피에 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 콜로이드 실리카, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 고체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 활택제 및 윤활제를 분말 혼합물에 첨가할 수 있다. 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨과 같은 붕해제 또는 가용화제를 또한 첨가하여 캡슐제를 복용했을 때 약제의 이용률을 개선시킬 수 있다.
- [0215] 또한, 바람직하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 상기 혼합물에 또한 혼입될 수 있다. 적합한 결합제에는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 β -락토스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 고무, 예컨대 아카시아, 트라카칸트 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 등이 포함된다. 상기 투여 형태에서 사용되는 윤활제에는 나트륨 올레이트, 염화나트륨 등이 포함된다. 붕해제에는 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 고무 등이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다. 정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 과립화하거나 슬러그화하고, 윤활제 및 붕해제를 첨가하고, 정제로 압착함으로써 제제화된다. 분말 혼합물은 적합하게 분쇄된 화합물을 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 베이스, 및 임의로는 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용액 지연제, 예컨대 파라핀, 제흡수 촉진제, 예컨대 4급 염 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 인산이 칼슘과 혼합하여 제조한다. 분말 혼합물은 결합제, 예컨대 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액, 또는 셀룰로스성 또는 중합체성 물질의 용액으로 습윤시키고, 스크린을 통해 통과시켜 과립화할 수 있다. 과립화에 대한 별법으로, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킬 수 있으며, 그 결과는 과립으로 부수어지는 불완전하게 형성된 슬러그이다. 정제 형성 다이에 접촉되는 것을 방지하기 위해, 스테아르산, 스테아레이트 염, 활석 또는 광유를 첨가함으로써 과립을 윤활시킬 수 있다. 이어서, 윤활된 혼합물을 정제로 압착한다. 본 개시내용의 화합물은 또한, 불활성의 자유 유동 담체와 조합하여, 과립화 또는 슬러그화 단계를 거치지 않고 정제로 직접 압착시킬 수 있다. 셀락의 밀봉 코팅, 당 또는 중합체 물질의 코팅, 및 왁스의 광택 코팅으로 이루어지는 투명 또는 불투명 보호 코팅이 제공될 수 있다. 다른 단위 투여형과 구별하기 위해서 이들 코팅에 염료를 첨가할 수 있다.
- [0216] 용액제, 시럽제 및 엘릭시르제와 같은 경구용 유동액은 제시된 양에 소정량의 화합물이 함유되어 있는 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽제는 적합하게 가미된 수용액에 화합물을 용해시킴으로써 제조될 수 있는 반면, 엘릭시르제는 무독성 비히클의 사용을 통해 제조된다. 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 풍미 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일 또는 천연 감미료, 또는 사카린 또는 기타 인공 감미료 등이 또한 첨가될 수 있다.
- [0217] 적절한 경우, 경구 투여용 투여 단위 제제는 마이크로캡슐화될 수 있다. 제제는 또한, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 이에 매립함으로써 방출이 연장되거나 또는 지속되도록 제조할 수 있다.
- [0218] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.
- [0219] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한, 화합물 분자가 결합된 개별적 담체로서의 모노클로날 항체를 사용함으로써 전달될 수도 있다. 화합물은 또한 표적화될 수 있는 약물 담체로서의 가용성 중합체와 결합될 수 있다. 이러한 중합체에는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 팔리토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신이 포함될 수

있다. 또한, 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생물분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴랩실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교되거나 또는 양친매성의 블록 공중합체에 결합될 수 있다.

- [0220] 경피 투여에 대해 적합화된 제약 제제는 연장된 기간 동안 수용자의 상피와 밀접하게 접촉된 채 유지되도록 의도된 별개의 패치로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에 개괄적으로 기재된 바와 같이 이온이동법에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.
- [0221] 국소 투여에 적합화된 제약 제제는 연고, 크림, 현탁액제, 로션, 분말제, 용액제, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제제화될 수 있다.
- [0222] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 제제는 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로 도포된다. 연고제로 제제화되는 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수혼화성 연고 기재와 함께 사용될 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 수중유 크림 기재 또는 유중수 기제를 사용하여 크림제로 제제화될 수 있다.
- [0223] 또한, 눈에 국소 투여하기에 적합화된 제약 제제는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매 중에 용해 또는 현탁되어 있는 점안제를 포함한다.
- [0224] 입에 국소 투여하기에 적합화된 제약 조성물로는 로젠지제, 파스틸제 및 구강세정제가 포함된다.
- [0225] 직장 투여에 적합화된 제약 제제는 좌제 또는 관장제로서 제공될 수 있다.
- [0226] 담체가 고체인 비내 투여에 적합화된 제약 제제는 코로 들어쉬는 방식으로, 즉, 코에 밀착시켜 유지한 분말제 용기로부터 콧구멍을 통해 빠르게 흡입함으로써 투여되는, 예를 들어 20 내지 500 마이크로미터의 입도를 갖는 조대 분말제를 포함한다. 비내 스프레이 또는 점비제로서 투여하기 위한, 담체가 액체인 적합한 제제는 활성 성분의 수성 또는 오일 용액제를 포함한다.
- [0227] 흡입에 의한 투여에 적합화된 제약 제제는 다양한 유형의 계량식 용량 가압 에어로졸, 분무기 또는 취입기에 의해 생성될 수 있는 미세한 입자 분진 또는 미스트를 포함한다.
- [0228] 질내 투여에 대해 적합화된 제약 제제는 질좌제, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제제로서 제공될 수 있다.
- [0229] 비경구 투여에 대해 적합화된 제약 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사액제; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액제를 포함한다. 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 되는 동결-건조 (동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 임시처방 주사액제 및 현탁액제는 멸균 분말제, 과립제 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0230] 상기에 구체적으로 언급된 성분 이외에, 제제는 해당 제제의 유형과 관련된 분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 하고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0231] 하기 표 1은 본 개시내용의 화합물과 함께 투여될 수 있는 몇몇 예시적인 화합물을 나열한다. 본 개시내용의 화합물은 조합 요법에서 다른 항-HCV 활성 화합물과 함께 공동으로 또는 개별적으로, 또는 화합물들을 조성물 내에서 조합하여 투여될 수 있다.

표 1

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
NIM811		시클로필린 억제제	노파르티스(Novartis)
자탁신(Zadaxin)		면역 조절제	사이클론(Sciclone)
수부스(Suvus)		메틸렌 블루	바이오엔비전(Bioenvision)
액틸론(Actilon) (CPG10101)		TLR9 효능제	콜리(Coley)
바타불린(Batabulin) (T67)	항암	β -튜불린 억제제	툴라릭 인크. (Tularik Inc.) (캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재)
ISIS 14803	항바이러스	안티센스	ISIS 파마슈티칼스 인크.(Pharmaceuticals Inc.) (캘리포니아주 캄스배드 소재)/엘란 파마슈티칼스 인크.(Elan Pharmaceuticals Inc.) (뉴욕주 뉴욕 소재)
섬메트렐(Summetrel)	항바이러스	항바이러스	엔도 파마슈티칼스 홀딩스 인크.(Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.) (펜실베이니아주 채즈 포트 소재)
GS-9132 (ACH-806)	항바이러스	HCV 억제제	아킬리온(Achillion) /길리아드(Gilead)
피라폴로피리미딘 화합물 및 염 출처: WO-2005047288 (2005. 5. 26)	항바이러스	HCV 억제제	에로우 테라퓨틱스 리미티드 (Arrow Therapeutics Ltd.)
레보비린(Levovirin)	항바이러스	IMPDH 억제제	리바팜 인크.(Ribapharm Inc.) (캘리포니아주 코스타 메사 소재)
메리메포딕 (Merimepodib) (VX-497)	항바이러스	IMPDH 억제제	버텍스 파마슈티칼스 인크.(Vertex Pharmaceuticals Inc.) (매사추세츠주 캠브리지 소재)
XTL-6865 (XTL-002)	항바이러스	모노클로날 항체	XTL 바이오파마슈티칼스 리미티드(Biopharmaceut icals Ltd.) (이스라엘 레호보트 소재)

[0232]

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
텔라프레비르 (Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	항바이러스	NS3 세린 프로테아제 억제제	버텍스 파마슈티칼스 인크. (매사추세츠주 캠브릿지 소재) / 일라이 릴리 앤드 코. 인크. (Eli Lilly and Co. Inc.) (인디애나주 인디애나폴리스 소재)
HCV-796	항바이러스	NSSB 레플리카제 억제제	와이어쓰(Wyeth) / 비로파마(Viropharma)
NM-283	항바이러스	NSSB 레플리카제 억제제	이데닉스(Idenix) / 노파르티스
GL-59728	항바이러스	NSSB 레플리카제 억제제	진 랩스(Gene Labs) / 노파르티스
GL-60667	항바이러스	NSSB 레플리카제 억제제	진 랩스 / 노파르티스
2'C MeA	항바이러스	NSSB 레플리카제 억제제	길리아드
PSI 6130	항바이러스	NSSB 레플리카제 억제제	로슈(Roche)
R1626	항바이러스	NSSB 레플리카제 억제제	로슈
2'C 메틸 아데노신	항바이러스	NSSB 레플리카제 억제제	머크(Merck)
JTK-003	항바이러스	RdRp 억제제	제팬 토바코 인크. (Japan Tobacco Inc.) (일본 도쿄 소재)
레보미린	항바이러스	리바미린	ICN 파마슈티칼스(Pharmaceuticals) (캘리포니아주 코스타 메사 소재)
리바미린	항바이러스	리바미린	셰링-플라우 코포레이션 (Schering-Plough Corporation) (뉴저지주 케널워스 소재)
비라미딘(Viramidine)	항바이러스	리바미린 전구약물	리바팜 인크. (캘리포니아주 코스타 메사 소재)
헵타자임(Heptazyme)	항바이러스	리보자임	리보자임 파마슈티칼스 인크. (Ribozyme Pharmaceuticals Inc.) (콜로라도주 볼더 소재)
BILN-2061	항바이러스	세린 프로테아제 억제제	베링거 잉겔하임 파마 카게 (Boehringer Ingelheim Pharma KG) (독일 잉겔하임 소재)
SCH 503034	항바이러스	세린 프로테아제 억제제	셰링 플라우

[0233]

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
자다짐(Zadazim)	면역 조절제	면역 조절제	사이클론 파마슈티칼스 인크. (캘리포니아주 산 마테오 소재)
세플렌(Ceplene)	면역 조절제	면역 조절제	맥심 파마슈티칼스 인크. (Maxim Pharmaceuticals Inc.) (캘리포니아주 샌디에고 소재)
셀셉트(CellCept)	면역 억제제	HCV IgG 면역 억제제	에프. 호프만-라 로슈 리미티드(F. Hoffmann- La Roche LTD) (스위스 바젤 소재)
시바시르(Civacir)	면역 억제제	HCV IgG 면역 억제제	나비 바이오파마슈티칼스 인크. (Nabi Biopharmaceuticals Inc.) (플로리다주 보카 레이턴 소재)
알부페론(Albuperon) - α	인터페론	알부민 IFN- α 2b	휴먼 게놈 사이언시스 인크. (Human Genome Sciences Inc.) (메릴랜드주 록빌 소재)
인페르겐(Infergen) A	인터페론	IFN 알파론-1	인터뮴 파마슈티칼스 인크. (InterMune Pharmaceuticals Inc.) (캘리포니아주 브리즈번 소재)
오메가(Omega) IFN	인터페론	IFN- ω	인타르시아 테라퓨틱스 (Intarcia Therapeutics)
IFN- β 및 EMZ701	인터페론	IFN- β 및 EMZ701	트랜지션 테라퓨틱스 인크. (Transition Therapeutics Inc.) (캐나다 온타리오주 소재)
레비프(Rebif)	인터페론	IFN- β 1a	세로노(Serono) (스위스 체네마 소재)
로페론(Roferon) A	인터페론	IFN- α 2a	에프. 호프만-라 로슈 리미티드 (스위스 바젤 소재)
인트론 A	인터페론	IFN- α 2b	웨링-플라우 코포레이션 (뉴저지주 케널워스 소재)

[0234]

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
인트론 A 및 자닥신	인터페론	IFN- α 2b/ α 1-티모신	리젠알엑스 바이오파마슈티칼스 인크.(RegeneRx Biopharmaceuticals Inc.) (매릴랜드주 베데스다 소재) /사이클론 파마슈티칼스 인크. (캘리포니아주 산 마테오 소재)
레베트론(Rebetron)	인터페론	IFN- α 2b/리바비린	셰링-플라우 코포레이션 (뉴저지주 케닐워스 소재)
액티뮴(Actimmune)	인터페론	INF- γ	인터뮴 인크. (캘리포니아주 브리즈번 소재)
인터페론- β	인터페론	인터페론- β -1a	세로노
멀티페론(Multiferon)	인터페론	장기 지속성 IFN	비라젠(Viragen) /발렌티스(Valentis)
웰페론(Wellferon)	인터페론	렘프모구양 IFN- α n1	글락소스미스클라인 피엘씨 (GlaxoSmithKline plc) (영국 엑스브릿지 소재)
옴니페론(Omniferon)	인터페론	천연 IFN- α	비라젠 인크. (플로리다주 플랜테이션 소재)
페가시스(Pegasys)	인터페론	PEG 화 IFN- α 2a	에프. 호프만-라 로슈 리미티드 (스위스 바젤 소재)
페가시스 및 세플렌	인터페론	PEG 화 IFN- α 2a/면역 조절제	맥심 파마슈티칼스 인크. (캘리포니아주 샌디에고 소재)
페가시스 및 리바비린	인터페론	PEG 화 IFN- α 2a/리바비린	에프. 호프만-라 로슈 리미티드(스위스 바젤 소재)
PEG-인트론	인터페론	PEG 화 IFN- α 2b	셰링-플라우 코포레이션 (뉴저지주 케닐워스 소재)
PEG-인트론 / 리바비린	인터페론	PEG 화 IFN- α 2b/리바비린	셰링-플라우 코포레이션 (뉴저지주 케닐워스 소재)
IP-501	간 보호	항섬유화	인테부스 파마슈티칼스 인크.(Indevus Pharmaceuticals Inc.) (매사추세츠주 렉싱턴)
IDN-6556	간 보호	카스파제 억제제	이던 파마슈티칼스 인크.(Idun Pharmaceuticals Inc.) (캘리포니아주 샌디에고 소재)

[0235]

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
ITMN-191 (R-7227)	항바이러스	세린 프로테아제 억제제	인터뮴 파마슈티칼스 인크. (캘리포니아주 브리즈번 소재)
GL-59728	항바이러스	NS5B 레플리카제 억제제	진 랩스
ANA-971	항바이러스	TLR-7 효능제	아나디스(Anadys)
TMC-435350	항바이러스	세린 프로테아제 억제제	티보텍(Tibotec)/메디비르(Medivir)
MK-7009	항바이러스	세린 프로테아제 억제제	머크

[0236]

[0237]

본 개시내용의 화합물은 또한 실험실 시약으로서 사용될 수 있다. 화합물은 바이러스 복제 검정법의 고안, 동물 검정 시스템의 정당성 확인, 및 HCV 질환 메카니즘의 지식을 더욱 증진시키기 위한 구조 생물학 연구에 대해 조사 도구를 제공하는데 도움이 될 수 있다. 추가로, 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어 경쟁적 억제에 의해, 다른 항바이러스성 화합물의 결합 부위를 확립하거나 결정하는데 유용하다.

[0238]

본 개시내용의 화합물은 또한 물질의 바이러스 오염을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있으며, 따라서, 이

떠한 물질, 예를 들어 혈액, 조직, 수술 기구 및 의류, 실험실 기구 및 의류, 및 채혈 또는 수혈 장치 및 재료와 접촉하는 실험실 또는 병원 직원 또는 환자의 바이러스 감염의 위험을 낮출 수 있다.

[0239] 본 개시내용은, 합성 과정에 의해, 또는 인체 또는 동물체 내 (생체내)에서 발생하는 과정 또는 시험관내에서 발생하는 과정을 비롯한 대사 과정에 의해 제조되는 경우 화학식 I을 갖는 화합물을 포함하는 것으로 의도된다.

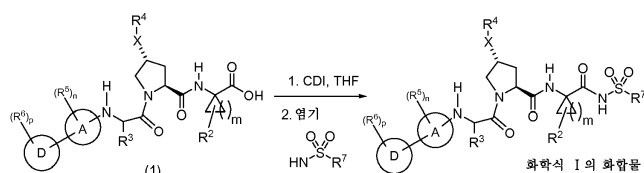
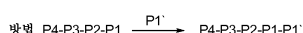
[0240] 특히 하기 도시된 반응식 및 실시예를 비롯하여 본 출원에 사용된 약어들은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 사용된 몇몇 약어들은 다음과 같다: THF = 테트라히드로푸란; DBU = 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔; CDI = 1,1'-카르보닐디이미다졸; Boc 또는 BOC = tert-부톡시카르보닐; TFA = 트리플루오로아세트산; HATU = O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 포스페이트; PyBOP = 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄헥사플루오로포스페이트; MeI = 메틸 요오다이드; MOtBu = 칼륨, 나트륨 또는 리튬 tert-부톡시드; TBME 또는 MTBE = tert-부틸 메틸 에테르; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸설폭시드; DEAD = 디에틸아조디카르복실레이트; Ph = 페닐; POPd = $[(t-Bu)_2POH]_2PdCl_2$; NaOBu = 나트륨 tert-부톡시드; OAc = 아세테이트; MeOH = 메탄올; DCM = 디클로로메탄; t-BuOK = 칼륨 tert-부톡시드; PyBrop = 브로모-트리스-피롤리디노 포스포늄헥사플루오로포스페이트; NMO = N-메틸모르폴린-N-옥시드; NMM= N-메틸모르폴린; HBTU = O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄헥사플루오로포스페이트; DIEA, DIPEA 또는 iPr_2EtN = 디이소프로필에틸아민; HOBt 또는 HOBT = N-히드록시벤조트리아졸; n-BuLi = n-부틸리튬; t-BuLi 또는 tBuLi = tert-부틸리튬; DCM = 디클로로메탄; 4-DMAP 또는 DMAP = 4-N,N-디메틸아미노피리딘; DCE = 1,2-디클로로에탄; HOAt = 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸; Fmoc = 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐; PVP = 폴리비닐피리딘; NBS = N-브로모숙신이미드; $(i-PrO)_3B$ = 트리이소프로폭시보란; TMSCHN₂ = 트리메틸실릴디아조메탄; RT 또는 rt = 실온 또는 체류 시간 (문맥에 따라 설명될 것임); MeCN = 아세토니트릴; 및 EtOAc = 에틸 아세테이트.

[0241] 본 개시내용의 화합물의 합성에 유용한 출발 물질은 당업자에게 공지되어 있고, 쉽게 제조될 수 있거나 또는 시판 구입가능한 것이다.

[0242] 하기 방법은 설명의 목적을 위한 것이며, 본 발명의 범주를 제한하려는 것은 아니다. 통상의 보호기를 사용하여 관능기를 보호하고, 그 후에 보호기를 제거하여 본 개시내용의 화합물을 제공하도록 하는 그러한 화합물을 제조하는 것이 필요할 수 있음을 인지할 것이다. 본 개시내용에 따른 보호기의 사용과 관련된 상세사항은 당업자에게 공지되어 있다.

[0243] 반응식 I은 화학식 I의 화합물이 트리펩티드 카르복실산 중간체 (1)과 P1' 술폰아미드와의 커플링에 의해 구성되는 일반적인 방법을 나타낸다. 상기 커플링 반응은 환류로 가열할 수 있는 용매, 예컨대 THF 중에서 카르복실산 (1)을 커플링제, 예컨대 카르보닐 디이미다졸로 처리한 다음, 형성된 화합물 (1)의 유도체를 용매, 예컨대 THF 또는 메틸렌 클로라이드 중에서 염기, 예컨대 DBU의 존재 하에 P1' 술폰아미드에 첨가하는 것을 필요로 한다.

[0244] <반응식 I>

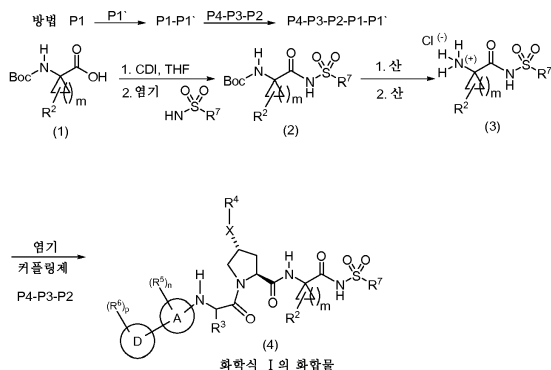


[0245] 화학식 I의 화합물의 구조물에 대한 별법의 방법을 반응식 II에 나타낸다. 여기서는, 반응식 I에 사용된 방법을 이용하여 P1' 술폰아미드 성분을 P1 성분에 커플링시킨다. 이어서, 생성된 P1-P1' 잔기를 그의 아미노 말단에서 탈보호시킬 수 있다. 상기 일반적인 예에서 Boc 보호기가 사용되며, 당업자는 다수의 적합한 아미노 보호기가 상기 방법에 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 용매, 예컨대 디클로로에탄 중에서 산, 예컨대 트리플루오로아세트산을 사용하여 Boc 보호기를 제거하여, 탈보호 아민을 TFA 염으로서 제공할 수 있다. 상기 TFA 아민 염을 후속 커플링 반응에 직접 사용할 수 있거나, 또는 별법으로서 TFA 아민 염을 먼저 HCl 아민 염으로 전환시킬 수 있고, 이 HCl 아민 염을 반응식 II에 나타낸 바와 같은 상기 커플링 반응에 사용한다. 상기 HCl 아민 염 (3)과 P4-P3-P2 중간체의 카르복실 말단과의 커플링을 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 커플링 시약, 예컨대 HATU

를 사용하여 달성하여 화학식 I의 화합물 (4)를 제공할 수 있다.

[0247]

<반응식 II>



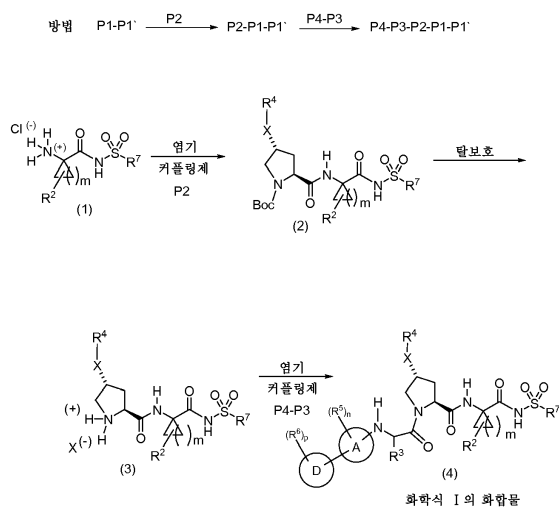
[0248]

[0249]

화학식 I의 화합물의 구조물에 대한 별법의 방법을 반응식 III에 나타낸다. 여기서, 염기, 예컨대 디이소프로필아민의 존재하에 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 중에서 커플링제, 예컨대 PyBOP를 사용하여 P1-P1' 말단 아민 (1)의 히드록로라이드 염을 P2 성분의 유리 카르복실기에 커플링시킨다. 생성된 P2-P1-P1' 중간체를 2단계 방법으로 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있는데, 여기서 제1 단계는 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 중 산, 예컨대 TFA를 사용하는 P2 아민 말단의 탈보호이다. 염기, 예컨대 디이소프로필 아민의 존재하에 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드를 사용하여, 생성된 트리플루오로아세트산 염을 표준 커플링제, 예컨대 PyBop를 사용하여 P4-P3 성분의 카르복실 말단과 커플링시켜 화학식 I의 화합물 (4)를 제공할 수 있다.

[0250]

<반응식 III>

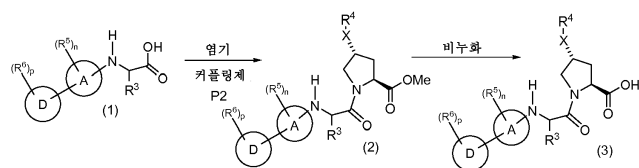
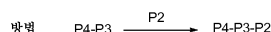


[0251]

[0252]

상기 반응식에서 사용된 P4-P3-P2 중간체는 반응식 IV에 나타낸 방법의 추가 설명에 따라 이미 기재된 바와 같이 구성될 수 있다. P4-P3 중간체 (1)의 유리 카르복실 말단을 P2 성분의 아미노 말단과 커플링시켜 P4-P3-P2 디펩티드 (2)를 제공할 수 있다. P4-P3-P2 중간체의 카르복실 말단을 에스테르기의 비누화에 의해 탈보호시켜 P4-P3-P2를 유리 카르복실산 (3)으로서 제공할 수 있다. 화합물 (3) 유사 중간체는 본원에 기재된 방법을 이용하여 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

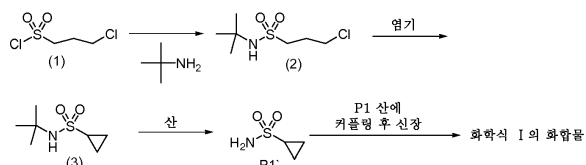
[0253] <반응식 IV>



[0254]

[0255] 화학식 I의 화합물의 구조물에서, 상기 설명되고 하기에 더 상세하게 기재된 일반적인 방법 중 하나를 이용하여 P1' 말단을 분자 내로 혼입한다. 일부 예에서, P1' 성분, 즉 시클로알킬 또는 알킬 술폰아미드는 시판 구입가능하거나, 또는 상응하는 알킬- 또는 시클로알킬술폰닐 클로라이드로부터, 술폰닐 클로라이드를 암모니아로 처리함으로써 제조할 수 있다. 별법으로, 이러한 술폰아미드는 반응식 V에서 설명된 일반적인 방법을 이용하여 합성할 수 있다. 시판 구입가능한 3-클로로프로필술폰닐 클로라이드 (1)을, 예를 들어 tert-부틸 아민으로 처리하여 적합하게 보호된 술폰아미드로 전환시킨다. 이어서, 얻어진 술폰아미드 (2)를 용매, 예컨대 THF 중 저온에서 2 당량의 염기, 예컨대 부틸리튬으로 처리하여 상응하는 시클로알킬술폰아미드로 전환시킨다. 생성된 시클로알킬술폰아미드를 산으로 처리하여 탈보호시켜 목적하는 비보호된 시클로알킬술폰아미드를 제공할 수 있다.

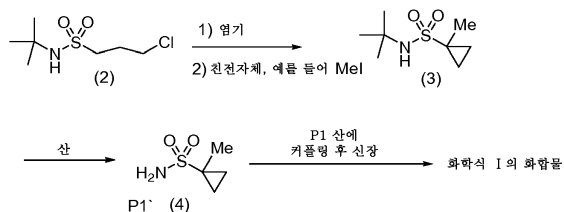
[0256] <반응식 V>



[0257]

[0258] 치환된 시클로알킬술폰아미드는 또한 상기 절차의 변형을 이용하여 화학식 I의 화합물 내로 혼입될 수 있다. 예를 들어, 반응식 VI의 중간체 2를 2 당량의 염기, 예컨대 부틸리튬으로 처리할 수 있고, 생성된 반응 혼합물을 친전자체, 예컨대 메틸 요오다이드로 처리하여 치환된 시클로알킬술폰아미드 (3)을 제공할 수 있다. 이 중간체 (3)은 N-말단에서 탈보호될 수 있고, 생성된 화합물 (4)는 화학식 I의 화합물의 제조에서 중간체로서 사용될 수 있다.

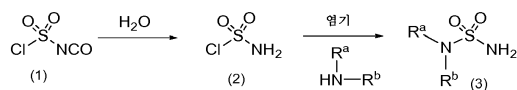
[0259] <반응식 VI>



[0260]

[0261] 화학식 I의 화합물의 제조에 사용된 P1' 중간체는 일부 경우에서 술폰아미드 유도체로부터 유래된다. 이러한 경우에, 술폰아미드 중간체는 몇몇 합성 경로, 예를 들어, 반응식 VII에 요약된 경로에 의해 입수가능하다.

[0262] <반응식 VII>



[0263]

[0264] 저온, 예컨대 -20℃에서 유지하면서 물 (예를 들어, 1 당량)을 용매, 예컨대 THF 중 클로로술폰닐 이소시아네이트 1 (예를 들어, 1 당량)에 첨가함으로써 술폰아미드 클로라이드 (2)를 동일계내에서 제조할 수 있다. 이어서, 생성된 용액을 0℃로 가온되도록 하였다. 이 용액에 염기, 예컨대 무수 트리에틸아민 (예를 들어, 1 당량)을 첨가한 다음, 아민 (예를 들어, 1 당량)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고,

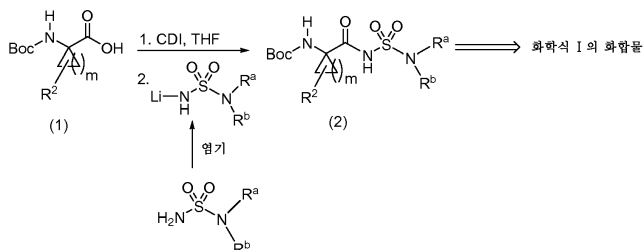
여과하고, 여과물을 농축하여 목적하는 숄파미드 (3)을 제공한다.

[0265]

숄파미드를 몇몇 방법, 예를 들어 반응식 VIII에 정의된 합성 경로에 따라 화학식 I의 화합물 내로 혼입시킬 수 있다. 카르복실산 P1 성분 (1)을 활성화제, 예컨대 CDI로 처리한다. 별도의 플라스크에서, 강염기를 상기 기재된 숄파미드의 용액에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 몇시간 동안 교반하고, 그 후에 이 반응 혼합물을 활성화된 카르복실산을 함유한 플라스크에 첨가하여 아실숄파미드 유도체 (2)를 제공한다. 화합물 2 유사 중간체는 본원에 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0266]

<반응식 VIII>



[0267]

[0268]

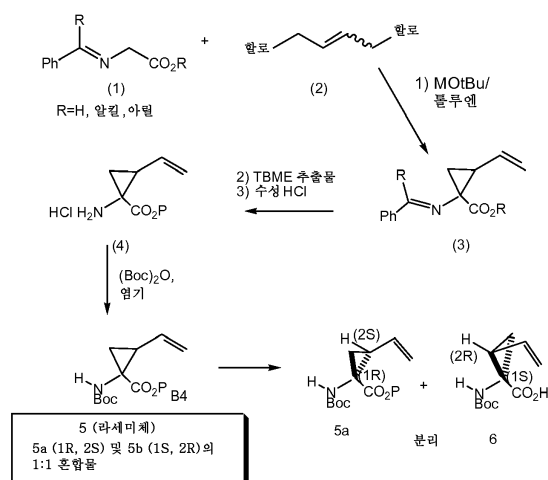
화학식 I의 화합물의 제조에 사용된 P1 성분은 일부 경우에 시판 구입가능하지만, 다르게는 본원에 기재된 방법을 이용하여 합성되고, 추후에 본원에 기재된 방법을 이용하여 화학식 I의 화합물 내로 혼입된다. 치환된 P1 시클로프로필아미노산은 반응식 IX에 요약된 일반적인 방법에 따라 합성할 수 있다.

[0269]

시판 구입가능하거나 또는 쉽게 합성되는 이민 (1)을 염기의 존재하에 1,4-디할로부텐 (2)로 처리하여 생성된 이민 (3)을 제공한다. 이어서, 화합물 3의 산 가수분해는 주요 생성물로서 화합물 4를 제공하고, 이것은 카르복실에 대해 신 알릴 치환기를 갖는다. 화합물 4의 아민 잔기를 Boc 기를 사용하여 보호하여 완전 보호된 아미노산 5를 제공할 수 있다. 이 중간체는 라세미체이고, 이것은 효소적 방법에 의해 분할될 수 있으며, 여기서 화합물 5의 에스테르 잔기는 프로테아제에 의해 절단되어 상응하는 카르복실산을 제공한다. 어떠한 특정 이론에 제한되지는 않지만, 거울상이성질체 중 하나가 그의 거울상보다 더 큰 비율로 반응을 경험하여 중간체 라세미체의 동역학적 분할을 제공한다는 점에서 상기 반응은 선택적인 것으로 여겨진다. 본원에 언급된 실시예에서, 화학식 I의 화합물로의 통합에 더 바람직한 입체이성질체는 화합물 5a이고, 이것은 (1R,2S) 입체화학을 보유한다. 효소의 존재하에, 이 거울상이성질체는 에스테르 절단을 경험하지 않고, 따라서 이 거울상이성질체 5a는 반응 혼합물로부터 회수된다. 그러나, (1S,2R) 입체화학을 보유한 덜 바람직한 거울상이성질체 5b는 에스테르 절단, 즉 가수분해를 경험하여 유리 산 6을 제공한다. 이 반응이 완료되면, 에스테르 5a는 통상의 방법, 예를 들어, 수성 추출 방법 또는 크로마토그래피에 의해 산 생성물 6으로부터 분리할 수 있다.

[0270]

<반응식 IX>



[0271]

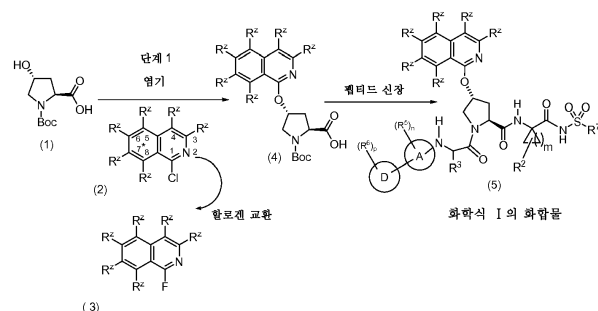
[0272]

P2 중간체 및 화학식 I의 화합물의 제조 절차는 하기의 반응식에 나타낸다. 많은 경우에 반응은 중간체의 단 하나의 위치에 대해서만 도시됨을 주의해야 한다. 그러나, 이러한 반응이 상기 중간체 내의 다른 위치에 변형을 부여하기 위해 사용될 수 있음을 이해한다. 게다가, 상기 중간체, 반응 조건 및 특정 예에서 제공된 방법은

다른 치환 패턴을 갖는 화합물에도 광범위하게 적용가능하다. 일반적인 실시예 및 특정 실시예 모두 비-제한적이다.

[0273] R^z 는 수소, 또는 용어 "헤테로사이클릴"의 정의에 열거된 바와 같은 치환기이다. 각각의 R^z 는 독립적이고, 즉, 한 위치에서의 그의 본질은 임의의 다른 위치에서의 그의 본질에 독립적이다.

[0274] <반응식 X>

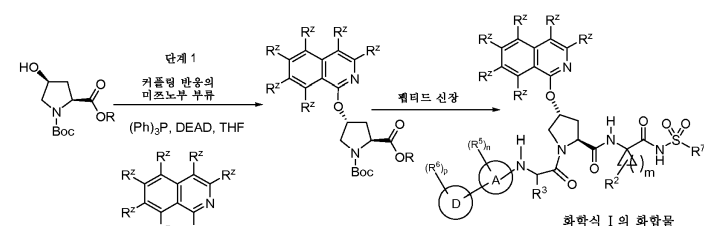


[0275]

[0276] 반응식 X는, N-보호된 C4-히드록시프롤린 잔기를 헤테로사이클과 커플링시켜 중간체 (4)를 형성하고, 본원에 기재된 바와 같은 펩티드 신장 방법에 의해 상기 중간체 (4)를 화학식 I의 화합물로 후속 변형시키는 것을 나타낸다. 제1 단계, 즉 C4-히드록시 프롤린 기와 헤테로아릴 성분의 커플링에서, 염기가 사용됨을 주목해야 한다. 당업자는 상기 커플링을 용매, 예컨대 DMF 또는 DMSO 또는 THF 중 염기, 예컨대 칼륨 tert-부톡사이드 또는 수산화나트륨을 사용하여 수행할 수 있음을 인지할 것이다. 이소퀴놀린 고리계에 대한 상기 커플링은 C1 위치 (이소퀴놀린 고리계에 대한 넘버링은 반응식 XI의 중간체 2에 나타냄)에서 발생하고, 이 방법에서 대체되는 클로로기에 의해 지정된다. 대체 이탈기를 반응식에 나타낸 바와 같이 상기 위치 (예를 들어, 플루오로)에서 사용할 수 있음을 주의해야 한다. 상기 플루오로 중간체 (3)은 본원에 기재된 문헌 절차를 이용하여 상응하는 클로로 화합물로부터 사용가능하다.

