



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월16일  
(11) 등록번호 10-2696432  
(24) 등록일자 2024년08월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 207/16 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 207/16 (2013.01)  
A61K 31/40 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7012013  
(22) 출원일자(국제) 2016년09월30일  
심사청구일자 2021년09월29일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월26일
- (65) 공개번호 10-2018-0058815  
(43) 공개일자 2018년06월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/054619  
(87) 국제공개번호 WO 2017/059178  
국제공개일자 2017년04월06일
- (30) 우선권주장  
62/235,754 2015년10월01일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
KR1020160130254 A  
W01998006694 A1  
KR1020060100481 A  
Lopez, O. D. 등, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, 제23권, 페이지 779-784
- (73) 특허권자  
바이오크리스트파마슈티컬즈, 인코포레이티드  
미국 27703 노스캐롤라이나주 더럼 에스티. 200  
엠퍼러 블러바드 4505
- (72) 발명자  
코티안, 프라빈, 엘.  
미국 35226 앨라배마 후버 매그놀리아 런 1139  
바부, 야라가다, 에스.  
미국 35244 앨라배마 버밍햄 사우스레이크 파크웨이 4836  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인(유)남아이피그룹, 특허법인 남앤남

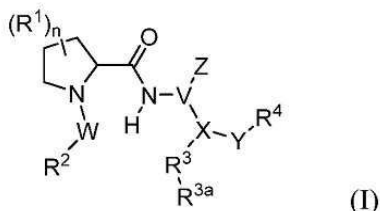
전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 인간 혈장 칼리크레인 저해제

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시되어 있다. 상기 화합물은 혈장 칼리크레인의 저해제이다. 또한, 본 발명의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 그리고 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 및 병태의 치료 및 예방에서의 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용을 포함하는 방법이 제공된다.



(52) CPC특허분류

*A61K 31/4439* (2013.01)

*A61P 27/02* (2018.01)

*A61P 9/00* (2018.01)

*C07D 401/14* (2013.01)

*C07D 409/14* (2013.01)

(72) 발명자

쿠마르, 브이., 사티쉬

미국 35244 앨라배마 버밍햄 메이애플 코트 809

장, 웨이혜

미국 35226 앨라배마 베스타비아 맨체스터 코트  
2645

---

보게티, 락쉬미나라야나

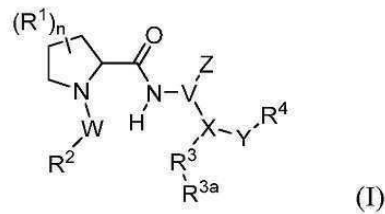
미국 66049 캔자스 로렌스 콘그레셔널 드라이브  
905

# 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중, 각 경우에 대해서 독립적으로,

$R^1$ 은  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴,  $(C_6-C_{10})$ 아릴 $(C_1-C_{10})$ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 $(C_1-C_{10})$ 알킬, 할로, 할로 $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬,  $((C_3-C_{12})$ 사이클로알킬) $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NHC(O)R^c$  또는  $-NR^cC(O)R^d$ 를 나타내거나; 또는 같은 자리의(geminal) 2개의  $R^1$ 이 이들이 부착되는 탄소와 합쳐져서(taken together)  $-C(O)-$ 를 나타내거나; 또는 이웃자리의(vicinal) 또는 같은 자리의 2개의  $R^1$ 이 합쳐져서 임의로 치환된 융합된 또는 스피로환식  $(C_3-C_{12})$ 탄소환식 또는 복소환식 고리를 형성하고;

$W$ 는  $-C(O)NH-$  또는  $-C(O)N(R^c)-$ 이며;

$R^2$ 는 임의로 치환된 헤테로아릴 또는  $(C_6-C_{10})$ 아릴을 나타내고;

$V$ 는 임의로 치환된  $(C_6-C_{10})$ 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내며;

$Z$ 는 존재하지 않거나 또는 할로, 할로 $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NHC(O)R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)R^d$ ,  $-OS(O)_p(R^c)$ ,  $-NHS(O)_p(R^c)$ , 및  $-NR^cS(O)_p(R^c)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기를 나타내고;

$X$ 는  $-C(NH_2)-$ ,  $-C(NH(R^c))-$ ,  $-C(NR^cR^d)-$ ,  $-C(NHS(O)_p(R^c))-$ ,  $-C(NHC(O)R^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NH_2)-$ ,  $-C(NHC(O)NHR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NR^cR^d)-$ ,  $-C(OH)-$ ,  $-C(O((C_1-C_{10})알킬))-$ ,  $-C(N_3)-$ ,  $-C(CN)-$ ,  $-C(NO_2)-$ ,  $-C(S(O)_nR^a)-$ ,  $-C[-C(=O)R^c]-$ ,  $-C[-C(=O)NR^cR^d]-$ ,  $-C[-C(=O)SR^c]-$ ,  $-C[-S(O)R^c]-$ ,  $-C[-S(O)_2R^c]-$ ,  $-C[S(O)(OR^c)]-$ ,  $-C[-S(O)_2(OR^c)]-$ ,  $-C[-SO_2NR^cR^d]-$ ,  $-C(할로젠)-$ ,  $-C((C_1-C_{10})알킬)-$ ,  $-C(((C_3-C_{12})사이클로알킬)(C_1-C_{10})알킬)-$ ,  $-C((C_2-C_{10})알켄일)-$ ,  $-C((C_2-C_{10})알킨일)-$ , 또는  $-C((C_6-C_{10})아릴(C_1-C_{10})알킬)-$ 을 나타내며;

$R^3$ 은 임의로 치환된  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고;

$R^{3a}$ 는 존재하지 않거나 또는 할로, 하이드록시,  $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $(C_1-C_{10})$ 알콕시,  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 헤테로아릴,  $(C_6-C_{10})$ 아릴옥시, 아미노, 아미노 $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $-C(O)NH_2$ , 사이아노,  $-NHC(O)(C_1-C_{10})알킬$ ,  $-SO_2(C_1-C_{10})알킬$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬,  $-(CH_2)_rOR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CH_2)_rNR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,

$-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ ,  $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{OCH}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SCH}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$ , 또는  $-\text{S}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기를 나타내며;

Y는 결합을 나타내거나; 또는  $-\text{Y}-\text{R}^4$ 는 임의로 치환된  $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬렌}-\text{R}^4$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}^4$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬})-\text{R}^4$ ,  $-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{R}^4$ ,  $-\text{NH}-\text{R}^4$ ,  $-\text{NHCH}_2-\text{R}^4$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^4$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬})-\text{R}^4$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬})\text{CH}_2-\text{R}^4$ ,  $-\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{OH})-\text{R}^4$ ,  $-\text{N}(((\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{사이클로알킬})(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬})\text{R}^4$ ,  $-\text{헤테로사이클릴}-\text{R}^4$ ,  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{R}^4$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^4$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SCH}_2\text{R}^4$ , 또는  $-\text{SR}^4$ 를 나타내고;

$\text{R}^4$ 는 수소, 하이드록시, 임의로 치환된  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{사이클로알킬}$ ,  $(\text{헤테로사이클로알킬})(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $((\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{사이클로알킬})(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬})_2$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{아릴}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{아릴}(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $\text{헤테로아릴}$ ,  $\text{헤테로아릴}(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬})$ ,  $\text{아미노}$ , 또는  $\text{사이아노}$ ; 또는 Z를 보유하는 고리의 4번 위치에 융합되어 임의의 치환기를 갖는 5- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하는  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r(\text{CR}^a\text{R}^b)_p-$ 를 나타내거나; 또는

$\text{R}^3$ 이 페닐인 경우,  $\text{R}^4$ 는 당해 페닐 상의 X에 대한 오쏘 위치에 융합된  $-\text{NR}^a-$ 를 나타낼 수 있으며;

각각의  $\text{R}^a$  및  $\text{R}^b$ 는 독립적으로 H,  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_{10})\text{알켄일}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_{10})\text{알킨일}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{아릴}(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $((\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{사이클로알킬})(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^c$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^c)$ , 또는  $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 이며;

$\text{R}^c$  및  $\text{R}^d$ 는, 각 경우에 대해서 독립적으로, 임의로 치환된  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_{10})\text{알켄일}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_{10})\text{알킨일}$ , 할로  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{아릴}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{아릴}(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $\text{헤테로아릴}$ ,  $\text{헤테로아릴}(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{사이클로알킬}$ ,  $((\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{사이클로알킬})(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $\text{헤테로사이클로알킬}$ ,  $(\text{헤테로사이클로알킬})(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ , 또는  $-\text{S}(\text{O})_p((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬})$ 을 나타내거나; 또는  $\text{R}^c$ 와  $\text{R}^d$ 는 합쳐져서 임의로 치환된 복소환식 고리를 형성할 수 있으며;

r은 0, 1, 2 또는 3이며;

n은 0 내지 6의 정수이고;

p는 0, 1 또는 2이고;

여기서, "헤테로아릴"은 3 내지 12개의 총 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 방향족 고리를 의미하고;

"복소환식", "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로사이클릴"은 3 내지 12개의 총 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로 원자를 갖는 단환식, 이환식 또는 삼환식 비방향족 고리를 의미하고;

"임의로 치환된"은 할로젠, 아자이드,  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{아릴}(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_{10})\text{알켄일}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_{10})\text{알킨일}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{사이클로알킬}$ , 하이드록실,  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알콕실}$ ,  $\text{아미노}$ ,  $\text{나이트로}$ ,  $\text{설퍼드릴}$ ,  $\text{이미노}$ ,  $\text{아미도}$ ,  $\text{포스포네이트}$ ,  $\text{포스피네이트}$ ,  $\text{카보닐}$ ,  $\text{카복실}$ ,  $\text{실릴}$ ,  $\text{에터}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬티오}$ ,  $\text{설폰}$ ,  $\text{설폰아미도}$ ,  $\text{케톤}$ ,  $\text{알데하이드}$ ,  $\text{에스터}$ ,  $\text{헤테로사이클릴}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{아릴}$ ,  $\text{헤테로아릴}$ ,  $\text{플루오로}(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{알킬}$ ,  $\text{사이아노}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$ , 및  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{할로알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 비치환되거나 치환됨을 의미한다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 경우에 독립적으로:

$R^1$ 은  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 할로,  $(C_1-C_{10})$ 할로알킬,  $(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, 또는  $-OC(O)R^c$ 를 나타내거나; 또는 같은 자리의(geminal) 2개의  $R^1$ 이 이들이 부착되는 탄소와 합쳐져서  $-C(O)-$ 를 나타내거나; 또는 이웃자리의(vicinal) 2개의  $R^1$ 이 합쳐져서 임의로 치환된 융합된  $(C_3-C_{12})$ 탄소환식 고리를 형성하고;

V는 임의로 치환된  $(C_6-C_{10})$ 아릴을 나타내며;

Z는 존재하지 않거나 또는 할로이고;

X는  $-C(NH_2)-$ ,  $-C(NH(R^c))-$ ,  $-C(NHS(O)_pR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)R^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NHR^c)-$ , 또는  $-C(((C_3-C_7)$ 사이클로알킬) $(C_1-C_{10})$ 알킬)을 나타내며;

$R^3$ 은  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 옥소(=O)로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 또는 옥소(=O)로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬을 나타내고;

$R^{3a}$ 는 존재하지 않거나, 또는  $(C_1-C_{10})$ 알킬 및 사이아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기를 나타내며;

Y는 결합을 나타내거나; 또는  $-Y-R^4$ 는 임의로 치환된  $-(C_1-C_{10})$ 알킬렌- $R^4$ 를 나타내고;

$R^4$ 는 수소 또는  $(C_3-C_7)$ 사이클로알킬을 나타내고;

$R^c$ 는, 각각의 경우에 독립적으로, 임의로 치환된  $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 헤테로아릴, 또는  $((C_3-C_7)$ 사이클로알킬) $(C_1-C_{10})$ 알킬을 나타내며;

n은 0 내지 2의 정수이고;

p는 1 또는 2인, 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서, 각각의 경우에 독립적으로:

$R^1$ 은  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_6)$ 아릴, 헤테로아릴, 할로,  $(C_1-C_4)$ 할로알킬,  $(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, 또는  $-OC(O)R^c$ 를 나타내거나; 또는 같은 자리의(geminal) 2개의  $R^1$ 이 이들이 부착되는 탄소와 합쳐져서  $-C(O)-$ 를 나타내거나; 또는 이웃자리의(vicinal) 또는 같은 자리의 2개의  $R^1$ 이 합쳐져서 비치환되거나 치환된 융합된 또는 스피로환식  $(C_3-C_6)$ 탄소환식 또는 복소환식 고리를 형성하고;

V는 비치환되거나 치환된  $(C_6)$ 아릴을 나타내며;

Z는 존재하지 않거나 또는 할로이고;

X는  $-C(NH_2)-$ ,  $-C(NH(R^c))-$ ,  $-C(NHS(O)_pR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NHR^c)-$ , 또는  $-C(((C_3-C_6)$ 사이클로알킬) $(C_1-C_4)$ 알킬)을 나타내며;

$R^3$ 은 비치환되거나 치환된  $(C_6)$ 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고;

$R^{3a}$ 는 존재하지 않거나, 또는 할로,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $CF_3$  또는 사이아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된

치환기 또는 치환기들을 나타내며;

$Y$ 는 결합을 나타내거나; 또는  $-Y-R^4$ 는 비치환되거나 치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $R^4$ 를 나타내고;

$R^4$ 는 수소, 비치환되거나 치환된  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)( $C_1-C_4$ )알킬,  $((C_3-C_6)$ 사이클로알킬)( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_6)$ 아릴,  $(C_6)$ 아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴( $C_1-C_4$ )알킬을 나타내고;

$R^c$  및  $R^d$ 는, 각 경우에 대해서 독립적으로, 비치환되거나 치환된  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_6)$ 아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_6)$ 사이클로알킬,  $((C_3-C_6)$ 사이클로알킬)( $C_1-C_4$ )알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)( $C_1-C_4$ )알킬, 또는  $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내며;

$n$ 은 0 내지 4의 정수이고;

$p$ 는 0, 1 또는 2인, 화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,  $R^1$ 은  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 헤테로아릴, 할로, 할로( $C_1-C_{10})$ 알킬,  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NHC(O)R^c$  또는  $-NR^cC(O)R^d$ 를 나타내거나; 또는 같은 자리의 2개의  $R^1$ 이 이들이 부착되는 탄소와 합쳐져서  $-C(O)-$ 를 나타내거나; 또는 이웃자리의 또는 같은 자리의 2개의  $R^1$ 이 합쳐져서 임의로 치환된 융합된 또는 스피로환식  $(C_3-C_{12})$ 탄소환식 또는 복소환식 고리를 형성하는, 화합물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,  $R^1$ 은  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $(C_6-C_{10})$ 아릴, 할로, 할로( $C_1-C_{10})$ 알킬,  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬, 또는  $-OC(O)R^c$ 를 나타내고,  $n$ 은 1이거나  $n$ 은 2인, 화합물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,  $n$ 은 1이고,  $R^1$ 은  $-OH$ ,  $-O((C_1-C_6)$ 알킬),  $-OC(O)((C_1-C_6)$ 알킬),  $-NH_2$ , 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬을 나타내는, 화합물.

#### 청구항 7

제5항에 있어서,  $n$ 은 2이고, 2개의  $R^1$ 이 같은 자리에 있는, 화합물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

- 하나의  $R^1$ 이  $-OH$  또는  $-OR^c$ 를 나타내고; 다른  $R^1$ 은  $(C_6-C_{10})$ 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내거나;
- 하나의  $R^1$ 이  $-OH$  또는  $-OR^c$ 를 나타내고; 다른  $R^1$ 은 할로( $C_1-C_{10})$ 알킬을 나타내거나;
- 2개의  $R^1$  모두 할로이거나;
- 같은 자리의 2개의  $R^1$ 이 이들이 부착된 탄소와 함께 합쳐져서  $-C(O)-$ 를 나타내는, 화합물.

#### 청구항 9

제5항에 있어서,  $n$ 은 2이고, 2개의  $R^1$ 이 이웃자리에 있고; 이웃자리의 2개의  $R^1$ 이 합쳐져서 임의로 치환된 융합된  $(C_3-C_{12})$ 탄소환식 고리를 형성하는, 화합물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,  $R^2$ 는  $-OH$ , 할로,  $-NH_2$ ,  $-NH((C_1-C_6)알킬)$ ,  $-N((C_1-C_6)알킬)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $(C_1-C_6)알킬$ ,  $(C_1-C_6)할로알킬$ ,  $(C_1-C_6)알콕시$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_6)알킬$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_6)알킬$  및  $-C(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된,  $(C_6-C_{10})$ 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고, 또는

$R^2$ 는 (할로) $(C_6-C_{10})$ 아릴 또는 (할로)헤테로아릴을 나타내는, 화합물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,  $V$ 는 임의로 치환된  $(C_6-C_{10})$ 아릴을 나타내는, 화합물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,  $Z$ 는 존재하지 않거나,  $Z$ 는 할로, 할로 $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $-NO_2$ , 및  $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기를 나타내는, 화합물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서,  $Z$ 는 하나의 할로를 나타내거나,  $Z$ 는 하나의 플루오로를 나타내는, 화합물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,  $X$ 는  $-C(NH_2)-$ ,  $-C(NH(R^c))-$ ,  $-C(NR^cR^d)-$ ,  $-C(NHS(O)_pR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)R^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NH_2)-$ ,  $-C(NHC(O)NHR^c)-$  또는  $-C(NHC(O)NR^cR^d)-$ 를 나타내는, 화합물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서,  $X$ 는  $-C(NH_2)-$ ;  $-C(NH((C_3-C_{12})사이클로알킬)(C_1-C_{10})알킬)-$ ;  $-C(NH(C_1-C_6)알킬)-$ ;  $-C(NHS(O)_p(C_1-C_6)알킬)-$ ; 임의로 치환된  $-C(NHC(O)NH((C_6-C_{10})아릴))-$  또는  $-C(NHC(O)NH(헤테로아릴))-$ ; 또는  $-C(NHC(O)((C_1-C_6)알킬))-$ 을 나타내고, 여기서,  $p$ 는 1 또는 2인, 화합물.

#### 청구항 16

제1항에 있어서,  $R^3$ 은 임의로 치환된  $(C_6-C_{10})$ 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 나타내는, 화합물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서,  $R^3$ 은  $-CN$ , 할로,  $-NO_2$ ,  $(C_1-C_6)알킬$ , 및  $(C_1-C_6)할로알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내거나;  $R^3$ 은 피리딜을 나타내는, 화합물.

#### 청구항 18

제1항에 있어서,  $R^{3a}$ 는 존재하지 않거나 또는 할로,  $(C_1-C_{10})알킬$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $(C_6-C_{10})아릴$ , 헤테로아릴,  $-C(O)NH_2$ , 사이아노,  $-NHC(O)(C_1-C_{10})알킬$ ,  $-SO_2(C_1-C_{10})알킬$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^aC(O)NR^cR^d$ ,  $-C(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-NR^aSO_2NR^cR^d$ ,  $-NR^aSO_2(C_1-C_{10})알킬$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$  또는  $-(CF_2)_tCF_3$ 를 나타내는, 화합물.

청구항 19

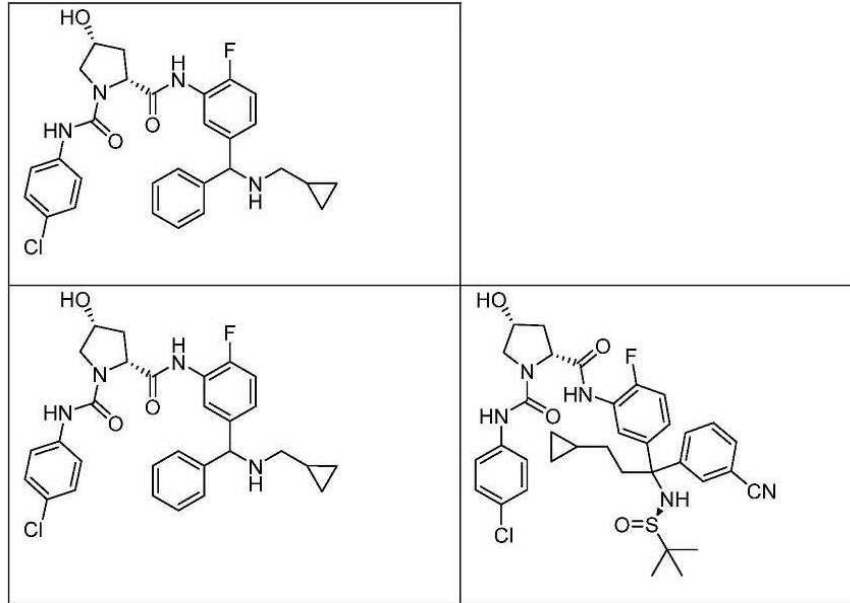
제1항에 있어서, Y는 결합을 나타내는, 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>는 H, ((C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬, 또는 (사이클로프로필)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬을 나타내는, 화합물.