[0277] C4-히드록시프롤린을 이소퀴놀린 핵에 커플링시키기 위한 상기 기재된 방법에 대한 별법은 반응식 XI의 단계 1에 도시된 바와 같은 미쯔노부(Mitsunobu) 반응으로 제공된다. 일반적인 반응식에서 C4-히드록시 프롤린 유도체를 이소퀴놀린 고리계에 커플링시킨다. 상기 반응은 비양성자성 용매, 예컨대 THF 또는 디옥산 중에서 시약, 예컨대 트리페닐포스핀 및 DEAD (디에틸아조디카복실레이트)를 사용하여 이루어지고, 헤테로아릴 에테르의 형성을 위해 사용될 수 있다. 커플링 반응의 과정에서 C4-히드록시프롤린 유도체 내 C4 키랄 중심의 입체화학을 반전시키고, 이에 따라 출발 물질로서 C4 위치에 (S) 입체화학을 보유한 C4-히드록시프롤린 유도체를 사용하는 것이 필요함을 주의한다 (반응식 XI에 나타낸 바와 같음). 미쯔노부 반응의 다수의 변형 및 개선이 문헌에 기재되어 있고, 그 교시는 본원에 포함된다는 것을 주의해야 한다.

[0278] <반응식 XI>

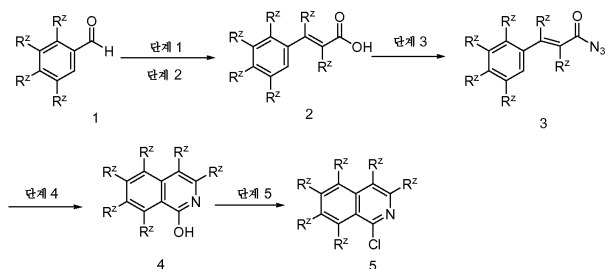


[0279]

[0280] 본원의 실시예에서, 이소퀴놀린은 최종 화합물 내로 및 구체적으로 상기 화합물의 P2 영역 내로 혼입된다. 당업자는 다수의 일반적인 방법이 이소퀴놀린의 합성에 이용가능함을 인지할 것이다. 또한, 이러한 방법에 의해 생성된 이소퀴놀린은 본원에 기재된 방법을 이용하여 화학식 I의 최종 화합물에 용이하게 혼입될 수 있다. 이소퀴놀린의 합성을 위한 하나의 일반적인 방법은 반응식 XII에 나타내며, 여기서 구조 (2)로서 일반적인 형태로 나타내는 신남산 유도체는 4 단계 방법으로 1-클로로이소퀴놀린으로 전환된다. 클로로이소퀴놀린은 추후에 본원에 기재된 바와 같은 C4-히드록시프롤린 유도체로의 커플링 반응에 사용될 수 있다. 신남산에서 클로로퀴놀린으로의 전환은 염기의 존재하에 신남산을 알킬클로로포르메이트로 처리하면서 시작한다. 이어서, 생성된 무수물을 나트륨 아지드로 처리하고, 이것은 상기 반응식에 나타낸 바와 같이 아실아지드 (3)의 형성을 야기한다.

대안 방법은 카르복실산으로부터의 아실아지드의 형성에 이용가능하며, 예를 들어 상기 카르복실산을 염기의 존재하에 비양성자성 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 중에서 디페닐포스포릴아지드 (DPPA)로 처리할 수 있다. 반응 순서의 그 다음 단계에서, 고비점 용매, 예컨대 디페닐메탄 중에서 대략 190℃의 온도로 가열하면서 아실아지드 (3)을 상응하는 이소퀴놀론 (4)로 전환시킨다. 상기 반응은 일반적인 것이고, 상응하는 신남산 유도체로부터 중간 내지 양호한 수율의 치환된 이소퀴놀론을 제공한다. 상기 신남산 유도체는 시판 구입가능하거나, 또는 말론산 또는 그의 유도체와의 직접 축합에 의해 및 또한 비티히(Wittig) 반응을 이용하여 상응하는 벤즈알데히드 (1) 유도체로부터 수득될 수 있음을 주의해야 한다. 반응식 XII의 중간체 이소퀴놀론 (4)를 옥시염화인으로 처리함으로써 상응하는 1-클로로이소퀴놀린으로 전환시킬 수 있다. 이 반응은 일반적이고, 본원에 나타낸 이소퀴놀론에 적용할 수 있다.

[0281] <반응식 XII>



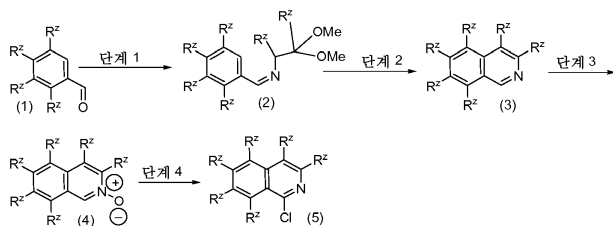
참조문헌 : N. Briet et al, Tetrahedron, 2002, 5761

[0282]

[0283]

이소퀴놀린 고리계 합성을 위한 대안 방법은 포메란츠-프리치(Pomeranz-Fritsch) 절차이다. 이 일반적인 방법은 반응식 XIII에 요약되어 있다. 상기 방법은 벤즈알데히드 유도체 (1)을 관능화된 이민 (2)로 전환시키면서 시작한다. 이어서, 승온에서 산으로 처리하여 이민을 이소퀴놀린 고리계로 전환시킨다. 반응식 XIII의 이러한 이소퀴놀린 합성은 일반적이고, 이 방법이 C8 위치에서 치환된 이소퀴놀린 중간체를 수득함에 있어서 특히 유용하다는 것을 주의해야 한다. 나타낸 2 단계 방법에서 중간체 이소퀴놀린 (3)을 상응하는 1-클로로퀴놀린 (5)로 전환시킬 수 있다. 상기 순서의 제1 단계는 비양성자성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 이소퀴놀린 (3)을 메타-클로로퍼벤조산으로 처리하여 이소퀴놀린 N-옥시드 (4)를 형성하는 것이다. 중간체 (4)를 환류 클로로포름 중 옥시염화인으로 처리하여 상응하는 1-클로로퀴놀린으로 전환시킬 수 있다. 이러한 2 단계 방법이 이소퀴놀론으로부터 클로로이소퀴놀린을 형성하기 위해 일반적임을 주목한다.

[0284] <반응식 XIII>



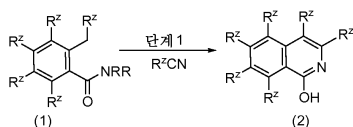
포메란츠-프리치 합성
K. Hirao, R. Tsuchiya, Y. Yano, H. Tsue, Heterocycles 42(1) 1996, 415-422

[0285]

[0286]

이소퀴놀린 고리계의 합성을 위한 또다른 방법은 반응식 XIV에 나타낸다. 이 방법에서 오르토-알킬벤즈아미드 유도체 (1)을 용매, 예컨대 THF 중 저온에서 강염기, 예컨대 tert-부틸리튬으로 처리한다. 이어서, 이 반응 혼합물에 니트릴 유도체를 첨가하고, 이것은 화합물 (1)의 탈양성자화로부터 유래된 음이온을 사용하는 첨가 반응을 경험하여, 화합물 (2)의 형성을 야기한다. 이 반응은 일반적이고, 치환된 이소퀴놀린의 형성에 사용될 수 있다. 반응식 XIV의 중간체 (2)를 본원에 기재된 방법에 따라 상응하는 1-클로로퀴놀린으로 전환시킬 수 있다.

[0287] <반응식 XIV>



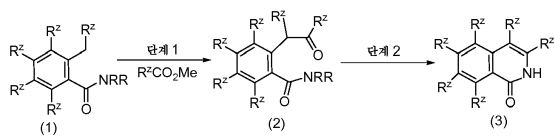
[0288]

[0289]

이소퀴놀린의 합성을 위한 추가적인 방법은 반응식 XV에 나타낸다. tert-부틸리튬을 사용한 중간체 (1)의 탈양성자화는 상기 기재되어 있다. 그러나, 본 방법에서, 중간체 음이온은 에스테르에 의해 포획되고, 하기 나타낸 바와 같이 중간체 (2)의 형성을 야기한다. 후속 반응에서, 케톤 (2)를 승온에서 암모늄 아세테이트와 축합시켜 퀴놀론 (3)을 형성한다. 상기 반응은 일반적이고, 치환된 이소퀴놀론의 구조물에 적용될 수 있고, 이어서 이것은 본원에 기재된 바와 같이 상응하는 1-클로로이소퀴놀린으로 전환시킬 수 있다.

[0290]

<반응식 XV>



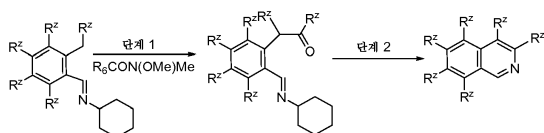
[0291]

[0292]

이소퀴놀린의 구조물을 위한 또다른 방법은 반응식 XVI에서 발견된다. 이 방법의 제1 단계에서 화합물 (1)과 같은 오르토-알킬아릴이민 유도체를 탈양성자화 조건 (sec-부틸 리튬, THF)에 적용하고, 생성된 음이온을 활성화된 카르복실산 유도체, 예컨대 바인렙(Weinreb) 아마이드를 첨가하여 켄칭한다. 생성된 케토이민 (2)를 승온에서 암모늄 아세테이트와 축합하여 상응하는 이소퀴놀린으로 전환시킬 수 있다. 이 방법은 일반적이고, 치환된 이소퀴놀린의 합성에 사용될 수 있다. 이소퀴놀린은 본원에 기재된 방법에 따라 상응하는 1-클로로퀴놀린으로 전환될 수 있다.

[0293]

<반응식 XVI>



L. Flippin, J. Muchowski, JOC, 1993, 2631-2632

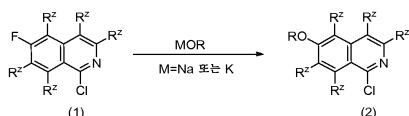
[0294]

[0295]

화학식 I의 화합물 내로 혼입되는 본원에 기재된 이소퀴놀린은 추가로 관능화될 수 있다. 상기 헤테로사이클의 추가적 관능화가 화학식 I의 화합물 내로의 이러한 관능성의 혼입 이전에 또는 이후에 수행될 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다. 다음의 반응식은 이러한 점을 설명한다. 예를 들어, 반응식 XVII은 알콜 용매 중에서 화합물 (1)을 나트륨 또는 칼륨 알콕사이드 중 (상기 알콕사이드는 실온에서 알콜 용매로부터 유래됨)으로 처리하여 1-클로로-6-플루오로-이소퀴놀린을 상응하는 1-클로로-6-알콕시-이소퀴놀린 중으로 전환시키는 것을 나타낸다. 일부 경우에서 반응이 완료되기까지 반응물을 가열하는 것이 필요할 수 있다. 클로로퀴놀린은 본원에 기재된 분야에 사용되는 화학식 I의 화합물 내로 혼입될 수 있다.

[0296]

<반응식 XVII>

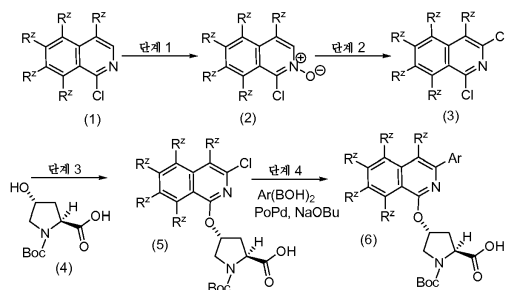


[0297]

[0298]

반응식 XVIII은 팔라듐 매개 커플링 반응을 이용하여 본원에 정의된 바와 같은 이소퀴놀린의 변형에 대한 일반적인 예를 제공한다. 커플링을 이용하여 헤테로사이클을 고리계의 각 위치에서 관능시킬 수 있고, 예를 들어 반응식에 나타낸 바와 같이 클로라이드를 사용하여 고리를 적합하게 활성화하거나 관능화시킨다. 이러한 순서는 메타클로로퍼벤조산으로 처리함에 따라 상응하는 N-옥시드 (2)로 전환될 수 있는 1-클로로이소퀴놀린 (1)을 사용하여 개시한다. 중간체 (2)를 환류 클로로포름 중에서 옥시염화인으로 처리하여 상응하는 1,3-디클로로이소퀴놀린 (3)으로 전환시킬 수 있다. 중간체 (3)을 본원에 기재된 방법에 따라 N-Boc-4-히드록시프롤린과 커플링시켜 반응식에 나타낸 바와 같은 중간체 (5)를 제공할 수 있다. 중간체 (5)는 팔라듐 시약 및 염기의 존재하에, 및 용매, 예컨대 THF 또는 톨루엔 또는 DMF 중에서 아릴 보론산을 사용하는 스즈키(Suzuki) 커플링을 경험하여 C3-아릴이소퀴놀린 중간체 (6)을 제공할 수 있다. 헤테로아릴보론산을 또한 상기 팔라듐-매개 커플링 반응에 사용하여 C3-헤테로아릴이소퀴놀린을 제공할 수 있다. 중간체 (6)을 본원에 기재된 방법에 따라 화학식 I의 최종 화합물로 전환시킬 수 있다.

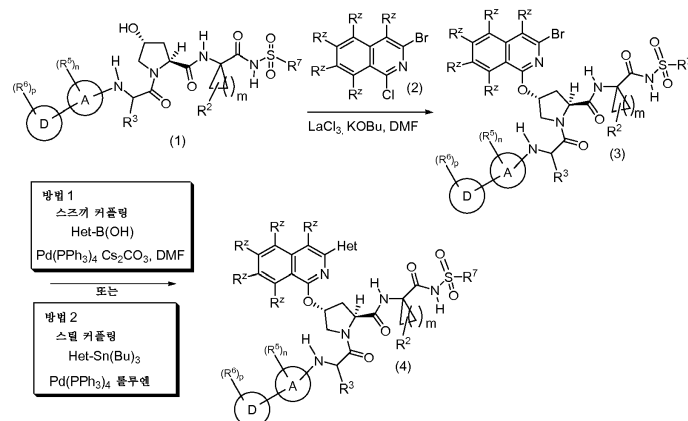
[0299] <반응식 XVIII>



[0300]

[0301] 이소퀴놀린계와 아릴 또는 헤테로아릴 성분과의 팔라듐 매개 커플링은 또한 반응식 XIX에 나타낸 바와 같이 화학식 I의 화합물의 구축 시 후속 합성 단계에서 사용될 수 있다. 트리펩티드 아실술포아미드 중간체 (1)을 이전에 기재된 방법을 이용하여 1-클로로-3-브로모이소퀴놀린 (2)에 커플링시켜 중간체 (3)을 제공한다. 화합물 (1) 및 (2)의 커플링은 본원에 기재된 바와 같이 촉매, 예컨대 염화란탄의 존재하에 가장 효율적이다. 중간체 (3)의 이소퀴놀린 고리계는 스즈키 커플링 (방법 1: 용매, 예컨대 DMF 중 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 및 염기, 예컨대 탄산세슘의 존재하에 화합물 (3)을 헤테로아릴 또는 아릴 보론산에 적용함) 또는 스틸(Stille) 커플링 (방법 2: 용매, 예컨대 톨루엔 중 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀의 존재하에 화합물 (3)을 헤테로아릴 또는 아릴 주석 유도체에 적용함)을 이용하여 추가로 관능화시킬 수 있다.

[0302] <반응식 XIX>



[0303]

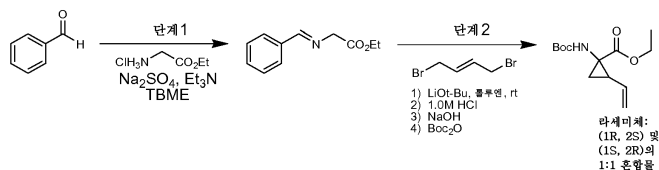
[0304] <실시예>

[0305] 본 개시내용은 이제 특정 실시양태와 관련하여 기재될 것이며, 이는 그의 범주를 제한하는 것으로 의도되지는 않는다. 반면, 본 개시내용은 특허청구범위의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 방법, 변형 및 등가물을 포함한다. 따라서, 특정 실시양태를 포함하는 하기 실시예는 본 개시내용의 한 실시를 예시할 것이며, 실시예는 특정 실시양태의 예시 목적을 위한 것이고, 그의 절차 및 구상 측면의 가장 유용하고 쉽게 이해되는 기재로 여겨지는 것을 제공하기 위해 제시되는 것으로 이해된다.

[0306] 달리 언급되지 않는다면, 용액 백분율은 중량 대 부피 관계를 표현하며, 용액 비는 부피 대 부피 관계를 표현한다. 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 브루커 300, 400 또는 500 MHz 분광계로 기록하였으며, 화학적 이동 (δ)은 백만 당 부로 보고되었다. 스틸의 플래쉬 크로마토그래피 기법에 따라 실리카 겔 (SiO_2) 상에서 플래쉬 크로마토그래피를 수행하였다 (문헌 [J. Org. Chem. 1978, 43, 2923]).

[0307] 라세미 (1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 제조:

[0308] <반응식 1>



[0309]

[0310] 단계 1:

[0311] 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (304 g, 2.16 mole)를 tert-부틸메틸 에테르 (1.6 L) 중에 현탁시켰다. 벤즈알데히드 (231 g, 2.16 mole) 및 무수 황산나트륨 (155 g, 1.09 mole)을 첨가하고, 혼합물을 빙수조를 이용하여 0℃로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (455 mL, 3.26 mole)을 30분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 48 시간 동안 실온에서 교반하였다. 빙냉수 (1 L)를 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 유기층을 분리하였다. 수성상을 tert-부틸메틸 에테르 (0.5 L)로 추출하고, 유기상을 합하고, 포화 수성 NaHCO₃ (1 L) 및 염수 (1 L)의 혼합물로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 N-벤질 이민 생성물 392.4 g을 두꺼운 황색 오일로서 수득하였고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.31 (s, 1H).

[0312]

[0313] 단계 2:

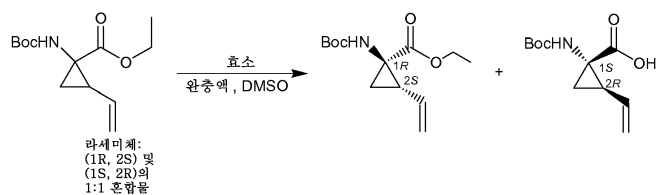
[0314] 무수 톨루엔 (1.2 L) 중 리튬 tert-부톡사이드 (84.1 g, 1.05 mol)의 현탁액에 무수 톨루엔 (0.6 L) 중 글리신 에틸 에스테르의 N-벤질 이민 (100 g, 0.526 mol) 및 트랜스-1,4-디브로모-2-부텐 (107 g, 0.500 mol)의 혼합물을 60 분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 짙은 적색 혼합물을 물 (1 L) 및 tert-부틸메틸 에테르 (TBME, 1 L)를 첨가함으로써 켄칭하였다. 수성상을 분리하고, TBME (1 L)로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 1.0 M HCl (1 L)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 물 (0.8 L)로 추출하였다. 수성상을 합하고, 염 (700 g)으로 포화시키고, TBME (1 L)를 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 10.0 M NaOH를 적가하여 교반된 혼합물을 pH =14로 염기성으로 만들고, 유기층을 분리하고, 수성상을 TBME (2×500 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 1 L의 부피로 농축시켰다. 이 유리 아민 용액에 Boc₂O 또는 디-tert-부틸디카르보네이트 (131 g, 0.600 mol)를 첨가하고, 혼합물을 4 일 동안 실온에서 교반하였다. 추가의 디-tert-부틸디카르보네이트 (50 g, 0.23 mol)를 상기 반응물에 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 환류 시킨 다음, 밤새 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 조 물질 80 g을 제공하였다. 이 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 2.5 kg, 1%에서 2%의 CH₃OH/CH₂Cl₂로 용리함)로 정제하여 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 57 g (53%)을 황색 오일로서 제공하고, 이것을 냉장고 내에서 정치시키면서 고체화시켰다:

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.76-1.82 (br m, 1H), 2.14 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.12 (dd J = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.29 (dd, J = 17.6, 1.7 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J = 17.6, 10.3, 8.9 Hz, 1H); MS m/z 254.16 (M-1).

[0315]

[0316] N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 분할:

[0317] <반응식 2>

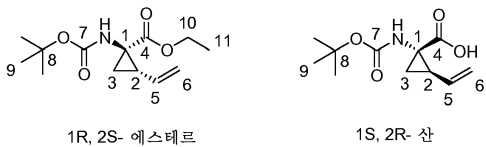


[0318]

[0319] 분할 A:

[0320] 12 리터 자켓 반응기에 채워지고 39℃로 유지되며 300 rpm에서 교반된 인산나트륨 완충액 수용액 (0.1 M, 4.25 리터 ("L"), pH 8)에 알칼라제(Alcalase) 2.4 L (약 425 mL) (노보자임스 노스 아메리카 인크.(Novozymes North America Inc.)) 511 그램을 첨가하였다. 혼합물의 온도가 39℃에 도달하면, 물 중 50% NaOH를 첨가하여 pH를 8.0로 조정하였다. 이어서, DMSO 850 mL 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (85 g)의 용액을 40 분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 온도를 40℃에서 24.5 시간 동안 유지하고, 이 시간 동안 물 중 50% NaOH를 사용하여 혼합물의 pH를 1.5 시간 및 19.5 시간의 시점에 8.0로 조정하였다. 24.5 시간 후에, 거울상이성질체-과량의 에스테르가 97.2%인 것으로 측정되고, 반응물을 실온 (26℃)으로 냉각시키고, 밤새 (16 시간) 교반하고, 그 후에 거울상이성질체-과량의 에스테르가 100%인 것으로 측정되었다. 이어서, 반응 혼합물의 pH를 50% NaOH를 사용하여 8.5로 조정하고, 생성된 혼합물을 MTBE (2×2 L)로 추출하였다. 이어서, 합한 MTBE 추출물을 5% NaHCO₃ (3×100 mL), 물 (3×100 mL)로 세척하고, 진공하에 농축시켜 거울상이성질체상 순수한 N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르를 밝은 황색 고체로서 얻었다 (42.55 g; 순도: 97% @ 210 nm, 산을 함유하지 않음; 100% 거울상이성질체 과량 ("ee").

[0321] 이어서, 추출 과정으로부터의 수성층을 50% H₂SO₄를 사용하여 pH 2로 산성화시키고, MTBE (2×2 L)로 추출하였다. MTBE 추출물을 물 (3×100 mL)로 세척하고, 농축시켜 산을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (42.74 g; 순도: 99% @ 210 nm, 에스테르를 함유하지 않음).



	에스테르	산
고해상도	(+) ESI, C ₁₃ H ₂₂ NO ₄ , [M+H] ⁺ ,	(-) ESI, C ₁₁ H ₁₆ NO ₄ , [M-H] ⁻ ,
질량	계산치, 256.1549, 실측치	계산치, 226.1079, 실측치
스펙트럼	256.1542	226.1089
NMR 관찰된 화학적 이동 용매: CDCl ₃ (양성자 δ 7.24 ppm, C-13 δ 77.0 ppm) 브루커 DRX-500C: 양성자 500.032 MHz, 탄소 125.746 MHz		

위치	양성자 (패턴) ppm	C-13 ppm	양성자 (패턴) ppm	C-13 ppm
1	----	40.9	----	40.7
2	2.10 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz)	34.1	2.17 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz)	35.0
3a	1.76 (br)	23.2	1.79 (br)	23.4
3b	1.46 (br)		1.51, (br)	
4	----	170.8	----	175.8
5	5.74 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 10.0, 17.0 Hz)	133.7	5.75 (m)	133.4
6a	5.25 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz)	117.6	5.28 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz)	118.1
6b	5.08 (dd, <i>J</i> = 10.0, 1.5 Hz)		5.12 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz)	

[0322]

7	----	155.8	----	156.2
8	----	80.0	----	80.6
9	1.43 (s)	28.3	1.43 (s)	28.3
10	4.16 (m)	61.3	----	----
11	1.23 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz)	14.2	----	----

[0323]

[0324]

분할 B:

[0325]

24 웰 플레이트 (용량: 10 mL/웰)의 웰에 있는 100 mM Heps · Na 완충액 (pH 8.5) 0.5 mL에, 0.1 mL의 사비나제 (Savinase) 16.0 L (바실러스 클라우시(Bacillus clausii)로부터의 프로테아제) (노보자임스 노스 아메리카 인크.) 및 DMSO 0.1 mL 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (10 mg)의 용액을 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 250 rpm으로 40℃에서 인큐베이션하였다. 18 시간 후에, 거울상이성질체-과량의 에스테르가 다음에 따라 44.3%인 것으로 측정되었다: 반응 혼합물 0.1 mL를 제거하고, 에탄올 1 mL와 잘 혼합하고; 원심분리 후에, 상청액 10 마이크로리터 ("μL")를 키랄 HPLC로 분석하였다. 남아있는 반응 혼합물에, DMSO 0.1 mL를 첨가하고, 플레이트를 추가 3일 동안 250 rpm으로 40℃에서 인큐베이션하고, 이 후에 에탄올 4 mL를 웰에 첨가하였다. 원심분리 후에, 상청액 10 μL를 키랄 HPLC로 분석하고, 거울상이성질체-과량의 에스테르가 100%인 것으로 측정되었다.

[0326]

분할 C:

[0327]

24 웰 플레이트 (용량: 10 mL/웰)의 웰에 있는 100 mM Heps · Na 완충액 (pH 8.5) 0.5 mL에, 0.1 mL의 에스퍼라

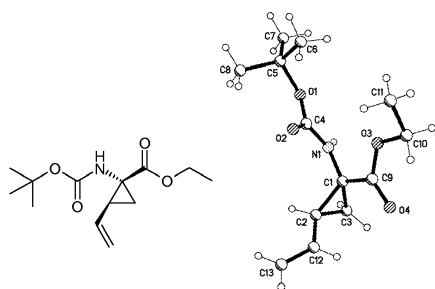
제 8.0L (바실러스 할로두란스(Bacillus halodurans)로부터의 프로테아제) (노보자임스 노스 아메리카 인크.), 및 DMSO 0.1 mL 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (10 mg)의 용액을 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 250 rpm으로 40℃에서 인큐베이션하였다. 18 시간 후에, 거울상이성질체-과량의 에스테르는 다음과 같이 39.6%인 것으로 측정되었다: 반응 혼합물 0.1 mL를 제거하고, 에탄올 1 mL와 잘 혼합하고; 원심분리 후에, 상청액 10 μ L를 키랄 HPLC로 분석하였다. 남아있는 반응 혼합물에, DMSO 0.1 mL를 첨가하고, 플레이트를 추가 3 일 동안 250 rpm으로 40℃에서 인큐베이션하고, 그 후에 에탄올 4 mL를 웰에 첨가하였다. 원심분리 후에, 상청액 10 μ L를 키랄 HPLC로 분석하고, 거울상이성질체-과량의 에스테르는 100%인 것으로 측정되었다.

- [0328] 샘플 분석을 다음 방식으로 수행하였다:
- [0329] 1) 샘플 제조: 반응 혼합물 약 0.5 mL를 에탄올 10 부피와 잘 혼합하였다. 원심분리 후에, 상청액 10 μ L를 HPLC 칼럼에 주입하였다.
- [0330] 2) 전환 측정:
- [0331] 칼럼: YMC ODS A, 4.6 $\times$ 50 mm, S-5 μ m
- [0332] 용매: A, 물 중 1 mM HCl; B, CH₃CN
- [0333] 구배: 1 분 동안 30% B; 0.5 분에 걸쳐 30%→45% B; 1.5 분 동안 45% B; 0.5 분에 걸쳐 45%→30% B.
- [0334] 유량: 2 mL/분
- [0335] UV 검출: 210 nm
- [0336] 체류 시간: 산, 1.2 분; 에스테르, 2.8 분.
- [0337] 3) 에스테르에 대한 거울상이성질체-과량 측정:
- [0338] 칼럼: 키라셀(CHIRACEL) OD-RH, 4.6 $\times$ 150 mm, S-5 μ m
- [0339] 이동상: 물 중 CH₃CN/50 mM HClO₄ (67/33)
- [0340] 유량: 0.75 mL/분.
- [0341] UV 검출: 210 nm.
- [0342] 체류 시간:
- [0343] (1S,c2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 5.2 분;
- [0344] 라세미체 (1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 18.5 분 및 20.0 분;
- [0345] (1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 18.5 분.
- [0346] 분할 D:
- [0347] 0.3 M 인산나트륨 완충액 (pH 8) 5 L를 20 리터 자켓 반응기 내 38℃에서 유지하고, 130 rpm으로 교반하였다. 4 리터의 알칼라제 2.4L (노보자임스 노스 아메리카 인크.) 및 1 리터의 DI 물을 상기 반응기에 첨가하였다. 혼합물의 온도가 38℃에 가까워지면, 10 N NaOH를 사용하여 pH를 7.8로 조정하였다. DMSO 5 리터 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (500 그램)의 용액을 1 시간에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 반응기에 첨가하였다. 이어서, 반응 온도를 48℃로 조정하였다. 21 시간 후에, 거울상이성질체-과량의 에스테르는 99.3%에 도달하였다. 가열을 24 시간에 중단하고, 반응물을 서서히 실온 (약 25℃)으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 10 N NaOH를 사용하여 반응 혼합물의 pH를 8.5로 조정하고, 혼합물을 MTBE (2 $\times$ 4 L)로 추출하였다. 합한 MTBE 추출물을 5% NaHCO₃ (3 $\times$ 400 mL) 및 물 (3 $\times$ 400 mL)로 세척하고, 농축시켜 거울상이성질체상 순수한 N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르를 밝은 황색 결정으로서 수득하였다 (259 g; 순도: 96.9% @ 210 nm, 산을 함유하지 않음; 100%ee).
- [0348] 분할 E:
- [0349] 0.1 M 인산나트륨 완충액 (pH 8) 10 L를 40℃에서 20 리터 자켓 반응기 내에 유지하고, 360 rpm으로 교반하였다. 1.5 리터의 알칼라제 2.4L (노보자임스 노스 아메리카 인크.)을 상기 반응기에 첨가하였다. 혼합

물의 온도가 38℃에 가까워지면, 10 N NaOH를 사용하여 pH를 8.0로 조정하였다. DMSO 2 리터 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (200 그램)의 용액을 1 시간에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 반응기에 첨가하였다. 이어서, 반응 온도를 40℃로 조정하였다. 3 시간 후에, 10 N NaOH를 사용하여 pH를 8.0로 조정하였다. 21 시간 후에, 반응물을 25℃로 냉각시키고, 10 N NaOH를 사용하여 반응 혼합물의 pH를 8.5로 조정하고, 혼합물을 MTBE (2×5 L)로 추출하였다. 합한 MTBE 추출물을 5% NaHCO₃ (3×500 mL) 및 물 (3×200 mL)로 세척하고 농축하여 황색 오일 110 g을 얻었다. 오일을 실온에서 하우스 진공 하에 놓고, 거울상이성질체상 순수한 N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르를 무색 장간형 결정으로서 얻었다 (101 g; 순도: 97.9% @ 210 nm, 산을 함유하지 않음; 100%ee).

[0350] 거울상이성질체상 순수한 N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 결정 구조는 단일 결정 분석 (X-선 NB#: 52795-093, 참조 코드: 634592N1)으로 특징규명하였다. 절대 배열은 공지된 키랄 중심 또는 더 무거운 원자(들)의 결핍으로 인해 확립되지 않았다. 결정학적 a-축에 따른 쇠 구조는 아마이드 기와 카르보닐 산소 원자 사이의 분자간 수소 결합 (N...O 3.159 Å)을 통해 형성된다.

[0351] N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 구조:



[0352]

[0353] 결정 데이터: 실험:

[0354] 화학식: C₁₃H₂₁N₁O₄ 결정화

[0355] 결정계: 사방정계 결정 공급원: MTBE

[0356] 공간군: P2₁2₁2₁ 결정 설명: 무색 로드형

[0357] a = 5.2902(1) Å α=90° 결정 크기 (mm): 0.12×0.26×0.30

[0358] b = 13.8946(2) Å β=90° 데이터 수집

[0359] c = 19.9768(3) Å γ=90° 온도 (K): 293

[0360] V = 1468.40(4) Å³ Θ_{max} (°): 65.2 (Cu Kα)

[0361] Z = 4 d_x = 1.155 g cm⁻³ 측정된 반사 수: 7518

[0362] 격자 파라미터의 반사 수: 6817 독립적인 반사 수: 2390

[0363] (R_{int} = 0.0776)

[0364] 격자 파라미터에 대한 Θ 범위 (°): 관찰된 반사 수 (I ≥ 2σ): 2284

[0365] 2.2-65.2

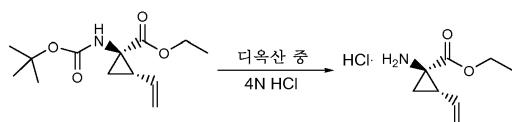
[0366] 흡수 계수 (mm⁻¹): 0.700 흡수 보정 (T_{min}-T_{max}): 0.688-1.000

[0367] 분할 F:

[0368] 0.2 M 봉산나트륨 완충액 (pH 9) 5 L를 45℃에서 20 리터 자켓 반응기 내에서 유지하고, 400 rpm으로 교반하였다. 3 리터의 DI 물 및 4 리터의 사비나제 16L, 유형 EX (노보자임스 노스 아메리카 인크.)를 상기 반응기에 첨가하였다. 혼합물 온도가 45℃에 가까워지면, 10 N NaOH를 사용하여 pH를 8.5로 조정하였다. DMSO 2 리터 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (200 그램)의 용액을

상기 반응기에 40 분에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 첨가하였다. 이어서, 반응 온도를 48℃로 조정하였다. 2 시간 후에, 10 N NaOH를 사용하여 pH를 pH 9.0로 조정하였다. 18 시간에, 거울상이성질체-과량의 에스테르가 72 %에 도달하고, 10 N NaOH를 사용하여 pH를 9.0으로 조정하였다. 24 시간에, 온도를 35℃로 하강시켰다. 42 시간에, 온도를 48℃로 상승시키고, 10 N NaOH를 사용하여 pH를 9.0로 조정하였다. 가열을 48 시간에 중단하고, 반응물을 실온 (약 25℃)으로 서서히 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 66 시간에, 반응 혼합물의 pH는 8.6였다. 혼합물을 MTBE (2×4 L)로 추출하였다. 합한 MTBE 추출물을 5% NaHCO₃ (6×300 mL) 및 물 (3×300 mL)로 세척하고, 농축하여 거울상이성질체상 순수한 N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르를 밝은 황색 결정으로서 얻었다 (101A g; 순도: 95.9% @ 210 nm, 산을 함유하지 않음; 98.6% ee).

[0369] 키랄 (1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드의 제조:



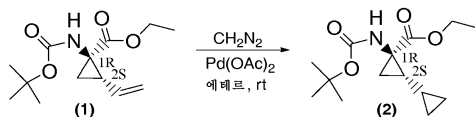
[0370]

[0371] (1R,2S) N-Boc-1-아미노-2-비닐시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 (8.5 g, 33.3 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 3 시간 동안 4 N HCl/디옥산 (알드리히) 200 mL와 함께 교반하였다. 온도를 40℃ 미만으로 유지하면서 용매를 감압하에 제거하였다. 이로써 (1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 6.57 g (~100%)을 밝은 황갈색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.69-1.82 (m, 2H), 2.38 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.22 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H). MS m/z 156 (M⁺+1).

[0372]

[0373] N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-시클로프로필시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 제조:



[0374]

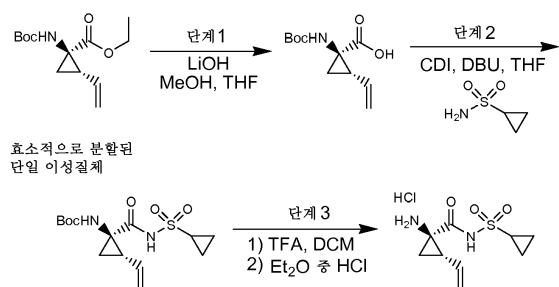
[0375] 디에틸 에테르 (10 mL) 중 N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 (255 mg, 1.0 mmol)의 용액을 팔라듐 아세테이트 (5 mg, 0.022 mmol)로 처리하였다. 오렌지색/적색 용액을 질소 분위기 하에 두었다. 디에틸 에테르 중 과량의 디아조메탄을 1 시간에 걸쳐 적하하였다. 생성된 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 과량의 디아조메탄을 질소 기류를 이용하여 제거하고, 생성된 용액을 회전 증발로 농축하여 조 생성물을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피 (10% 에틸 아세테이트/헥산)하여 (1R,2S)-N-Boc-1-아미노-2-시클로프로필시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 210 mg (78%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0376] MS m/z 270 (M⁺+H).

[0377] P1'-P1 중간체의 제조:

[0378] P1P1'의 제조:

[0379] <반응식 1>



[0380]

[0381] 단계 1:

[0382] THF (7 mL) 및 메탄올 (7 mL) 중 1(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-2(S)-비닐-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 (3.28 g, 13.2 mmol)의 용액에 물 (14 mL) 중 LiOH (1.27 g, 53.0 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물에 1.0 M NaOH (15 mL), 물 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 진탕시키고, 상들을 분리하고, 유기상을 0.5 M NaOH 20 mL로 다시 추출하였다. 합한 수성상을 1.0 M HCl을 사용하여 pH = 4까지 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3×40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여 목적 생성물을 백색 고체로서 제공하였다 (2.62 g, 87 %).

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 1.22-1.26

(m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.50-1.52 (m, 1H), 2.05 (q, *J* = 9 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 7.18, 7.53 (s, NH (회전 이성질체), 12.4 (br s, 1H)); LC-MS MS *m/z* 228 (M⁺+H).

[0383]

[0384] 단계 2:

[0385] THF (40 mL) 중 단계 1의 생성물 (2.62 g, 11.5 mmol) 및 CDI (2.43 g, 15.0 mmol)의 용액을 환류에서 50 분 동안 질소 하에 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, THF (10 mL) 중 시클로프로필술폰아미드 (1.82 g, 15.0 mmol)의 용액에 캐놀라에 의해 전달하였다. 생성된 용액에 DBU (2.40 mL, 16.1 mmol)를 첨가하고, 교반을 20 시간 동안 계속하였다. 1.0 M HCl를 사용하여 pH = 1로 혼합물을 켄칭하고, THF를 진공하에 증발시켰다. 현탁액을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 여과, 농축, 및 헥산-에틸 아세테이트 (1:1)로부터의 재결정화에 의한 정제로 목적 생성물 (2.4 g)을 백색 고체로서 제공하였다. 모액을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄 중 9% 아세톤으로 용리)로 정제하여 2 개 배치의 목적 생성물 (1.1 g)을 얻었다. 양 배치를 합하였다 (총 수율 92%).

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 0.96-1.10 (m, 4H), 1.22 (dd, *J* = 5.5, 9.5

Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.70 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.85, 7.22 (s, NH (회전 이성질체)); LC-MS, MS *m/z* 331 (M⁺+H).

[0386]

[0387] 단계 3:

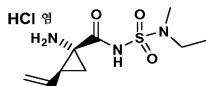
[0388] 디클로로메탄 (35 mL) 및 TFA (32 mL) 중 단계 2의 생성물 (3.5 g, 10.6 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 중 1.0 M HCl (20 mL) 중에 현탁시키고, 진공하에 농축시켰다. 이 절차를 1회 반복하였다. 생성된 혼합물을 펜탄으로 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물을 흡습성 회백색 고체로서 얻었다 (2.60 g, 92%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.01-1.15 (m,

4H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.38 (q, *J* = 9 Hz, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 5.20 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.52-5.59 (m, 1H), 9.17 (br s, 3H); LC-MS, MS *m/z* 231 (M⁺+H).

[0389]

[0390] P1-P1' 술폰아미드 유도체의 제조:



[0391]

[0392] THF (5 mL) 중 (1R,2S) 1-tert-부톡시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로판카르복실산 (217 mg, 1.194 mmol)의 용액에 CDI (290 mg, 1.791 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 45 분 동안 환류로 가열하였다. 또다른 둥근-바닥 플라스크에서, LiHMDS (헥산 중 1.0 M 용액, 2.4 mL, 2.4 mmol)를 THF (5 mL) 중 N-에틸메틸술폰아미드 (330 mg, 2.388 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 2가지 반응 혼합물을 합하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 반응 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축하여 조 생성물을 얻고, 이것을 정제

용 HPLC로 정제하여 목적하는 N-Boc 보호된 N-아실솔파미드를 제공하였다. 이어서, 화합물을 디옥산 중 4 N HCl 용액 (2 mL) 중에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반함에 따라 Boc 보호기가 제거되었다. 농축하여 갈색빛 오일을 HCl 염으로서 제공하였다 (112 mg, 33% 수율).

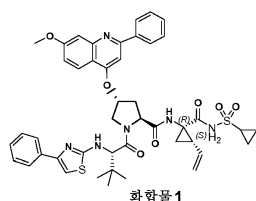
$^1\text{H NMR}$ (400Mz, CD_3OD) δ

1.16 (t, $J = 7.21$ Hz, 3H), 1.68 (dd, $J = 10.03, 7.83$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 10.27$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 17.12$ Hz, 3H), 5.68 (m, 1H). LC-MS, MS m/z 270 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

[0393]

[0394]

화합물 1의 제조, 실시예 1:

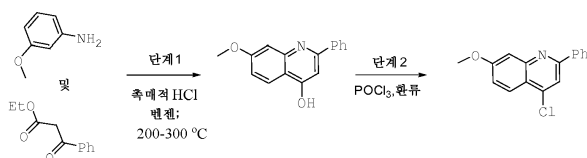


화합물 1

[0395]

[0396]

실시예 1의 반응식 1



[0397]

[0398]

단계 1:

[0399]

톨루엔 (2.0 L) 중 m-아니시딘 (300 g, 2.44 mol) 및 에틸 벤조일아세테이트 (234.2 g, 1.22 mol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4.0 N, 12.2 mL, 48.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 딘-스타크(Dean-Stark) 기기를 이용하여 6.5 시간 동안 환류시켰다 (수용액 약 56 mL를 수집함). 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 HCl (10%, 3×500 mL), 수성 NaOH (1.0 N, 2×200 mL), 물 (3×200 mL)로 여러번 분배하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 유성 잔류물 (329.5 g)을 공급하였다. 조 생성물을 딘-스타크 기기를 이용하여 80 분 동안 오일조 (280°C) 중에서 가열하였다 (약 85 mL 액체를 수집함). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체 잔류물을 CH_2Cl_2 (400 mL)로 연화처리하고, 생성된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 추가의 CH_2Cl_2 (2×150 mL)로 세척하였다. 생성된 고체를 진공하에 건조시켜 (50°C ; 1 torr; 1 일) 분석적으로 순수한 생성물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다 (60.7 g, 전체적으로 20%).

$^1\text{H NMR}$

($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.86 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.80-7.84 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 11.54 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 55.38, 99.69, 107.07, 113.18, 119.22, 126.52, 127.17, 128.97, 130.34, 134.17, 142.27, 149.53, 161.92, 176.48. LC-MS (MS m/z 252 ($\text{M}^+ + 1$)).

[0400]

[0401]

단계 2:

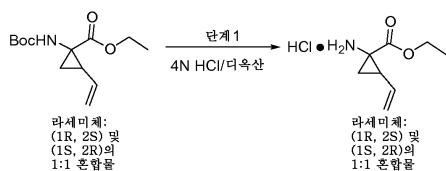
[0402]

단계 1의 생성물 (21.7 g, 86.4 mmol)을 POCl_3 (240 mL) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 2 시간 동안 환류시켰다. 진공하에 POCl_3 를 제거한 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트 (1 L) 및 저온 수성 NaOH (1.0 N NaOH 200 mL 및 10.0 N NaOH 20 mL로부터 제조됨)에 분배하고, 15 분 동안 교반하였다. 유기층을 물 (2×200 mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공하에 농축시켜 목적 생성물 (21.0 g, 90%)을 밝은 갈색 고체로서 공급하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.97 (s, 3H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 4H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 55.72, 108.00, 116.51, 119.52, 120.48, 124.74, 127.26, 128.81, 130.00, 137.58, 141.98, 150.20, 156.65, 161.30. LC-MS (MS m/z 270 (M^+ +1)).

[0403]

[0404] 실시예 1의 반응식 2



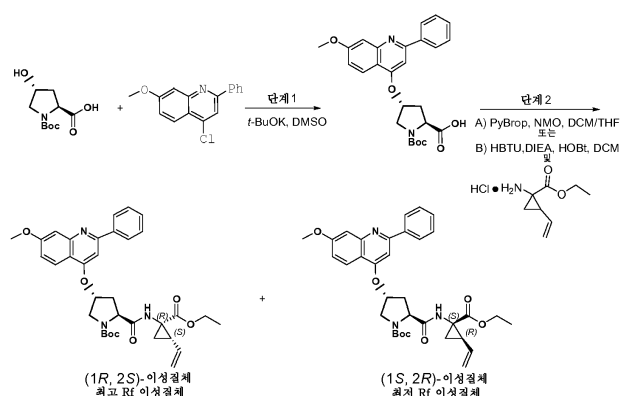
[0405]

[0406] 단계 1:

[0407] 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트의 (1R,2S) 및 (1S,2R)의 라세미체 혼합물 (9.39 g, 36.8 mmol)을 4 N HCl/디옥산 (90 mL, 360 mmol) 중에 용해시키고, 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 목적 생성물을 정량적 수율로 공급하였다 (7 g, 100%).

[0408]

[0409] 실시예 1의 반응식 3



[0410]

[0411] 단계 1:

[0412] DMSO (250 mL) 중 Boc-4R-히드록시프롤린 (16.44 g, 71.1 mmol)의 현탁액에 t-BuOK (19.93 g, 177.6 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1.5 시간 동안 교반한 다음, 반응식 1, 단계 2의 생성물 (21.02 g, 77.9 mmol)을 1 시간에 걸쳐 3부분으로 첨가하였다. 반응물을 1일 동안 교반하고, 냉수 (1.5 L)에 붓고, 디에틸 에테르 (4×200 mL)로 세척하였다. 수용액을 pH 4.6로 산성화시키고, 여과하여 백색 고체를 수득하고, 진공하에 건조시켜 생성물을 공급하였다 (32.5 g, 98%).

[0413]

[0414] 단계 2A:

[0415] 50% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ 500 mL 중 단계 1의 생성물 (11.0 g, 23.7 mmol), 반응식 2, 단계 1의 생성물 (5.40 g, 28.2 mmol) 및 NMM (20.8 mL; 18.9 mmol)의 용액에 커플링 시약 브로모트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (Pybrop) (16.0 g, 34.3 mmol)를 3부분으로 나누어 10 분 내에 0°C에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1

일 동안 교반한 다음, pH 4.0 완충액 (4×50 mL)으로 세척하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL)으로 세척하고, 수성 세척액을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하고, pH 4.0 완충액 (50 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL)으로 다시 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)로 정제하여 목적 생성물의 (1R,2S) 및 (1S,2R) P1 이성질체의 1:1 혼합물 7.5 g (전체적으로 50%) 초과로 제공하거나, 또는 다르게는 헥산 구배 중 15%→60% 에틸 아세테이트로 서서히 용리하여 고 R_f 용리된 (1R,2S) P1 이성질체 3.54 g (25%), 및 저 R_f 용리된 (1S,2R) P1 이성질체 3.54 g (25%)을 공급하였다.

(1R, 2S) P1 이성질체에 대한 데이터: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.71-3.98 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.04-4.24 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H), 7.02 (brs, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.03, 8.05 (2s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 14.22; 22.83, 28.25, 33.14, 33.58, 39.92, 51.84, 55.47, 58.32, 61.30, 75.86, 81.27, 98.14, 107.42, 115.00, 117.84, 118.27, 122.63, 123.03, 127.50, 128.72, 129.26, 133.39, 140.06, 151.23, 159.16, 160.34, 161.35, 169.78, 171.68. LC-MS (MS m/z 602 (M⁺+1).

(1S, 2R) P1 이성질체에 대한 데이터: ¹H NMR δ 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.30-5.43 (m, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7.46-7.60 (m, 4H), 7.98 (d, *J* = 9, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H). LC-MS MS m/z 602 (M⁺+1).

[0416]

단계 2B:

[0417]

[0418]

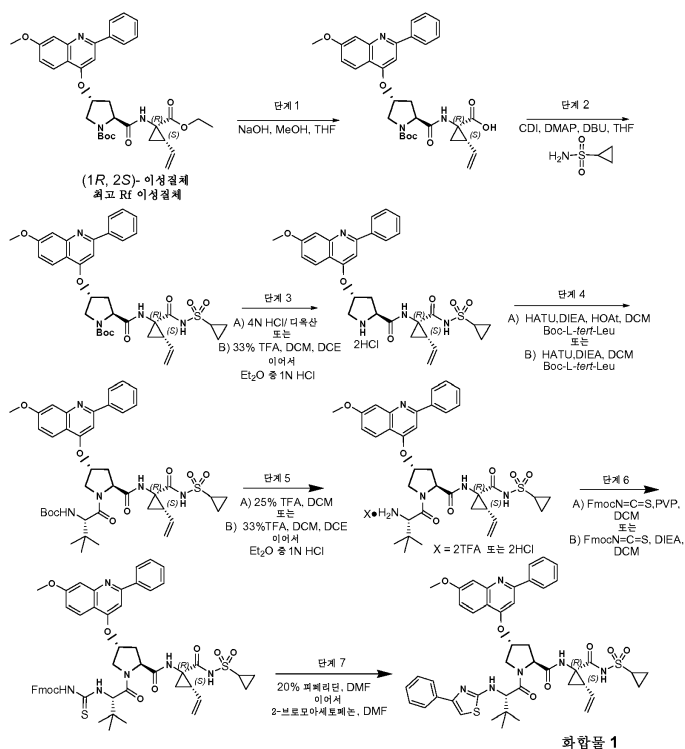
반응식 2, 단계 1의 생성물 (7.5 g, 39.1 mmol)을 디클로로메탄 (150 mL) 중 디이소프로필에틸아민 (32.5 mL, 186 mmol)과 혼합하였다. 생성된 혼합물에 HOBT 수화물 (6.85 g, 44.7 mmol) 및 단계 1로부터의 생성물 (17.3 g, 37.3 mmol)을 첨가한 다음, HBTU (16.96 g, 44.7 mmol)를 첨가하였다. 약간의 발열이 즉시 발생하였고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (600 mL) 중에 재용해시켰다. 용액을 물 (2×200 mL), 이어서 10% 수성 중탄산나트륨 (2×200 mL), 이어서 물 (150 mL) 및 최종적으로 염수 (150 mL)로 세척하였다. 유기물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 베이지색 유리질 고체로 농축시켰다. 정제를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 66% 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 다중 배치 (각각 7 g)로 수행하여 (1R,2S) P1 이성질체를 초기 용리된 이성질체로서 (전체 9.86 g, 44.0% 수율), 이어서 (1S,2R) P1 이성질체의 용리를 두번째 용리된 이성질체로서 (전체 10.43 g, 46.5% 수율) 제공하였다. 혼합된 분획 총 1.97 g을 회수하여 2개 부분입체이성질체로 전체적으로 99.3% 전환시켰다.

(1R, 2S) P1 이성질체에 대한 데이터: ¹H NMR (메탄올-d₄) δ 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.4 (s, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.73 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 0.4H), 1.79 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 0.6H), 2.21 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 0.4H), 2.73-2.78 (m, 0.6H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 17.7 Hz, 0.4H), 5.32 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.6H), 5.49 (bs, 1H), 5.66-5.82 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 8.02-8.05 (m, 3H); LC-MS (MS m/z 602 (M⁺+1).

(1S, 2R) P1 이성질체에 대한 데이터: ¹H NMR (메탄올-d₄) δ 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 3.5H), 1.43 (s, 6.5H), 1.8 (dd, *J* = 7.2, 5.3 Hz, 0.4H), 1.87 (dd, *J* = 7.8, 5.7 Hz, 0.6H), 2.16 (q, *J* = 8.9 Hz, 0.6H), 2.23 (q, *J* = 8.85 Hz, 0.4H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.67-2.82 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.07-4.19 (m, 3H), 4.41-4.47 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.09, 0.92 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.70-5.77 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 9.16, 2.44 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.14 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 8.02-8.05 (m, 3H); LC-MS (MS m/z 602 (M⁺+1).

[0419]

[0420] 실시예 1의 반응식 4



[0421]

[0422] 단계 1:

[0423] 반응식 3, 단계 2의 (1R,2S) P1 이성질체 (9.86 g, 16.4 mmol)를 THF (150 mL) 및 메탄올 (80 mL)의 혼합물 중 1 N NaOH (50 mL, 50 mmol)로 12 시간 동안 처리하였다. 수성상만이 남을 때까지 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 물 (100 mL)을 첨가하고, pH 3에 도달할 때까지 1 N HCl을 서서히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×200 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켜 목적 생성물을 백색 분말로서 얻었다 (9.2 g, 98% 수율).

[0424]

[0425] 단계 2:

[0426] 단계 1의 생성물 (7.54 g, 13.14 mmol)을 무수 THF 중에서 CDI (3.19 g, 19.7 mmol) 및 DMAP (2.41 g, 19.7 mmol)와 합하고, 생성된 혼합물을 45 분 동안 환류로 가열하였다. 약간 불투명한 혼합물이 실온으로 냉각되도록 하고, 여기에 시클로프로필술폰아미드 (1.91 g, 15.8 mmol)를 첨가하였다. DBU (5.9 mL, 39.4 mmol)를 첨가하면, 혼합물이 투명해 졌다. 갈색 용액을 밤색 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공하에 오일로 농축시키고, 에틸 아세테이트 (500 mL) 중에 재용해시켰다. 용액을 pH 4 완충액 (3×200 mL)으로 세척하고, 합한 완충 세척액을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 역추출하였다. 합한 유기물을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축하여 베이지색 고체를 얻었다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 25% 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 목적 생성물을 얻었다 (5.85 g, 66% 수율).

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.03-1.09 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.87 (dd, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.40 (dd, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.73-5.80 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 8.04-8.05 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H); LC-MS (MS m/z 677 ($\text{M}^+ + 1$)).

[0427]

[0428] 단계 3A:

[0429] 단계 2의 생성물 (5.78 g, 8.54 mmol)을 1,4-디옥산 중 4.0 M HCl (50 mL, 200 mmol)로 밤새 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 진공 오븐 내 50°C에서 몇일 동안 두었다. 목적 생성물을 베이지색 분말로 수득하였다 (5.85 g, 정량적).

^1H NMR (메탄올- d_4) δ 1.03-1.18 (m, 3H), 1.26-1.30 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 2H), 1.95 (dd, $J = 8.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.37 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.94-2.98 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.80 (dd, $J = 10.7, 7.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.61-5.69 (m, 1H), 5.99 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.09 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H), 8.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); LC-MS (MS m/z 577 ($\text{M}^+ + 1$)).

[0430]

[0431] 단계 3B:

[0432] 1:1 DCM (25 mL)/DCE (25.00 mL) 중 (2S,4R)-tert-부틸 2-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필카르바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐퀴놀린-4-일옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트, 단계 2의 생성물 (3.0 g, 4.43 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (25 mL, 324 mmol)을 첨가하였다. 25°C에서 0.5 시간 동안 교반한 후에, 생성된 갈색 반응 혼합물을 갈색 점성 오일로 농축시키고, 이것을 DCE (50 mL) 중에 재용해시키고 재농축시켰다. 잔류물을 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, Et₂O 중 1 N HCl의 용액 (50 mL, 50.0 mmol)에 적가하였다. 생성된 밝은 갈색 침전물을 여과하고, Et₂O 중 1 N HCl의 용액 (40 mL)으로 세척하고, 50°C 진공 오븐에서 1 시간 동안 건조시켜 (2S,4R)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-4-(7-메톡시-2-페닐퀴놀린-4-일옥시)피롤리딘-2-카르복사미드, 2 HCl 염 (2.8 g, 4.31 mmol, 97% 수율)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H -NMR은 생성물이 약 0.75 당량의 테트라메틸 우레아 부산물을 함유하는 것으로 나타냈지만 (2.83 ppm에서 단일선으로서의 신호), 이 물질을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.0 - 1.2 (m, 3H), 1.2 - 1.3 (m, 1H), 1.4 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 2H), 1.9 (dd, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 2H), 2.4 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.5 - 2.6 (m, 1H), 2.9 - 2.9 (m, 1H), 3.1 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.0 - 4.0 (m, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.8 - 4.9 (m, 1H), 5.1 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.3 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.6 - 5.7 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.5 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.6 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.7 - 7.8 (m, 3H), 8.1 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 8.6 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 577.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0433]

[0434] 단계 4A:

[0435] DCM (10 mL) 중 단계 3A로부터의 생성물 (0.671 mmol)의 용액에 DIEA (542 μL , 3.36 mmol), HATU (354 mg, 1.01 mmol), HOAt (127 mg, 1.01 mmol) 및 Boc-L-Tle-OH (173 mg, 0.805 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후에, 용매를 농축하고, 생성된 갈색 점성 오일을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중 95% MeOH로 용리함)로 정제하여 약간 황색 발포체를 얻었다 (527 mg, 99% 수율). LC-MS (MS m/z 790 ($\text{M}^+ + 1$)).

[0436] 단계 4B:

[0437] DCM (15 mL) 중 (2S,4R)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-4-(7-메톡시-2-페

닐퀴놀린-4-일옥시)피롤리딘-2-카르복스아미드, 2 HCl 염, 단계 3B의 생성물 (1.2 g, 1.847 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (1.126 mL, 6.47 mmol) 및 Boc-L-Tle-OH (0.513 g, 2.217 mmol)의 용액에 HATU (1.054 g, 2.77 mmol)를 첨가하였다. 생성된 밝은 갈색 반응 혼합물을 실온에서 13 시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축하고, EtOAc (50 mL) 중에 재용해시키고, 1 N 수성 HCl (25 mL)로 세척하였다. 산성 수성층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 10% 수성 Na₂CO₃ (20 mL), 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 점성 갈색 오일을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 95:5 DCM:MeOH로 용리함)로 정제하여

tert-부틸 (S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필카르바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐퀴놀린-4-일옥시)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트를 밝은 갈색 발포체로서 얻고, 이것은 다음 단계에 사용하기에 충분한 순도였다. 그러나, NMR에 의한 특성규명을 위한 분석 샘플에 대하여, 상기 생성물 85 mg을 다음과 같은 용매계 및 조건을 이용하여 역상 HPLC로 더 정제하였다: 용매 A = H₂O, 용매 B = MeOH, 둘다 0.1% TFA를 함유함; 50%B→100%B 20 분, 100%B에서 4 분 유지. 합한 HPLC 분획을 1 N 수성 NaOH를 사용하여 중성화시키고, 대부분의 물이 남아있을 때까지 농축시켰다. 생성된 백색 크림형 혼합물을 EtOAc (2×25 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 진공하에 건조시켜 분석학적으로 순수한 백색 분말 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm

0.9 - 1.0 (m, 2H), 1.0 (s, 9H), 1.1 - 1.2 (m, 1H), 1.2 - 1.2 (m, 3H), 1.3 (s, 9H), 1.4 - 1.4 (m, 1H), 1.9 (dd, *J* = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 2.2 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.3 - 2.3 (m, 1H), 2.6 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.0 - 4.1 (m, 1H), 4.2 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.5 - 4.5 (m, 2H), 5.1 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.3 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.5 (s, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.6 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.1 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.5 - 7.5 (m, 3H), 8.0 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm 5.6, 5.8, 17.6, 22.6, 26.1, 27.6, 31.2, 34.7, 35.0, 35.2, 41.7, 42.8, 54.4, 55.1, 59.5, 59.9, 77.2, 79.5, 99.2, 106.4, 115.5, 117.6, 117.9, 118.4, 123.3, 128.0, 128.8, 129.7, 133.3, 140.1, 151.0, 151.1, 157.1, 160.2, 161.0, 162.3, 169.8, 172.5, 174.0. LC-MS, MS *m/z* 790.30 (M⁺ +H).

[0438]

단계 5A:

[0439]

DCM (75 mL) 중 단계 4A로부터의 생성물 (950 mg, 1.20 mmol)의 용액을 TFA (25 mL)로 처리하여 격렬한 버블링으로부터의 CO₂ 기체를 서서히 조절하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후에, 용매를 농축하여 밝은 갈색 슬러리를 얻고, Et₂O를 첨가하여 침전을 초래하였다. 밝은 갈색 생성물 (1.10 g, 99% 수율) 비스 TFA 염을 진공 여과로 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (MS *m/z* 690 (M⁺+1)).

[0441]

단계 5B:

[0442]

1:1 DCM (5 mL) 및 DCE (5.00 mL) 중 tert-부틸 (S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필카르바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐퀴놀린-4-일옥시)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트, 단계 4B의 생성물 (1.00 g, 1.266 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL, 64.9 mmol)을 첨가하였다. 25°C에서 15 분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성된 점성 갈색 오일을 DCM (3 mL) 중에 재용해시키고, Et₂O 중 1N HCl (50 mL)의 격렬하게 교반된 용액에 적가하였다. 생성된 밝은 갈색 침전물을 여과하고, Et₂O (25 mL)로 세척하고, 50°C 진공 오븐에서 2 시간 동안 건조시켜 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-4-(7-메톡시-2-페닐퀴놀린-4-일옥시)피롤리딘-2-카르복스아미드, 2 HCl 염 (0.907 g, 1.189 mmol, 94% 수율)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였고, 이것은 다음 단계에 사용하기에 충분한 순도였다. 그러나, NMR에 의한 특성화를 위한 분석 샘플에 대하여, 생성물 80 mg을 다음과 같은 용매계 및 조건을 이용하여 역상 HPLC로 더 정제하였다: 용매 A = H₂O, 용매 B = MeOH, 둘다 0.1% TFA를 함유함; 15%B → 100%B 20 분, 100%B에서 4 분 유지. 합한 HPLC 분획을 1N 수성 HCl (3 mL)로 처리하고, 농축 건조시키고, 진공하에 건조시켜 비스-HCl 염 생성물을 백색 분말로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.0 - 1.1 (m, 4H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 1H), 1.9 (s, 1H), 2.3 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.4 (s, 1H), 2.8 - 2.9 (m, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.2 (s, 2H), 4.6 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.8 (s, 1H), 5.1 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.3 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.6 - 5.7 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.5 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 2H), 7.7 - 7.8 (m, 3H), 8.1 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 8.5 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (MeOD) δ ppm 5.0 (s), 5.8, 5.8, 22.4, 25.9, 31.3, 34.6, 34.9, 35.0, 41.8, 42.8, 54.7, 56.1, 59.5, 60.5, 80.4, 99.8, 101.5, 115.1, 117.9, 120.9, 125.8, 129.2, 129.8, 132.3, 132.9, 133.1, 142.7, 157.2, 165.6, 166.8, 168.2, 169.4, 173.2. LC-MS, MS *m/z* 690.2 (M+ +H).

[0443]

단계 6A:

[0444]

DCM (2 mL) 중 단계 5A의 생성물 (0.132 g, 0.143 mmol)의 용액에 폴리비닐피리딘 (PVP) (0.046 g, 0.429 mmol) 및 Fmoc-이소티오시아네이트 (0.042 g, 0.150 mmol)를 첨가하였다. 생성된 갈색 용액을 실온에서 교반하였다. 16 시간 후에, 용매를 제거하고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 95:5 DCM:MeOH로 용리함)로 정제하여 밝은 갈색 고체 생성물 (0.126 mg, 91% 수율)을 얻었다.

[0445]

단계 6B:

[0447]

DCM (8 mL) 중 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-4-(7-메톡시-2-페닐퀴놀린-4-일옥시)피롤리딘-2-카르복스아미드, 2 HCl, 단계 5B의 생성물 (0.500 g, 0.656 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.343 mL, 1.967 mmol)의 용액에 Fmoc-이소티오시아네이트 (0.240 g, 0.852 mmol)를 첨가하였다. 생성된 갈색 반응 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 녹이고, 0.1 N 수성 HCl (10 mL)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (25 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 황색 고체 조 생성물로 농축하고, 이것을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 95:5 DCM:MeOH로 용리함)로 정제하여 (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)티오우레이도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-4-(7-메톡시-2-페닐퀴놀린-4-일옥시)피롤리딘-2-카르복스아미드 (615.4 mg, 0.634 mmol, 97% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였고, 이것은 다음 단계에 사용하기에 충분한 순도였다. 그러나, 생성물 45 mg을 다음과 같은 용매계 및 조건을 이용하여 역상 HPLC로 더 정제하였다: 용매 A = H₂O, 용매 B = MeOH, 둘다 0.1% TFA를 함유함; 50%B→100%B 20 분, 100%B에서 4 분 유지.

주의: DMF 1/2 mL 및 MeOH 1 mL를 사용하여 HPLC 샘플을 용해시켜, HPLC 칼럼 상의 샘플 침전을 방지하였다. 대부분의 물이 남아있을 때까지 합한 HPLC 분획을 농축한 후에, 1 N 수성 NaOH를 첨가하여 백색 크림형 혼합물을 중성화시킨 다음, 이것을 EtOAc (2×25 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 분석학적으로 순수한 샘플을 백색 분말로서 수득하고, 이것을 LC/MS 및 NMR 분석에 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.0 - 1.0 (m, 2H), 1.1 (s, 9H), 1.2 - 1.2 (m, 2H), 1.2 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.3 (s, 1H), 1.4 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 1.9 (dd, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 2.0 (s, 1H), 2.2 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.4 - 2.4 (m, 1H), 2.7 (dd, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 2.9 - 2.9 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 - 4.1 (m, 1H), 4.2 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.4 - 4.5 (m, 2H), 4.6 (dd, *J* = 10.7, 7.0 Hz, 1H), 4.8 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.0 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.1 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1H), 5.6 - 5.7 (m, 1H), 5.8 (s, 1H), 7.3 - 7.3 (m, 3H), 7.4 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.4 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.6 - 7.7 (m, 3H), 7.8 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.0 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 8.2 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 10.3 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (MeOD) δ ppm 5.6, 5.6, 13.5, 22.0, 26.3, 31.2, 34.7, 34.8, 35.4, 42.0, 42.8, 47.0, 54.2, 55.8, 60.0, 60.5, 64.3, 64.4, 68.1, 79.8, 100.9, 101.3, 115.3, 117.7, 120.0, 120.2, 125.1, 125.2, 127.3, 128.0, 128.7, 129.6, 132.1, 133.2, 141.6, 143.6, 143.8, 144.7, 154.1, 157.9, 164.8, 165.5, 169.4, 170.6, 172.0, 174.1, 180.8, 180.9, 188.0. LC-MS, MS *m/z* 971.18 (M+ +H).

[0448]

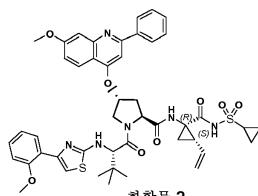
[0449] 단계 7:

[0450] DMF (4 mL) 중 단계 6의 생성물 (0.342 mg, 0.352 mmol)의 용액에 피페리딘 (0.805 mL)을 첨가하였다. 생성된 갈색 용액 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매 및 잉여의 피페리딘을 감압 하에 회전-증발기를 이용하여 제거하여 목적 생성물 및 또한 1-((9H-플루오렌-9-일)메틸)피페리딘 부산물을 얻었다. 생성된 조 생성물 혼합물을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS, MS m/z 749 ($M^+ + H$). DMF (2 mL) 중 상기로부터의 잔류물 (15.2 mg, 0.015 mmol)의 용액에 2-브로모아세트페논 (6.0 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축하고, 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1의 모노-TFA 염 (1.7 mg, 두번째 단계에서 12% 수율)을 밝은 녹색 고체로서 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOH*) δ ppm 1.1 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 2H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.2 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 2.4 - 2.4 (m, 1H), 2.6 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (dd, J = 12.2, 2.7 Hz, 1H), 4.6 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 4.9 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 5.1 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.1 - 5.2 (m, 1H), 5.3 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.8 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.9 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.1 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.6 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.7 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.8 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 7.0 Hz, 1H); LC-MS, MS m/z 849 ($M^+ + H$).

[0451]

[0452] 화합물 2의 제조, 실시예 2:



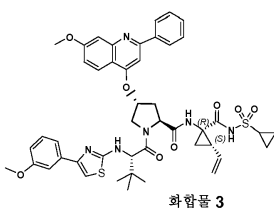
[0453]

[0454] 화합물 1의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 2를 15% 수율로 제조하되, 단, 단계 7에서 2-브로모-아세트페논 대신 2-메톡시펜아실 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOH*) δ ppm 1.0 - 1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.3 (dd, J = 7.0, 4.3 Hz, 2H), 1.4 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.2 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 2.4 - 2.4 (m, 1H), 2.6 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (dd, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 4.6 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 5.0 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.1 (dd, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 5.3 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.6 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.9 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.1 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.6 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.7 - 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.8 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 7.0 Hz, 2H); LC-MS, MS m/z 879 ($M^+ + H$).

[0455]

[0456] 화합물 3의 제조, 실시예 3:



[0457]

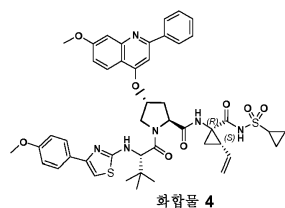
[0458] 화합물 1의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 3을 26.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 7에서 2-브로모-아세트페논 대신 3-메톡시펜아실 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOH*) δ

ppm 1.1 - 1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.9 (dd, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.2 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.4 - 2.4 (m, 1H), 2.6 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 3.5 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (dd, $J = 12.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.6 (dd, $J = 10.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.1 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 5.3 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.4 (dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.8 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.0 - 7.0 (m, 2H), 7.1 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.6 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.8 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.0 - 8.0 (m, 2H); LC-MS, MS m/z 879 (M^+ +H).

[0459]

화합물 4의 제조, 실시예 4:



[0461]

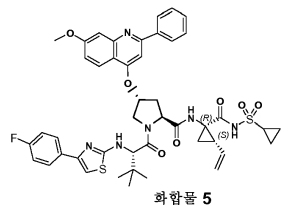
화합물 1의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 4를 29.5% 수율로 제조하되, 단, 단계 7에서 2-브로모-아세트페논 대신 4-메톡시페닐아실 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOH*) δ

ppm 1.0 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.1 - 1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 - 1.5 (m, 1H), 1.9 (dd, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.2 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.4 - 2.4 (m, 1H), 2.6 - 2.6 (m, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 3.5 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.6 (dd, $J = 10.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.1 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.1 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.3 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.5 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.1 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 3H), 7.6 - 7.6 (m, 2H), 7.7 - 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.0 - 8.0 (m, 2H); LC-MS, MS m/z 879 (M^+ +H).

[0463]

화합물 5의 제조, 실시예 5:



[0465]

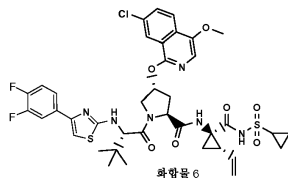
화합물 1의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 5를 29.0% 수율로 제조하되, 단, 단계 7에서 2-브로모-아세트페논 대신 4-플루오로페닐아실 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOH*) δ ppm

1.1 - 1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.9 (dd, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.2 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.3 - 2.4 (m, 1H), 2.6 - 2.6 (m, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (dd, $J = 12.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.6 (dd, $J = 10.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.0 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.1 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.3 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.6 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.1 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.5 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.6 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.7 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.8 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); LC-MS, MS m/z 867 (M^+ +H).

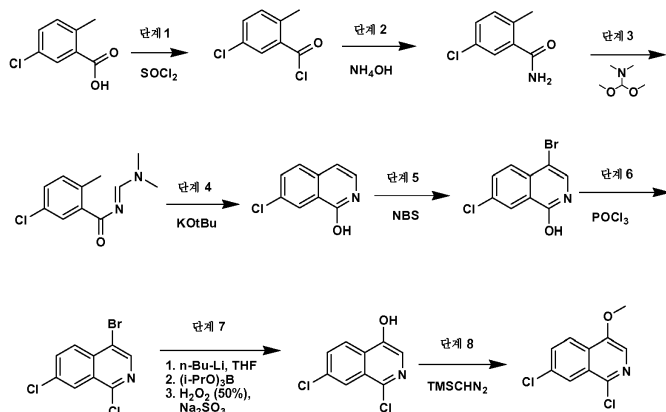
[0467]

[0468] 화합물 6의 제조, 실시예 6:



[0469]

[0470] 실시예 6의 반응식 1



[0471]

[0472] 단계 1:

[0473] 티오닐 클로라이드 (23.5 mL, 0.30 mol) 중 3-클로로-6-메틸벤조산 (17.0 g, 0.10 mol)의 슬러리를 완만한 환류로 서서히 가열하고, 상기 온도에서 2 시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 잉여의 티오닐 클로라이드를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (50 mL) 중에 녹인 후, 용매를 진공하에 제거하였다. (상기 과정을 수차례 반복하여 남아있는 티오닐 클로라이드 및 HCl의 제거를 확실하게 하였음을 주목해야 함). 이어서, 생성된 생성물을 THF (80 mL) 중에 용해시키고, 하기 기재된 바와 같이 다음 반응에 바로 사용하였다.

[0474] 단계 2:

[0475] 염-얼음 조 (-10℃)로 냉각시킨 물 (240 mL) 중 30% 암모니아 (58 mL)의 용액에 상기 단계 1의 생성물의 THF 용액을 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 생성된 반응 혼합물 (슬러리)을 -10℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 경사분리하였다. 이어서, 반응 용기 내에 남아있는 고체를 물 (50 mL)로 연화처리하였다. 이어서, 연화처리 및 경사분리의 이러한 과정을 반복하였다. 이어서, 남아있는 고체를 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하였다. 이어서, 고체를 진공하에 밤새 건조시켜 목적 생성물 13.8 g (82%)을 백색 결정질 물질로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 2.33 (s, 3H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.44 (b, 1H), 7.80 (b, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 18.87, 126.64, 128.86, 129.81, 132.31, 134.19, 138.65, 169.41; LC-MS, MS m/z 170 (M⁺+H).