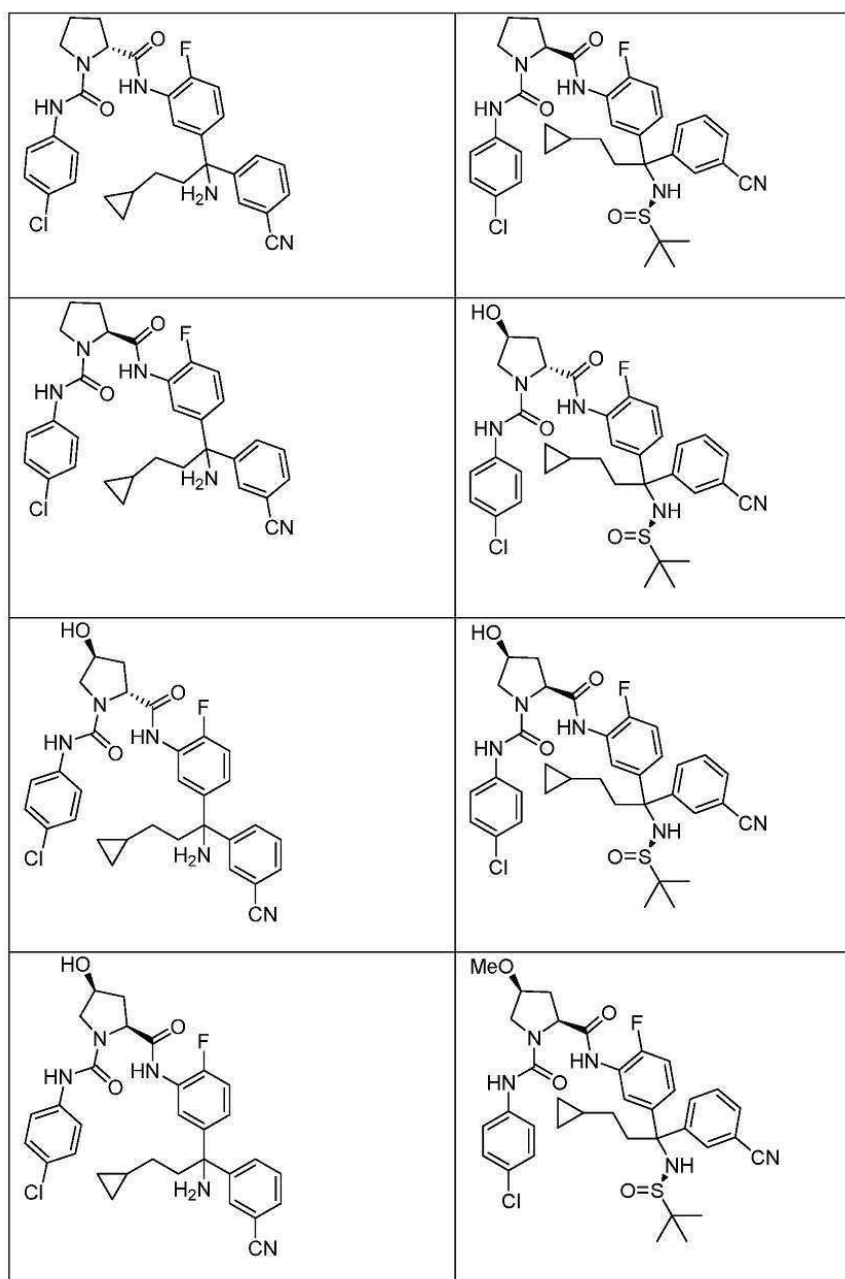
청구항 21

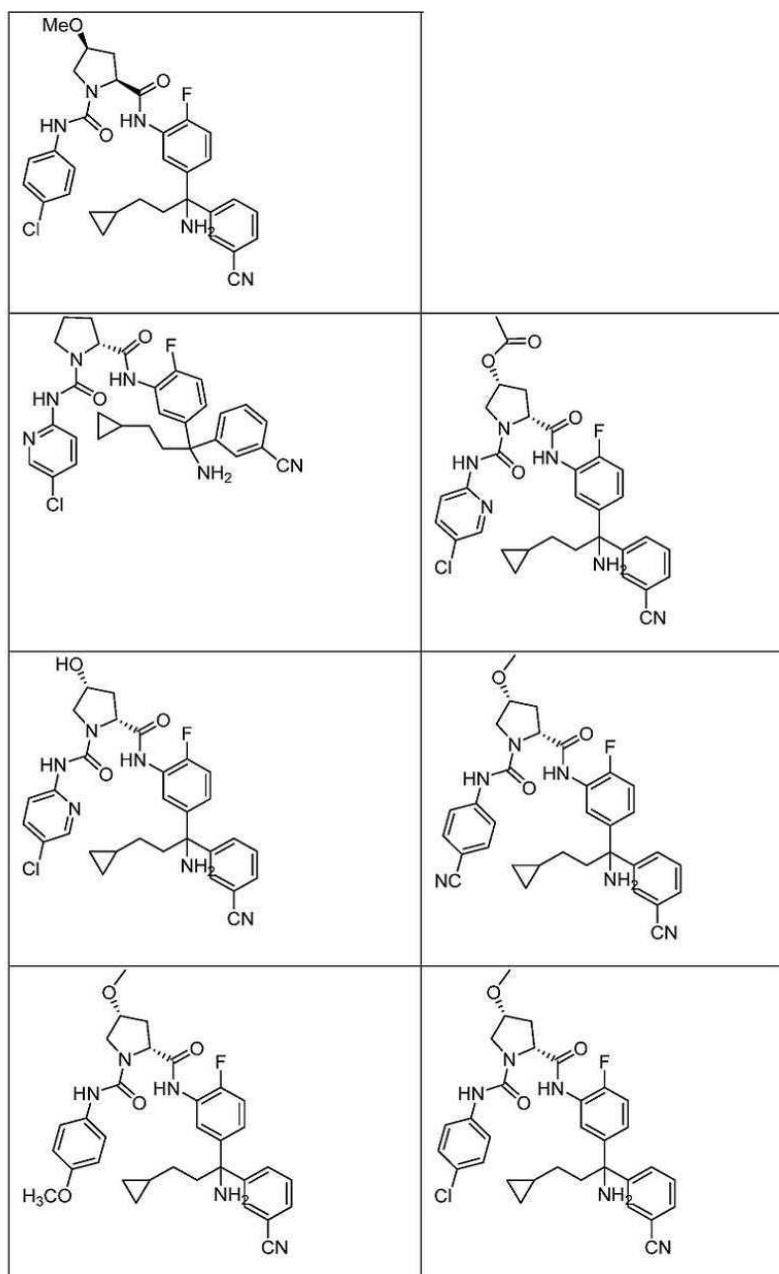
제1항에 있어서, 하기 표로부터 선택된, 화합물:

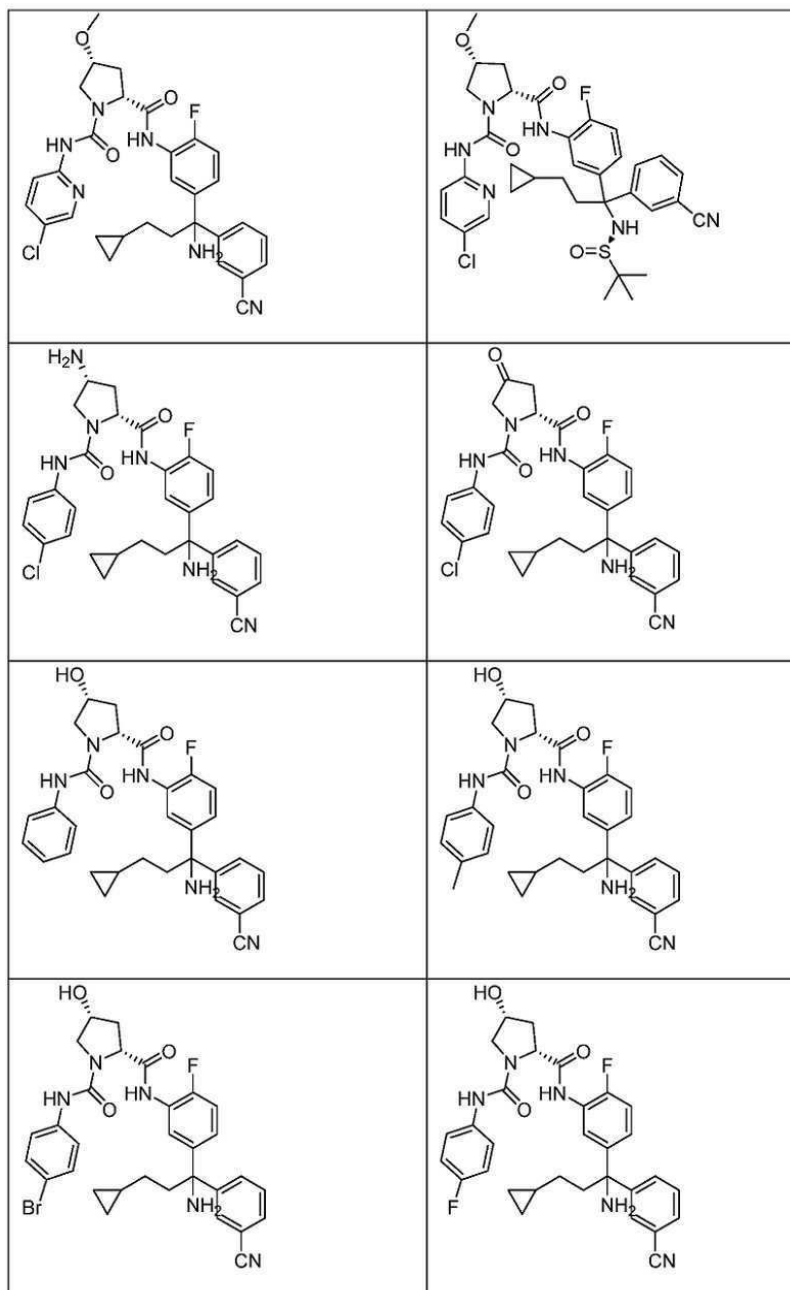


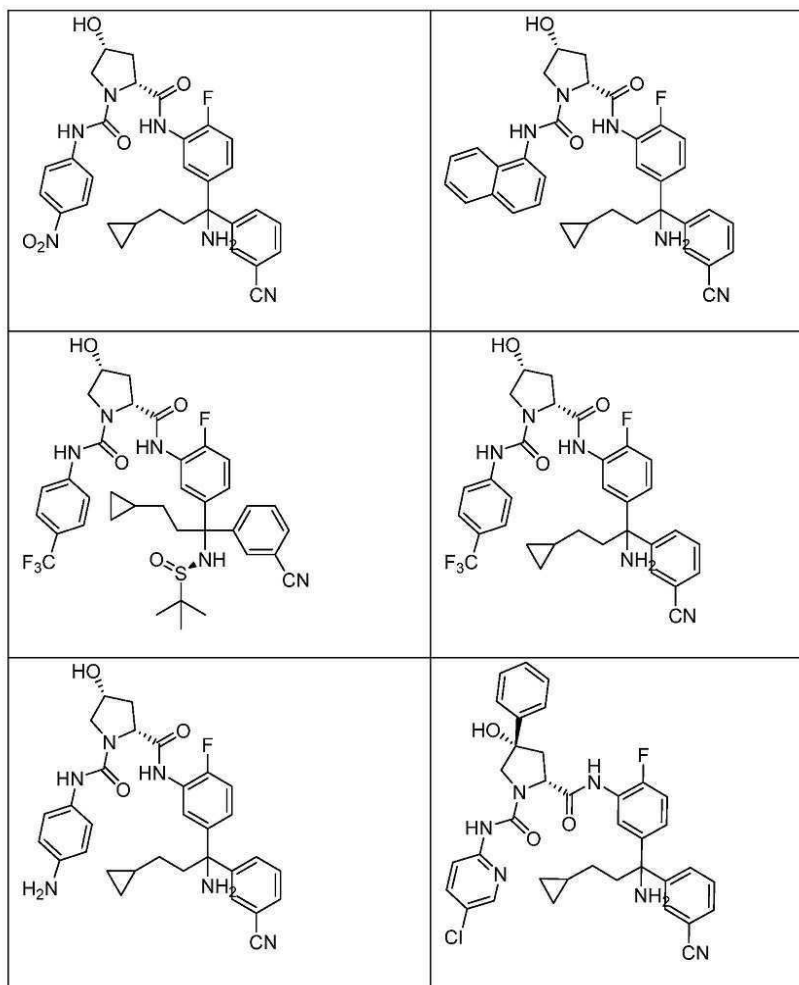


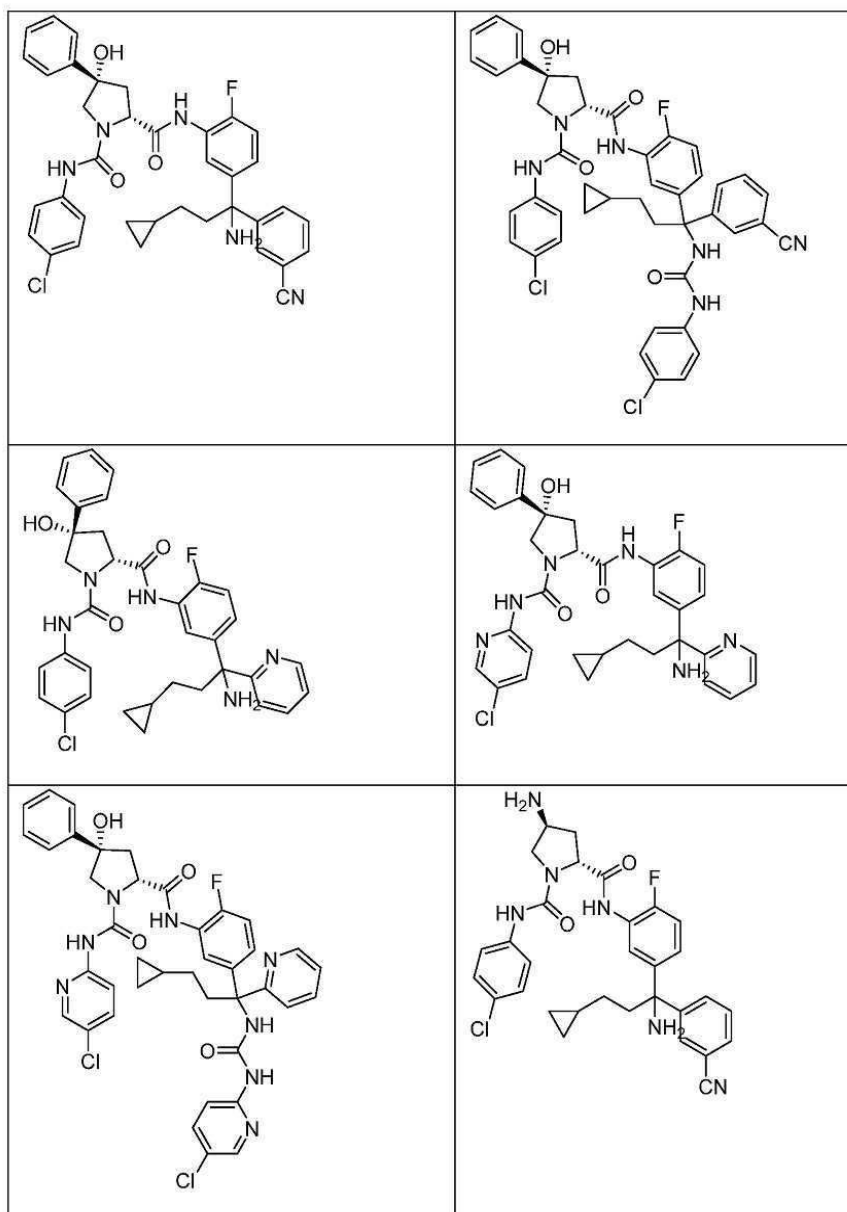


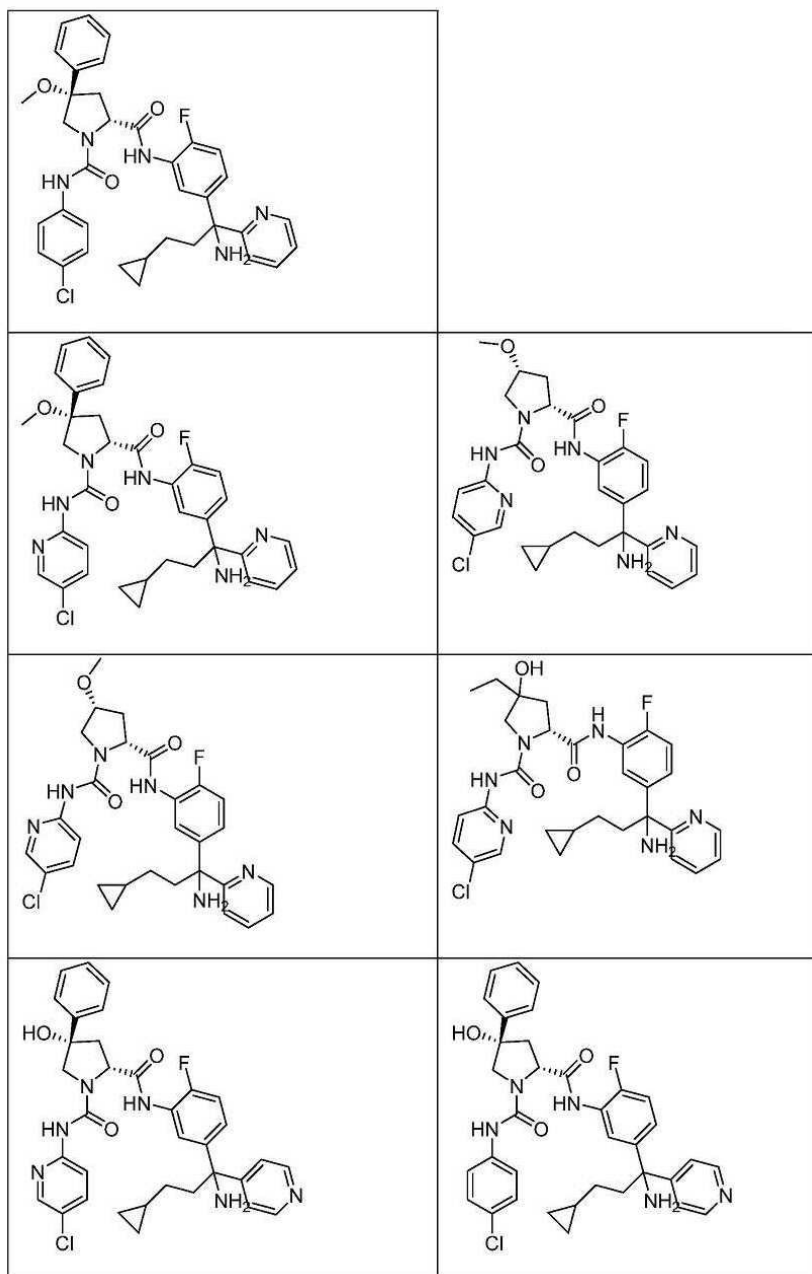


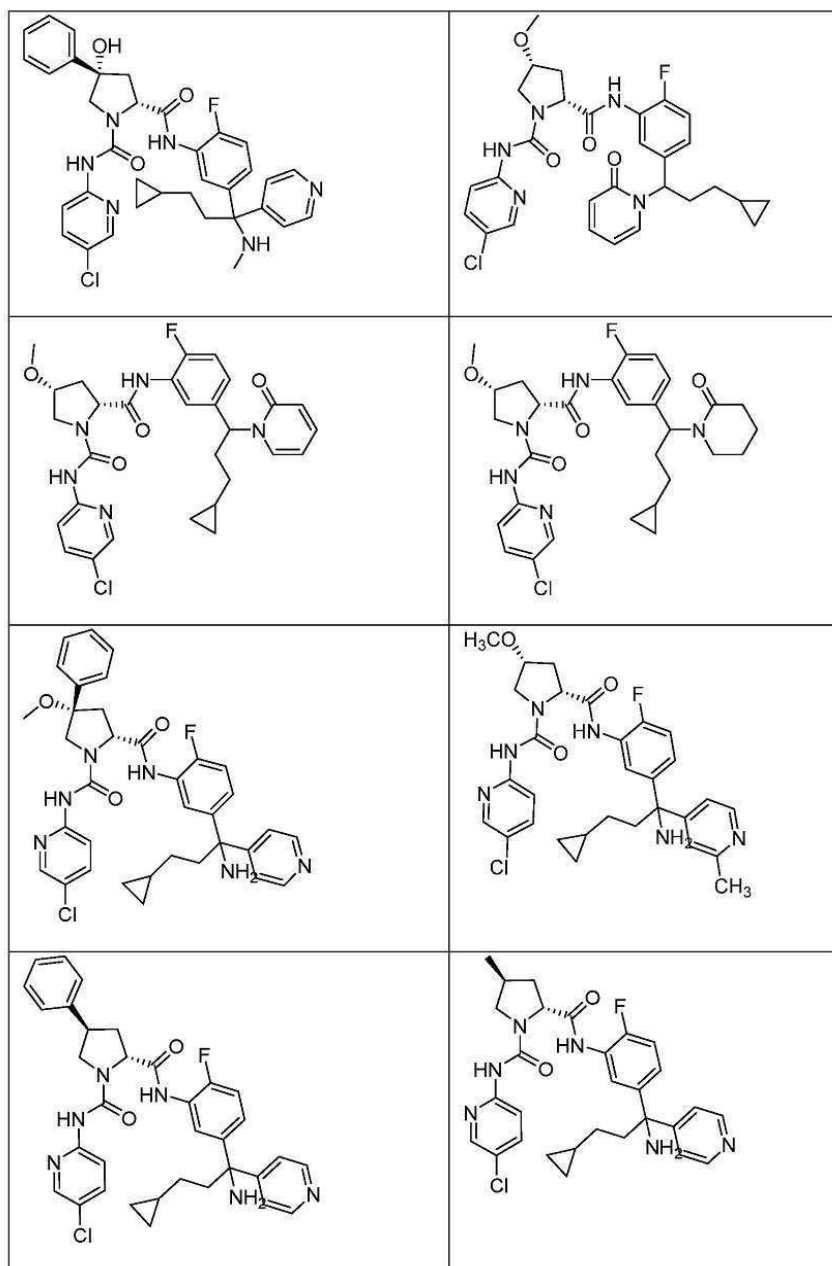




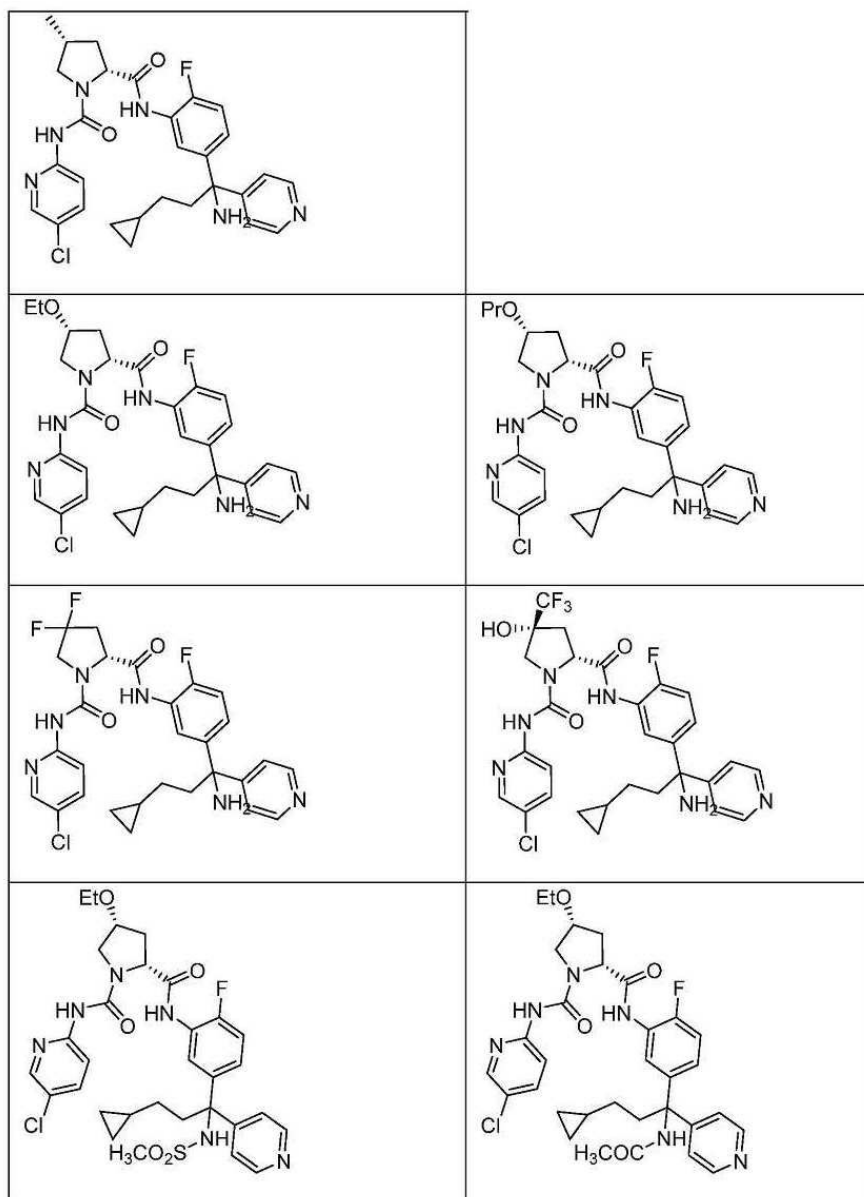


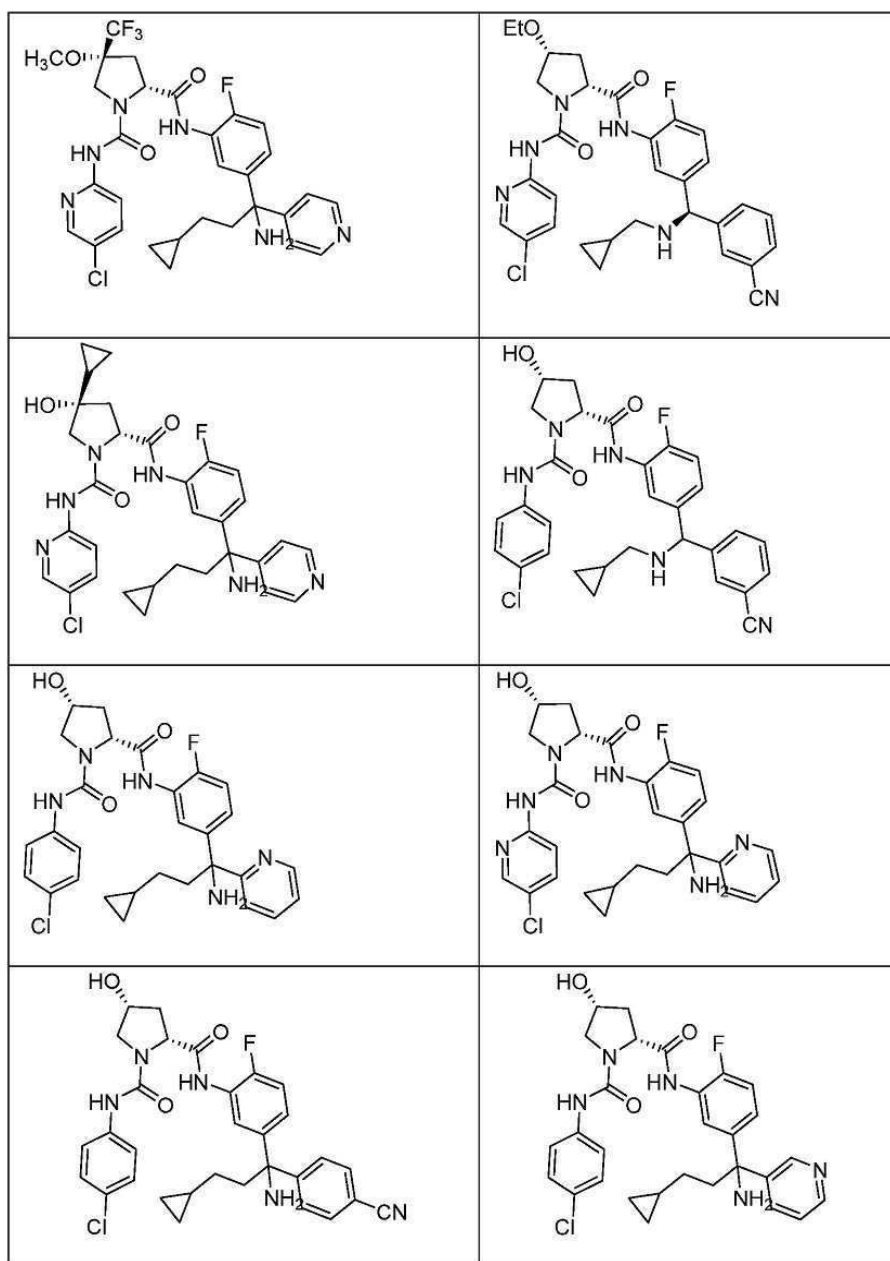


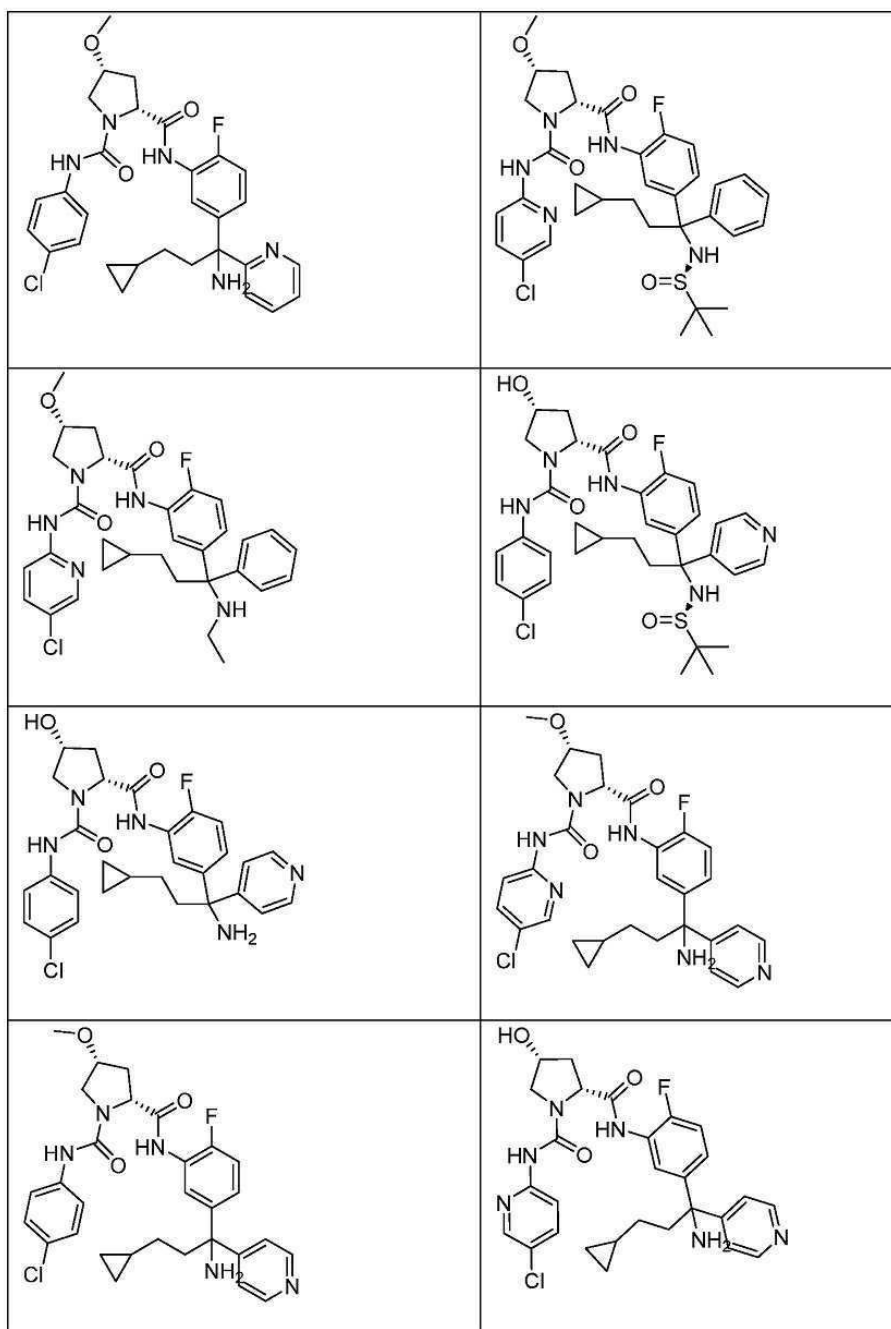


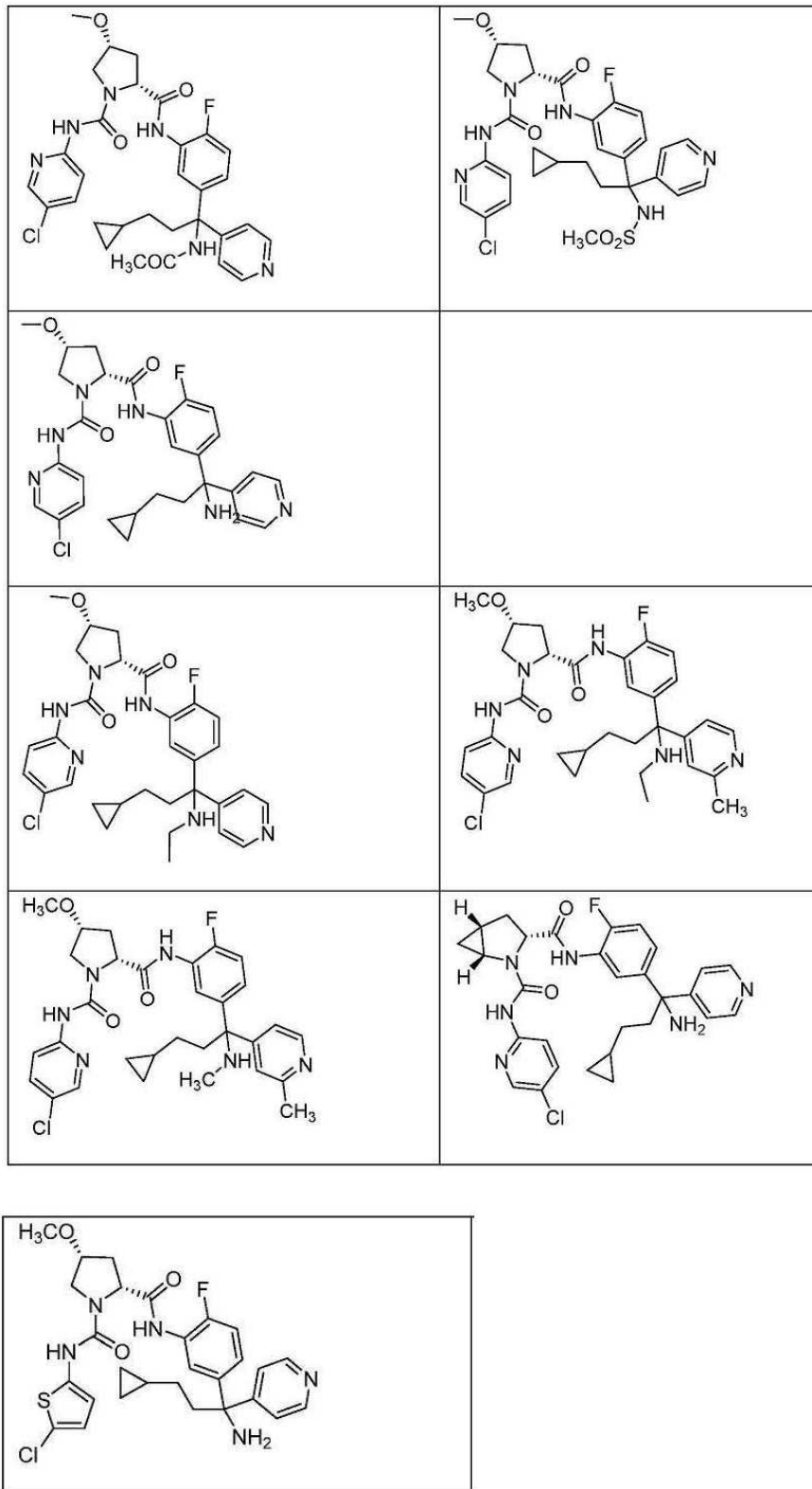












## 청구항 22

삭제

## 청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 뇌졸중, 염증, 재관류 손상, 급성 심근경색증, 심부정맥 혈전증, 혈전용해치료 후 병태, 협심증, 부종, 혈관부종, 유전성 혈관부종, 패혈증, 관절염, 출혈, 심폐 우회술 동안의 혈액 손실, 염증성 장질환, 진성 당뇨병, 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 황반 변성, 연령-관련 황반 부종, 연령-관련 황반 변성, 증식성 망막병증, 신경병증, 고혈압, 뇌부종, 알부민 배설 증가, 대량 알부민뇨, 및 신장병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

제23항에 있어서, 상기 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 유전성 혈관부종인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