[0476]

[0477] 단계 3:

[0478] 단계 2의 생성물 (11.5 g, 68 mmol), DMF-아세트알 (10.9 mL, 82 mmol) 및 THF (150 mL)의 혼합물을 환류로 가열하고, 상기 온도에서 2 시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 헥산 (150 mL)으로부터 재결정화하여 목적 생성물 14.7 g (96%)을 백색 침상체로서 수득하였다.

¹H

NMR (DMSO-d₆) δ 2.49-2.51 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 7.24, 7.27 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.37-7.41 (dd, *J*₁=14 Hz, *J*₂=4.5 Hz, 1H), 7.91, 7.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 20.69, 35.09, 40.91, 129.50, 129.72, 132.98, 136.86, 138.87, 160.60, 177.04; LC-MS, MS *m/z* 225

(M⁺+H).

단계 4:

THF (300 mL) 중 단계 3의 생성물 및 K₂CO₃ (14.7 g, 131 mmol)의 혼합물을 환류로 가열하고, 상기 온도에서 2 시간 동안 유지하였다 (가열에 따라 반응 혼합물은 암색 용액이 됨). 이어서, 대략 100 mL의 용매를 증류시킴으로써 반응 혼합물의 부피를 감소시켰다. 이어서, 생성된 용액을 물 (1 L)에 조심스럽게 붓고, 생성된 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH = 4로 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 물로 철저히 세척한 다음, 진공하에 밤새 건조시켜 목적 생성물 7.0 g (60%)을 회백색 분말로써 수득하였다.

¹H NMR (400 Hz, CD₃OD) δ

ppm 6.66 (d, *J* = 7.05 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.05 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H) 7.67 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 104.05, 125.62, 127.21, 128.54, 129.52, 130.77, 132.43, 136.55, 160.72; LC-MS, MS *m/z* 180 (M⁺+H).

단계 5:

MeCN (500 mL, 무수) 중 단계 4의 생성물 및 NBS (39.747 g, 223.3 mmol)의 슬러리를 완전한 환류로 대략 2 시간에 걸쳐 서서히 가열하고, 완전한 환류에서 1.5 시간 동안 유지하였다. (이 반응은 LC/MS로 모니터링할 수 있음). 이어서, 반응 혼합물을 3 시간에 걸쳐 실온으로 서서히 냉각시키고, 관찰된 고체를 간단한 여과로 수거하였다. 수집된 고체를 MeCN (100 mL×3)으로 세척하여 목적 생성물 47 g을 제공하였다. 상기 물질을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.46(s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.40, 2.00 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.27(d, *J* = 2.00 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 96.68, 126.34, 127.58, 127.71, 130.73, 132.20, 133.47, 134.46, 159.88; LC-MS, MS *m/z* 258 (M⁺+H).

단계 6:

POCl₃ (200 mL, 2.15 mol) 중 단계 5의 생성물 (47 g, 182 mmol)의 불균질 용액을 1 시간에 걸쳐 환류로 서서히 가열하였다. 반응 혼합물을 환류에서 4 시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켜 잉여의 POCl₃을 제거하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂ 600 mL 중에 녹이고, -35℃로 냉각시킨 다음, 혼합물이 약간 염기성 (pH = 8)이 될 때까지 1 N NaOH (400 mL)로 서서히 처리하였다. 생성된 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc (대략 50 mL)로부터 결정화시켜 목적 생성물 32 g을 얻었다. 수집된 고체를 10% EtOAc/헥산 (3×50 mL)으로 세척하였다.

모액을 농축하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 16% EtOAc로 용리함)로 정제하여 목적 생성물 4 g을 고체로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (dd, *J* = 8.81, 2.01 Hz,

1H), 8.14 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 118.39, 125.06, 127.59, 128.71, 133.89, 134.14, 134.93, 143.18, 148.98; LC-MS, MS *m/z* 275 (M⁺+H).

단계 7:

THF (500 mL) 중 단계 6의 생성물 (22.16 g, 80 mmol)의 슬러리에 -78℃에서 15 분에 걸쳐 캐놀라를 통해 1.6 M n-BuLi (헥산 중, 160 mmol) 100 mL를 적가하였다 (내부 온도 < -65℃ 유지). 생성된 용액을 0.5 시간 동안 교반하고, 이 시간 후에, (i-PrO)₃B (37 mL, 160 mmol)를 10 분에 걸쳐 주사기를 통해 적가하였다 (내부 온도 <

-65℃ 유지). 생성된 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. LC/MS에 따라 반응이 완료되었음을 체크한 후에, 30% H₂O₂ 80 ml (776 mmol)를 10 분에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 적가하고 (첨가 동안 내부 온도가 -60℃로 상승함), 그 후에 1 N NaOH 80 mL (80 mmol)를 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물이 실온으로 가온 되도록 하고, 실온에서 추가 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 완료를 LC/MS로 확인한 후에, 반응 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 물 400 mL 중 Na₂SO₃ 100 g (0.793 mole)의 용액을 수단으로서의 적하 깔때기를 통해 적가하여 30 분에 걸쳐 잉여의 H₂O₂를 킬링하였다 (내부 온도 5-10℃ 유지). 이어서, 생성된 슬러리를 pH ~ 6까지 0℃에서 6 N HCl (대략 50 mL)을 사용하여 중성화시킨 다음, EtOAc 500 mL로 희석시키고, 2 L 분별 깔때기로 경사분리하였다. 반응 용기 내 남아있는 고체에 물 500 mL 및 EtOAc 300 mL를 첨가한 다음, 6 N HCl (대략 20 mL)로 중성화시켰다. 합한 유기층을 염수 (3×300 mL), 이어서 물 (3×200 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이것을 EtOAc 50 mL로 연화처리하였다. 고체를 여과로 수집하고, EtOAc (3×25 mL)로 세정하고, 건조시켜 목적 생성물을 얻었다 (2회 실행: 12.0 g, 70% 및 13.8 g, 81%). 여과물을 합하고, 농축하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 35% EtOAc로 용리함)로 정제하여 생성물 2.1 g을 얻었다. 전체적으로, 브로마이드 44.4 g은 4-OH 생성물 27.9 g (81%)을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.05 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.8, 2, Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 123.78, 124.66, 125.62, 127.03, 127.71, 130.72, 133.80, 137.63; 148.88; LC-MS, MS *m/z* 213 (M⁺+H).

[0492]

단계 8:

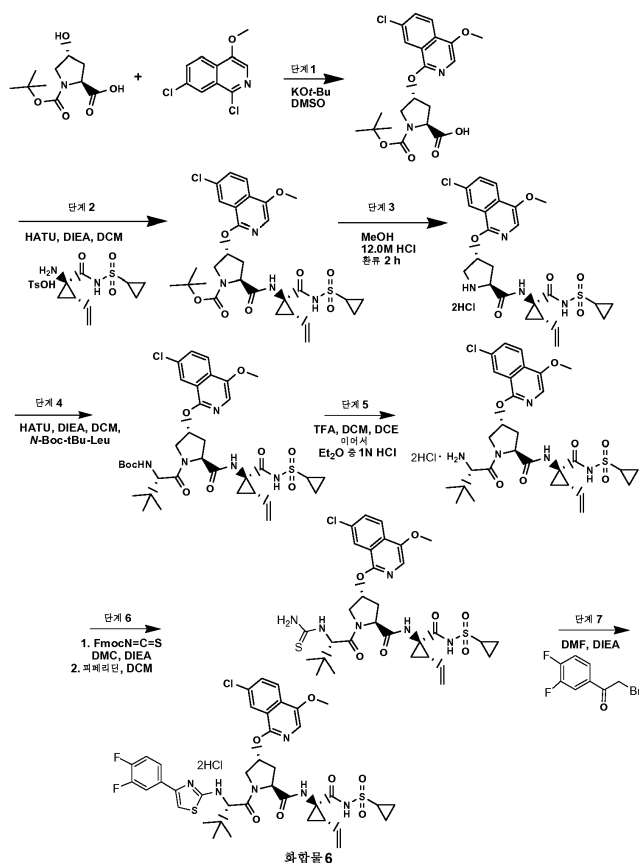
[0493]

MeOH-MeCN (30 mL/300 mL) 중 단계 7의 생성물 (16 g, 75.5 mmol)의 슬러리에 0℃에서 헥산 중 TMSCHN₂의 2 M 용액 60 mL (120 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 한 다음; 이것을 14 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축하고, 생성된 고체를 EtOAc (약 50 mL)로부터 재결정화하여 목적 생성물 8.1 g을 얻고, 이것을 헥산 중 25% EtOAc (3×20 mL)로 세척하였다. 모액을 농축하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 16% EtOAc로 용리함)로 정제하여 목적 생성물 3.2 g을 고체로서 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.05 (s, 3H), 7.67 (dd, *J* = 9.06, 2.01 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 56.68, 122.70, 123.99, 124.14, 126.67, 127.83, 131.43, 134.10, 139.75, 149.94; LC-MS, MS *m/z* 229 (M⁺+H).

[0495]

[0496] 실시예 6의 반응식 2



[0497]

[0498] 단계 1:

[0499] DMSO (20 mL) 중 실시예 6, 반응식 1, 단계 8의 생성물 (0.452 g, 1.98 mmol), Boc-HYP-OH (0.508 g, 2.20 mmol) 및 칼륨 tert-부톡사이드 (0.672 g, 6.0 mmol)를 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 1.0 M 수성 HCl로 중성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기물을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 고체 (0.844 g, 정량적)를 얻고, 이것을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0500] 단계 2:

[0501] CH_2Cl_2 (200 mL) 중 단계 1의 생성물 (8.36 g, 19.8 mmol), (1R,2S)-1-아미노-N-(시클로프로필술포닐)-2-비닐시클로프로판카르복사미드 TsOH 염 (9.64 g, 24 mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (17.4 mL, 100 mmol)의 용액에 HATU (11.4 g, 31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 진공하에 농축하고, 잔류물을 EtOAc (300 mL) 중에 용해시키고, 1 N HCl (3×50 mL), 물 (2×30 mL) 및 염수 (2×50 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 25% 아세톤으로 용리함)로 정제하여 조 생성물 11.5 g을 제공하였다. 이 화합물을 MeOH (40 mL)로부터 결정화로 정제하여 목적 생성물 (11 g, 88% 수율)을 결정질 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.03 - 1.31 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.88 (dd, *J* = 8.06, 5.54 Hz, 1H), 2.17 - 2.36 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 13.72, 6.42 Hz, 1H), 2.90 - 3.03 (m, 1H), 3.72 - 3.93 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 9.69, 6.92 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.32 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 17.12 Hz, 1H), 5.65 - 5.93 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.94, 2.14 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.47, 5.57, 5.75, 19.85, 22.38, 27.90, 27.99, 30.65, 30.72, 32.11, 33.81, 35.11, 36.30, 40.86, 41.59, 48.56, 52.39, 52.76, 56.24, 58.76, 59.21, 73.57, 74.06, 79.28, 80.06, 117.80, 119.16, 119.81, 119.88, 122.14, 123.48, 128.52, 131.00, 132.28, 133.38, 145.72, 151.77, 151.86, 154.06, 168.38, 169.13, 172.46, 173.27; LC-MS, MS *m/z* 635 (M⁺+H).

[0502]

단계 3:

[0503]

진한 HCl 3 mL를 함유한 MeOH 50 mL 중 단계 2로부터의 생성물 (6.34 g, 10 mmol)의 슬러리를 2 시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 고체 잔류물을 무수 Et₂O (50 mL) 중에 녹이고, 용액을 진공하에 농축시켰다. 이 과정을 5회 반복하여 물 및 가용화된 HCl의 완전한 제거를 확실하게 하여 비스-HCl 염 생성물 (6.07 g, 100% 수율)을 제공하였다.

[0504]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 - 1.21 (m, 3H), 1.22 - 1.30 (m, 1H), 1.38 (dd, *J* = 9.57, 5.54 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 8.06, 5.79 Hz, 1H), 2.25 - 2.46 (m, 2H), 2.83 - 3.08 (m, 2H), 3.75 - 3.90 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.70 (dd, *J* = 10.32, 7.81 Hz, 1H), 5.10 - 5.20 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 17.12 Hz, 1H), 5.58 - 5.76 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.81, 2.01 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.52, 6.65, 22.60, 31.99, 34.63, 37.04, 43.18, 52.95, 56.85, 60.56, 76.08, 119.06, 119.10, 121.65, 123.93, 124.63, 130.72, 132.37, 133.78, 134.76, 148.49, 153.02, 170.08, 170.67; LC-MS, MS *m/z* 535 (M⁺+H).

[0505]

단계 4:

[0506]

0°C에서 유지하는, CH₂Cl₂ 100 mL 중 단계 3으로부터의 생성물 (6.07 g, 10 mmol)의 용액에 iPr₂EtN 8.7 mL (50 mmol)을 첨가한 다음, Boc-L-tert-류신 (2.772 g, 12 mmol) 및 HATU (5.7 g, 15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 16 시간 동안 교반한 후에, 진공하에 농축하고, 잔류물을 EtOAc (300 mL) 중에 용해시켰다. EtOAc 용액을 1 N HCl (3×50 mL), H₂O (2×30 mL) 및 염수 (2×50 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 33% 아세톤으로 용리함)로 정제한 후에 조 생성물을 수득하여 백색 고체 생성물을 제공하였다 (7 g, 94% 수율).

[0507]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.00-1.06 (m, 11H), 1.16 (s, 9H), 1.14-1.24 (m, 2H), 1.44 (dd, *J* = 9.32, 5.29 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 8.06, 5.54 Hz, 1H), 2.17 - 2.39 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 13.85, 6.80 Hz, 1H), 2.87 - 3.02 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.01 - 4.14 (m, 1H), 4.17 - 4.24 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.09 Hz, 1H), 4.52 - 4.65 (m, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.07 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 16.87 Hz, 1H), 5.65 - 5.91 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H). LC-MS, MS *m/z* 748 (M⁺+H). C₃₅H₄₆ClN₅O₉S에 대한 분석 계산치: C 55.84, H 6.32, N 9.10, S 4.16. 실험치 C 56.02, H 6.31, N 9.04.

[0508]

단계 5:

[0509]

DCM (20 mL) 및 DCE (20.0 mL) 중 tert-부틸 (S)-1-((2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-2-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필카르바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트, 단계 4로부터의 생성물 (5.08 g, 6.79 mmol)의 용액에 TFA (20 mL, 260 mmol)를 첨가하였다. 생성된 밝은 갈색 반응 혼합물을 25°C에서 교반하였다. 실온에서 20 분 후에, 반응 혼합물을 밝은 갈색 점성 오일로 농축시키고, DCE (30 mL) 중에 재용해시키고, 밝은 갈색 고체로 재농축시켰다. 잔류물을 DCM

[0510]

(10 mL) 중에 용해시키고, 격렬하게 교반된 Et₂O 중 1 N HCl의 용액 (100 mL)에 첨가하고, 생성된 회백색 침전물을 진공 여과로 수득하고, Et₂O (50 mL)로 세척하고, 진공 오븐 내에서 건조시켜 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)피롤리딘-2-카르복스아미드, 2HCl (4.91 g, 6.81 mmol, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz,

MeOD) δ ppm 1.0 - 1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 3H), 1.4 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.9 (dd, *J* = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 2.3 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.3 - 2.4 (m, 1H), 2.7 (dd, *J* = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 3.3 - 3.3 (m, 1H), 3.5 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (s, 1H), 4.1 (dd, *J* = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 4.4 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.7 (dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 5.1 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.7 - 5.7 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.8 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.1 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.3 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.8, 5.8, 14.5, 22.4, 25.9, 31.3, 34.6, 34.9, 35.2, 41.8, 54.9, 56.3, 59.5, 60.6, 65.9, 77.8, 114.7, 117.8, 121.0, 123.7, 123.9, 130.4, 133.0, 133.1, 134.7, 147.8, 152.8, 168.1, 169.4, 173.4. LC-MS, MS *m/z* 648 (M⁺ +H).

[0511]

단계 6:

[0512]

[0513]

DCM (20 mL) 중 실시예 6, 단계 5의 생성물 (1.53 g, 2.12 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.11 mL, 6.37 mmol)의 용액에 Fmoc-이소티오시아네이트 (0.895 g, 3.18 mmol)를 첨가하였다. 생성된 갈색 반응 혼합물을 25 °C에서 교반하였다. 53 시간 후에, 반응 혼합물을 피페리딘 (2 mL, 20.20 mmol)으로 처리하고, 25 °C에서 추가 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석시키고, 0.1 N HCl 3×50 mL로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 갈색 고체로 농축시키고, 이것을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 95:5 DCM:MeOH로 용리함)로 정제하여 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-1-((S)-3,3-디메틸-2-티오우레이도부타노일)피롤리딘-2-카르복스아미드 (1.38 g, 1.951 mmol, 92% 수율)를 밝은 갈색 발포성 고체 생성물로서 얻었지만; 이 물질은 여전히 약 33 %의 1-((9H-플루오렌-9-일)메틸)피페리딘 부산물을 함유하였고, 이것을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 소량의 분석용 샘플을 역상 HPLC로 수득하였다.

[0514]

LC-MS, MS *m/z* 707 (M⁺ +H).

[0515]

단계 7:

[0516]

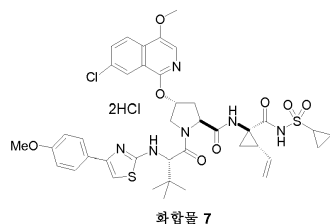
DMF (2 mL) 중 단계 6의 생성물 (0.150 g, 0.212 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.111 mL, 0.636 mmol)의 용액에 2-브로모-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-온 (0.100 g, 0.424 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25 °C에서 교반하였다. 17.5 시간 후에, 반응 혼합물을 격렬하게 교반된 1.0 N HCl 용액 (5 mL)에 적가하고, 생성된 베이지색 침전물을 여과하고, H₂O (3 mL)로 세척하였다. 조 생성물을 다음의 용매계 및 조건을 사용하여 역상 HPLC로 정제하였다: 용매 A = H₂O, 용매 B = MeOH, 둘다 0.1% TFA를 함유함; 40%B→100%B 20 분, 100%B에서 4 분 유지. 합한 HPLC 분획을 농축한 후에, 생성된 잔류물을 MeOH 내로 재용해시키고, 1 N 수성 HCl (2 mL)로 처리한 다음, 이것을 재농축시키고, 진공 오븐 내 50 °C에서 건조시켜 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-1-((S)-2-(4-(3,4-디플루오로페닐)티아졸-2-일아미노)-3,3-디메틸부타노일)피롤리딘-2-카르복스아미드, 2HCl (76.9 mg, 0.084 mmol, 39.6% 수율), 화합물 6을 밝은 황색 고체로서 얻었다.

¹H

NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04 - 1.14 (m, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.22 (s, 1H), 1.25 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.42 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.25 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.28 - 2.34 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.12 (dd, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.64 - 4.69 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.68 - 5.77 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); LC-MS, MS *m/z* 843 (*M*⁺ +H).

[0517]

화합물 7의 제조, 실시예 7:



[0519]

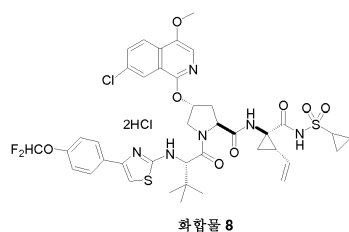
화합물 6의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 7을 57.5% 수율로 제조하되, 단, 단계 7에서 2-브로모-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-온 대신 2-브로모-4'-메톡시아세토폰을 사용하였다.

[0520]

¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.01 - 1.13 (m, 4H), 1.17 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.42 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.27 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.36 (m, 1H), 2.65 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.92 - 3.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.10 (dd, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.71 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.67 - 5.78 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); LC-MS, MS *m/z* 837 (*M*⁺ +H).

[0521]

화합물 8의 제조, 실시예 8:



[0523]

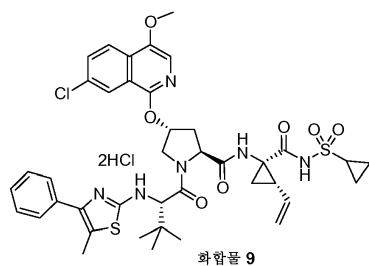
화합물 6의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 8을 28.4% 수율로 제조하되, 단, 단계 7에서 2-브로모-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-온 대신 2-브로모-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에탄-1-온을 사용하였다.

[0524]

¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05 - 1.14 (m, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.21 (s, 1H), 1.23 - 1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.26 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.28 - 2.34 (m, 1H), 2.62 (dd, *J* = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.69 (dd, *J* = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.68 - 5.78 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.87 (t, *J* = 73.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); LC-MS, MS *m/z* 873 (*M*⁺ +H).

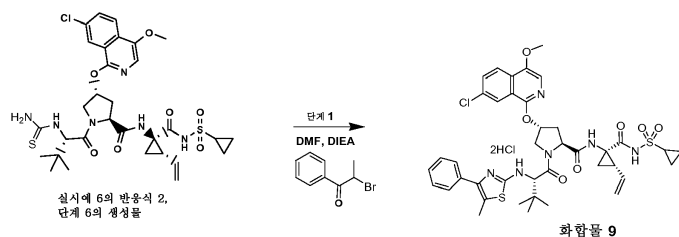
[0525]

[0526] 화합물 9의 제조, 실시예 9:



[0527]

[0528] 실시예 9의 반응식 1



[0529]

[0530] 단계 1.

[0531] DMF (1 mL) 중 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-1-((S)-3,3-디메틸-2-티오우레이도부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드, 실시예 6의 반응식 2, 단계 6의 생성물 (0.112 g, 0.158 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.083 mL, 0.475 mmol)의 밝은 갈색 혼합물에 2-브로모프로피오페논 (0.050 mL, 0.317 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 교반하였다. 15 시간 후에, 반응 혼합물을 MeOH (2 mL)로 희석하고, 다음의 용매계 및 조건을 이용하여 역상 HPLC로 정제하였다: 용매 A = H₂O, 용매 B = MeOH, 둘다 0.1% TFA를 함유함; 20%B→100%B 30 분, 100%B에서 4 분 유지. 합한 HPLC 분획을 농축한 후에, 각각의 화합물을 MeOH 중에 재용해시키고, 1 N 수성 HCl (2 mL)로 처리하였다. 이어서, 샘플을 농축하고, 진공 오븐 내 50℃에서 건조시켜 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(5-메틸-4-페닐티아졸-2-일아미노)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드, 2HCl, 화합물 9 (73.3 mg, 0.082 mmol, 51.8% 수율)를 백색 비스-HCl-염 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ

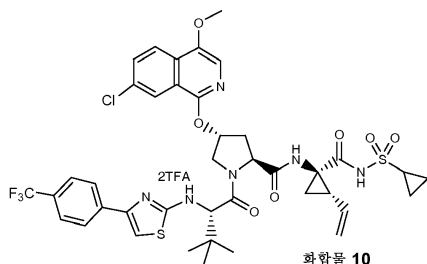
ppm 1.07 - 1.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.23 - 1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.24 - 2.34 (m, 2H), 2.64 (dd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (dd, *J* = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.71 (dd, *J* = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.78 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.31 - 7.34 (m, 2H), 7.47 - 7.50 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H); ¹³C NMR (MeOD)

δ ppm 5.7, 5.8, 10.5, 22.4, 25.9, 31.2, 34.7, 35.0, 37.6, 41.7, 55.2, 55.9, 60.5, 65.6, 75.1, 115.7, 117.7, 118.9, 120.8, 122.4, 123.8, 128.1, 128.8, 129.2, 129.7, 130.2, 131.2, 133.2, 133.6, 135.0, 147.2, 152.4, 167.8, 168.7, 169.4, 173.8; LC-MS, MS

m/z 821 (M⁺ + H).

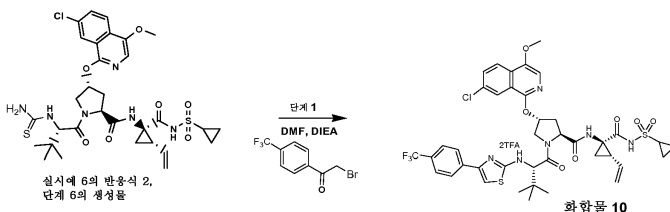
[0532]

[0533] 화합물 10의 제조, 실시예 10:



[0534]

[0535] 실시예 10의 반응식 1



[0536]

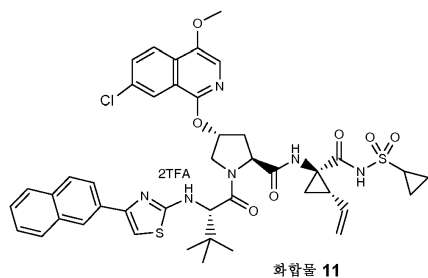
[0537] 단계 1.

[0538] DMF (2 mL) 중 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-1-((S)-3,3-디메틸-2-티오우레이도부타노일)피롤리딘-2-카르복스아미드, 실시예 6의 반응식 2, 단계 6의 생성물 (0.150 g, 0.212 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.111 mL, 0.636 mmol)의 용액 혼합물에 2-브로모-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온 (0.113 g, 0.424 mmol)을 첨가하였다. 반응 배양을 25℃에서 밤새 교반하였다. 18.0 시간 후에, 반응 혼합물을 1.0 N HCl의 격렬하게 교반된 용액 (5 mL)에 적가하고, 생성된 베이지색 침전물을 여과하고, H₂O (3 mL)로 세척하였다. 생성물을 다음의 용매계 및 조건을 사용하여 역상 HPLC로 정제하였다: 용매 A = H₂O, 용매 B = MeOH, 둘다 0.1% TFA를 함유함; 40%B→100%B 20 분, 100%B에서 4 분 유지. 이어서, 합한 HPLC 분획을 농축한 후에, 생성물을 진공 오븐 내 50℃에서 건조시켜 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)티아졸-2-일아미노)부타노일)피롤리딘-2-카르복스아미드, 2TFA (97.3 mg, 0.088 mmol, 41.6% 수율)를 황색-녹색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δppm 1.05 - 1.10 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.23 - 1.29 (m, 2H), 1.38 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.15 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.27 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (dd, *J* = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.66 - 5.76 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (MeOD) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.3, 31.3, 34.9, 35.4, 35.5, 41.7, 55.2, 55.6, 60.1, 63.2, 74.2, 104.3, 117.6, 118.2, 120.7, 122.6, 123.1, 124.7, 124.7, 125.9, 129.4, 130.7, 133.1, 133.3138.1, 146.9, 152.1, 169.3, 169.7, 172.8, 174.3; LC-MS, MS *m/z* 875 (M⁺ +H).

[0539]

[0540] 화합물 11의 제조, 실시예 11:



[0541]

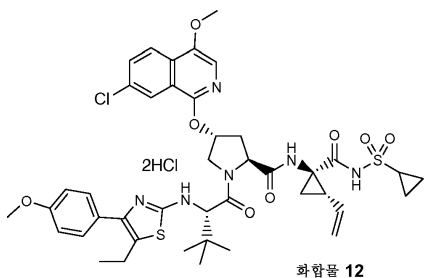
[0542] 화합물 10의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 11을 38.5% 수율로 제조하되, 단, 2-브로모-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온 대신 2-브로모-2'-아세토나프톤을 사용하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05 - 1.10 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.26 (q, *J* = 4.7 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.39 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.86 (dd, *J* = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 2.18 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.29 (m, 1H), 2.39 (dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.22 (dd, *J* = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.66 - 5.77 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H); ¹³C NMR (*MeOD*) δ ppm 22.5, 26.3, 31.3, 34.9, 35.5, 35.6, 41.7, 42.8, 55.2, 55.4, 60.1, 63.5, 74.0, 91.9, 117.6, 117.7, 118.0, 120.5, 122.4, 122.7, 123.6, 124.7, 125.5, 125.8, 127.3, 127.5, 128.0, 129.1, 130.4, 131.4, 132.9, 133.3, 133.4, 146.7, 152.0, 169.2, 169.7, 172.7, 174.3; LC-MS, MS *m/z* 857 (*M*⁺ + H).

[0543]

[0544] 화합물 12의 제조, 실시예 12:



[0545]

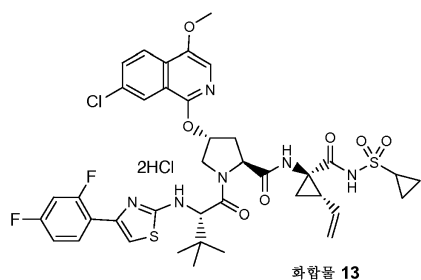
[0546] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 12를 52% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(4-메톡시-페닐)-부탄-1-온을 사용하였다.

¹H NMR (500

MHz, *MeOD*) δ ppm 1.0 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.0 - 1.1 (m, 2H), 1.1 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.9 (dd, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 3H), 2.4 - 2.5 (m, 1H), 2.6 (dd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 4.3 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.4 (s, 1H), 4.7 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 5.1 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.3 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.0 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.2 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 8.0 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.1 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.2 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.7, 5.8, 14.5, 19.5, 22.4, 25.9, 31.2, 34.7, 35.0, 37.6, 41.7, 55.0, 55.3, 55.9, 60.6, 65.7, 75.1, 114.6, 117.7, 118.9, 120.2, 120.8, 122.1, 122.4, 123.8, 129.7, 130.3, 131.2, 133.2, 133.6, 134.3, 147.2, 152.4, 161.6, 167.6, 168.7, 169.4, 173.8. LC-MS, MS *m/z* 865.3 (*M*⁺ + H).

[0547]

[0548] 화합물 13의 제조, 실시예 13:



[0549]

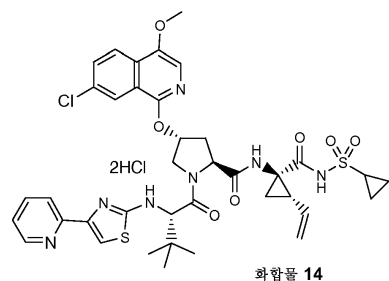
[0550] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 13을 17% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모모프로피오페논 대신 2-브로모-2',4'-디플루오로아세토펜을 사용하였다.

¹H

NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.0 - 1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2 (s, 1H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.9 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.2 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.3 - 2.3 (m, 1H), 2.6 (dd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 4.5 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.6 - 4.7 (m, 2H), 5.1 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.8 - 6.8 (m, 1H), 6.9 - 6.9 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 7.8 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.0 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.1, 31.2, 34.8, 35.1, 36.7, 41.7, 55.2, 55.8, 60.3, 64.8, 74.7, 104.3, 104.5, 111.7, 111.8, 111.9, 117.7, 118.1, 118.5, 120.8, 122.5, 123.5, 129.6, 130.8, 131.0, 133.2, 133.5, 147.1, 152.3, 159.4, 169.2, 169.5, 170.4, 174.0, 186.3.

[0551] LC-MS, MS *m/z* 843.2 (*M*⁺ + H).

[0552] 화합물 14의 제조, 실시예 14:



[0553]

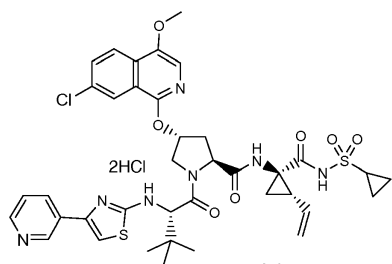
[0554] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 14를 87% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(2-피리디닐)-1-에탄논 히드로브로마이드를 사용하였다.

¹H

NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.1 - 1.1 (m, 2H), 1.1 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 - 1.4 (m, 1H), 1.9 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.4 (dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (dd, *J* = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 4.6 (dd, *J* = 10.5, 7.2 Hz, 1H), 4.7 (dd, *J* = 12.1, 1.4 Hz, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.1 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.1 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.5 - 7.5 (m, 1H), 7.6 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.0 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.1 - 8.2 (m, 1H), 8.2 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H). LC-MS, MS *m/z* 808.2 (*M*⁺ + H).

[0555]

[0556] 화합물 15의 제조, 실시예 15:



화합물 15

[0557]

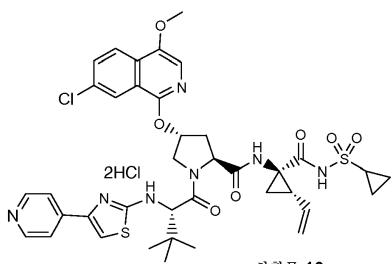
[0558] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 15을 24.4% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논은 대신 3-(브로모아세틸)피리딘 히드로브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (500

MHz, *MeOD*) δ ppm 1.1 - 1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J = 9.5$, 5.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, $J = 7.9$, 5.5 Hz, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.4 (dd, $J = 13.6$, 6.6 Hz, 1H), 3.0 (ddd, $J = 12.8$, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.1 (dd, $J = 11.7$, 3.2 Hz, 1H), 4.5 (dd, $J = 10.7$, 7.0 Hz, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.1 (dd, $J = 10.4$, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, $J = 17.1$, 1.2 Hz, 1H), 5.7 (ddd, $J = 17.2$, 10.3, 8.9 Hz, 1H), 6.1 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.3 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (dd, $J = 8.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.6 (dd, $J = 8.2$, 5.8 Hz, 1H), 7.9 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.2 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.7 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.9 (s, 1H). ^{13}C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.4, 26.2, 31.2, 34.9, 35.3, 41.7, 55.3, 55.9, 59.9, 63.1, 74.4, 108.9, 117.6, 118.8, 120.5, 122.2, 123.4, 127.0, 129.2, 131.0, 133.2, 133.3, 134.8, 138.2, 138.4, 141.9, 142.9, 146.7, 151.9, 169.6, 170.2, 172.6, 174.3. LC-MS, MS m/z 808.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0559]

[0560] 화합물 16의 제조, 실시예 16:



화합물 16

[0561]

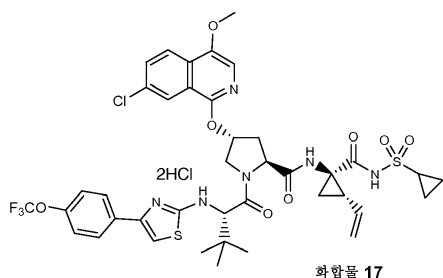
[0562] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 16을 27.6% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논은 대신 2-브로모-1-(4-피리디닐)-1-에탄논 히드로브로마이드를 사용하였다.

^1H

NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.1 - 1.1 (m, 2H), 1.1 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J = 9.5$, 5.2 Hz, 1H), 1.9 (dd, $J = 7.9$, 5.5 Hz, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.4 (dd, $J = 13.6$, 6.9 Hz, 1H), 3.0 (ddd, $J = 12.7$, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.1 - 4.1 (m, 1H), 4.5 (dd, $J = 10.7$, 7.0 Hz, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.1 (dd, $J = 10.4$, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.2 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (dd, $J = 8.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.2 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.2, 31.2, 34.9, 35.3, 35.3, 41.7, 55.4, 55.9, 60.0, 63.0, 74.3, 115.9, 117.6, 117.8, 118.8, 120.6, 122.4, 123.3, 129.2, 131.0, 133.2, 133.4, 140.7, 144.9, 146.7, 150.3, 152.0, 169.6, 169.9, 172.5, 174.3. LC-MS, MS m/z 808.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$). LC-MS, MS m/z 806.2 ($\text{M}^+ - \text{H}$).

[0563]

[0564] 화합물 17의 제조, 실시예 17:



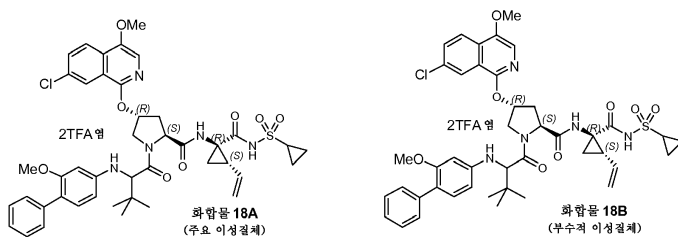
[0565]

[0566] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 17을 82% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에탄-1-온을 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.1 - 1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.3 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 2H), 1.3 - 1.3 (m, 1H), 1.4 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 1.9 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.5 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.1 (dd, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 4.6 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.6 - 4.6 (m, 2H), 5.1 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.1 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.6 - 7.6 (m, 3H), 7.8 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 8.9 Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 891.2 (M^+ + H).

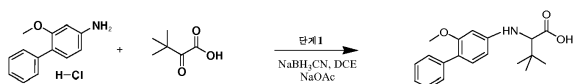
[0567]

[0568] 화합물 18의 제조, 실시예 18:



[0569]

[0570] 실시예 18의 반응식 1

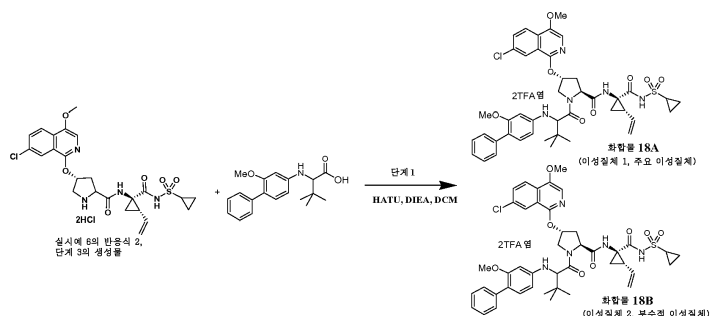


[0571]

[0572] 단계 1:

[0573] DCE (30 mL) 중 2-메톡시바이페닐-4-아민 히드로클로라이드 (1.0 g, 4.24 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (0.348 g, 4.24 mmol)의 슬러리 혼합물에 3,3-디메틸-2-옥소부탄산 (1.104 g, 8.49 mmol) 및 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.175 g, 2.79 mmol)를 첨가하였다. 생성된 밝은 황색 반응 혼합물을 25°C에서 밤새 교반하였다. LC-MS, MS m/z 314.3 (M^+ + H).

[0574] 실시예 18의 반응식 2



[0575]

[0576] 단계 1:

[0577] DCM (2 mL) 중 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)피롤리딘-2-카르복스아미드, 2HCl (155.0 mg, 0.255 mmol) 및 DIEA (0.178 mL, 1.020 mmol)의 용액 혼합물에 2-(2-메톡시바이페닐-4-일아미노)-3,3-디메틸부탄산 (80 mg, 0.255 mmol) 및 HATU (126 mg, 0.331 mmol)를 첨가하였다. 생성된 갈색 반응 혼합물을 25℃에서 교반하였다. 6 시간 후에, 반응물을 농축하고, 다음 조건으로 역상 HPLC로 정제하였다: 용매 A = H₂O, 용매 B = MeCN, 둘다 0.1% TFA를 함유함; 15% B→100%B 20 분, 100%B에서 4 분 유지. 합한 HPLC 분획을 농축하고, 진공 오븐 내 25℃에서 건조시켜 18A, (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-1-(2-(2-메톡시바이페닐-4-일아미노)-3,3-디메틸부타노일)피롤리딘-2-카르복스아미드, 2TFA (104.4 mg, 0.095 mmol, 37.1% 수율)(HPLC에 따라 이성질체 1)를 밝은 황색 고체로서, 및 18B, (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-1-(2-(2-메톡시바이페닐-4-일아미노)-3,3-디메틸부타노일)피롤리딘-2-카르복스아미드, 2TFA (75.8 mg, 0.067 mmol, 26.1% 수율)(HPLC에 따라 이성질체 2)를 밝은 녹색빛-황색 고체로서 얻었다.

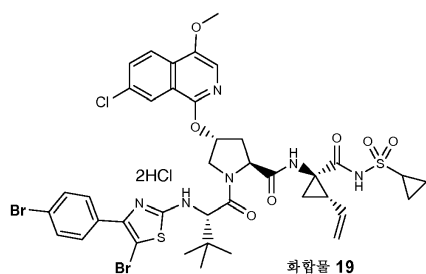
18A (이성질체 1, HPLC): ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.04 - 1.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.23 - 1.28 (m, 2H), 1.43 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 2H), 2.54 (dd, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 4.06 (dd, *J* = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.72 - 5.79 (m, 1H), 5.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H); ¹³C NMR (MeOD) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.4, 31.3, 35.0, 35.7, 41.7, 42.8, 54.8, 55.8, 60.5, 63.6, 75.3, 99.7, 104.9, 117.6, 118.6, 120.7, 121.6, 122.4, 123.4, 125.7, 127.5, 129.2, 129.5, 130.6, 130.7, 131.1, 133.3, 133.5, 138.9, 147.1, 148.3, 152.6, 157.6, 169.7, 173.3, 174.5; LC-MS, MS *m/z* 830.3 (M⁺ + H).

[0578]

18B (이성질체 2, HPLC): ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.98 (s, 9H), 1.01 (s, 1H), 1.01 - 1.05 (m, 1H), 1.20 - 1.26 (m, 2H), 1.35 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.22 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.74 - 5.81 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H); ¹³C NMR (MeOD) δ ppm 5.4, 5.8, 23.6, 26.1, 31.2, 34.4, 34.5, 36.5, 41.5, 54.1, 55.1, 55.8, 60.2, 62.4, 75.2, 98.8, 117.5, 117.8, 118.8, 120.7, 120.8, 122.5, 123.6, 125.7, 127.7, 129.2, 129.6, 131.0, 131.1, 133.3, 133.5, 139.5, 147.1, 149.2, 152.5, 157.8, 169.8, 173.8, 174.8; LC-MS, MS *m/z* 830.3 (M⁺ + H).

[0579]

[0580] 화합물 19의 제조, 실시예 19:



[0581]

[0582] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 19를 59% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로

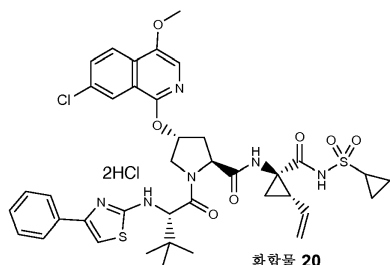
모프로피오페논 대신 p, 알파, 알파-트리브로모아세토페논을 사용하였다.

¹H

NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.1 - 1.1 (m, 4H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 3H), 1.4 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.5 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.9 (none, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.0 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.1 (dd, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 4.6 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 5.1 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.2 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.4 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

[0583]

화합물 20의 제조, 실시예 20:



[0585]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 20을 51% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모아세토페논을 사용하였다.

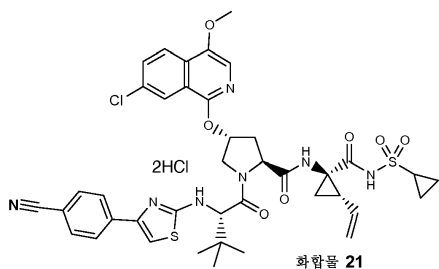
[0586]

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.1

- 1.1 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.2 (m, 1H), 1.2 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 1.4 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 1.9 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 2.3 - 2.3 (m, 2H), 2.6 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 3.0 (dq, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 4.4 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.5 (s, 1H), 4.7 (dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 5.1 (dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 5.3 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.7 - 5.8 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 3H), 7.5 - 7.5 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.6 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.1 (d, J = 8.9 Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 807.2 (M⁺ +H).

[0587]

화합물 21의 제조, 실시예 21:



[0589]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 21을 36% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-4'-시아노아세토페논을 사용하였다.

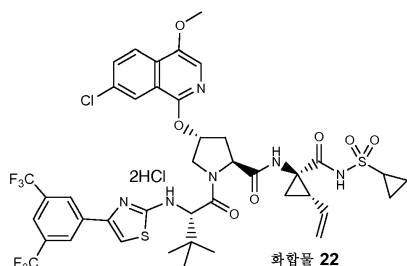
[0590]

¹H NMR (500 MHz, MeOD)

δ ppm 1.1 - 1.1 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.5 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 4.6 (dd, J = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 4.7 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.8 (s, 1H), 5.1 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.7 (ddd, J = 17.1, 10.4, 8.9 Hz, 1H), 6.1 (s, 1H), 7.3 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.5 - 7.6 (m, 2H), 7.6 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.0 (d, J = 9.2 Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 832.2 (M⁺ +H).

[0591]

[0592] 화합물 22의 제조, 실시예 22:



[0593]

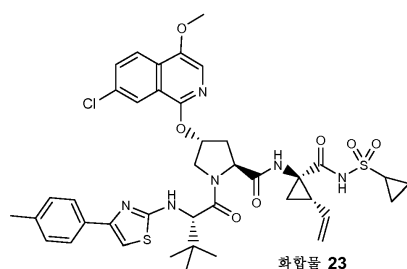
[0594] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 22를 69% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 3',5'-비스(트리플루오로메틸)-2-브로모아세트페논을 사용하였다.

¹H NMR

(500 MHz, MeOD) δ ppm 1.1 - 1.1 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 1.2 - 1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.2 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 1H), 2.5 (dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.0 (ddd, *J* = 12.8, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (dd, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 4.4 (dd, *J* = 10.7, 6.7 Hz, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.0 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.1 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.2 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.7 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 8.9 Hz, 1H), 6.0 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.9 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.2 (s, 2H). LC-MS, MS *m/z* 943.0 (*M*⁺ + H).

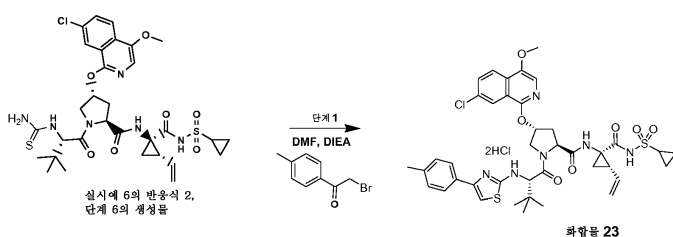
[0595]

[0596] 화합물 23의 제조, 실시예 23:



[0597]

[0598] 실시예 23의 반응식 1

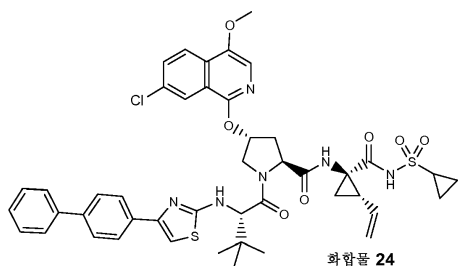


[0599]

[0600] 단계 1.

[0601] DMF (1.2 mL) 중 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)-1-((S)-3,3-디메틸-2-티오우레이도부타노일)피롤리딘-2-카복스아미드 (80 mg, 113 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (43.9 mg, 339 μmol)의 용액에 2-브로모-4'-메틸아세트페논 (226 μmol)을 첨가하였다. 실온에서 60 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 다음과 같은 용매계 및 조건을 이용하여 역상 HPLC로 정제하였다: 용매 A = 5:95 MeCN:H₂O, 용매 B = 95:5 MeCN:H₂O, 둘다 10 mM NH₄OAc를 함유함; 0%B→100%B 8 분, 100%B으로 1 분 유지. 합한 HPLC 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 23을 수득하였다. LC-MS, MS *m/z* 820.9 (*M*⁺ + H).

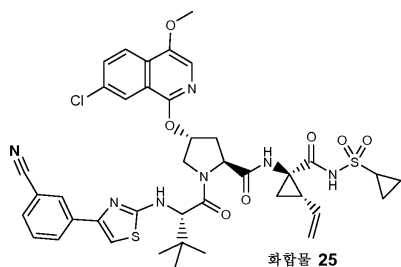
[0602] 화합물 24의 제조, 실시예 24:



[0603]

[0604] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 24를 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세토폰은 대신 2-브로모-4'-페닐아세토폰을 사용하였다. LC-MS, MS m/z 882.9 ($M^+ + H$).

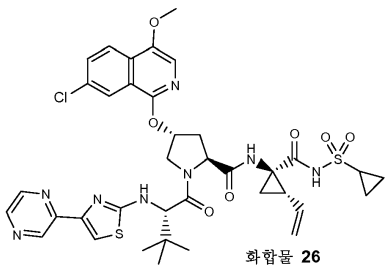
[0605] 화합물 25의 제조, 실시예 25:



[0606]

[0607] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 25를 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세토폰은 대신 3-(2-브로모아세틸)벤조니트릴을 사용하였다. LC-MS, MS m/z 831.8 ($M^+ + H$).

[0608] 화합물 26의 제조, 실시예 26:



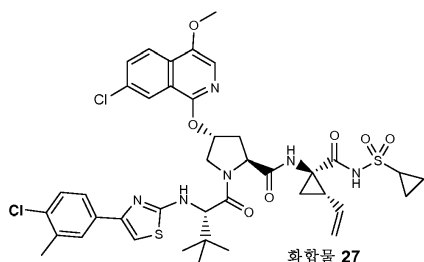
[0609]

[0610] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 27을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세토폰은 대신 2-브로모-1-피라진-2-일-에타논을 사용하였다.

[0611]

^1H NMR (600 MHz, DMSO- $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.12 (m, 2 H), 1.16 (s, 9 H), 1.38 (t, J = 7.03 Hz, 1 H), 1.76 (d, J = 6.44 Hz, 1 H), 2.14 - 2.30 (m, 2 H), 2.43 (dd, J = 13.48, 6.44 Hz, 1 H), 2.96 - 3.05 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.22 (dd, J = 11.42, 3.81 Hz, 1 H), 4.46 (dd, J = 9.96, 7.03 Hz, 1 H), 4.76 (d, J = 9.37 Hz, 1 H), 4.83 (d, J = 11.72 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 9.96 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 17.58 Hz, 1 H), 6.03 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.61 (dd, J = 9.08, 2.05 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 14.94, 9.08 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.87 (br. s., 1 H), 8.92 (s, 1 H), 10.43 (br. s., 1 H). LC-MS, MS m/z 808.9 ($M^+ + H$).

[0612] 화합물 27의 제조, 실시예 27:



[0613]

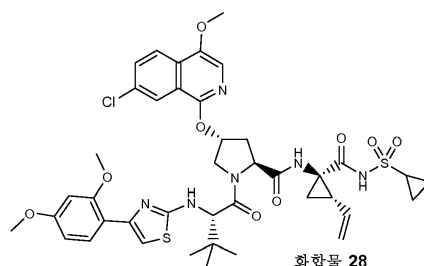
[0614] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 27을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세토폰 대신 4-클로로-3-메틸펜아실 클로라이드를 사용하였다.

^1H NMR (600 MHz,

DMSO- CDCl_3) δ ppm 0.99 - 1.12 (m, 3 H), 1.17 (s, 9 H), 1.33 - 1.41 (m, 2 H), 1.75 (d, $J = 5.27$ Hz, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 2.13 - 2.24 (m, 2 H), 2.34 (dd, $J = 13.48, 6.44$ Hz, 1 H), 2.96 - 3.05 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.21 (dd, $J = 11.13, 3.52$ Hz, 1 H), 4.41 (dd, $J = 10.55, 7.03$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J = 9.37$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 11.72$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J = 11.13$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J = 16.41$ Hz, 1 H), 5.66 (t, $J = 18.16$ Hz, 1 H), 6.10 (br. s., 1 H), 6.76 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 2 H), 7.79 (d, $J = 9.37$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.79$ Hz, 2 H), 8.27 (s, 2 H), 8.88 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H). LC-MS, MS m/z 882.9 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0615]

[0616] 화합물 28의 제조, 실시예 28:



[0617]

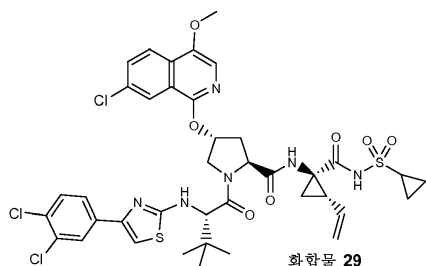
[0618] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 28을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세토폰 대신 2-브로모-2',4'-디메톡시아세토폰을 사용하였다.

^1H NMR (600 MHz,

DMSO- CDCl_3) δ ppm 1.09 (d, $J = 3.52$ Hz, 3 H), 1.15 (s, 8 H), 1.38 (t, $J = 4.69$ Hz, 1 H), 1.76 (dd, $J = 7.62, 5.27$ Hz, 1 H), 2.21 (ddd, $J = 17.87, 9.37, 9.08$ Hz, 2 H), 2.34 - 2.42 (m, 1 H), 2.61 (t, $J = 5.57$ Hz, 1 H), 2.98 (dd, $J = 8.50, 3.81$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.02 (d, $J = 4.10$ Hz, 1 H), 4.21 (dd, $J = 11.72, 4.10$ Hz, 1 H), 4.48 (dd, $J = 9.96, 7.03$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J = 9.37$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J = 11.72$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J = 11.13$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J = 16.41$ Hz, 1 H), 5.62 - 5.72 (m, 1 H), 5.95 (d, $J = 7.62$ Hz, 1 H), 6.04 (br. s., 1 H), 6.27 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.67 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 2 H), 8.27 (s, 2 H), 8.92 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H). LC-MS, MS m/z 866.9 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0619]

[0620] 화합물 29의 제조, 실시예 29:



[0621]

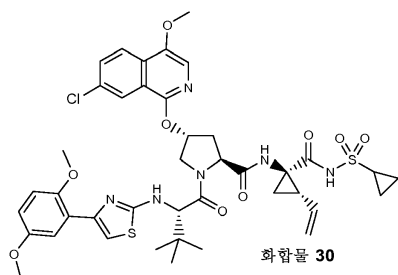
[0622] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 29를 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 3,4-디클로로벤자일 브로마이드를 사용하였다.

¹H NMR (600 MHz,

DMSO-CDCl₃) δ ppm 1.04 - 1.12 (m, 3 H), 1.17 (s, 9 H), 1.33 - 1.45 (m, 2 H), 1.75 (dd, *J* = 7.62, 5.27 Hz, 1 H), 2.15 - 2.25 (m, 2 H), 2.36 (dd, *J* = 13.18, 6.74 Hz, 1 H), 2.98 (dd, *J* = 8.50, 3.81 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.20 (dd, *J* = 11.72, 3.52 Hz, 1 H), 4.42 (dd, *J* = 10.55, 6.44 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 4.89 (d, *J* = 11.13 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J* = 11.13 Hz, 1 H), 5.24 (d, *J* = 16.99 Hz, 1 H), 5.65 (dd, *J* = 17.28, 9.67 Hz, 1 H), 6.10 (br. s., 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.55 (d, *J* = 1.76 Hz, 2 H), 7.61 (dd, *J* = 8.79, 1.76 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.87 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H). LC-MS, MS *m/z* 876.8 (M⁺ + H).

[0623]

[0624] 화합물 30의 제조, 실시예 30:



[0625]

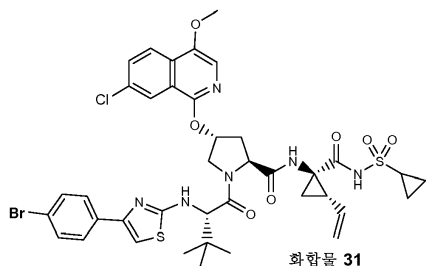
[0626] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 30을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-브로모-1-(2,5-디메톡시페닐)에타논을 사용하였다.

¹H NMR (600 MHz,

DMSO-CDCl₃) δ ppm 1.09 (dd, *J* = 6.15, 2.64 Hz, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.35 - 1.41 (m, 1 H), 1.75 (dd, *J* = 7.91, 5.57 Hz, 1 H), 2.15 - 2.26 (m, 2 H), 2.42 (dd, *J* = 13.77, 6.74 Hz, 1 H), 2.61 (t, *J* = 5.57 Hz, 1 H), 2.98 (dd, *J* = 8.20, 3.52 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.20 (dd, *J* = 11.42, 3.81 Hz, 1 H), 4.45 (dd, *J* = 9.96, 7.03 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 4.79 (d, *J* = 11.13 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 11.72 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 17.58 Hz, 1 H), 5.62 - 5.71 (m, 1 H), 5.99 (br. s., 1 H), 6.37 (dd, *J* = 8.50, 2.64 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 7.02 (s, 0 H), 7.44 - 7.52 (m, 2 H), 8.27 (s, 2 H), 8.90 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H). LC-MS, MS *m/z* 866.8 (M⁺ + H).

[0627]

[0628] 화합물 31의 제조, 실시예 31:



[0629]

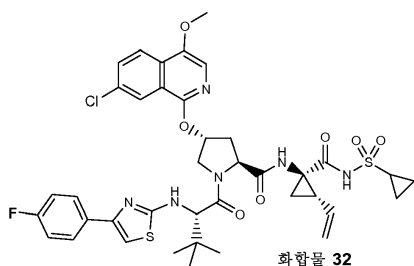
[0630] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 31을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세토폰 대신 4-브로모-펜아실 브로마이드를 사용하였다.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-_{CDCl}3)

δ ppm 1.03 - 1.12 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, *J* = 9.08, 4.98 Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.11 - 2.29 (m, 1 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.06 (q, *J* = 5.27 Hz, 2 H), 4.22 (dd, *J* = 10.55, 2.93 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J* = 16.41 Hz, 1 H), 4.69 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 4.78 (d, *J* = 11.13 Hz, 1 H), 5.04 - 5.16 (m, 1 H), 5.24 (d, *J* = 16.40 Hz, 1 H), 5.67 (dd, *J* = 19.63, 9.08 Hz, 1 H), 6.05 (br. s., 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.53 (d, *J* = 8.79 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J* = 9.08, 2.05 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 884.8 (M⁺ +H).

[0631]

[0632] 화합물 32의 제조, 실시예 32:



[0633]

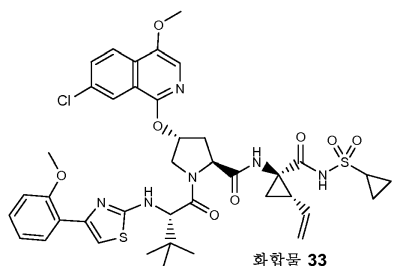
[0634] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 32를 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세토폰 대신 2-클로로-4'-플루오로아세토폰을 사용하였다.

¹H NMR (600 MHz,

DMSO-_{CDCl}3) δ ppm 1.04 - 1.12 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, *J* = 8.79, 5.27 Hz, 1 H), 1.72 - 1.79 (m, 1 H), 2.14 - 2.31 (m, 2 H), 2.40 (dd, *J* = 13.48, 6.44 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.06 (q, *J* = 5.27 Hz, 1 H), 4.22 (dd, *J* = 11.13, 2.93 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J* = 4.46 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 4.73 - 4.80 (m, 1 H), 5.12 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 15.82 Hz, 1 H), 5.62 - 5.74 (m, 1 H), 6.02 (br. s., 1 H), 6.65 (t, *J* = 8.50 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 8.50, 5.57 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 824.9 (M⁺ +H).

[0635]

[0636] 화합물 33의 제조, 실시예 33:



[0637]

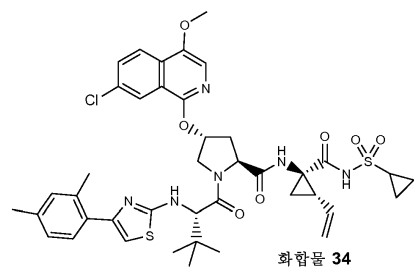
[0638] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 33을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-브로모-2'-메톡시아세트페논을 사용하였다.

¹H NMR (600 MHz,

DMSO-₂CDCl₃) δ ppm 1.06 - 1.13 (m, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.39 (dd, *J* = 8.50, 4.98 Hz, 1 H), 1.76 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 2.24 (d, *J* = 15.82 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 13.48, 7.03 Hz, 1 H), 3.24 (d, *J* = 4.69 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.06 (q, *J* = 5.27 Hz, 1 H), 4.23 (d, *J* = 7.62 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J* = 16.41 Hz, 01 H), 4.64 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J* = 6.44 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 9.96 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 17.58 Hz, 1 H), 5.67 (t, *J* = 14.35 Hz, 1 H), 5.97 (br. s., 1 H), 6.47 (t, *J* = 7.32 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 7.62 Hz, 1 H), 6.86 (br. s., 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.56 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 7.99 (t, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.90 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 836.9 (M⁺ +H).

[0639]

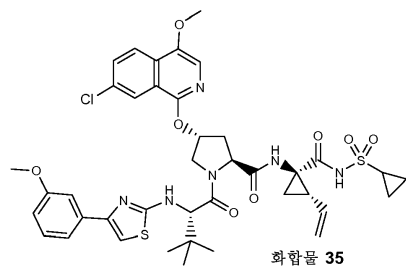
[0640] 화합물 34의 제조, 실시예 34:



[0641]

[0642] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 34을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-브로모-1-(2,4-디메틸페닐)에탄-1-온을 사용하였다. LC-MS, MS *m/z* 834.9 (M⁺ +H).

[0643] 화합물 35의 제조, 실시예 35:



[0644]

[0645] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 35를 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-브로모-3'-메톡시아세트페논을 사용하였다.

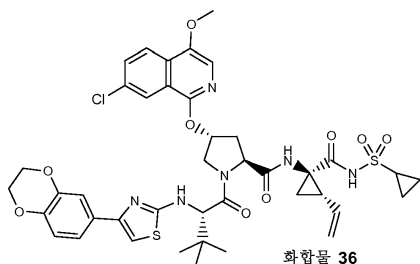
¹H NMR (600 MHz,

DMSO-_{CDCl}₃) δ ppm 1.06 - 1.13 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.39 (dd, *J* = 8.50, 4.98 Hz, 1 H), 1.76 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 2.24 (d, *J* = 15.82 Hz, 1 H), 2.41 (dd, *J* = 13.48, 7.03 Hz, 1 H), 3.24 (d, *J* = 4.69 Hz, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.06 (q, *J* = 5.27 Hz, 1 H), 4.23 (d, *J* = 7.62 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J* = 16.41 Hz, 1 H), 4.64 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J* = 6.44 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 9.96 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 17.58 Hz, 1 H), 5.67 (t, *J* = 14.35 Hz, 1 H), 5.97 (br. s., 1 H), 6.47 (t, *J* = 7.32 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 7.62 Hz, 1 H), 6.86 (br. s., 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.56 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 7.99 (t, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.90 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 837.4 (*M*⁺ +H).

[0646]

[0647]

화합물 36의 제조, 실시예 36:



[0648]

[0649]

화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 36을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-브로모-1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)에탄-1-온을 사용하였다.

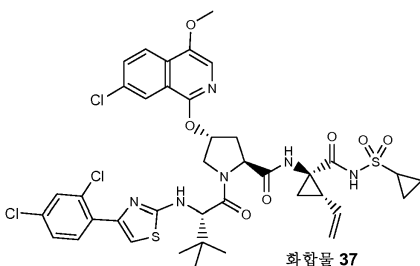
¹H

NMR (600 MHz, DMSO-_{CDCl}₃) δ ppm 1.03 - 1.12 (m, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.38 (dd, *J* = 8.79, 5.27 Hz, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.38 (dd, *J* = 12.89, 6.44 Hz, 1 H), 3.24 (d, *J* = 5.27 Hz, 3 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.86 (d, *J* = 6.44 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.06 (q, *J* = 5.08 Hz, 2 H), 4.22 (dd, *J* = 11.43, 3.81 Hz, 1 H), 4.42 (t, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 4.86 (d, *J* = 9.96 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J* = 10.55 Hz, 1 H), 5.24 (d, *J* = 17.58 Hz, 1 H), 6.03 (br. s., 1 H), 6.34 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.12 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.88 (br. s., 1 H), 10.42 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 864.9 (*M*⁺ +H).

[0650]

[0651]

화합물 37의 제조, 실시예 37:



[0652]

[0653]

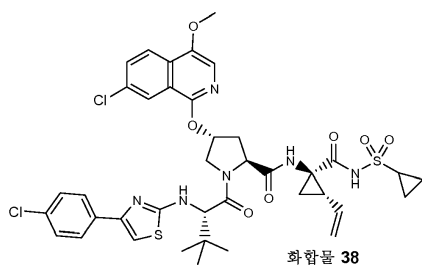
화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 37을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2,2',4'-트리클로로아세트페논을 사용하였다.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-₂CDCl₃) δ ppm 1.02 - 1.12 (m, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.39 (dd, *J* = 9.37, 5.27 Hz, 1 H), 1.65 - 1.81 (m, 1 H), 2.22 (t, *J* = 16.11 Hz, 2 H), 2.36 (dd, *J* = 13.77, 6.74 Hz, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.06 (q, *J* = 5.27 Hz, 2 H), 4.19 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 4.50 (t, *J* = 7.91 Hz, 1 H), 4.61 (d, *J* = 9.37 Hz, 2 H), 5.12 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 5.26 (d, *J* = 16.40 Hz, 1 H), 5.60 - 5.72 (m, 1 H), 6.03 (br. s., 1 H), 6.78 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.13 (br. s., 1 H), 7.53 (br. s., 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.71 (d, *J* = 2.34 Hz, 1 H), 7.82 (t, *J* = 8.50 Hz, 2 H), 8.03 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.93 (br. s., 1 H), 10.45 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 874.8 (M⁺ + H).

[0654]

[0655]

화합물 38의 제조, 실시예 38:



[0656]

[0657]

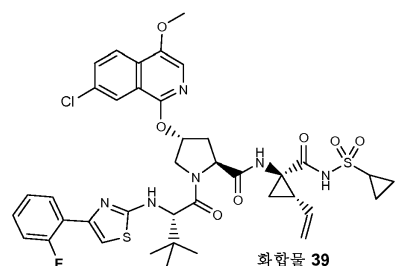
화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 38을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-브로모-4'-클로로아세트페논을 사용하였다.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-₂CDCl₃) δ ppm 1.04 - 1.12 (m, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, *J* = 9.08, 4.98 Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.13 - 2.29 (m, 2 H), 2.38 (dd, *J* = 12.89, 6.44 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 4.07 (q, *J* = 5.27 Hz, 2 H), 4.22 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J* = 5.86 Hz, 1 H), 4.69 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 4.73 - 4.81 (m, 1 H), 5.12 (br. s., 1 H), 5.24 (d, *J* = 16.99 Hz, 1 H), 5.68 (br. s., 1 H), 6.05 (br. s., 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 6.87 (br. s., 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 3 H), 7.65 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 840.9 (M⁺ + H).

[0658]

[0659]

화합물 39의 제조, 실시예 39:



[0660]

[0661]

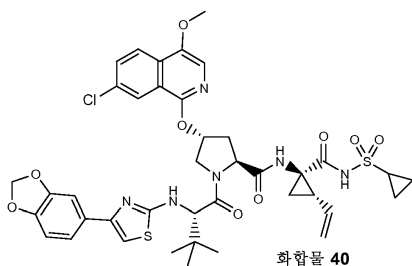
화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 39를 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-플루오로펜아실 브로마이드를 사용하였다.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-_{CDCl}3)

δ ppm 1.08 (d, *J* = 7.03 Hz, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, *J* = 8.79, 4.69 Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.07 (q, *J* = 4.88 Hz, 2 H), 4.22 (dd, *J* = 11.43, 3.22 Hz, 1 H), 4.47 (t, *J* = 8.50 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 9.96 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 9.96 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 17.58 Hz, 1 H), 6.00 (br. s., 1 H), 6.65 (t, *J* = 7.03 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.84 - 6.94 (m, 2 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J* = 8.79, 1.76 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 7.92 (t, *J* = 7.91 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 824.9 (M⁺ +H).

[0662]

[0663] 화합물 40의 제조, 실시예 40:



[0664]

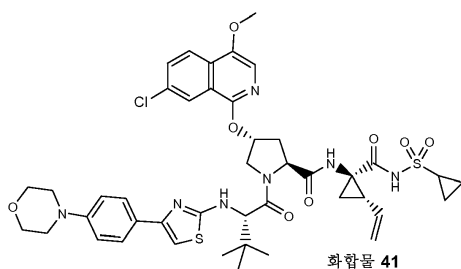
[0665] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 40을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-브로모에탄-1-온을 사용하였다.

¹H NMR (600

MHz, DMSO-_{CDCl}3) δ ppm 1.06 (t, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, *J* = 9.08, 4.98 Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.22 (d, *J* = 15.23 Hz, 2 H), 2.32 - 2.41 (m, 1 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.06 (q, *J* = 5.27 Hz, 2 H), 4.22 (d, *J* = 7.62 Hz, 1 H), 4.45 (d, *J* = 16.99 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 4.79 (d, *J* = 11.13 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 5.24 (d, *J* = 14.65 Hz, 1 H), 5.56 (br. s., 1 H), 5.74 (s, 1 H), 6.06 (br. s., 1 H), 6.33 (d, *J* = 7.62 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.09 - 7.21 (m, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.43 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 850.9 (M⁺ +H).

[0666]

[0667] 화합물 41의 제조, 실시예 41:



[0668]

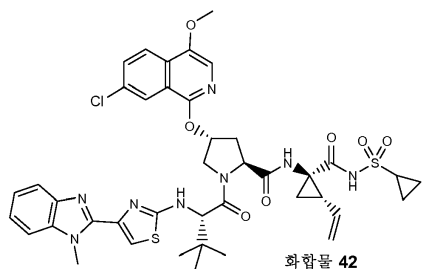
[0669] 화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 41을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-브로모-1-(4-모르폴리노페닐)-1-에탄논을 사용하였다.

¹H NMR

(600 MHz, DMSO-_d6) δ ppm 1.04 - 1.11 (m, 4 H), 1.16 (s, 9 H), 1.38 (dd, *J* = 9.37, 5.27 Hz, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 2.15 - 2.29 (m, 2 H), 2.35 (d, *J* = 6.44 Hz, 2 H), 2.65 - 2.70 (m, 2 H), 2.71 - 2.78 (m, 2 H), 2.98 (br. s., 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 4 H), 3.79 (br. s., 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.02 (d, *J* = 5.86 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J* = 4.69 Hz, 4 H), 4.27 (dd, *J* = 11.13, 4.10 Hz, 1 H), 4.45 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 4.65 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 4.87 (d, *J* = 11.72 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J* = 11.13 Hz, 1 H), 5.24 (d, *J* = 16.99 Hz, 1 H), 5.68 (qt, 1 H), 6.03 (br. s., 1 H), 6.34 (d, *J* = 8.20 Hz, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8.20 Hz, 2 H), 7.59 - 7.68 (m, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.90 (br. s., 1 H), 10.45 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 891.9 (M⁺+H).

[0670]

화합물 42의 제조, 실시예 42:



[0672]

화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 42를 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-브로모-1-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1-에타논을 사용하였다.

[0673]

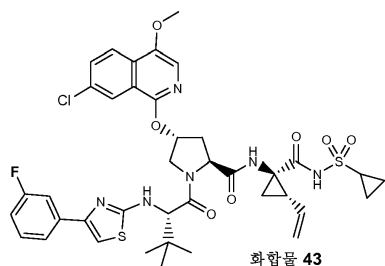
¹H

NMR (600 MHz, DMSO-_d6) δ ppm 1.09 (br. s., 2 H), 1.13 (s, 9 H), 1.16 - 1.21 (m, 2 H), 1.42 (dd, *J* = 8.79, 5.27 Hz, 1 H), 1.79 (d, *J* = 1.17 Hz, 1 H), 2.18 - 2.33 (m, 2 H), 2.50 (dd, *J* = 13.48, 7.03 Hz, 1 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.06 (q, *J* = 4.88 Hz, 2 H), 4.20 (dd, *J* = 11.13, 2.93 Hz, 1 H), 4.43 (d, *J* = 11.13 Hz, 1 H), 4.59 (t, *J* = 8.50 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 5.15 (d, *J* = 9.96 Hz, 1 H), 5.29 (d, *J* = 16.99 Hz, 1 H), 5.70 (br. s., 1 H), 5.86 (br. s., 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 2 H), 7.25 (d, *J* = 6.44 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.51 (d, *J* = 6.44 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 8.79, 2.34 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.97 (br. s., 1 H), 10.46 (br. s., 1 H).

LC-MS, MS *m/z* 860.9 (M⁺+H).

[0674]

화합물 43의 제조, 실시예 43:



[0676]

화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 43을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 3-플루오로펜아실 브로마이드를 사용하였다.

[0677]

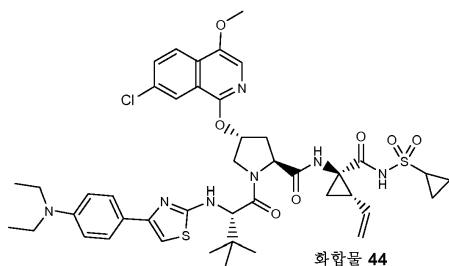
¹H NMR (600 MHz, DMSO-CDCl₃)

δ ppm 0.99 - 1.13 (m, 2 H), 1.16 (s, 9 H), 1.38 (dd, *J* = 9.37, 5.27 Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.09 - 2.28 (m, 1 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.06 (d, *J* = 5.27 Hz, 2 H), 4.23 (dd, *J* = 11.13, 3.52 Hz, 1 H), 4.44 (t, *J* = 7.91 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 4.80 (d, *J* = 12.30 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 5.24 (d, *J* = 16.40 Hz, 1 H), 6.02 (br. s., 1 H), 6.93 (d, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 10.55 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 7.03 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.88 (br. s., 1 H), 10.42 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 824.9 (M⁺ + H).

[0678]

화합물 44의 제조, 실시예 44:

[0679]



[0680]

화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 44를 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 α-브로모-4-(디에틸아미노)아세트페논을 사용하였다.