#### 청구항 29

삭제

#### 청구항 30

삭제

#### 청구항 31

삭제

#### 청구항 32

삭제

#### 청구항 33

삭제

#### 청구항 34

삭제

#### 청구항 35

삭제

#### 청구항 36

삭제

#### 청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

### 관련 출원

[0002]

본 출원은 미국 가특허 출원 일련번호 62/235,754(출원일: 2015년 10월 1일)에 대한 우선권의 유익을 주장하며, 이 기초 출원은 참고로 본 명세서에 편입된다.

## 배경 기술

[0003]

세린 프로테아제들은 최대의 가장 광범위하게 연구된 그룹의 단백질 분해 효소를 구성한다. 생리학적 과정에서

의 이들의 중요한 역할은 생리학적으로 활성인 펩타이드의 혈액 응고, 섬유소용해, 보체 활성화, 생식, 소화 및 방출로서 이러한 영역에 걸쳐서 확대된다. 이들의 생명력 있는 과정의 다수가 전구체 단백질 또는 펩타이드에서 단일의 펩타이드 결합 또는 소수의 펩타이드 결합의 절단으로 시작된다. 순차적인 제한된 단백질분해 반응 또는 캐스케이드는 혈액 응고, 섬유소용해 및 보체 활성화에 연루된다. 이들 캐스케이드를 시작하는 생물학적 신호는 제어되고 또한 증폭될 수 있다. 마찬가지로, 제어된 단백질분해는 단일 결합 절단을 통해서 단백질 또는 펩타이드를 차단시키거나 비활성화시킬 수 있다.