[0681]

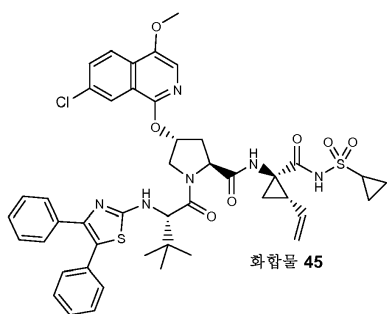
¹H NMR (600 MHz,

DMSO-CDCl₃) δ ppm 0.86 (t, *J* = 6.74 Hz, 6 H), 1.05 - 1.11 (m, 4 H), 1.16 (s, 9 H), 1.37 (dd, *J* = 9.08, 4.98 Hz, 1 H), 1.74 (d, *J* = 6.44 Hz, 1 H), 2.21 (dd, *J* = 17.58, 9.37 Hz, 2 H), 2.35 (dd, *J* = 13.18, 6.74 Hz, 1 H), 2.93 - 3.10 (m, 6 H), 3.96 (s, 3 H), 4.07 (d, *J* = 5.27 Hz, 3 H), 4.24 (d, *J* = 11.72 Hz, 1 H), 4.42 (dd, *J* = 9.37, 7.03 Hz, 1 H), 4.64 (d, *J* = 9.37 Hz, 1 H), 4.92 (d, *J* = 11.13 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J* = 10.55 Hz, 1 H), 5.24 (d, *J* = 17.58 Hz, 1 H), 5.63 - 5.72 (m, 1 H), 6.02 (br. s., 1 H), 6.14 (d, *J* = 8.79 Hz, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.20 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 9.37 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 9.08, 2.05 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 8.79 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.88 (br. s., 1 H), 10.43 (br. s., 1 H). LC-MS, MS *m/z* 877.9 (M⁺ + H).

[0682]

화합물 45의 제조, 실시예 45:

[0683]



[0684]

화합물 23의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 45를 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모-4'-메틸아세트페논 대신 2-브로모-2-페닐아세트페논을 사용하였다.

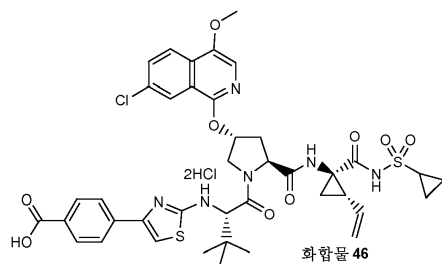
[0685]

^1H NMR (600 MHz, DMSO- CDCl_3) δ ppm 1.04 - 1.13 (m, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.18 (br. s., 2 H), 1.39 (dd, $J = 9.08, 4.98$ Hz, 1 H), 1.76 (t, $J = 5.86$ Hz, 1 H), 2.24 (dd, $J = 16.40, 9.37$ Hz, 2 H), 2.40 (dd, $J = 12.60, 7.32$ Hz, 1 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.06 (q, $J = 4.88$ Hz, 2 H), 4.24 (dd, $J = 11.13, 4.10$ Hz, 1 H), 4.50 (d, $J = 15.82$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J = 9.37$ Hz, 2 H), 5.13 (d, $J = 10.55$ Hz, 1 H), 5.26 (d, $J = 16.99$ Hz, 1 H), 5.62 - 5.72 (m, 1 H), 5.95 (br. s., 1 H), 6.71 - 6.86 (m, 3 H), 7.15 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 7.03$ Hz, 5 H), 7.62 (s, 1 H), 7.69 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 9.37$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.90 (br. s., 1 H), 10.45 (br. s., 1 H). LC-MS, MS m/z 882.9 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0686]

[0687]

화합물 46의 제조, 실시예 46:



[0688]

[0689]

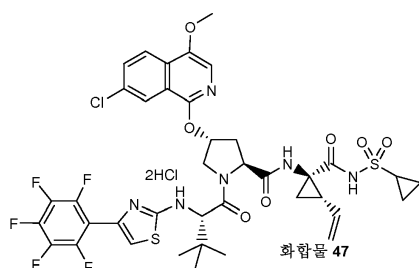
화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 46을 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 4-(2-브로모아세틸)벤조산을 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.12 - 1.19 (m, 9H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.41 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 2H), 2.39 - 2.46 (m, 1H), 2.83 - 2.87 (m, 1H), 2.95 (tt, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (dd, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 10.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.68 - 5.77 (m, 1H), 6.06 - 6.11 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8.5, 5.8, 2.4$ Hz, 4H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 851.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0690]

[0691]

화합물 47의 제조, 실시예 47:



[0692]

[0693]

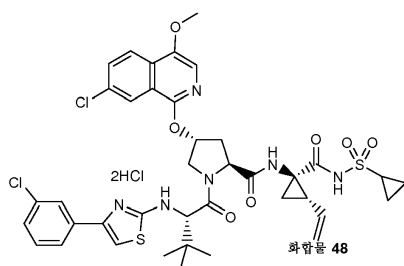
화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 47을 41% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2,3,4,5,6-펜타플루오로벤조일 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04 - 1.10 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.21 - 1.28 (m, 2H), 1.40 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.26 (m, 2H), 2.35 - 2.43 (m, 1H), 2.95 (td, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J = 17.1, 10.2, 9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.2, 31.2, 34.9, 35.5, 35.7, 41.7, 42.8, 54.9, 55.8, 60.2, 63.7, 74.4, 117.6, 118.5, 120.6, 122.3, 123.3, 129.3, 130.9, 133.3, 133.5, 146.9, 152.2, 168.7, 169.6, 172.3, 174.2. LC-MS, MS m/z 897.2 (M^+ +H).

[0694]

[0695]

화합물 48의 제조, 실시예 48:



[0696]

[0697]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 48을 31.5% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 3-클로로벤자일 브로마이드를 사용하였다.

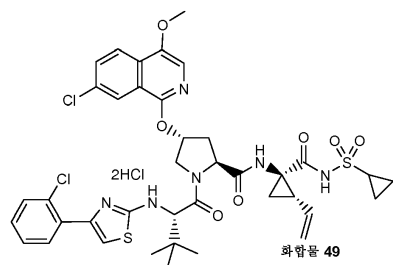
^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.24 - 1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, J = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 2H), 2.51 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 12.7, 8.0, 4.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.15 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.72 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 17.2, 10.2, 9.2 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.01 - 7.04 (m, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.57 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.1, 31.2, 34.9, 35.3, 36.1, 41.7, 55.1, 55.7, 60.2, 64.1, 74.5, 117.6, 118.4, 120.8, 122.6, 123.3, 124.1, 125.9, 127.8, 129.5, 129.8, 130.9, 133.2, 134.4, 147.0, 148.8, 152.2, 163.2, 169.6, 169.7, 171.6, 174.1, 178.4.

[0698]

LC-MS, MS m/z 841.2 (M^+ +H).

[0699]

화합물 49의 제조, 실시예 49:



[0700]

[0701]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 49를 28.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-클로로벤자일 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ

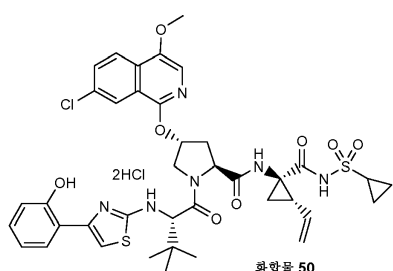
ppm 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.25 (dd, $J = 4.9, 2.7$ Hz, 2H), 1.42 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.56 (dd, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J = 12.8, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.13 (dd, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.63 (dd, $J = 10.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.1, 31.2, 34.8, 35.1, 37.0, 41.7, 55.1, 55.8, 60.4, 64.6, 74.7, 117.6, 118.7, 120.8, 122.6, 123.6, 127.2, 129.6, 130.0, 130.3, 130.6, 131.1, 131.5, 132.7, 133.2, 133.5, 147.1, 152.4, 168.8, 169.5, 170.1, 174.0, 181.3. LC-MS, MS m/z 841.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0702]

[0703]

화합물 50의 제조, 실시예 50:



[0704]

[0705]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 50을 41.6% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-2'-히드록시아세토폰을 사용하였다.

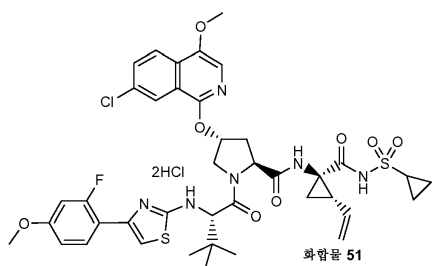
^1H

NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.24 (dd, $J = 4.9, 2.7$ Hz, 2H), 1.42 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.22 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.33 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.92 - 2.98 (m, $J = 8.2, 8.2, 4.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.07 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.35 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 10.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 8.9$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.4, 25.9, 31.2, 34.8, 34.9, 36.8, 41.7, 55.2, 55.9, 60.4, 66.2, 74.9, 116.7, 117.7, 118.9, 120.4, 120.8, 122.3, 123.8, 127.6, 129.6, 131.0, 131.4, 133.2, 133.6, 147.2, 152.2, 154.6, 159.0, 169.4, 169.5, 169.7, 172.4, 173.9. LC-MS, MS m/z 823.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0706]

[0707]

화합물 51의 제조, 실시예 51:



[0708]

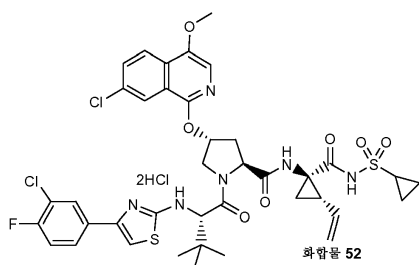
[0709]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 51을 36.2% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-플루오로-4-메톡시페닐 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04 - 1.11 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.21 - 1.26 (m, 2H), 1.41 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.30 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 12.7, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.12 (dd, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.62 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.73 (dt, J = 17.2, 9.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.53 - 6.63 (m, 2H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.0, 31.2, 34.8, 35.2, 36.6, 41.7, 42.8, 55.2, 55.3, 55.8, 60.4, 64.8, 74.6, 101.8, 102.0, 110.5, 117.6, 118.6, 120.8, 122.5, 123.5, 129.5, 129.9, 129.9, 131.0, 133.2, 133.4, 147.1, 152.3, 161.8, 169.2, 169.5, 170.5, 174.0 LC-MS, MS m/z 855.2 (M^+ +H).

[0710]

화합물 52의 제조, 실시예 52:



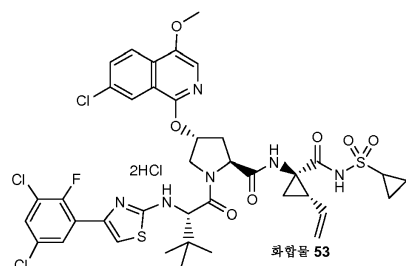
[0712]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 52를 21.2% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오피오펜 대신 2-브로모-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에탄올을 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04 - 1.11 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.22 - 1.29 (m, 2H), 1.41 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.26 (m, 2H), 2.42 - 2.50 (m, 1H), 2.91 - 2.98 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (dd, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 10.7, 7.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.76 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 17.1, 10.4, 8.9 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.2, 31.2, 34.9, 35.4, 35.8, 41.7, 55.2, 55.7, 60.2, 63.8, 74.3, 116.2, 116.4, 117.6, 118.3, 120.5, 120.6, 120.7, 122.5, 123.3, 123.6, 125.9, 125.9, 128.0, 128.5, 129.4, 130.8, 133.2, 133.2, 147.0, 152.1, 169.6, 169.6, 172.0, 174.2. LC-MS, MS m/z 859.2 (M^+ +H).

[0714]

화합물 53의 제조, 실시예 53:



[0716]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 53을 15.3% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오피오펜 대신 2-브로모-1-(3,5-디클로로-2-플루오로페닐)에탄올을 사용하였다.

[0717]

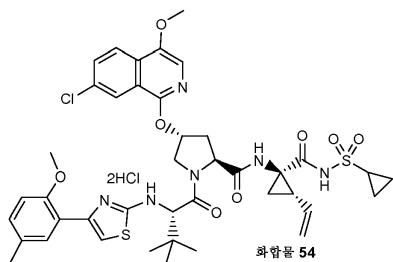
¹H

NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.07 - 1.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.23 - 1.27 (m, 2H), 1.42 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 4.16 (dd, *J* = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.63 (dd, *J* = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 5.27 - 5.34 (m, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 8.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 15.1, 22.5, 26.1, 31.2, 34.8, 35.1, 37.1, 41.7, 55.0, 55.8, 60.4, 64.3, 74.8, 105.9, 108.7, 117.6, 117.8, 118.7, 120.8, 122.6, 123.7, 129.1, 129.2, 131.1, 133.2, 133.5, 147.2, 148.1, 148.4, 148.4, 152.5, 165.7, 169.5, 170.2, 173.9, 178.4. LC-MS, MS *m/z* 895.1 (*M*⁺ + H).

[0718]

[0719]

화합물 54의 제조, 실시예 54:



[0720]

[0721]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 54를 40.2% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(2-메톡시-5-메틸-페닐)-에타논을 사용하였다.

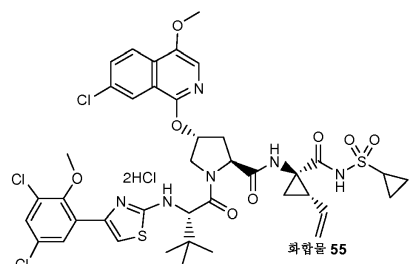
¹H

NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.24 (dd, *J* = 4.6, 2.4 Hz, 2H), 1.42 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (ddd, *J* = 13.9, 10.1, 4.1 Hz, 2H), 2.61 (dd, *J* = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 12.7, 8.0, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.09 (dd, *J* = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 8.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 19.4, 22.5, 25.9, 31.1, 34.8, 35.0, 36.9, 41.6, 55.1, 55.3, 55.8, 60.3, 65.7, 74.8, 111.8, 117.7, 118.7, 120.7, 122.4, 123.7, 129.2, 129.5, 130.7, 131.0, 133.2, 133.4, 147.1, 150.7, 152.2, 154.6, 160.2, 169.5, 173.9, 176.8, 179.5, 185.7, 191.1. LC-MS, MS *m/z* 851.2 (*M*⁺ + H).

[0722]

[0723]

화합물 55의 제조, 실시예 55:



[0724]

[0725]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 55를 37.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(3,5-디클로로-2-메톡시페닐)-에타논을 사용하였다.

¹H

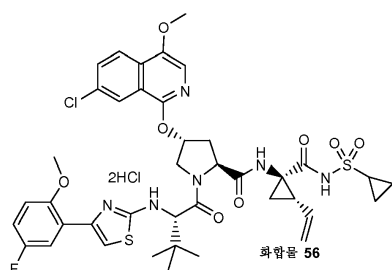
NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.23 - 1.27 (m, 2H), 1.42 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.26 (m, 1H), 2.26 - 2.32 (m, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 12.8, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (dd, *J* = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.6, 26.1, 31.2, 34.9, 35.2, 36.5, 41.6, 55.1, 55.7, 59.9, 60.3, 64.1, 74.6, 117.6, 118.5, 120.7, 122.5, 123.4, 128.3, 129.4, 129.5, 129.7, 130.9, 133.2, 147.0, 152.1, 152.3, 152.5, 168.6, 169.6, 171.0, 174.0, 175.5, 181.0.

LC-MS, MS *m/z* 907.1 (*M*⁺ +H). LC-MS, MS *m/z* 905.2 (*M*⁺ -H).

[0726]

화합물 56의 제조, 실시예 56:

[0727]



[0728]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 56을 40.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오피오펜논 대신 2-브로모-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)에타논을 사용하였다.

[0729]

¹H

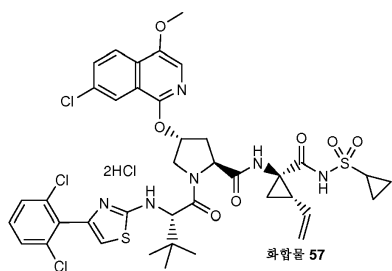
NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22 - 1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.31 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.95 (td, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.10 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.48 (m, 2H), 4.65 (dd, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.68 - 5.77 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 25.9, 31.2, 34.8, 35.0, 36.8, 41.6, 55.1, 55.7, 60.3, 65.4, 74.7, 113.0, 113.1, 115.2, 115.4, 116.9, 117.7, 118.6, 120.7, 122.4, 123.6, 129.5, 130.9, 133.2, 133.4, 147.1, 148.6, 152.2, 153.1, 154.6, 156.2, 158.1, 168.9, 169.5, 169.9, 172.8, 173.9. LC-MS, MS *m/z* 855.1 (*M*⁺ +H). LC-MS, MS *m/z*

853.2 (*M*⁺ -H).

[0730]

화합물 57의 제조, 실시예 57:

[0731]



[0732]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 57을 8.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오피오펜논 대신 2-브로모-1-(2,6-디클로로페닐)에타논을 사용하였다.

[0733]

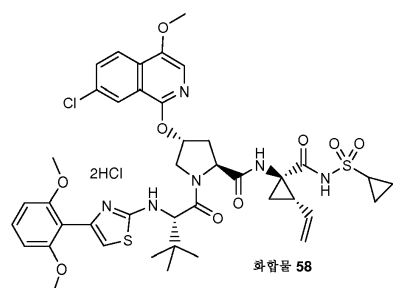
¹H

NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 3H), 1.12 - 1.16 (m, 9H), 1.25 (dd, *J* = 4.6, 2.7 Hz, 2H), 1.42 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.33 (m, 2H), 2.56 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 12.8, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.15 (dd, *J* = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.29 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.62 (dd, *J* = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 9.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 15.6, 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). LC-MS, MS *m/z* 877.2 (*M*⁺ +H).

LC-MS, MS *m/z* 875.1 (*M*⁺ -H).

[0734]

화합물 58의 제조, 실시예 58:



[0736]

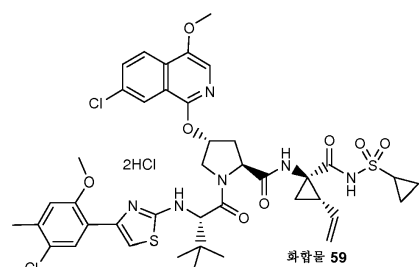
화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 58을 50.5% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논은 대신 2-브로모-1-(2,6-디메톡시페닐)에탄올을 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.23 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.43 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 2H), 2.65 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.95 (tt, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.08 (dd, *J* = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.35 (m, 2H), 4.70 (dd, *J* = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 9.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 25.9, 31.2, 34.8, 34.9, 37.3, 41.7, 55.0, 55.7, 55.8, 60.5, 65.9, 75.0, 104.6, 105.7, 117.7, 118.9, 120.8, 122.4, 123.8, 129.6, 131.1, 132.3, 133.2, 133.5, 147.2, 152.3, 158.6, 168.3, 168.8, 169.4, 173.9, 182.6. LC-MS, MS *m/z* 867.2 (*M*⁺ +H)..

LC-MS, MS *m/z* 865.2 (*M*⁺ -H).

[0738]

화합물 59의 제조, 실시예 59:



[0740]

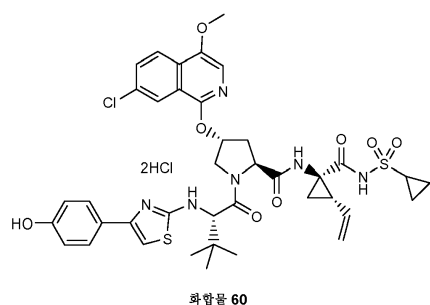
화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 59를 45.8% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논은 대신 2-브로모-1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에탄올을 사용하였다.

[0741]

^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.24 (dd, $J = 4.0, 3.1$ Hz, 2H), 1.41 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 7.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.21 (none, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.27 - 2.32 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 13.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.96 (tt, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.11 (dd, $J = 12.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.53 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 10.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 19.2, 22.5, 26.0, 31.2, 34.8, 35.1, 36.7, 41.6, 55.1, 55.5, 55.8, 60.3, 74.6, 114.1, 117.6, 118.6, 120.7, 122.4, 123.4, 125.9, 128.8, 129.5, 130.9, 133.2, 133.3, 145.7, 147.0, 152.2, 155.3, 161.9, 169.5, 170.2, 173.9. LC-MS, MS m/z 885.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0742]

화합물 60의 제조, 실시예 60:



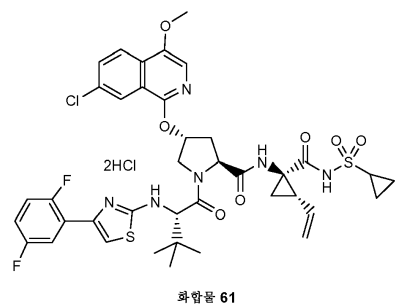
[0744]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 60을 44.3% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(4-히드록시페닐)에탄올을 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04 - 1.11 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.21 - 1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, $J = 9.3, 5.5$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.21 - 2.33 (m, 2H), 2.62 (dd, $J = 13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 12.8, 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.09 (dd, $J = 12.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.67 (dd, $J = 10.3, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 823.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0746]

화합물 61의 제조, 실시예 61:



[0748]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 61을 50.0% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2,5-디플루오로벤자일 브로마이드를 사용하였다.

[0749]

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ

ppm 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.19 - 2.31 (m, 2H), 2.52 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.91 - 2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.14 (dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.55 - 4.62 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.82 - 6.88 (m, 1H), 6.98 (ddd, $J = 10.6, 9.1, 4.4$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 9.3, 5.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

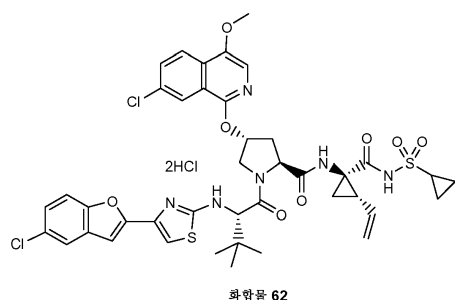
^{13}C NMR (101 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.6, 26.1, 31.2, 34.9, 35.2, 36.3, 41.6, 55.1, 55.7, 60.2, 64.1, 74.6, 108.1, 109.6, 115.3, 117.6, 118.2, 120.7, 122.5, 123.4, 130.9, 133.2, 133.3, 133.4, 144.1, 152.2, 159.4, 160.4, 165.8, 169.6, 174.1, 176.1,

179.3, 183.4, 186.0. LC-MS, MS m/z 843.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0750]

[0751]

화합물 62의 제조, 실시예 62:



[0752]

[0753]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 62를 46.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(5-클로로-1-벤조푸란-2-일)에타논을 사용하였다.

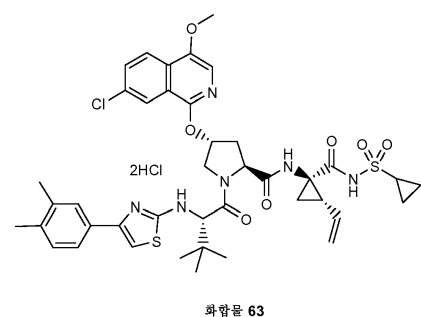
^1H

NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.22 - 1.28 (m, 2H), 1.39 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.86 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 2H), 2.36 - 2.43 (m, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (dd, $J = 11.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 10.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.71 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.19 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 7.09 - 7.13 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 881.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0754]

[0755]

화합물 63의 제조, 실시예 63:



[0756]

[0757]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 63을 42.7% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(3,4-디메틸-페닐)-에타논을 사용하였다.

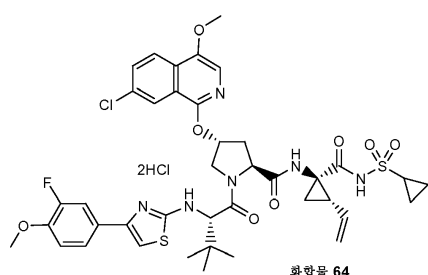
¹H NMR

(400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05 - 1.12 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22 - 1.25 (m, 2H), 1.41 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.24 - 2.33 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 12.8, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.11 (dd, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.66 (dd, *J* = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 9.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.08 - 7.13 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, *MeOD*) δ ppm 2.1, 5.6, 5.8, 18.6, 18.8, 22.5, 25.9, 31.2, 34.8, 35.0, 37.2, 41.6, 55.1, 55.8, 60.4, 62.7, 65.6, 74.5, 74.8, 117.7, 118.7, 120.8, 122.4, 123.6, 127.2, 129.6, 130.2, 131.0, 132.3, 133.2, 133.4, 137.7, 147.1, 152.3, 173.8. LC-MS, MS *m/z* 835.2 (*M*⁺ + H).

[0758]

[0759]

화합물 64의 제조, 실시예 64:



[0760]

[0761]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 64를 34.1% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 3-플루오로-4-메톡시페닐 브로마이드를 사용하였다.

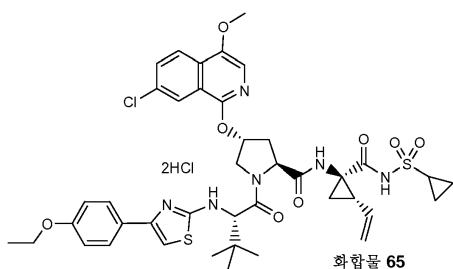
¹H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.24 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 4.8 Hz, 2H), 1.41 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.32 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 2.91 - 2.99 (m, *J* = 8.6, 4.2, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.11 (dd, *J* = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.65 (dd, *J* = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.67 - 5.78 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 23.7, 26.0, 31.2, 34.8, 35.1, 37.0, 41.6, 55.2, 55.8, 60.4, 64.5, 65.2, 67.7, 74.8, 78.5, 113.7, 114.0, 117.7, 118.5, 120.8, 122.4, 122.6, 123.6, 129.5, 131.0, 133.2, 147.1, 152.2, 158.7, 169.5, 169.9, 173.9, 175.3, 180.3. LC-MS, MS *m/z* 855.2 (*M*⁺ + H).

[0762]

[0763]

화합물 65의 제조, 실시예 65:



[0764]

[0765]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 65를 49.0% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(4-메톡시페닐)에탄올을 사용하였다.

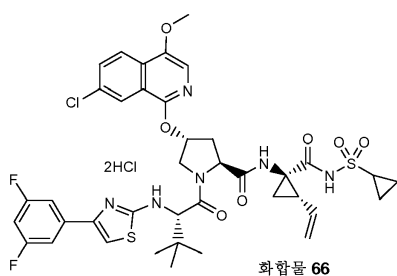
¹H

NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22 - 1.26 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.41 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 2.21 - 2.33 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 12.7, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.97 - 4.04 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.66 (dd, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 8.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, *MeOD*) δ ppm 4.7, 5.6, 5.8, 14.0, 22.6, 25.9, 31.2, 34.8, 35.0, 37.2, 41.6, 55.1, 55.8, 60.4, 63.8, 65.5, 74.8, 89.5, 96.8, 115.0, 117.7, 118.7, 120.4, 120.8, 121.6, 122.4, 123.7, 124.8, 127.7, 129.6, 131.1, 133.2, 133.5, 160.7, 172.9, 173.9, 190.8. LC-MS, MS *m/z* 851.2 (*M*⁺ + H).

[0766]

[0767]

화합물 66의 제조, 실시예 66:



[0768]

[0769]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 66을 34.6% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 3,5-디플루오로벤자일 브로마이드를 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, *MeOD*)

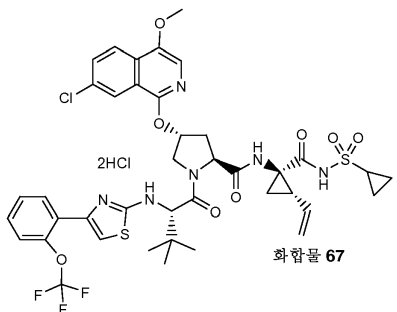
δ ppm 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.40 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 2H), 2.50 (dd, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.14 (dd, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 10.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 8.9 Hz, 1H), 6.02 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.57 - 6.63 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H).

LC-MS, MS *m/z* 843.2 (*M*⁺ + H).

[0770]

[0771]

화합물 67의 제조, 실시예 67:



[0772]

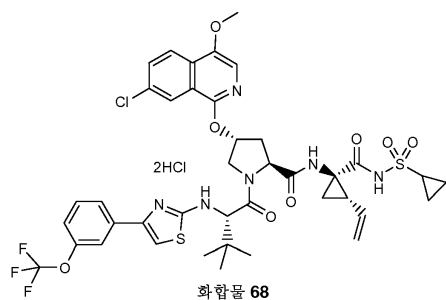
[0773]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 67을 42.7% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-(트리플루오로메톡시)벤자일 브로마이드를 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.22 - 2.33 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 12.7, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.13 (dd, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.64 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 8.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). LC-MS, MS *m/z* 891.2 (*M*⁺ + H).

[0774]

화합물 68의 제조, 실시예 68:



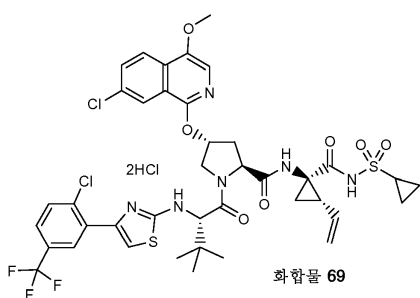
[0776]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 68을 34.2% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 3-(트리플루오로메톡시)펜아실 브로마이드를 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.31 (m, 2H), 2.55 (dd, *J* = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.13 (dd, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.62 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 8.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). LC-MS, MS *m/z* 891.2 (*M*⁺ + H).

[0778]

화합물 69의 제조, 실시예 69:



[0780]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 69를 54.5% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2'-클로로-5'-(트리플루오로메틸)펜아실 브로마이드를 사용하였다.

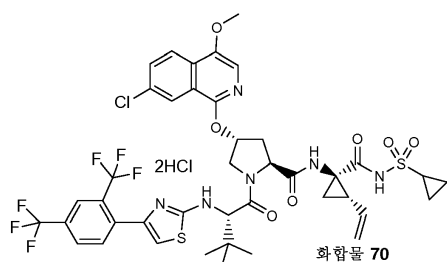
[0781]

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.08 (ddd, $J = 7.7, 3.4, 3.2$ Hz, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.40 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.13 (dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 10.3, 7.1$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.67 - 5.77 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 909.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0782]

[0783]

화합물 70의 제조, 실시예 70:



[0784]

[0785]

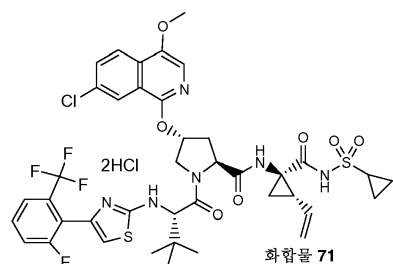
화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 70을 53.2% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.21 (s, 1H), 1.24 (dd, $J = 4.7, 2.6$ Hz, 2H), 1.41 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.21 - 2.32 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (dd, $J = 11.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.63 (dd, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 943.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0786]

[0787]

화합물 71의 제조, 실시예 71:



[0788]

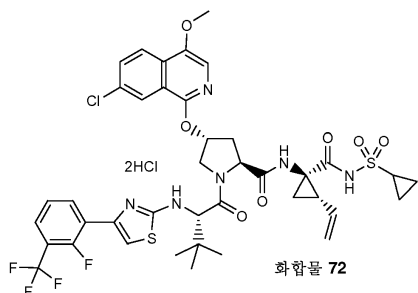
[0789]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 71을 34.0% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.08 (ddd, $J = 8.3, 6.3, 3.8$ Hz, 3H), 1.13 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.22 - 2.33 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 13.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 12.7, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.11 - 4.22 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.64 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 893.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0790]

[0791] 화합물 72의 제조, 실시예 72:



[0792]

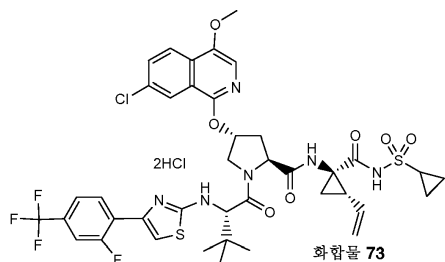
[0793] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 72를 57.3% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐아실 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.08 (ddd, $J = 10.1, 5.1, 2.9$ Hz, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.40 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 2H), 2.49 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.13 (dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 10.3, 7.1$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.01 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.94 - 7.98 (m, 1H).

LC-MS, MS m/z 893.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0794]

[0795] 화합물 73의 제조, 실시예 73:



[0796]

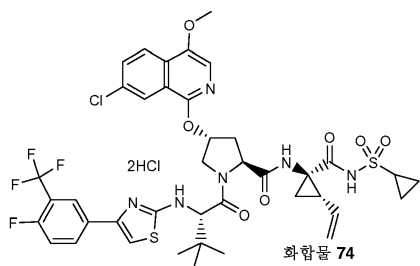
[0797] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 73을 55.6% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐아실 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.40 (dd, $J = 9.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 2H), 2.47 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J = 12.8, 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.14 (dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 10.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.69 - 4.76 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 7.88 - 7.96 (m, 2H). LC-MS, MS

m/z 893.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0798]

[0799] 화합물 74의 제조, 실시예 74:



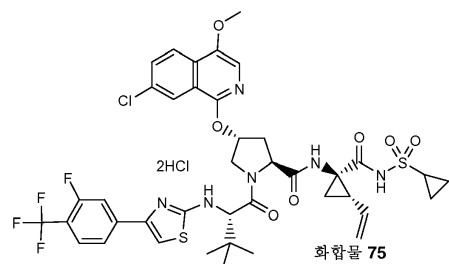
[0800]

[0801] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 74를 38.5% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐아실 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.39 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 2H), 2.49 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.14 (dd, $J = 11.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 10.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.72 - 4.78 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 9.1$ Hz, 1H), 5.99 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 2H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 7.87 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 893.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0802]

[0803] 화합물 75의 제조, 실시예 75:



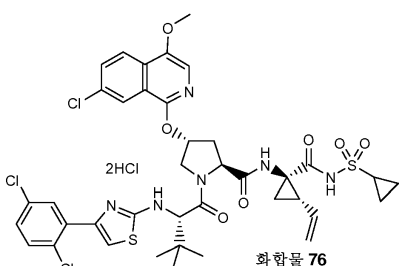
[0804]

[0805] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 75를 53.4% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐아실 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.25 (td, $J = 4.9, 2.5$ Hz, 2H), 1.39 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.86 (dd, $J = 8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.16 - 2.28 (m, 2H), 2.43 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (dd, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 10.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.79 - 4.83 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.71 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 4H), 7.52 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 893.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0806]

[0807] 화합물 76의 제조, 실시예 76:



[0808]

[0809] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 76을 49.3% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브

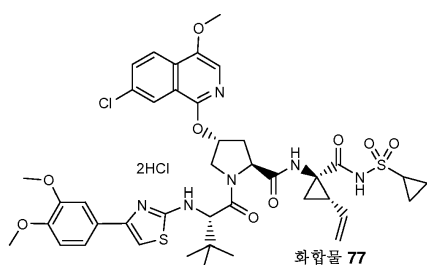
로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(2,5-디클로로페닐)에타논을 사용하였다.

¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.25 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 4.8 Hz, 2H), 1.41 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 2.21 - 2.32 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 12.8, 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.14 (dd, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.65 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.67 - 5.77 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H). LC-MS, MS *m/z* 877.1 (M⁺ + H).

[0810]

화합물 77의 제조, 실시예 77:



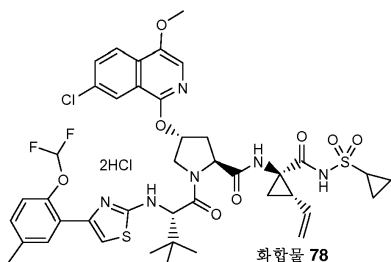
[0812]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 77을 49.2% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(3,4-디메톡시페닐)에타논을 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.04 - 1.11 (m, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.21 - 1.26 (m, 2H), 1.41 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 2.21 - 2.33 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 12.7, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (dd, *J* = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.66 (dd, *J* = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.25 - 5.34 (m, 1H), 5.67 - 5.78 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.02 - 7.08 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). LC-MS, MS *m/z* 867.2 (M⁺ + H).

[0814]

화합물 78의 제조, 실시예 78:



[0816]

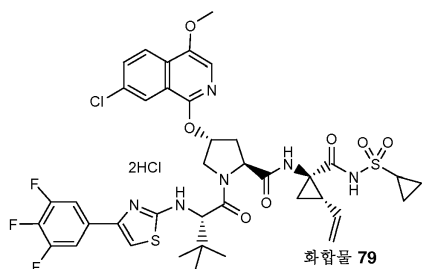
화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 78을 54.2% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-[2-(디플루오로메톡시)-5-메틸페닐]에타논을 사용하였다.

[0817]

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.20 - 2.25 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.28 - 2.33 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, $J = 8.6, 4.2, 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (dd, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.64 (dd, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 9.1$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 73.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

LC-MS, MS m/z 887.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

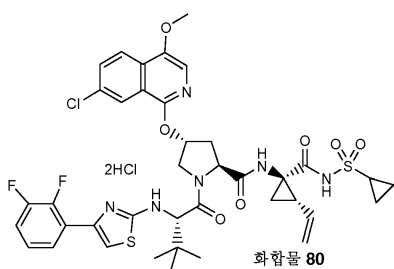
화합물 79의 제조, 실시예 79:



화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 79를 48.6% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오펜에 대신 3,4,5-트리플루오로페닐아실 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.25 (td, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 2H), 1.40 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.18 - 2.29 (m, 2H), 2.46 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 12.7, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.13 (dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 10.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.10 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.07 - 6.11 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.2, 6.7$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 861.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

화합물 80의 제조, 실시예 80:



화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 80을 51.4% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오펜에 대신 2,3-디플루오로페닐아실 브로마이드를 사용하였다.

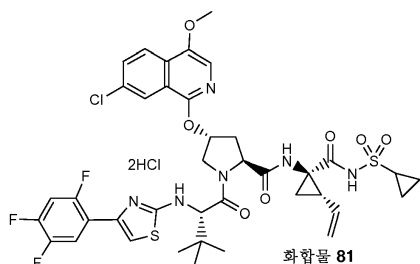
^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ

ppm 1.08 (ddd, $J = 7.8, 4.8, 2.5$ Hz, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.25 (dt, $J = 6.5, 4.2$ Hz, 2H), 1.41 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 2H), 2.53 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.12 (dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 10.3, 7.1$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 9.1$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.90 - 6.96 (m, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 843.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0826]

[0827]

화합물 81의 제조, 실시예 81:



[0828]

[0829]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 81을 42.0% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2,4,5-트리플루오로페닐아실 브로마이드를 사용하였다.

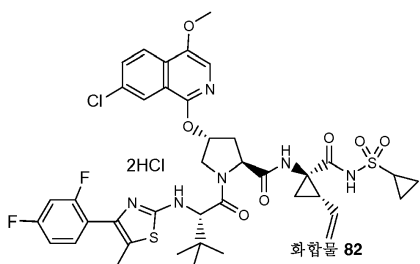
^1H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.25 (dt, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 2H), 1.41 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.19 - 2.30 (m, 2H), 2.49 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.13 (dd, $J = 11.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.56 - 4.63 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 9.1$ Hz, 1H), 6.06 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J = 10.6, 6.5$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 - 7.59 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 861.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0830]

[0831]

화합물 82의 제조, 실시예 82:



[0832]

[0833]

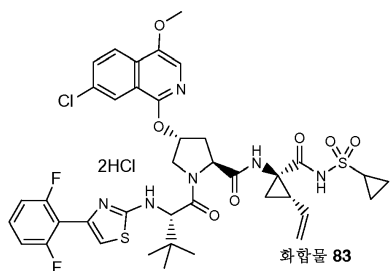
화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 82를 64.4% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(2,4-디플루오로페닐)프로판-1-온 브로마이드를 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05 - 1.10 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.21 -

1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 8.2, 5.4$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.22 - 2.33 (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 12.7, 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.10 (dd, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.67 (dd, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 857.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0834]

[0835] 화합물 83의 제조, 실시예 83:



[0836]

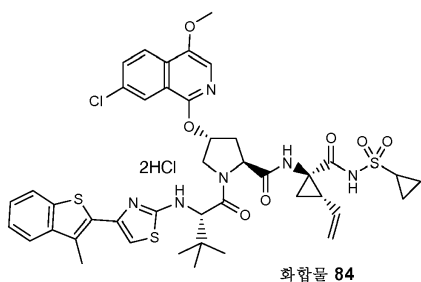
[0837] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 83을 62.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-2',6'-디플루오로아세토펜을 사용하였다.

¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.05 - 1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.21 - 1.26 (m, 2H), 1.41 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.22 - 2.33 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 12.7, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.12 (dd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.64 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 8.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 14.8, 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). LC-MS, MS *m/z* 843.2 (*M*⁺ + H).

[0838]

[0839] 화합물 84의 제조, 실시예 84:



[0840]

[0841] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 84를 34.1% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)에탄-1-온을 사용하였다.

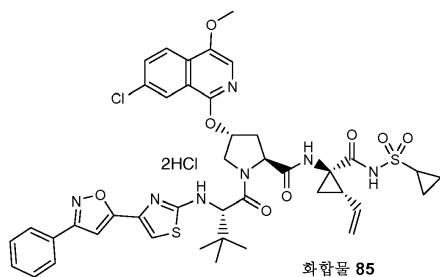
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09 - 1.15 (m, 3

H), 1.18 (s, 9H), 1.25 - 1.33 (m, 3H), 1.46 (dd, *J* = 9.46, 5.49 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 8.24, 5.49 Hz, 1H), 2.22 - 2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (dd, *J* = 13.43, 7.02 Hz, 1H), 2.95 - 3.04 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.19 (dd, *J* = 11.60, 3.66 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 10.38, 7.02 Hz, 1H), 4.82 (br. s., 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.38, 1.53 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 17.09, 1.22 Hz, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 17.09, 10.22, 9.00 Hz, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.63 Hz, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 2.14 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.85 Hz, 1H). LC-MS, MS *m/z* 878

[0842]

(*M* + H)⁺.

[0843] 화합물 85의 제조, 실시예 85:



[0844]

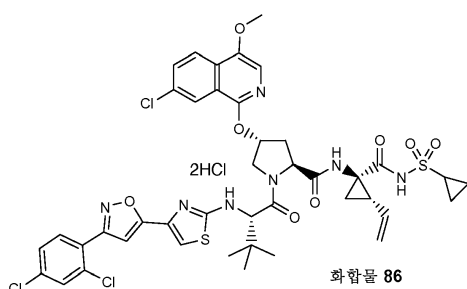
[0845] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 85를 43.1% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오펜은 대신 2-브로모-1-(3-페닐이속사졸-5-일)에탄-1-온을 사용하였다.

¹H NMR (500

MHz, MeOD) δ ppm 1.08 - 1.14 (m, 2 H), 1.21 (s, 9 H), 1.26 - 1.32 (m, 2 H), 1.42 (dd, *J* = 9.31, 5.34 Hz, 1 H), 1.88 (dd, *J* = 8.24, 5.49 Hz, 1 H), 2.21 (q, *J* = 8.85 Hz, 1 H), 2.24 - 2.31 (m, 1 H), 2.43 (dd, *J* = 13.43, 6.41 Hz, 1 H), 2.96 - 3.03 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.20 (dd, *J* = 11.60, 3.36 Hz, 1 H), 4.53 (dd, *J* = 10.68, 6.41 Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 5.09 - 5.15 (m, 2 H), 5.28 (dd, *J* = 17.24, 1.07 Hz, 1 H), 5.74 (ddd, *J* = 17.17, 10.15, 9.00 Hz, 1 H), 6.21 (br. s., 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.22 - 7.39 (m, 5 H), 7.46 - 7.53 (m, 2 H), 7.78 (d, *J* = 9.77 Hz, 1 H). LC-MS, MS *m/z* 875 (M+H)⁺.

[0846]

[0847] 화합물 86의 제조, 실시예 86:



[0848]

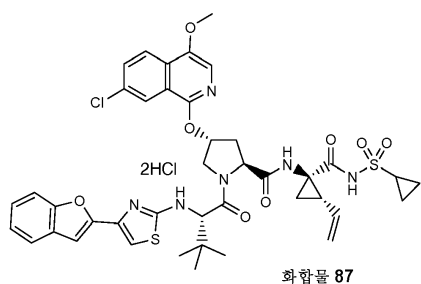
[0849] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 86을 61.2% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오펜은 대신 2-브로모-1-(3-(2,4-디클로로페닐)이속사졸-5-일)에탄-1-온을 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.14 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H),

1.25 - 1.32 (m, 2 H), 1.39 (dd, *J* = 9.46, 5.49 Hz, 1 H), 1.86 (dd, *J* = 8.09, 5.34 Hz, 1 H), 2.18 (q, *J* = 8.85 Hz, 1 H), 2.21 - 2.29 (m, 1 H), 2.40 (dd, *J* = 13.28, 6.56 Hz, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.24 (dd, *J* = 11.29, 3.66 Hz, 1 H), 4.46 (dd, *J* = 10.68, 6.71 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 5.11 (d, *J* = 10.68 Hz, 2 H), 5.26 (d, *J* = 17.09 Hz, 1 H), 5.73 (dt, *J* = 17.17, 9.58 Hz, 1 H), 6.11 (br. s., 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.03 (d, *J* = 8.55 Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.31 (d, *J* = 1.83 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.85 (d, *J* = 9.46 Hz, 1 H). LC-MS, MS *m/z* 944 (M+H)⁺.

[0850]

[0851] 화합물 87의 제조, 실시예 87:



[0852]

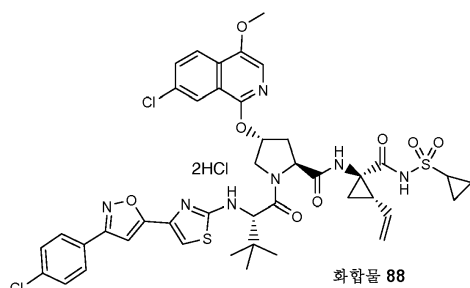
[0853] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 87을 40.4% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 1-(벤조푸란-2-일)-2-브로모에타논을 사용하였다.

^1H NMR (500

MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.15 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 1.26 - 1.33 (m, 2 H), 1.44 (dd, $J = 9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.90 (dd, $J = 7.93, 5.49$ Hz, 1 H), 2.19 - 2.34 (m, 2 H), 2.46 (dd, $J = 13.58, 6.87$ Hz, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.02 (dt, $J = 6.49, 3.32$ Hz, 1 H), 4.20 (dd, $J = 11.75, 3.51$ Hz, 1 H), 4.58 (dd, $J = 10.68, 6.71$ Hz, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.99 (d, $J = 11.60$ Hz, 1 H), 5.14 (dd, $J = 10.38, 1.53$ Hz, 1 H), 5.30 (d, $J = 17.09$ Hz, 1 H), 5.70 - 5.83 (m, 2 H), 6.16 (br. s., 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 2 H), 7.14 (td, $J = 7.63, 1.22$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 7.93$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 1.83$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.85$ Hz, 1 H). LC-MS, MS m/z 848 (M+H) $^+$.

[0854]

[0855] 화합물 88의 제조, 실시예 88:



[0856]

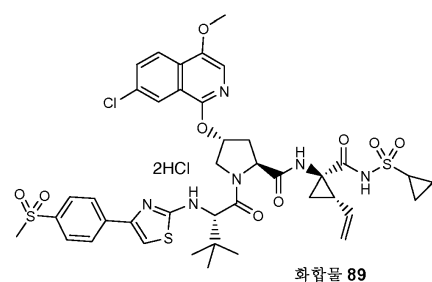
[0857] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 88을 59.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일)에타논을 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.08 - 1.13 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H), 1.26 -

1.32 (m, 2 H), 1.41 (dd, $J = 9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.87 (dd, $J = 8.24, 5.49$ Hz, 1 H), 2.16 - 2.30 (m, 2 H), 2.35 - 2.41 (m, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.21 (dd, $J = 11.60, 3.66$ Hz, 1 H), 4.50 (dd, $J = 10.83, 6.56$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 5.09 - 5.18 (m, 2 H), 5.27 (dd, $J = 17.24, 1.07$ Hz, 1 H), 5.74 (ddd, $J = 17.09, 10.07, 9.16$ Hz, 1 H), 6.25 (br. s., 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 5 H), 7.43 (d, $J = 1.83$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.85$ Hz, 1 H), LC-MS, MS m/z 909 (M+H) $^+$.

[0858]

[0859] 화합물 89의 제조, 실시예 89:



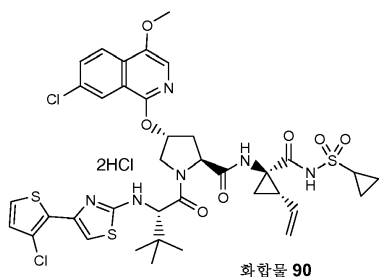
[0860]

[0861] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 89를 14.2% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(4-(메틸술포닐)페닐)에타논을 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09 - 1.15 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 1.25 - 1.33 (m, 2 H), 1.43 (dd, $J = 9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.90 (dd, $J = 7.93, 5.49$ Hz, 1 H), 2.18 - 2.30 (m, 2 H), 2.44 (dd, $J = 13.73, 6.41$ Hz, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.96 - 3.03 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.19 (dd, $J = 11.60, 3.36$ Hz, 1 H), 4.53 (dd, $J = 10.68, 7.02$ Hz, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 5.02 (d, $J = 10.99$ Hz, 1 H), 5.13 (dd, $J = 10.53, 1.37$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J = 17.24, 1.07$ Hz, 1 H), 5.75 (ddd, $J = 17.09, 10.22, 9.00$ Hz, 1 H), 6.12 (t, $J = 3.05$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 4 H), 7.52 (dd, $J = 8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.55$ Hz, 2 H), 7.91 (d, $J = 8.85$ Hz, 1 H). LC-MS, MS m/z 886 (M+H) $^+$.

[0862]

화합물 90의 제조, 실시예 90:



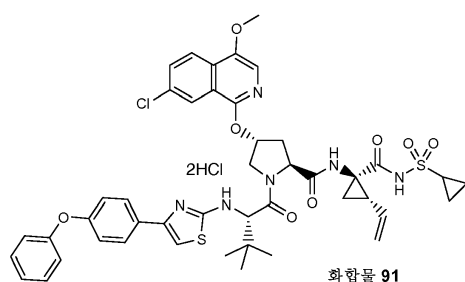
[0864]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 90을 47.3% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(3-클로로티오펜-2-일)에타논을 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09 - 1.14 (m, 2 H), 1.16 (s, 9 H), 1.26 - 1.33 (m, 2 H), 1.45 (dd, $J = 9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.91 (dd, $J = 7.93, 5.49$ Hz, 1 H), 2.22 - 2.36 (m, 2 H), 2.52 (dd, $J = 13.58, 6.87$ Hz, 1 H), 2.96 - 3.03 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.19 (dd, $J = 11.60, 3.97$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J = 10.07, 7.02$ Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.80 (d, $J = 11.60$ Hz, 1 H), 5.15 (dd, $J = 10.22, 1.37$ Hz, 1 H), 5.32 (dd, $J = 17.09, 1.22$ Hz, 1 H), 5.77 (ddd, $J = 17.09, 10.22, 9.00$ Hz, 1 H), 6.05 (br. s., 1 H), 6.64 (d, $J = 5.49$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 5.49$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.61 (dd, $J = 8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 1.83$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.85$ Hz, 1 H). LC-MS, MS m/z 848 (M+H) $^+$.

[0866]

화합물 91의 제조, 실시예 91:



[0868]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 91을 31.8% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(4-페녹시페닐)에타논을 사용하였다.

[0869]

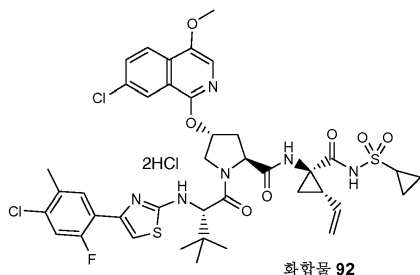
¹H

NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.08 - 1.15 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 1.26 - 1.31 (m, 2 H), 1.44 (dd, $J = 9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.92 (dd, $J = 8.24, 5.49$ Hz, 1 H), 2.21 - 2.35 (m, 2 H), 2.57 (dd, $J = 13.43, 7.02$ Hz, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.17 (dd, $J = 11.90, 3.66$ Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J = 10.22, 7.17$ Hz, 1 H), 4.65 - 4.71 (m, 2 H), 5.15 (dd, $J = 10.38, 1.22$ Hz, 1 H), 5.32 (dd, $J = 17.09, 1.22$ Hz, 1 H), 5.76 (ddd, $J = 17.17, 10.15, 9.00$ Hz, 1 H), 5.99 (br. s., 1 H), 6.78 (d, $J = 8.55$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 7.63$ Hz, 2 H), 7.15 (t, $J = 7.32$ Hz, 1 H), 7.35 (t, $J = 8.09$ Hz, 2 H), 7.52 - 7.57 (m, 3 H), 7.62 (dd, $J = 8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 1.83$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 8.85$ Hz, 1 H). LC-MS, MS m/z 900 (M+H)⁺.

[0870]

[0871]

화합물 92의 제조, 실시예 92:



[0872]

[0873]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 92를 21.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(4-클로로-2-플루오로-5-메틸페닐)에타논을 사용하였다.

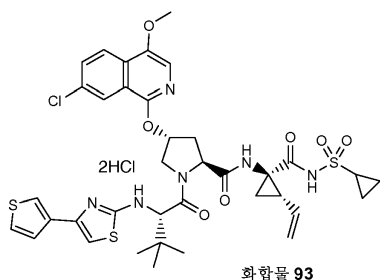
¹H

NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09 - 1.14 (m, 2 H), 1.21 (s, 9 H), 1.27 - 1.32 (m, 2 H), 1.43 (dd, $J = 9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.87 - 1.93 (m, 4 H), 2.19 - 2.31 (m, 2 H), 2.40 - 2.47 (m, 1 H), 2.94 - 3.03 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.20 (dd, $J = 11.60, 3.36$ Hz, 1 H), 4.54 (dd, $J = 10.68, 6.71$ Hz, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.98 (d, $J = 11.29$ Hz, 1 H), 5.13 (dd, $J = 10.38, 1.22$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J = 17.09, 1.22$ Hz, 1 H), 5.75 (ddd, $J = 17.09, 10.22, 9.00$ Hz, 1 H), 6.18 (t, $J = 2.75$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 11.29$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 2.14$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J = 8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 8.55$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J = 8.85$ Hz, 1 H). LC-MS, MS m/z 874 (M+H)⁺.

[0874]

[0875]

화합물 93의 제조, 실시예 93:



[0876]

[0877]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 93을 41.7% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(티오펜-3-일)에타논을 사용하였다.

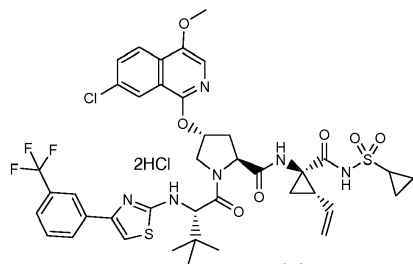
¹H NMR (500

MHz, MeOD) δ ppm 1.09 - 1.15 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H), 1.25 - 1.31 (m, 2 H), 1.45 (dd, *J* = 9.46, 5.49 Hz, 1 H), 1.93 (dd, *J* = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.23 - 2.37 (m, 2 H), 2.61 (dd, *J* = 13.73, 7.02 Hz, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.17 (dd, *J* = 11.90, 3.36 Hz, 1 H), 4.54 - 4.62 (m, 2 H), 4.67 (dd, *J* = 10.22, 7.17 Hz, 1 H), 5.16 (dd, *J* = 10.53, 1.37 Hz, 1 H), 5.33 (dd, *J* = 17.09, 1.22 Hz, 1 H), 5.77 (ddd, *J* = 17.17, 10.15, 9.00 Hz, 1 H), 5.96 (br. s., 1 H), 7.26 (dd, *J* = 5.04, 1.07 Hz, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 4.73, 2.90 Hz, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 7.62 (dd, *J* = 8.85, 2.14 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 2.14 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.85 Hz, 1 H). LC-MS, MS *m/z* 814 (M+H)⁺.

[0878]

[0879]

화합물 94의 제조, 실시예 94:



[0880]

[0881]

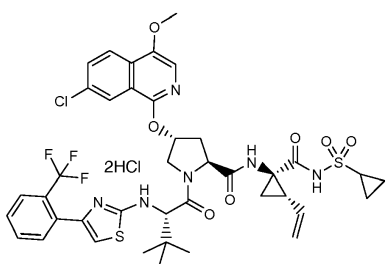
화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 94를 37.8% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에타논을 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09 - 1.15 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 1.26 - 1.32 (m, 2 H), 1.43 (dd, *J* = 9.46, 5.49 Hz, 1 H), 1.91 (dd, *J* = 8.24, 5.49 Hz, 1 H), 2.17 - 2.33 (m, 2 H), 2.53 (dd, *J* = 13.43, 7.02 Hz, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.19 (dd, *J* = 11.60, 3.36 Hz, 1 H), 4.55 (dd, *J* = 10.53, 6.87 Hz, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.84 (br. s., 1 H), 5.14 (dd, *J* = 10.38, 1.22 Hz, 1 H), 5.30 (dd, *J* = 16.94, 1.07 Hz, 1 H), 5.70 - 5.81 (m, 1 H), 6.01 (br. s., 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 2 H), 7.82 (d, *J* = 7.32 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.95 (d, *J* = 9.77 Hz, 1 H). LC-MS, MS *m/z* 876 (M+H)⁺.

[0882]

[0883]

화합물 95의 제조, 실시예 95:



[0884]

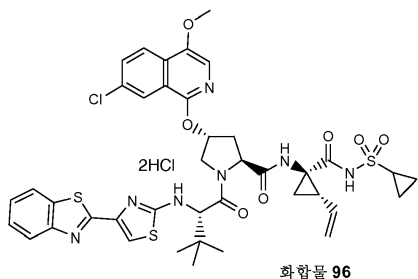
[0885]

화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 95를 67.9% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오페논 대신 2-브로모-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에타논을 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09 - 1.14 (m, 2 H), 1.16 (s, 9 H), 1.27 - 1.31 (m, 2 H), 1.45 (dd, *J* = 9.46, 5.49 Hz, 1 H), 1.92 (dd, *J* = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.24 - 2.36 (m, 2 H), 2.56 (dd, *J* = 13.43, 7.02 Hz, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.16 (dd, *J* = 11.90, 3.97 Hz, 1 H), 4.42 (d, *J* = 11.60 Hz, 1 H), 4.60 - 4.66 (m, 2 H), 5.16 (dd, *J* = 10.38, 1.22 Hz, 1 H), 5.33 (dd, *J* = 17.24, 1.07 Hz, 1 H), 5.77 (ddd, *J* = 17.17, 9.99, 9.16 Hz, 1 H), 5.88 (br. s., 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 3 H), 7.50 (s, 1 H), 7.61 (d, *J* = 7.32 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 8.85, 2.14 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 1.83 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.85 Hz, 1 H). LC-MS, MS *m/z* 876 (M+H)⁺.

[0886]

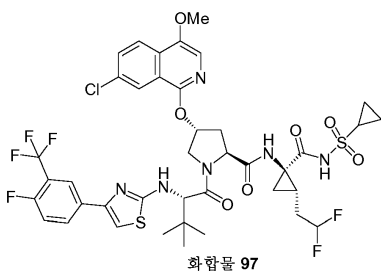
[0887] 화합물 96의 제조, 실시예 96:



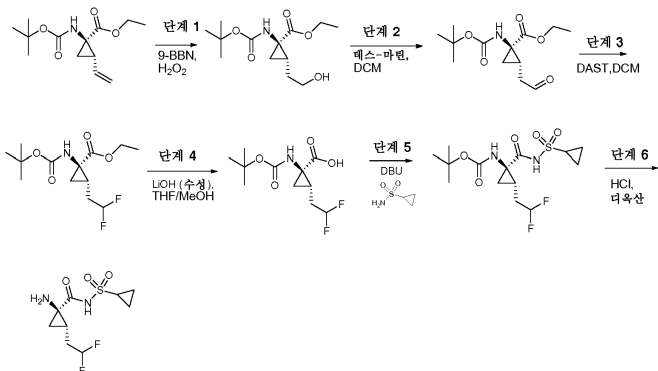
[0889] 화합물 9의 제조에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 화합물 96을 71.1% 수율로 제조하되, 단, 단계 1에서 2-브로모프로피오펜논 대신 1-(벤조[d]티아졸-2-일)-2-브로모에탄올을 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.08 - 1.15 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H), 1.26 - 1.33 (m, 2 H), 1.45 (dd, *J* = 9.46, 5.49 Hz, 1 H), 1.91 (dd, *J* = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.21 - 2.35 (m, 2 H), 2.46 (dd, *J* = 13.43, 7.02 Hz, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.20 (dd, *J* = 11.44, 2.90 Hz, 1 H), 4.63 (dd, *J* = 10.07, 7.02 Hz, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 5.15 (d, *J* = 10.38 Hz, 1 H), 5.31 (d, *J* = 17.09 Hz, 1 H), 5.76 (dt, *J* = 17.09, 9.46 Hz, 1 H), 6.23 (br. s., 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.85, 1.83 Hz, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.60 (d, *J* = 7.93 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8.85 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8.24 Hz, 1 H). LC-MS, MS *m/z* 865 (M+H)⁺.

[0891] 화합물 97의 제조, 실시예 97.



[0893] 반응식 1



[0895] 단계 1.

[0896] THF (100 ml) 중 (1R,2S)-에틸 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (15.3 g, 59.9 mmol)의 용액에 9-BBN (180 ml, 90 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 형성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 최종 용액을 다시 0℃로 냉각시키면서, 나트륨 아세테이트 3 M 수용액 (180 ml, 540 mmol)을 첨가하였다. 상기 잘 교반된 혼합물에, 과산화수소 (89 ml, 30%, 869 mmol)를 적가하였다 (상기 첨가는 발열성이므로 주의 깊게 수행해야 함). 형성된 따뜻한 2개 층 혼합물을 밤새 교반하였다. 상위 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고,

증발시켰다. 잔류물을 4:1, 3:1, 2:1, 이어서 3:2 헥산-EtOAc로 용리하는 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 목적 생성물 (1R,2S)-에틸 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(2-히드록시에틸)시클로프로판카르복실레이트 (11.50 g, 42.1 mmol, 70.2% 수율)를 점성 오일로서 수득하고, 이것을 벤치에 정치시켜 고체화시켰다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18-

1.21 (m, 1 H), 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.35-1.40 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.61-1.65 (m, 1 H), 1.70-1.75 (m, 1 H), 1.91-1.98 (m, 1 H), 3.61-3.65 (m, 1 H), 3.71-3.75 (m, 1 H), 4.10-4.21 (m, 2 H), 5.17 (b, 1 H).

[0897]

단계 2.

[0898]

DCM (300 ml) 중 (1R,2S)-에틸 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(2-히드록시에틸)시클로프로판카르복실레이트 (9.70 g, 35.5 mmol)의 용액에 0℃에서 데스-마틴 페리오디난 (18.06 g, 42.6 mmol)을 첨가하였다. 형성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 생성된 여과물을 농축하고, 이 과정을 1회 더 반복하였다. 잔류물을 8:1, 4:1, 3:1, 이어서 2:1 헥산-EtOAc로 용리하는 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 (1R,2S)-에틸 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(2-옥소에틸)시클로프로판카르복실레이트 (6.15 g, 22.67 mmol, 63.9% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0899]

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.40-1.45 (m, 11 H), 1.65-1.69 (m, 1

H), 2.75-2.80 (m, 2 H), 4.09-4.19 (m, 2 H), 5.17 (b, 1 H), 9.76 (s, 1 H).

[0900]

단계 3.

[0901]

DCM (50 ml) 중 (1R,2S)-에틸 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(2-옥소에틸)시클로프로판카르복실레이트 (4.10 g, 15.11 mmol)의 용액에 0℃에서 (디에틸아미노)황 트리플루오라이드 (7.99 ml, 60.4 mmol)를 첨가하였다. 형성된 밝은 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 최종 용액을 DCM으로 희석하고, 냉각시키고, 진한 염화암모늄으로 조심스럽게 켄칭하였다. 분리된 유기층을 5% 시트르산으로 2회, 0.5 M NaOH로 3회, 및 염수로 각각 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 구배 5%→40% EtOAc-헥산으로 용리하는 바이오타지 칼럼으로 정제하여 (1R,2S)-에틸 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로판카르복실레이트 (1.65 g, 5.63 mmol, 37.2% 수율)를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. 출발 물질 500 mg (12%)이 또한 회수되었다.

[0902]

¹H NMR (CDCl₃)

δ 1.26 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.35-1.39 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.46-1.50 (m, 1 H), 1.55-

1.60 (m, 1 H), 2.18-2.24 (m, 2 H), 4.15-4.21 (m, 2 H), 5.17 (b, 1 H), 5.73, 5.85, 5.99

(b, 1 H).

[0903]

단계 4.

[0904]

THF (10 mL) 및 MeOH (10.00 mL) 중 (1R,2S)-에틸 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로판카르복실레이트 (1.14 g, 3.89 mmol)의 용액에 물 (10.00 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (0.489 g, 11.66 mmol)의 미리 제조된 용액을 첨가하였다. 형성된 흐린 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 물 중에 녹이고, 5% 시트르산으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 암색 잔류물을 헥산으로 연화처리하여 밝은 황색 고체 665 mg을 수득하였다. 여과물을 암색 잔류물 (300 mg)로 농축하고, 이것을 구배 5%→10% DCM-MeOH로 용리하는 바이오타지 칼럼으로 정제하여 목적 생성물 추가 250 mg을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. 전체: (1R,2S)-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로판카르복실산 (915 mg, 3.45 mmol, 89% 수율).

[0905]

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.25-1.28 (m, 1 H), 1.42-1.43 (m, 10

H), 1.46-1.53 (m, 1 H), 2.12-2.14 (m, 2 H), 5.73, 5.85, 6.00 (b, 1 H).

[0906]

단계 5.

[0907]

THF (20 mL) 중 (1R,2S)-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로판카르복실산 (665 mg, 2.507 mmol)의 용액에 CDI (528 mg, 3.26 mmol)를 첨가하고, 형성된 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 시클로프로판술폰아미드 (395 mg, 3.26 mmol) 및 DBU (0.756 mL, 5.01 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실

[0908]

온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl 용액으로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기물을 5% 시트르산, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 물질을 얻었다. 조 생성물을 바이오타지 (아세톤/헥산 5-30%) 상에서 정제하여 순수한 생성물 tert-부틸 (1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로필카르바메이트 (783 mg, 1.913 mmol, 76 % 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

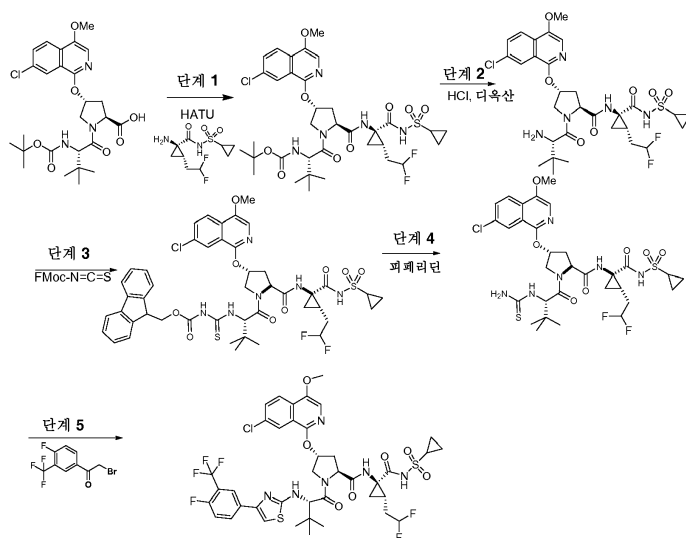
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.01 - 1.15 (m, 2 H), 1.16 - 1.35 (m, 2 H), 1.49 (s, 10 H), 1.58 - 1.77 (m, 2 H), 1.92 - 2.19 (m, 2 H), 2.90 - 2.99 (m, 1 H), 5.80 - 6.10 (m, 1 H).

단계 6.

디옥산 중 4.0 M HCl의 용액 (10.5 ml, 42.0 mmol)을 tert-부틸 (1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로필카르바메이트 (770 mg, 2.090 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축하고, 진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (1R,2S)-1-아미노-N-(시클로프로필술폰닐)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로판카르복사미드, HCl, 0.6 디옥산 (746 mg, 1.877 mmol, 90% 수율)을 밝은 황색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 이것이 용매화물로서의 1,4-디옥산을 0.6 mole 당량 함 유함을 나타냈다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.07 - 1.20 (m, 2 H), 1.21 - 1.39 (m, 2 H), 1.61 (dd, J = 10.22, 7.48 Hz, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.94 (t, J = 7.78 Hz, 1 H), 2.07 - 2.30 (m, 2 H), 3.00 - 3.13 (m, 1 H), 5.89 - 6.24 (m, 1 H).

반응식 2



화합물 97

단계 1:

CH₂Cl₂ (10 ml) 중 (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-(7-클로로-4-메톡시 이소퀴놀린-1-일옥시)피롤리딘-2-카르복실산 (500 mg, 0.933 mmol), (1R,2S)-1-아미노-N-(시클로프로필술폰닐)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로판카르복사미드, HCl, 0.6디옥산 (334 mg, 0.933 mmol) 및 HATU (426 mg, 1.119 mmol)의 슬러리에 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.487 ml, 2.80 mmol)을 첨가하였다. 형성된 밝은 황색 용액을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 바이오타지 실리카 겔 카트리지에 충전시키고, 이것을 5-40% 구배 헥산-아세톤으로 용리하여 tert-부틸 (S)-1-((2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-2-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로필카르바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (655

mg, 0.816 mmol, 88% 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.98 - 1.23 (m, 21 H), 1.23 - 1.44 (m, 3 H), 1.70 (d, *J* = 3.36 Hz, 2 H), 2.12 - 2.39 (m, 3 H), 2.61 (dd, *J* = 13.73, 6.71 Hz, 1 H), 2.90 - 2.99 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 4.22 (d, *J* = 9.46 Hz, 1 H), 4.46 (d, *J* = 11.29 Hz, 1 H), 4.61 (dd, *J* = 10.38, 7.02 Hz, 1 H), 5.77 - 6.13 (m, 2 H), 6.60 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.85 Hz, 1 H), 7.99 - 8.19 (m, 2 H). LC-MS (채류 시간: 3.25 분, 방법 A), MS *m/z* 786.2 (M^{++H}).

[0917]

방법 A를 위한 LC/MS 조건.

[0918]

출발% B = 0

[0919]

최종% B = 100

[0920]

구배 시간 = 3 분

[0921]

정지 시간 = 4 분

[0922]

유량 = 4 ml/분

[0923]

파장 = 220

[0924]

용매 A = 90% 물-10% 메탄올-0.1% TFA

[0925]

용매 B = 10% 물-90% 메탄올-0.1% TFA

[0926]

칼럼 3 = (3) 페노메넥스-루나 4.6×50 mm S10

[0927]

단계 2:

[0928]

디옥산 중 4.0 M HCl의 용액 (3.665 mL, 14.66 mmol)을 tert-부틸 (S)-1-((2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-2-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로필카르바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (592 mg, 0.753 mmol)에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로필)피롤리딘-2-카르복사아미드, 2 HCl, 0.13디옥산 (593 mg, 0.693 mmol, 92% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 이것이 용매화물로서의 1,4-디옥산을 0.13 mole 당량 함유함을 나타냈다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.05 - 1.23 (m, 10 H), 1.23 - 1.41 (m, 3 H), 1.60 - 1.84 (m, 2 H), 2.10 - 2.27 (m, 2 H), 2.28 - 2.42 (m, 1 H), 2.66 (dd, *J* = 13.73, 6.71 Hz, 1 H), 2.93 - 3.06 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.09 (s, 1 H), 4.15 (dd, *J* = 12.05, 3.81 Hz, 1 H), 4.28 (d, *J* = 11.90 Hz, 1 H), 4.65 - 4.79 (m, 1 H), 5.77 - 6.14 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.76 (dd, *J* = 8.85, 2.14 Hz, 1 H), 8.09 - 8.22 (m, 2 H), 9.30 (s, 1 H). LC-MS (채류 시간: 2.47 분, 방법 A), MS *m/z* 686.1 (M^{++H}).

[0930]

단계 3:

[0931]

DCM (5 mL) 중 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로필)피롤리딘-2-카르복사아미드, 2 HCl (207 mg, 0.273 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.142 mL, 0.818 mmol)의 용액에 Fmoc-이소티오시아네이트 (97 mg, 0.327 mmol)를 첨가하였다. 생성된 갈색 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1 M HCl로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 갈색 발포체 (11.6 g)로 농축하였다. 이 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 구배 5%-50% 아세톤-헥산으로 용리함)로 정제하여 (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)티오우레이도)-3,3-디메틸부타노일)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루

오로에틸)시클로프로필)피롤리딘-2-카르복스아미드 (190 mg, 0.177 mmol, 64.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.01 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (s, 9 H), 1.18 - 1.29 (m, 2 H), 1.28 - 1.42 (m, 1 H), 1.58 - 1.76 (m, 2 H), 2.13 - 2.26 (m, 2 H), 2.26 - 2.41 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.95 - 4.10 (m, 4 H), 4.29 (t, J = 6.87 Hz, 1 H), 4.39 - 4.46 (m, 1 H), 4.46 - 4.55 (m, 1 H), 4.66 (dd, J = 10.68, 6.71 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 5.82 - 6.10 (m, 1 H), 7.33 (t, J = 7.63 Hz, 2 H), 7.42 (t, J = 7.48 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.55 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 7.32 Hz, 2 H), 8.03 - 8.18 (m, 2 H). LC (체류 시간: 3.44 분, 방법 A).