[0004] 칼리크레인(kallikrein)은 세린 프로테아제의 하위군이다. 인간에서, 혈장 칼리크레인(KLKBI)은 공지된 동족체를 지니지 않는 한편, 조직 칼리크레인-관련 펩티다제(KLK)는 15가지의 밀접하게 관련된 세린 프로테아제의 패밀리에 암호화한다. 혈장 칼리크레인은 응고, 염증 및 보체 시스템의 내인성 경로에 관련된 많은 경로에 관여한다.

[0005] 응고는, 예를 들어, 출혈을 멈추기 위하여 혈액이 응혈을 형성하는 과정이다. 응고의 생리학은, 두 개의 개별의 초기 경로를 포함하는 한 다소 복잡하며, 이들 경로는 응혈 형성을 초래하는 최종 공통 경로로 수렴한다. 최종 공통 경로에서, 프로트롬빈은 트롬빈으로 전환되고, 이것은 이어서 피브리노겐을 피브린으로 전환시키고, 후자는 지혈 마개를 형성하는 가교된 피브린 중합체의 주된 구성요소이다. 최종 공통 경로의 상류의 두 초기 경로 중, 하나는 접촉 활성화 또는 내인성 경로로서 알려져 있고, 다른 하나는 조직 인자 또는 외인성 경로로서 알려져 있다.

[0006] 내인성 경로는 고분자량 키니노젠(HMWK), 프레칼리크레인 및 FXII(인자 XII; 하게만 인자(Hageman factor))에 의해 콜라겐 상에 일차적 복합체의 형성을 시작한다. 프레칼리크레인은 칼리크레인으로 전환되고, FXII는 활성화되어 FXIIa로 된다. FXIIa는 이어서 인자 XI(FXI)을 FXIa로 전환시키고, FXIa는 이어서 인자 IX(FIX)를 활성화시키고, 이것은 그의 보조인자 FVIIIa와 함께 "테나제"(tenase) 복합체를 형성하고, 이 복합체는 인자 X(FX)를 FXa로 전환시킨다. 이것은 최종 공통 경로 내에서 프로트롬빈의 트롬빈으로의 전환을 담당하는 FXa이다.

[0007] 혈장 칼리크레인의 비활성 전구체인 프레칼리크레인은, 간에서 합성되어, 유리 지모겐으로서 또는 HMWK에 결합된 혈장에서 순환한다. 프레칼리크레인은 활성화 인자 XII(FXIIa)에 의해 절단되어 활성화된 혈장 칼리크레인(PK)을 방출한다. 활성화된 혈장 칼리크레인은 아르기닌(바람직함) 및 라이신 후에 펩타이드 결합을 향하여 엔도펩티다제 활성을 나타낸다. 그 후, PK는 피드백 루프에서 추가의 FXIIa를 발생시키고 이어서 인자 XI(FXI)를 FXIa로 활성화시켜 공통 경로에 연결시킨다. 내인성 경로의 초기 활성화가 소량의 PK를 활성화시키는 소량의 FXIIa를 통하는 것이지만, 이것은 내인성 경로의 활성화의 정도, 따라서 하류 응고를 제어하는 PK에 의한 FXII의 후속의 피드백 활성화이다(Hathaway, W. E., et al. (1965) *Blood* 26:521-32).

[0008] 활성화된 혈장 칼리크레인은 또한 HMWK를 절단하여 강력한 혈관확장제 펩타이드 브라디키닌을 방출한다. 또한 다수의 비활성 전구체 단백질을 절단하여 플라스민(플라스미노겐으로부터 유래) 및 유로키나제(프로유로키나제로부터 유래) 등과 같은 활성 산물을 생성하는 것이 가능하다. 플라스민, 응고 조절제는 피브린을 피브린 분해 산물로 단백질분해적으로 절단하여 과잉의 피브린 형성을 저해한다.

[0009] 급성 심근경색증(MI)을 앓고 있는 환자는 응고항진(응혈-촉진) 상태에 있는 결정적인 증거를 나타낸다. 이 응고항진은 섬유소용해 요법을 받고 있는 자에서 역설적으로 추가로 악화된다. 트롬빈-항트롬빈 III(TAT) 수준에 의해 측정되는 트롬빈의 생성 증가는, 헤파린을 단독으로 받고 있는 자에서 관찰된 이미 높은 수준과 비교해서 이러한 치료를 받고 있는 환자에서 관찰된다(Hoffmeister, H. M. et al. (1998) *Circulation* 98:2527-33). 트롬빈의 증가는 플라스민에 의한 FXII의 직접 활성화에 의해 내인성 경로의 플라스민-매개 활성화로부터 초래되는 것으로 제안되었다.

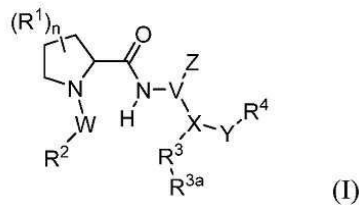
[0010] 섬유소용해-유도 응고항진은 증가된 비율의 재폐색을 초래할 뿐만 아니라, 아마도, 적어도 부분적으로, 섬유소용해 용법의 주된 단점인 응혈(혈전)의 완전한 섬유소용해의 달성을 실패하게 하는 역할을 할 것이다(Keeley, E. C. et al. (2003) *Lancet* 361: 13-20). 섬유소용해 요법의 다른 문제는 수반되는 상승된 두개내 출혈 위험이다(Menon, V. et al. (2004) *Chest* 126:549S-575S; Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994) *Lancet* 343:311-22). 따라서, 출혈 위험을 증가시키지 않지만 새로운 트롬빈의 형성을 저해하는 보조적인 항응고 요법이 크게 유리할 것이다.

[0011] 따라서, 폐색 혈전에서 섬유소용해/혈전증의 균형을 용해를 향하여 기울어지게 함으로써 재관류를 촉진시키고 또한 응고항진 상태를 감소시키므로, 혈전의 재형성 및 혈관의 재폐색을 방지하는, PK의 추가의 저해제를 개발할 필요가 존재한다.



**발명의 내용**

[0012] 소정의 양상에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0013]

[0014] 식 중, 각 경우에 대해서 독립적으로,

[0015]  $R^1$ 은  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^c$ ,  $-NR^cR^d$ , 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 할로, 할로알킬, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NHC(O)R^c$  또는  $-NR^cC(O)R^d$ 를 나타내거나; 또는  $R^1$ 의 2개의 같은자리의(geminal) 존재는 이들이 부착되는 탄소와 합쳐져서(taken together)  $-C(O)-$ 를 나타내거나; 또는  $R^1$ 의 2개의 이웃자리의(vicinal) 또는 같은자리의 존재는 합쳐져서 임의로 치환된 융합된 또는 스피로환식 탄소환식 또는 복소환식 고리를 형성하고;

[0016] W는 결합,  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)N(R^c)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-CH_2-$ , 또는  $-C(O)-$ 이며;

[0017]  $R^2$ 는 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 또는 (헤테로사이클로알킬)알킬을 나타내고;

[0018] V는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내며;

[0019] Z는 존재하지 않거나 또는 할로, 할로알킬,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NHC(O)R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)R^d$ ,  $-OS(O)_p(R^c)$ ,  $-NHS(O)_p(R^c)$ , 및  $-NR^cS(O)_p(R^c)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기를 나타내고;

[0020] X는  $-C(NH_2)-$ ,  $-C(NH(R^c))-$ ,  $-C(NR^cR^d)-$ ,  $-C(NHS(O)_pR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)R^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NH_2)-$ ,  $-C(NHC(O)NHR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NR^cR^d)-$ ,  $-C(OH)-$ ,  $-C(O(알킬))-$ ,  $-C(N_3)-$ ,  $-C(CN)-$ ,  $-C(NO_2)-$ ,  $-C(S(O)_pR^a)-$ ,  $-C[-C(=O)R^c]-$ ,  $-C[-C(=O)NR^cR^d]-$ ,  $-C[-C(=O)SR^c]-$ ,  $-C[-S(O)R^c]-$ ,  $-C[-S(O)_2R^c]-$ ,  $-C[S(O)(OR^c)]-$ ,  $-C[-S(O)_2(OR^c)]-$ ,  $-C[-SO_2NR^cR^d]-$ ,  $-C(할로젠)-$ ,  $-C(알킬)$ ,  $-C((사이클로알킬)알킬)$ ,  $-C(알켄일)-$ ,  $-C(알킨일)-$ , 또는  $-C(아르알킬)-$ 을 나타내며;

[0021]  $R^3$ 은 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고;

[0022]  $R^{3a}$ 는 존재하지 않거나 또는 할로, 하이드록시, 알킬,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미노알킬,  $-C(O)NH_2$ , 사이아노,  $-NHC(O)알킬$ ,  $-SO_2알킬$ ,  $-SO_2NH_2$ , 사이클로알킬,  $-(CH_2)_rOR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CH_2)_rNR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^aC(O)NR^cR^d$ ,  $-C(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-NR^aSO_2NR^cR^d$ ,  $-NR^aSO_2알킬$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$ ,  $-(CF_2)_rCF_3$ ,  $-NHCH_2R^a$ ,  $-OCH_2R^a$ ,  $-SCH_2R^a$ ,  $-NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ ,  $-O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ , 또는  $-S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기를 나타내며;

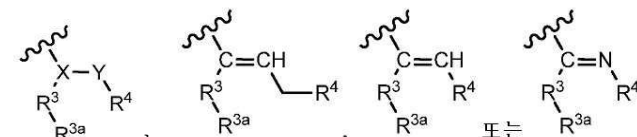
[0023] Y는 결합을 나타내거나; 또는  $-Y-R^4$ 는 임의로 치환된  $-알킬렌-R^4$ ,  $-CH_2C(O)-R^4$ ,  $-CH_2NH-R^4$ ,  $-CH_2N(알킬)-R^4$ ,  $-CR^aR^b-R^4$ ,  $-NH-R^4$ ,  $-NHCH_2-R^4$ ,  $-NHC(O)-R^4$ ,  $-N(알킬)-R^4$ ,  $-N(알킬)CH_2-R^4$ ,  $-N((CH_2)_2OH)-R^4$ ,  $-N((사이클로알킬)알킬)R^4$ ,  $-헤테로사이클릴-R^4$ ,  $-OR^4$ ,  $-OCH_2-R^4$ ,  $-OC(O)-R^4$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-SCH_2R^4$ , 또는  $-SR^4$ 를 나타내고;

[0024]  $R^4$ 는 수소, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, (사이클로알킬)알킬,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(알킬)OH$ ,  $-CH(NH_2)CH(알킬)_2$ , 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬,  $-CH_2S(알킬)$ , 아미노, 또는 사이아노; 또는 Z를 보유하는 고리의 4번 위치에 융합되어 임의의 치환기를 갖는 5- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하는  $-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-$ 를 나타내거나; 또는

[0025]  $R^3$ 이 페닐인 경우,  $R^4$ 는 당해 페닐 상의 X에 대한 오쏘 위치에 융합된  $-NR^a-$ 를 나타낼 수 있으며;

[0026] 각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, (사이클로알킬)알킬,  $-C(=O)R^c$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NR^cR^d$ ,  $-C(=O)SR^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ ,  $-S(O)(OR^c)$ , 또는  $-SO_2NR^cR^d$ 이고;

[0027]  $R^c$  및  $R^d$ 는, 각 경우에 대해서 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬,  $-C(O)알킬$ , 또는  $-S(O)_p(알킬)$ 을 나타내거나; 또는  $R^c$ 와  $R^d$ 는 합쳐져서 임의로 치환된 복소환식 고리를 형성할 수 있으며;

[0028]  를 나타낼 수 있고;

[0029] r은 0, 1, 2 또는 3이며;

[0030] n은 0 내지 6의 정수이고; 그리고

[0031] p는 0, 1 또는 2이다.