[0933]

단계 4:

[0934]

DCM (2 mL) 중 (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)티오우레이도)-3,3-디메틸부타노일)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로필)피롤리딘-2-카르복스아미드 (184 mg, 0.190 mmol)의 용액에 피페리딘 (0.2 mL, 2.020 mmol)을 첨가하였다. 형성된 밝은 황색 용액을 25°C에서 교반하였다. 2 시간 후에, 용매 및 잉여의 피페리딘을 감압 하에 회전-증발기를 이용하여 제거하였다. 생성된 황색 고체를 DCM 중에 녹이고, 0.1 N HCl로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 밝은 황색 고체로 농축시켰다. 구배 0-5% MeOH-DCM로 용리하는 바이오타지 칼럼으로의 정제는, 부산물로부터 목적 화합물을 분리하지 못하여, 이에 따라 이 단계에서 형성된 생성물을 다음 단계에 조질로 사용하였다. LC-MS (체류 시간: 2.89 분, 방법 A), MS m/z 745.2 (M++H).

[0936]

단계 5:

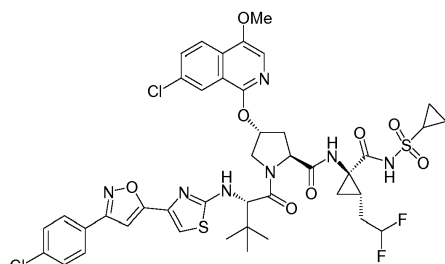
[0937]

DMF (1 mL) 중 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로필)-1-((S)-3,3-디메틸-2-티오우레이도부타노일)피롤리딘-2-카르복스아미드 (30 mg, 0.040 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.014 mL, 0.081 mmol)의 용액에 2-브로모-1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에타논 (22.95 mg, 0.081 mmol)을 첨가하였다. 형성된 밝은 황색 용액을 25°C에서 교반하였다. 3 시간 후에, 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 희석시키고, 다음과 같은 용매계 및 조건을 이용하는 역상 HPLC로 정제하였다: 용매 A = H_2O , 용매 B = MeOH, 둘다 0.1% TFA를 함유함; 15%B→100%B 15 분, 100%B로 5 분 유지. 합한 HPLC 분획을 농축시켜 거의 건조시키고, 여과하고, 케이크를 물로 세척하였다. 수집된 케이크를 진공하에 밤새 건조시켜 목적 생성물 (2S,4R)-4-(7-클로로-4-메톡시이소퀴놀린-1-일옥시)-N-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로필)-1-((S)-2-(4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)티아졸-2-일아미노)-3,3-디메틸부타노일)피롤리딘-2-카르복스아미드 (26 mg, 0.027 mmol, 65.9% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.10 - 1.15 (m, 2 H), 1.18 (s, 9 H), 1.24 - 1.42 (m, 3 H), 1.61 - 1.75 (m, 2 H), 2.09 - 2.32 (m, 3 H), 2.45 (dd, J = 13.73, 6.71 Hz, 1 H), 2.92 - 3.10 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.18 (dd, J = 11.44, 3.51 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J = 10.83, 6.87 Hz, 1 H), 4.87 - 4.93 (m, 1 H), 4.99 (d, J = 10.99 Hz, 1 H), 5.74 - 6.05 (m, 1 H), 6.08 (br. s., 1 H), 6.75 - 6.91 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 1.83 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.85, 2.14 Hz, 1 H), 7.82 (ddd, J = 8.39, 2.44, 2.29 Hz, 1 H), 7.86 - 8.00 (m, 2 H). LC (체류 시간: 3.34 분, 방법 A).

[0938]

[0939] 화합물 98의 제조, 실시예 98.



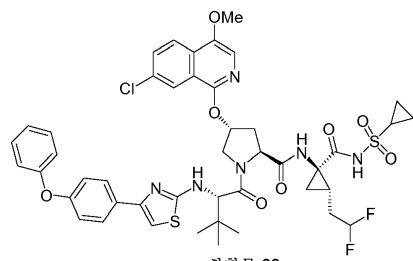
화합물 98

[0940]

[0941] 화합물 97의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 98을 41.5% 수율로 정제하되, 단, 단계 5에서 2-브로모-1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄논 대신 2-브로모-1-(3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일)에타논을 사용하였다.

[0942]

[0943] 화합물 99의 제조, 실시예 99.



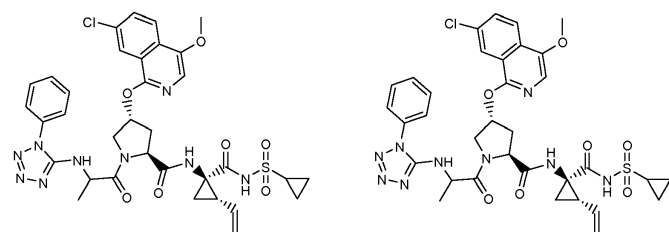
화합물 99

[0944]

[0945] 화합물 97의 제조에 기재된 바와 동일한 절차에 따라 화합물 99를 41.6% 수율로 제조하되, 단, 단계 5에서 2-브로모-1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄논 대신 2-브로모-1-(4-페녹시페닐)에타논을 사용하였다.

[0946]

[0947] 화합물 100의 제조, 실시예 100:

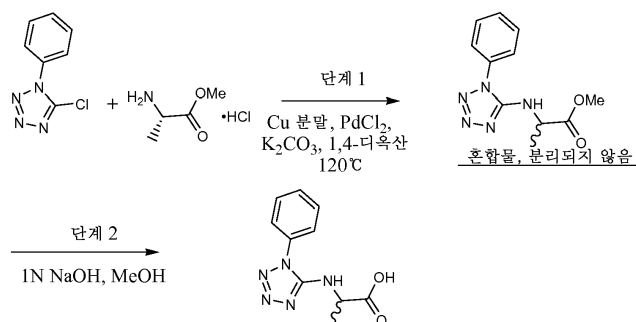


화합물 100A (주요 생성물)

화합물 100B (부수적 생성물)

[0948]

[0949] 실시예 100의 반응식 1



[0950]

[0951] 단계 1:

[0952] 두꺼운 벽의 반응 용기 내 L-알라닌 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (0.96 g, 6.9 mmol) 및 5-클로로-1-페닐-1H-테트라졸 (1.26 g, 7.0 mmol)의 혼합물에 구리 분말 (100 mg) 및 팔라듐 클로라이드 (20 mg)를, 무수 디옥산 (30 mL) 중 무수 탄산칼륨 (1.0 gm)과 함께 첨가하였다. 현탁액을 120°C로 가온시켜 녹색빛 혼합물을 형성하였다. 녹색 색상은 오랫동안 지속되지는 않으며 (120°C에서 20 분 미만), 그 후 용액 상은 매우 밝은 황색으로 다시 변경되었다. 밤새 계속 가열하였다. TLC (헥산 중 20% 에틸 아세테이트 v/v, 2회 용리)로 모니터링 하면서 매우 유사한 한쌍의 생성물을 반응물로부터 형성하였다. LCMS는 동일한 분자량의 거의 분리되지 않은 한쌍의 피크를 나타냈다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 세척하고, 유기 잔류물을 에틸 아세테이트 (2×25 mL) 내로 추출하였다. 조 생성물을 정상 실리카 겔 칼럼 상에서 분배하여, 미반응 출발 물질 이외에도 2개 성분의 혼합물 198 mg (12%)을 얻었다. LCMS [페노메엑스-루나 4.6×50 mm S10, 4 분 내 0% B→70% B, 유량 4 mL/분] Rt = 2.79 및 2.96 분, 둘다 동일한 [M+H]⁺ = 248.18을 제공하였다. 부분 NMR 화학 이동은 다음과 같이 기록되었다:

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm

주요 이성질체 (53%)에 대해 1.53 (d, J = 7.05 Hz, 3 H, MeCH), 3.74 (s, 3 H, MeO);

부수적 이성질체 (47%)에 대해 1.83 (d, J = 7.05 Hz, 3 H, MeCH), 3.77 (s, 3 H, MeO).

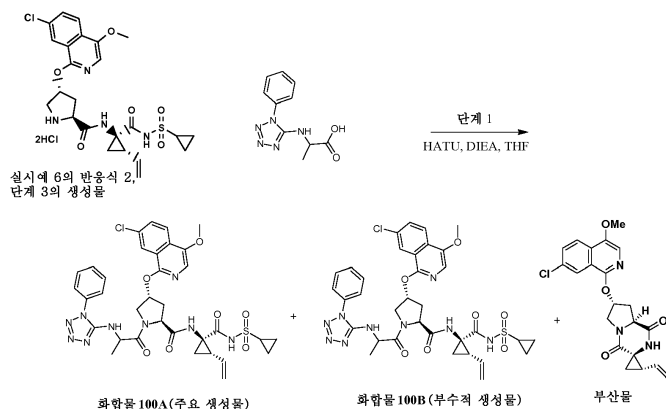
[0953]

[0954] 이 혼합물을 다음 단계에 추가 분리 없이 사용하였다.

[0955] 단계 2:

[0956] 단계 1로부터의 혼합된 테트라졸 유도체 (198 mg, 0.8 mmol)를 실온에서 메탄올 (2 mL) 중에 현탁시켰다. 수산화나트륨 용액 (1.0 N, 0.4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하여 투명 용액을 형성하였다. 이것을 에테르 (2×5 mL)로 추출하고, 수성상을 1 N HCl로 중성화시켰다. 유리 산을 에테르 내로 추출하고, 고 진공하에 농축시켜 목적 카르복실산 92.3 mg (49.5%)을 얻었다.

[0957] 실시예 100의 반응식 2



[0958]

[0959] 단계 1:

[0960] 실시예 100의 반응식 1, 단계 2의 생성물 (46 mg, 0.2 mmol, 이성질체의 혼합물)을 무수 THF (4 mL) 중 HATU

(225 mg, 0.59 mmol)과 함께 실시예 6의 반응식 2, 단계 3의 생성물 (105 mg, 0.2 mmol)과 질소 하에 혼합하였다. 실온에서 상기 혼합물에 휘니그 염기 (50 μ L, 0.3 mmol)를 첨가하고, 밤새 계속 교반하였다. 두꺼운 현탁액을 0.5 N HCl로 희석시키고, 유기 잔류물을 에틸 아세테이트 (3 $\times$ 5 mL) 내로 추출하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC [YMC 콤비프랩 ODS 30 $\times$ 50 mm S5, 12 분 내 30% B $\rightarrow$ 100% B, 유량 40 mL /분] 상에서 정제하여 2개의 주요 분획을 실온에서 9.6 및 10.1 분에 제공하였다. 더 빠른 분획 (35 mg)은 반응 조건하에 출발 물질 (실시예 6의 반응식 2, 단계 3의 생성물)의 고리화로부터 파생된 부산물이었다. 더 느린 분획이 목적 생성물 (58 mg, 39%, 100A 및 100B의 혼합물)이었다. LCMS [페노메넥스-루나 4.6 $\times$ 50 mm S10, 4 분 내에 유량 4 mL/분으로 40% B $\rightarrow$ 100% B로 용리함] $R_t = 3.313$, $[M+H]^+ = 750.33$. 부분 NMR 화학적 이동은 다음과 같이 기록되었다:

¹H NMR

(400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 주요 이성질체 (~2/3)에 대한 1.45 (d, $J = 6.80$ Hz, 3 H, MeCH), 3.976 (s, 3 H, MeO); 부수적 이성질체 (~1/3)에 대한 1.33 (d, $J = 6.80$ Hz 3 H, MeCH), 3.984 (s, 3 H, MeO).

[0961]

[0962]

생물학적 연구

[0963]

HCV NS3/4A 프로테아제 복합 효소 검정 및 세포-기재의 HCV 레플리콘 검정이 본 개시내용에서 이용되었고, 다음과 같이 제조되고 수행되고 확인된다:

[0964]

제조함 HCV NS3/4A 프로테아제 복합체의 생성

[0965]

BMS 스트레인, H77 스트레인 또는 J4L6S 스트레인에서 유래된 HCV NS3 프로테아제 복합체를 하기에 기술된 바와 같이 생성하였다. 균일 검정 (하기 참조)에 사용하기 위해 정제된 이들 제조함 단백질을 제조하여, 본 개시내용의 화합물이 HCV NS3 단백질분해 활성을 억제할 것에 얼마나 효과적인지의 표시를 제공하였다.

[0966]

HCV-감염된 환자로부터의 혈청은 샌 프랜시스코 병원의 티. 라이트 박사(Dr. T. Wright)로부터 입수하였다. HCV 게놈 (BMS 스트레인)의 설계된 전장의 cDNA (상보적 데옥시리보핵산) 주형은 혈청 RNA (리보핵산)의 역전사-PCR (RT-PCR)에 의해 획득된 DNA 단편으로부터, 및 다른 유전자형 1a 스트레인 사이의 상동성을 기초로 하여 선택된 프라이머를 사용하여 구축하였다. 전체 게놈 서열의 결정으로부터, 시몬즈 등(Simmonds et al.)의 분류에 따라 HCV 단리물에 유전자형 1a를 지정하였다 (문헌 [P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follett, PL Yap and H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)] 참조). 비구조적 영역인 NS2-5B의 아미노산 서열은 HCV 유전자형 1a (H77)와 >97% 동일성, 및 유전자형 1b (J4L6S)와 87% 동일성을 나타냈다. 감염성 클론인 H77 (1a 유전자형) 및 J4L6S (1b 유전자형)는 알. 푸어셀(R. Purcell) (NIH)로부터 획득하였고, 서열은 진뱅크(Genbank)에서 발행하였다 (AAB67036, 문헌 [Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U. and Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94(16), 8738-8743 (1997)] 참조; AF054247, 문헌 [Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H. and Bukh, J. Virology 244(1), 161-172. (1998)] 참조).

[0967]

H77 및 J4L6S 스트레인을 제조함 NS3/4A 프로테아제 복합체의 제조에 사용하였다. 이러한 스트레인을 위한 제조함 HCV NS3/4A 프로테아제 복합체 (아미노산 1027 내지 1711)를 코딩하는 DNA는 피. 갈리나리 등(P. Gallinari et al.)에 의해 기술된 바와 같이 조작하였다 (문헌 [Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38(17):5620-32, (1999)] 참조). 간략하게, 3개-리신 가용화 테일을 NS4A 코딩 영역의 3'-말단에 첨가하였다. NS4A-NS4B 절단 부위의 P1 위치의 시스테인 (아미노산 1711)을 글리신으로 변경하여, 리신 태그의 단백질분해 절단을 방지하였다. 추가로, 시스테인 $\rightarrow$ 세린 돌연변이를 PCR에 의해 아미노산 위치 1454에 도입하여, NS3 헬리카제 도메인에서의 자가용해 절단을 방지하였다. 변이체 DNA 단편은 pET21b 박테리아 발현 벡터 (노바젠(Novagen))에서 클로닝하였고, NS3/4A 복합체는 피. 갈리나리 등에 의해 기술된 프로토콜의 변형에 따라 에스케리키아 콜라이(Escherichia coli) 스트레인 BL21 (DE3) (인비트로젠)에서 발현시켰다 (문헌 [Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8):6758-69 (1998)] 참조). 간략하게, NS3/4A 프로테아제 복합체 발현은 20 $^{\circ}$ C에서 22 시간 (h) 동안 0.5 밀리몰 (mM) 이소프로필 β -D-1-티오갈락토피라노사이드 (IPTG)에 의해 유도하였다. 전형적 발효 (1 리터 (L))는 습윤 세포 페이스트 대략 10 그램 (g)을 산출하였다. 세포는 25 mM N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄 술폰산) (HEPES), pH 7.5, 20% 글리세롤, 500 mM 염화나트륨 (NaCl), 0.5% 트리톤 X-100, 1 마이크로그램/밀리리터 (" μ g/mL") 리소자임, 5 mM 염화마그네슘 ($MgCl_2$), 1 (g/ml) DnaseI, 5 mM β -머캅토에탄올 (β ME), 프로테아제 억제제-에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA) 무함유 (로슈)로 구성된 용해 완충액 (10 mL/g) 중에 재현탁시키고, 균질화시키고, 4 $^{\circ}$ C에서 20 분 동안 인큐베이션하였다. 균질물을 초음파

처리하고, 4℃에서 1 시간 (h) 동안 235000 g로 초-원심분리하여 투명하게 하였다. 이미다졸을 최종 농도 15 mM로 상층액에 첨가하고, pH를 8.0으로 조정하였다. 조직의 단백질을 추출물은 완충액 B (25 mM HEPES, pH 8.0, 20% 글리세롤, 500 mM NaCl, 0.5% 트리톤 X-100, 15 mM 이미다졸, 5 mM βME)로 미리 평형화시킨 니켈-니트릴트리아세트산 (Ni-NTA) 칼럼 상에 로딩하였다. 샘플을 1 mL/분의 유량으로 로딩하였다. 칼럼은 15 칼럼 부피의 완충액 C (0.2% 트리톤 X-100을 사용하는 것을 제외하고는 완충액 B와 동일함)로 세척하였다. 단백질을 5 칼럼 부피의 완충액 D (200 mM 이미다졸을 사용하는 것을 제외하고는 완충액 C와 동일함)로 용리하였다.

[0968] NS3/4A 프로테아제 복합체-함유 분획을 모으고, 완충액 D (25 mM HEPES, pH 7.5, 20% 글리세롤, 300 mM NaCl, 0.2% 트리톤 X-100, 10 mM βME)로 미리 평형화된 탈염 칼럼 슈퍼덱스(Superdex)-S200 상에 로딩하였다. 샘플을 1 mL/분의 유량으로 로딩하였다. NS3/4A 프로테아제 복합체-함유 분획을 모으고, 대략 0.5 mg/ml로 농축시켰다. BMS, H77 및 J4L6S 스트레인으로부터 유래된 NS3/4A 프로테아제 복합체의 순도는 SDS-페이지 및 질량 분광측정법 분석에 의해 90% 초과인 것으로 판단되었다. 효소를 -80℃에서 저장하고, 얼음 상에서 해동시키고, 희석한 후에 검정 완충액 중에 사용하였다.

[0969] HCV NS3/4A 단백질분해 활성을 모니터링하기 위한 FRET 펩티드 검정

[0970] 이 시험관내 검정의 목적은, 본 개시내용의 화합물에 의한, 상기 기재된 바와 같은 BMS 스트레인, H77 스트레인 또는 J4L6S 스트레인으로부터 유래된 HCV NS3 프로테아제 복합체의 억제력을 측정하는 것이다. 이 검정은 본 개시내용의 화합물이 HCV NS3 단백질분해 활성을 억제할 것에 얼마나 효과적인지의 표시를 제공하였다.

[0971] HCV NS3/4A 프로테아제 활성을 모니터링하기 위해, NS3/4A 펩티드 기질을 사용하였다. 상기 기질은 문헌 [Taliani et al., Anal. Biochem. 240(2):60-67 (1996)]에 기술된 RET S1 (공명 에너지 전이 펩티드 기질 (Resonance Energy Transfer Depsipeptide Substrate); 아나스펙, 인크(AnaSpec, Inc) 카탈로그 # 22991)(FRET 펩티드)였다. 상기 펩티드의 서열은 절단 부위에 아마이드 결합보다 오히려 에스테르 연결이 존재한다는 것을 제외하고는 막연히 HCV NS3 프로테아제에 대한 NS4A/NS4B 천연 절단 부위를 기반으로 한다. 펩티드는 또한, 펩티드의 한 말단 근처에 형광 공여체인 EDANS를 함유하고, 다른 말단 근처에는 수용체인 DABCYL을 함유한다. 펩티드의 형광은 공여체 및 수용체 사이의 분자간 공명 에너지 전이 (RET)에 의해 소멸되지만, NS3 프로테아제가 펩티드를 절단함에 따라, 그 생성물은 RET 소멸로부터 방출되고, 공여체의 형광은 분명해진다.

[0972] 펩티드 기질은 본 개시내용의 화합물의 부재 또는 존재하에, 3개의 재조합 NS3/4A 프로테아제 복합체 중 하나와 함께 인큐베이션하였다. 화합물의 억제 효과는 형광 반응 생성물의 형성을 사이토플루오르 시리즈 4000을 이용하여 실시간으로 모니터링함으로써 측정하였다.

[0973] 시약은 다음과 같았다: HEPES 및 글리세롤 (초고순도)는 킵코-BRL로부터 입수하였다. 디메틸 술폭시드 (DMSO)는 시그마로부터 입수하였다. β-머캅토에탄올은 바이오 래드(Bio Rad)로부터 입수하였다.

[0974] 검정 완충액: 50 mM HEPES, pH 7.5; 0.15 M NaCl; 0.1% 트리톤; 15% 글리세롤; 10 mM βME. 기질: 최종 농도 2 μM (-20℃에서 저장된 DMSO 중의 2 mM 원액으로부터). HCV NS3/4A 프로테아제 유형 1a (1b), 최종 농도 2-3 nM (25 mM HEPES, pH 7.5, 20% 글리세롤, 300 mM NaCl, 0.2% 트리톤-X 100, 10 mM βME 중의 5 μM 원액으로부터). 검정 한계에 접근하는 효능을 갖는 화합물에 대해, 50 μg/ml 소 혈청 알부민 (시그마)을 검정 완충액에 첨가하고 최종 프로테아제 농도를 300 pM로 감소시킴으로써 검정을 더 민감하게 만들었다.

[0975] 상기 검정은 팔콘(Falcon)으로부터의 96-웰 폴리스티렌 흑색 플레이트에서 수행하였다. 각 웰은 검정 완충액 중 NS3/4A 프로테아제 복합체 25 μl, 10% DMSO/검정 완충액 중 본 개시내용의 화합물 50 μl 및 검정 완충액 중 기질 25 μl 를 함유하였다. 대조군 (화합물 무함유)을 또한 동일한 검정 플레이트 상에 준비하였다. 효소 복합체를 1 분 동안 화합물 또는 대조군 용액과 혼합한 후에, 기질을 첨가하여 효소 반응을 개시하였다. 검정 플레이트는 사이토플루오르 시리즈(Cytofluor Series) 4000 (퍼스펙티브 바이오시스템즈)를 이용하여 바로 판독하였다. 상기 기기는 25℃에서 방출 340 nm 및 여기 490 nm를 판독하도록 설정하였다. 반응은 일반적으로 대략 15 분 동안 진행되었다.

[0976] 억제 백분율은 하기 반응식에 따라 산출하였다:

$$100 - [(\delta F_{inh} / \delta F_{con}) \times 100]$$

[0978] 여기서, δF는 곡선의 선형 범위 상의 형광 변화이다. 비-선형 곡선 적합성을 억제-농도 데이터에 적용하였고, 50% 유효 농도 (IC₅₀)는 하기 방정식을 이용하여 엑셀 XLfit 소프트웨어를 이용하여 계산하였다.

- [0979] $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$.
- [0980] 1종 초과와 유형의 NS3/4A 복합체에 대해서 시험된 본 개시내용의 화합물이 1a 스트레인에 비해 1b 스트레인에 대해 효능이 더 크다는 것을 한결같이 증명했다하더라도, 상기 화합물이 유사한 억제 성질을 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0981] 특이성 검정
- [0982] 특이성 검정은 다른 세린 또는 시스테인 프로테아제와 비교하여 HCV NS3/4A 프로테아제 복합체를 억제하는 데 있어서의 본 개시내용의 화합물의 시험관내 선택성을 증명하기 위해 수행하였다.
- [0983] 본 개시내용의 화합물의 특이성은 다양한 세린 프로테아제: 인간 호중성 엘라스타제 (HNE), 돼지 췌장 엘라스타제 (PPE) 및 인간 췌장 키모트립신 및 하나의 시스테인 프로테아제: 인간 간 카텝신 B에 대하여 측정하였다. 모든 경우에서, 각각의 효소에 대해 특이적인 형광측정 아미노-메틸-쿠마린 (AMC) 기질을 이용하는 96-웰 플레이트 포맷 프로토콜은 세린 프로테아제 검정을 약간 변형하여 이전에 기술된 바와 같이 (PCT 특허 출원 번호 WO 00/09543) 이용하였다. 모든 효소는 시그마 및 EMD바이오사이언시스(biosciences)로부터 구입하였고, 기질은 바캄, 시그마 및 EMD바이오사이언시스로부터 구입하였다.
- [0984] 화합물 농도는 이들의 효능에 따라 100 내지 0.4 μ M 로 다양하였다. 실온에서 10 분 동안 미리 인큐베이션된 효소-억제제에 기질을 첨가하고 사이토플루오르 상에서 측정된 바와 같이 15% 전환율로 가수분해함으로써 효소 검정을 개시하였다.
- [0985] 각각의 검정을 위한 최종 조건은 다음과 같았다:
- [0986] 50 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 히드로클로라이드 (트리스-HCl) pH 8, 0.5 M 황산나트륨 (Na_2SO_4), 50 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 3% DMSO, 5 μ M LLVY-AMC 및 1 nM 키모트립신을 함유한 0.01% 트윈-20.
- [0987] 50 mM 트리스-HCl, pH 8.0, 50 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 3% DMSO, 0.02% 트윈-20, 5 μ M succ-AAPV-AMC 및 20 nM HNE 또는 8 nM PPE;
- [0988] 100 mM NaOAc (아세트산나트륨) pH 5.5, 3% DMSO, 1 mM TCEP (트리스(2-카르복시에틸)포스핀 히드로클로라이드), 5 nM 카텝신 B (사용 전에 20 mM TCEP를 함유한 완충액 중에서 활성화되는 효소 원액), 및 H_2O 중에 희석된 2 μ M Z-FR-AMC.
- [0989] 억제 백분율은 하기 화학식을 이용하여 계산하였다:
- [0990] $[1 - ((UV_{inh} - UV_{blank}) / (UV_{ctrl} - UV_{blank}))] \times 100$
- [0991] 비-선형 곡선 적합성은 억제-농도 데이터에 적용하였고, 50% 유효 농도 (IC_{50})는 엑셀 XLfit 소프트웨어를 이용하여 계산하였다.
- [0992] HCV 레플리콘의 생성
- [0993] HCV 레플리콘 전세포 시스템은 문헌 [Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Science 285(5424):110-3 (1999)]에 기재된 바와 같이 확립되었다. 이 시스템은 본 발명자들이 HCV RNA 복제에 있어서 본 발명자들의 HCV 프로테아제 화합물의 효과를 평가할 수 있게 했다. 간략하게, 로호먼 (Lohmann) 논문 (접수 번호: AJ238799)에서 기술된 HCV 스트레인 1b 서열을 이용하여, HCV cDNA는 오페론 테크놀로지스, 인크.(Operon Technologies, Inc)(캘리포니아주 알라메다 소재)에 의해 합성되었고, 이어서 전장의 레플리콘은 표준 분자 생물학 기술을 이용하여 플라스미드 pGem9zf(+) (프로메가, 위스콘신주 매디슨 소재)에 어셈블리하였다. 레플리콘은 (i) 캡시드 단백질의 처음 12개 아미노산과 융합된 HCV 5' UTR; (ii) 네오마이신 포스포트랜스퍼라제 유전자 (neo); (iii) 뇌척수 침근염 바이러스 (EMCV)로부터의 IRES; 및 (iv) HCV NS3 내지 NS5B 유전자, 및 HCV 3' UTR로 구성되어 있다. 플라스미드 DNA를 ScaI로 선형화하고, 제조자 지침에 따라 T7 메가스크립트(MegaScript) 전사 키트 (암비온, 텍사스주 오스틴 소재)를 이용하여 RNA 전사체를 시험관내 합성하였다. cDNA의 시험관내 전사체를 인간 간종양 세포주인 HUH-7 내로 형질감염시켰다. HCV 레플리콘을 구성적으로 발현하는 세포의 선택은 선택가능한 마커인 네오마이신 (G418)의 존재 하에 달성하였다. 생성된 세포주는 시간이 지나면서 양성 및 음성 가닥 RNA 생성 및 단백질 생성을 특징으로 하였다.
- [0994] HCV 레플리콘 FRET 검정

- [0995] HCV 레플리콘 FRET 검정은 HCV 바이러스 복제에 있어서 본 개시내용에 기술된 화합물의 억제 효과를 모니터링하기 위해 개발되었다. HCV 레플리콘을 구성적으로 발현하는 HUH-7 세포를 10% 소 태아 혈청 (FCS) (시그마) 및 1 mg/ml G418 (김코-BRL)을 함유한 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM) (김코-BRL) 중에서 성장시켰다. 세포를 96-웰 조직-배양 멸균 플레이트에서 전날 밤에 시딩하였다 (1.5×10^4 개 세포/웰). 화합물 및 화합물 무함유 대조군은 희석 플레이트 (검정 시 0.5%의 DMSO 최종 농도)에 4% FCS, 1:100 페니실린/스트렙토마이신 (김코-BRL), 1:100 L-글루타민 및 5% DMSO를 함유한 DMEM 중에서 제조하였다. 화합물/DMSO 혼합물을 세포에 첨가하고, 37 °C에서 4 일 동안 인큐베이션하였다. 4 일 후에, CC_{50} 판독을 위해 알라마르 블루 (트렉 디아그노스틱 시스템스(Trek Diagnoststic Systems))를 이용하여 세포독성에 대해 세포를 1차 평가하였다. 화합물의 독성 (CC_{50})은 세포를 인큐베이션하는 배지에 알라마르 블루의 1/10번째 부피를 첨가함으로써 측정하였다. 4 시간 후에, 각 웰로부터의 형광 신호를 사이토플루오르 시리즈 4000 (퍼스펙티브 바이오시스템스)를 이용하여, 530 nm에서의 여기 파장 및 580 nm의 방출 파장으로 판독하였다. 이어서, 플레이트를 포스페이트-완충 염수 (PBS)로 철저히 세정하였다 (3회 150 μ l). 세포를 증류수로 1×로 희석된 HCV 프로테아제 기질을 함유한 용해 검정 시약 25 μ l ($5 \times$ 세포 루시페라제 세포 배양 용해 시약 (프로메가 #E153))로 용해시키고, NaCl을 최종 150 mM로 첨가하고, FRET 펩티드 기질 (상기의 효소 검정을 위해 기술된 바와 같음)을 100% DMSO 중 2 mM 원액으로부터 최종 10 μ M로 희석시켰다. 이어서, 플레이트를 340 nm 여기/490 nm 방출, 21 주기 동안의 자동 모드로 설정된 사이토플루오르 4000 기기에 배치시키고, 동적 모드에서 상기 플레이트를 판독하였다. EC_{50} 측정은 IC_{50} 측정을 위해 기술된 바와 같이 수행하였다.
- [0996] HCV 레플리콘 루시페라제 리포터 검정
- [0997] 2차 검정으로서, 레플리콘 FRET 검정으로부터의 EC_{50} 측정은 레플리콘 루시페라제 리포터 검정에서 확인하였다. 레플리콘 루시페라제 리포터 검정의 활용은 첫째로 크리거 등(Krieger et al.)에 의해 기술되었다 (문헌 [Krieger N, Lohmann V, and Bartenschlager R, J. Virol. 75(10):4614-4624 (2001)]). 본 발명자들의 FRET 검정을 위해 기술된 레플리콘 구조물은 레닐라 루시페라제 유전자의 인간화 형태를 코딩하는 cDNA, 및 루시페라제 유전자의 3'-말단에 직접 융합된 링커 서열을 삽입함으로써 변형시켰다. 이 인서트는 코어, 즉 네오마이신 마커 유전자의 바로 상류에 위치한 AscI 제한 부위를 사용하는 레플리콘 구조물 내에 도입하였다. 위치 1179에서의 적응 돌연변이 (세린→이소류신)를 또한 도입하였다 (문헌 [Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, Science 290(5498):1972-1974]). 상기 HCV 레플리콘 구조물을 구성적으로 발현하는 안전한 세포주가 상기에 기술된 바와 같이 생성되었다. 루시페라제 리포터 검정은 하기의 변형을 갖는 HCV 레플리콘 FRET 검정에 대해 기술된 바와 같이 설정하였다. 37°C/5% CO_2 인큐베이터에서 4 일 후에, 프로메가 듀얼-글로 루시페라제 검정 (Promega Dual-Glo Luciferase Assay) 시스템을 이용하여 레닐라 루시페라제 활성에 대해 세포를 분석하였다. 배지 (100 μ l)를 세포를 함유하는 각 웰로부터 제거하였다. 남아있는 50 μ l의 배지에, 듀얼-글로 루시페라제 시약 50 μ l를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10분 내지 2시간 동안 흔들었다. 이어서, 듀얼-글로 정지 & 글로 시약 (50 μ l)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10분 내지 2시간 동안 다시 흔들었다. 플레이트는 발광 프로그램을 사용하는 팩카드 탑카운(Packard TopCount) NXT에서 판독하였다.
- [0998] 억제 백분율은 하기 화학식을 이용하여 계산하였다:
- [0999] % 대조군 = $\frac{\text{실험 웰 (+ 화합물)에서의 평균 루시페라제 신호}}{\text{DMSO 대조군 웰 (- 화합물)에서의 평균 루시페라제 신호}}$
- [1000] DMSO 대조군 웰 (- 화합물)에서의 평균 루시페라제 신호
- [1001] 값을 XLfit을 이용하여 그래프로 나타내고 분석하여 EC_{50} 값을 획득하였다.
- [1002] 본 개시내용의 대표적인 화합물은 HCV 효소 검정, HCV 레플리콘 세포 검정 및/또는 몇몇의 개략되어 있는 특이성 검정에서 평가하였다. 예를 들면, 화합물 68은 효소 검정에서 NS3/4A BMS 스트레인에 대해 4 나노몰 (nM)의 IC_{50} 을 갖는 것으로 밝혀졌다. 유사한 효능값을, 발표된 H77 (IC_{50} = 1.9 nM) 및 J4L6S (IC_{50} = 0.9 nM) 스트레인을 사용하여 획득하였다. 레플리콘 FRET 검정에서 EC_{50} 값은 레플리콘 루시페라제 검정에서 5.7 nM 및 2 nM였다. 특이성 검정에서, 동일한 화합물은 다음의 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다: HLE > 50 μ M; PPE > 50 μ M; 키모트립신 = 3 μ M; 카텝신 B 15 μ M. 이러한 결과는 상기 패밀리의 화합물이 NS3 프로테아제에 대해 매우 특이적이고, 이러한 많은 구성원은 HCV 레플리콘 복제를 억제한다는 것을 나타낸다.

- [1003] 본 개시내용의 화합물을 시험하여 다음과 같은 범위에서 활성을 가짐을 밝혀냈다:
- [1004] IC₅₀ 활성 범위 (시험된 화합물에 대해): A는 > 200 nM이고; B는 20-200 nM이고; C는 1-20 nM이다.
- [1005] EC₅₀ 활성 범위 (NS3/4A BMS 스트레인): A는 > 200 nM이고; B는 50-200 nM이고; C는 1-50 nM이다.

표 2

실시예 번호	IC ₅₀ 범위	EC ₅₀ 범위
1	C	C
2	C	C

[1006]

3	C	C
4	C	C
5	C	C
6	C	C
7	C	C
8	C	C
9	C	C
10	C	C
11	C	C
12	C	C
13	C	C
14	C	C
15	C	C
16	1.00 nM	6.57 nM
17	11.00 nM	8.95 nM
18A	54.00 nM	78.11 nM
18B	2500.00 nM	---
19	C	C
20	3.00 nM	3.91 nM
21	C	C
22	C	C
23	B	C
24	B	C
25	C	C
26	C	C
27	2.00 nM	5.26 nM
28	C	C
29	C	C
30	C	C
31	C	C
32	C	C
33	9.00 nM	6.84 nM

[1007]

34	C	C
35	C	C
36	C	C
37	B	C
38	C	C
39	C	C
40	C	C
41	C	C
42	C	C
43	C	C
44	C	C
45	C	C
46	C	C
47	C	C
48	C	C
49	C	C
50	39.00 nM	18.93 nM
51	C	C
52	C	C
53	17.00 nM	20.30 nM
54	C	C
55	C	C
56	C	C
57	C	C
58	C	C
59	C	C
60	C	---
61	C	---
62	C	
63	C	
64	C	
65	C	

[1008]

66	C	
67	B	
68	C	
69	C	
70	89.00 nM	---
71	B	---
72	C	---
73	C	---
74	2.00 nM	---
75	C	---
76	C	---
77	C	---
78	C	---
79	C	---
80	C	---
81	C	---
82	C	---
83	C	---
84	C	
85	C	C
86	2.00 nM	
87	C	
88	C	
89	C	
90	C	
91	C	
92	C	C
93	C	C
94	C	
95	17.00 nM	
96	C	
97	C	C

[1009]

98	C	C
99	B	B
100	795.0 nM	334.4 nM

[1010]

[1011]

본 개시내용이 전술한 예시적인 실시예로 제한되지 않으며, 본 발명의 본질적인 사상에서 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구현될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 실시예는 모든 측면에서 예시적이고 비제한적인 것으로 간주되고, 전술된 실시예보다는 오히려 첨부된 청구범위를 참조로 하는 것이 바람직하며, 따라서 청구범위의 의미 및 균등 범위에 속하는 모든 변형도 그 안에 포함시키고자 한다.