[0032] 소정의 양상에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0033] 소정의 양상에 있어서, 본 발명은 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 뇌졸중, 염증, 재관류 손상, 급성 심근경색증, 심부정맥 혈전증, 혈전용해치료 후 병태, 협심증, 부종, 혈관부종, 유전성 혈관부종, 패혈증, 관절염, 출혈, 심폐 우회술 동안의 혈액 손실, 염증성 장질환, 진성 당뇨병, 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 황반 변성, 연령-관련 황반 부종, 연령-관련 황반 변성, 증식성 망막병증, 신경병증, 고혈압, 뇌부종, 알부민 배설 증가, 대량 알부민 뇨, 및 신장병증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 혈장 칼리크레인의 저해제는 보고되어 있고, 수술전후 혈액 손실, 뇌 허혈, 전신 염증 반응의 발병, 및/또는 재관류 손상, 예컨대, 뇌 허혈 또는 병소 뇌 허혈과 연관된 재관류 손상을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌, 각종 형태의 허혈을 제거하거나 저감시키는데 이용하는데 적합한, 치료 방법 및 조성물에 있어서 유용하다. 수술전후 혈액 손실은 보체 성분 및 응고/섬유소용해 시스템의 접촉 활성화를 초래하는 침습적 외과적 수술 절차로부터 기인된다. 칼리크레인 저해제는 침습적 외과적 수술 절차, 특히 흉부외과 시술을 받은 환자에서 수술전후 혈액 손실 및 전신 염증 반응을 저감시키거나 예방하는데 이용될 수 있다. 칼리크레인 저해제는 또한 뇌

허혈 및 뇌졸중, 및/또는 뇌 허혈과 연관된 재관류 손상을 저감시키거나 예방하는데 이용될 수 있다. 이들은 또한 뇌졸중, 혈액 손실, 및 뇌 허혈과 연관된 신경 및 인지 결손, 예컨대, 수술 개입과 연관되지 않은 이벤트를 예방할 수 있다. 칼리크레인 저해제의 응용분야의 추가의 예는, 이들 시술 동안 뇌졸중을 저감 또는 예방할 뿐만 아니라 관상동맥 우회로 이식술(coronary artery bypass grafting: CABG) 및 체외막 산소화 요법(extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)을 저감 또는 예방하기 위하여, 소아 심장 수술, 폐 이식, 고관절 전치환술 및 동소 간이식을 포함한다.

[0035] 정의

[0036] 단수 표현은 단수의 문법적 대상의 하나 또는 하나보다 많은(즉, 적어도 하나)를 지칭하는 것으로 본 명세서에서 이용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과 요소의 의미를 지칭한다.

[0037] 용어 "헤테로원자"는 당업계에 인식되어 있고, 탄소 및 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자는 붕소, 질소, 산소, 인, 황 및 셀레늄, 대안적으로는 산소, 질소 또는 황을 포함한다.

[0038] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬"은 당업계의 용어이며, 직쇄 알킬기, 분지쇄 알킬기, 사이클로알킬(지환식)기, 알킬 치환된 사이클로알킬기, 및 사이클로알킬 치환된 알킬기를 포함하는 포화 지방족기를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그의 골격에 약 30개 이하(예컨대, 직쇄에 대해서는 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, 분지쇄에 대해서는 C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>), 대안적으로 약 20개 이하, 또는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 용어 "알킬"이란 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에 있어서, 용어 "알킬"이란 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에 있어서, 용어 "알킬"이란 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에 있어서, 용어 "알킬"이란 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 알킬의 대표적인 예는, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 및 n-헥실을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0039] 용어 "사이클로알킬"은 단환식 또는 이환식 또는 브릿징된 포화 탄소환식 고리를 의미하며, 각각 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 소정의 사이클로알킬은 그의 고리 구조에 5 내지 12개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 그의 고리 구조에 6 내지 10개의 탄소를 가질 수 있다. 바람직하게는, 사이클로알킬은, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 단환식 포화 탄소환식 고리를 나타내는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)사이클로알킬이다. 단환식 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센일, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로헥틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 이환식 사이클로알킬 고리계는 브릿징된 단환식 고리 및 융합된 이환식 고리를 포함한다. 브릿징된 단환식 고리는 단환식 고리의 2개의 비인접한 탄소 원자가 1개와 3개의 추가의 탄소 원자 사이의 알킬렌 브리지(즉, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 형태의 브릿징기, 여기서 n은 1, 2 또는 3임)에 의해 연결된 단환식 사이클로알킬 고리를 함유한다. 이환식 고리계의 대표적인 예는, 바이사이클로[3.1.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난, 바이사이클로[3.3.1]노난, 및 바이사이클로[4.2.1]노난을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 융합된 이환식 사이클로알킬 고리계는 페닐, 단환식 사이클로알킬, 단환식 사이클로알켄일, 단환식 헤테로사이클릴, 또는 단환식 헤테로아릴에 융합된 단환식 사이클로알킬 고리를 함유한다. 브릿징된 또는 융합된 이환식 사이클로알킬은 단환식 사이클로알킬 고리 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된다. 사이클로알킬기는 임의로 치환된다. 소정의 실시형태에 있어서, the 융합된 이환식 사이클로알킬은 페닐 고리, 5 또는 6원 단환식 사이클로알킬, 5 또는 6원 단환식 사이클로알켄일, 5 또는 6원 단환식 헤테로사이클릴, 또는 5 또는 6원 단환식 헤테로아릴에 융합된 5 또는 6원 단환식 사이클로알킬 고리이며, 여기서 융합된 이환식 사이클로알킬은 임의로 치환된다.

[0040] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "사이클로알킬알킬"은 1개 이상의 사이클로알킬기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 사이클로알킬알킬의 예는 사이클로헥실메틸기이다.

[0041] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴"이란, 질소, 산소 또는 황과 같은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 12개의 원자를 갖고, 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있거나 완전히 포화되어 있을 수 있는, 단환식, 이환식 및 삼환식 고리를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 비방향족 고리계의 라디칼을 지칭하되, 의심을 피하기 위하여, 불포화도는 방향족 고리계에 기인되는 것은 아니다. 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안되는 예시의 목적을 위하여, 헤테로사이클릭 고리의 예는 다음과 같다: 아지리딘일, 아지리닐, 옥시란일, 티이란일, 티이렌일, 다이옥시란일, 다이아지리닐, 다이아제판일, 1,3-다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 1,3-다이티올란일, 1,3-다이티안일, 이미다졸리딘일, 아이소티아졸리딘일,

아이소티아졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 아제틸, 옥세탄일, 옥세틸, 티에탄일, 티에틸, 디아제티딘일, 다이옥세탄일, 다이옥세텐일, 다이티에탄일, 다이티에틸, 다이옥살란일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트라이아진일, 아이소티아졸릴, 아이소옥사졸릴, 아제핀, 아제티딘일, 몰폴린일, 옥사다이아졸린일, 옥사다이아졸리딘일, 옥사졸린일, 옥사졸리딘일, 옥소피페리딘일, 옥소피롤리딘일, 피페라진일, 피페리딘일, 피란일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 피롤린일, 피롤리딘일, 퀴누클리딘일, 티오몰폴린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 티아다이아졸린일, 티아다이아졸리딘일, 티아졸린일, 티아졸리딘일, 티오몰폴린일, 1,1-다이옥시도티오몰폴린일, (티오몰폴린 설펜), 티오피란일 및 트라이티안일. 헤테로사이클링기는 이하에 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

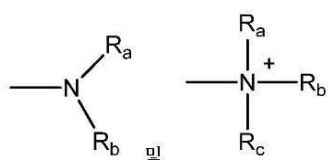
[0042] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클로알킬알킬"이란 1개 이상의 헤테로사이클로알킬(즉, 헤테로사이클릴)기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0043] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알켄일"은 2개의 수소의 제거에 의해 형성된 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 2 내지 10개의 탄소를 함유하는 직쇄 또는 분기쇄의 탄화수소 라디칼이다. 알켄일의 대표적인 예는, 에텐일, 2-프로펜일, 2-메틸-2-프로펜일, 3-부텐일, 4-펜텐일, 5-헥센일, 2-헵텐일, 2-메틸-1-헵텐일 및 3-데센일을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 알켄일기의 불포화 결합(들)은 당해 모이어티 내 어디든지 위치될 수 있고 그리고 이중 결합(들)에 대해서 (Z) 또는 (E) 입체 형태를 가질 수 있다.

[0044] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킨일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 2 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분기쇄의 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킨일의 대표적인 예는 아세틸렌일, 1-프로핀일, 2-프로핀일, 3-부틴일, 2-펜틴일 및 1-부틴일을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0045] 용어 "알킬렌"은 당업계에서 인지되어 있고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 위에서 정의된 바와 같은 알킬기의 2개의 수소 원자를 제거함으로써 얻어진 2가 라디칼에 속한다. 일 실시형태에 있어서, 알킬렌은 2치환된 알칸, 즉, 할로젠, 아자이드, 알킬, 아르알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 하이드록실, 알콕실, 아미노, 나이트로, 설퍼딜, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 에터, 알킬티오, 설포닐, 설펜아미도, 케톤, 알데하이드, 에스터, 헤테로사이클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티, 플루오로알킬(예컨대, 트라이플루오로메틸), 사이아노 등과 같은 치환기로 2개의 위치에서 치환된 알칸을 지칭한다. 즉, 일 실시형태에 있어서, "치환된 알킬"은 "알킬렌"이다.

[0046] 용어 "아미노"는 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 비치환 아민과 치환 아민 둘 다, 예컨대, 하기 일반적으로 표시될 수 있는 모이어티를 지칭한다:



[0047]

[0048] 식 중,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  및  $\text{R}_c$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일,  $-(\text{CH}_2)_x\text{-R}_d$ 를 나타내거나, 또는  $\text{R}_a$ 와  $\text{R}_b$ 는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 고리 구조 내에 4 내지 8개의 원자를 가진 헤테로사이클을 완성하며;  $\text{R}_d$ 는 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴 또는 폴리사이클릴을 나타내고; 그리고 x는 0이거나, 또는 1 내지 8의 범위 내의 정수이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $\text{R}_a$  또는  $\text{R}_b$  중 단지 하나는 카보닐일 수 있고, 예컨대,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  및 질소는 함께 이미드를 형성하지 않는다. 다른 실시형태에 있어서,  $\text{R}_a$  및  $\text{R}_b$ (및 임의로  $\text{R}_c$ )는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는  $-(\text{CH}_2)_x\text{-R}_d$ 를 나타낸다. 소정의 실시형태에 있어서, 용어 "아미노"는  $-\text{NH}_2$ 를 지칭한다.

[0049] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미도"는  $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 를 의미하며, 여기서 아미도기는 질소를 통해서 모 분자 모이어티에 결합된다. 아미도의 예는 알킬아미도, 예컨대,  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$  및  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 를 포함한다.

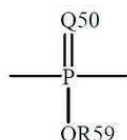
[0050] 용어 "아실"은 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이  $\text{RCO}-$  형태의 임의의 기 또는 라디칼을 지칭하며, 여기서 R은 임의의 유기기, 예컨대, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬이다. 대표적인 아실기는 아세틸, 벤조일 및 말로닐을 포함한다.

[0051] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아미노기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에 있어서, 용어 "아미노알킬"이란 아미노메틸기를 지칭한다.

[0052] 용어 "아미노아실"은 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 1개 이상의 아미노기로 치환된 아실기를 지칭한다.

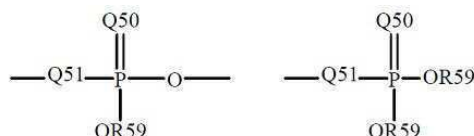
[0053] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미노티오닐"이란 아미노아실의 유사체를 지칭하되, 여기서 RC(O)- 중 O는 황으로 대체되어 있고, 따라서 RC(S)-형태로 이루어진다.

[0054] 용어 "포스포릴"은 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 일반적으로 하기 화학식으로 표시될 수 있다:



[0055]

[0056] 식 중, Q50은 S 또는 O를 나타내고, 그리고 R59는 수소, 저급 알킬 또는 아릴; 예를 들어, -P(O)(OMe)- 또는 -P(O)(OH)<sub>2</sub>를 나타낸다. 예컨대, 알킬을 치환하는데 이용될 경우, 포스포릴알킬 중의 포스포릴기는 하기 일반 화학식으로 표시될 수 있다:



[0057]

[0058] 식 중, Q50 및 R59는, 각각 독립적으로, 위에서 정의되어 있고, 그리고 Q51은 O, S 또는 N; 예를 들어, -O-P(O)(OH)OMe 또는 -NH-P(O)(OH)<sub>2</sub>를 나타낸다. Q50이 S인 경우, 포스포릴 모이어티는 "포스포로티오에이트"이다.

[0059] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미노포스포릴"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 적어도 1개의 아미노기로 치환된 포스포릴기, 예를 들어, -P(O)(OH)NMe<sub>2</sub>를 지칭한다.

[0060] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아자이드" 또는 "아지도"는 -N<sub>3</sub>기를 의미한다.

[0061] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "카보닐"은 -C(O)-를 지칭한다.

[0062] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "티오카보닐"은 -C(S)-를 지칭한다.

[0063] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬포스포릴"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 적어도 하나의 알킬기로 치환된 포스포릴기; 예를 들어, -P(O)(OH)Me를 지칭한다.

[0064] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬티오"는 알킬-S-를 지칭한다.

[0065] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "카복시"는 -CO<sub>2</sub>H기를 의미한다.

[0066] 용어 "아릴"은 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 단환식, 2환식 및 다환식 방향족 탄화수소기, 예를 들어, 벤젠, 나프탈렌, 안트라센 및 피렌을 포함하는 것을 지칭한다. 방향족 고리는 할로젠, 아자이드, 알킬, 아르알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 하이드록실, 알콕실, 아미노, 나이트로, 설퍼드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 에터, 알킬티오, 설포닐, 설포아미도, 케톤, 알데하이드, 에스터, 헤테로사이클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티, 플루오로알킬(예컨대 트라이플루오로메틸), 사이아노 등과 같은 1개 이상의 치환기로 하나 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있다. 용어 "아릴"은, 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 이웃하는 고리와 공통이고(이 고리는 "융합된 고리"임) 해당 고리의 적어도 하나는 예컨대 방향족 탄화수소이고, 다른 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있는, 2개 이상의 환식 고리를 가진 다환식 고리계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 용어 "아릴"은 페닐기를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, "아릴"은 6 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0067] 용어 "헤테로아릴"은 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 고리 구조에 1개 이상의 헤테로원



자, 예컨대, 질소, 산소 또는 황을 포함하는 3 내지 12개의 총 원자를 갖는 단환식, 이환식 및 다환식 방향족기를 지칭한다. 예시적인 헤테로아릴기는 아자인돌릴, 벤조(b)티엔일, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨란일, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 벤조트리아아졸릴, 벤즈옥사다리아졸릴, 퓨란일, 이미다졸릴, 아미다조피리딘일, 인돌릴, 인돌린일, 인다졸릴, 아이소인돌린일, 아이소옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 아이소퀴놀린일, 옥사다리아아졸릴, 옥사졸릴, 퓨린일, 피란일, 피라진일, 피라졸릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피롤릴, 피롤로[2,3-d]피리미딘일, 피라졸로[3,4-d]피리미딘일, 퀴놀린일, 퀴나졸린일, 트리아아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일, 테트라하이드로인돌릴, 테트라졸릴, 티아다리아아졸릴, 티엔일, 티오폴폴린일, 트리아아졸릴 또는 트로판일 등을 포함한다. "헤테로아릴"은 할로젠, 아자이드, 알킬, 아르알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 하이드록실, 알콕실, 아미노, 나이트로, 설퍼드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 에터, 알킬티오, 설포닐, 설펜아미도, 케톤, 알데하이드, 에스터, 헤테로사이클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티, 플루오로알킬(예컨대, 트라이플루오로메틸), 사이아노 등과 같은 1개 이상의 치환기로 1개 이상의 고리 위치에 치환될 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 2개의 이웃하는 고리와 공통이고(이 고리는 "융합된 고리"임) 해당 고리의 적어도 하나는 예컨대 고리 구조 내에 1개 이상의 헤테로원자를 가진 방향족 탄화수소이고, 다른 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있는, 2개 이상의 환식 고리를 가진 다환식 고리계를 포함한다.

- [0068] 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 아릴기로 치환된 알킬기를 지칭하며, 여기서 모이어티는 알킬기를 통해서 모 분자에 부착된다.
- [0069] 용어 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"은 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 알킬기를 통해서 모 분자 모이어티에 부착되는, 헤테로아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0070] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알콕시"는, 산소 원자를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 알콕시의 대표적인 예는, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 뷰톡시, tert-뷰톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0071] 용어 "알콕시카보닐"은, 본 명세서에 정의된 바와 같은  $-C(=O)-$ 로 표시되는 카보닐기를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된, 본 명세서에 정의된 바와 같은 알콕시기를 의미한다. 알콕시카보닐의 대표적인 예는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 및 tert-부톡시카보닐을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0072] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬카보닐"은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 카보닐을 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 알킬카보닐의 대표적인 예는 아세틸, 1-옥소프로필, 2,2-다이메틸-1-옥소프로필, 1-옥소부틸, 및 1-옥소펜틸을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0073] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아릴카보닐"은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 카보닐기를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된, 본 명세서에 정의된 바와 같은 아릴기를 의미한다. 아릴카보닐의 대표적인 예는 벤조일 및 (2-피리딘yl)카보닐을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0074] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬카보닐옥시" 및 "아릴카보닐옥시"는, 산소 원자를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬카보닐 또는 아릴카보닐기를 의미한다. 알킬카보닐옥시의 대표적인 예는 아세틸옥시, 에틸카보닐옥시 및 tert-부틸카보닐옥시를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 아릴카보닐옥시의 대표적인 예는 페닐카보닐옥시를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0075] 용어 "알켄옥시" 또는 "알켄옥실"은, 산소 원자를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알켄일기를 의미한다. 알켄옥실의 대표적인 예는, 2-프로펜-1-옥실(즉,  $CH_2=CH-CH_2-O-$ ) 및 비닐옥시(즉,  $CH_2=CH-O-$ )를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0076] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아릴옥시"는, 산소 원자를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 아릴기를 의미한다.
- [0077] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로아릴옥시"는, 산소 원자를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴기를 의미한다.
- [0078] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "카보사이클릴"은, 완전히 포화되거나 또는 1개 이상의 불포화 결합을 갖는 3 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 단환식 또는 다환식(예컨대, 이환식, 삼환식 등) 탄화수소 라디칼을 의미하되, 의심을 피하기 위하여, 불포화도는 방향족 고리계(예컨대, 페닐)를 유발하지 않는다. 카보사이클릴기

의 예는 1-사이클로프로필, 1-사이클로뷰틸, 2-사이클로펜틸, 1-사이클로펜텐일, 3-사이클로헥실, 1-사이클로헥센일 및 2-사이클로펜텐일메틸을 포함한다.

[0079] 용어 "사이아노"는 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 -CN을 지칭한다.

[0080] 용어 "할로"는 당업계의 용어이고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 지칭한다.

[0081] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은, 일부 또는 전부의 수소가 할로겐 원자로 대체된, 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.

[0082] 용어 "하이드록시"는 당업계의 용어이고 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 -OH를 지칭한다.

[0083] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "하이드록시알킬"은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 통해서도 분자 모이어티에 부착된 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 1개의 하이드록시기를 의미한다. 하이드록시알킬의 대표적인 예는, 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2,3-다이하이드록시펜틸, 및 2-에틸-4-하이드록시헵틸을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0084] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "실릴"은, 실릴( $\text{H}_3\text{Si}-$ )기의 하이드로카빌 유도체(즉, (하이드로카빌) $_3\text{Si}-$ )를 포함하며, 여기서 하이드로카빌기는 탄화수소로부터 수소 원자를 제거함으로써 형성된 1가기, 예컨대, 에틸, 페닐이다. 하이드로카빌기는 많은 실릴기, 예컨대, 트라이메틸실릴(TMS), tert-부틸다이페닐실릴(TBDPS), tert-부틸다이메틸실릴(TBS/TBDMS), 트라이아이소프로필실릴(TIPS), 및 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸(SEM)을 제공하기 위하여 변화될 수 있는 상이한 기의 조합일 수 있다.

[0085] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "실릴옥시"는, 산소 원자를 통해서도 분자에 부착된 본 명세서에 정의된 바와 같은 실릴기를 의미한다.

[0086] 본 발명의 조성물에 포함되는 소정의 화합물은 특히 기하 또는 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 또한 광학적으로 활성일 수 있다. 본 발명은, 본 발명의 범위 내에 들어가는, 시스 및 트랜스-이성질체, (R)- 및 (S)-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (d)-이성질체, (l)-이성질체, 이들의 라세미 혼합물, 및 이들의 기타 혼합물을 포함하는 이러한 모든 화합물을 상정한다. 추가의 비대칭 탄소 원자는 알킬기와 같은 치환기로 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물도 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

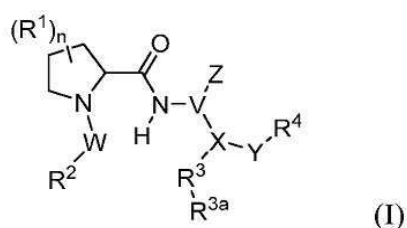
[0087] 예를 들어, 본 발명의 화합물의 특정 거울상이성질체가 요망될 경우, 비대칭 합성에 의해 또는 카이럴 조제에 의한 유도체화에 의해 제조될 수 있고, 이때, 얻어지는 부분입체이성질체 혼합물이 분리되고 순수한 목적으로 하는 거울상이성질체를 제공하도록 보조기가 분리된다. 대안적으로, 분자가 아미노와 같은 염기성 작용기, 또는 카복실과 같은 산성 작용기를 포함할 경우, 부분입체이성질체 염은 적절한 광학적으로 활성인 산 또는 염기와 함께 형성되고 나서, 이와 같이 형성된 부분입체이성질체는 당업계에 충분히 공지된 분별 결정화 또는 크로마토그래피 수단, 및 순수한 거울상이성질체의 후속의 회수에 의해 분리된다.

[0088] "치환된" 또는 "로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르고 치환에 의해 안정적인 화합물을 가져오고, 예컨대, 재배열, 분획화, 분해, 고리화, 제거 또는 기타 반응에 의하는 등과 같은 변형을 자발적으로 받지 않는 내포된 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0089] 용어 "치환된"은 또한 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하도록 상정된다. 넓은 양상에 있어서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지쇄 및 비분지쇄의, 카보사이클릭(즉, 탄소환) 및 헤테로사이클릭(즉, 복소환식), 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 예시적인 치환기는, 예를 들어, 본 명세서에서 위에서 기재된 것들을 포함한다. 허용 가능한 치환기는 적절한 유기 화합물에 대해서 하나 이상이고 동일 또는 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 질소와 같은 헤테로원자는 헤테로원자의 원자를 충족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물의 수소 치환기 및/또는 임의의 허용 가능한 치환기를 지닐 수 있다. 본 발명은 유기 화합물의 허용 가능한 치환기에 의해 임의의 방식으로 제한되도록 의도되지 않는다.

[0090] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 어구 "보호기"는, 바람직하지 않은 화학적 변형으로부터 잠재적으로 반응성인 작용기를 보호하는 일시적 치환기를 의미한다. 이러한 보호기의 예는 카복실산의 에스터, 알코올의 실릴 에터, 및 알데하이드 및 케톤의 각각의 아세탈 및 케탈을 포함한다. 보호기 화학의 분야는 검토된 바 있다 (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley: New York, 1991). 본 발명의 화합물의 보호된 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

- [0091] 본 발명의 목적을 위하여, 화학적 원소는 문헌[the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, 표지 뒷면]에 따라서 확인된다.
- [0092] 본 명세서에서의 기타 화학적 용어는, 참고로 본 명세서에 편입된 문헌[The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco]에 예시된 바와 같이, 당업계에서 통상의 용례에 따라 이용된다. 달리 규정되지 않는 한, 본 명세서에서 이용되는 모든 기술적 그리고 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 자가 통상적으로 이해하는 바와 같은 의미를 지닌다.
- [0093] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 인산, 폼산, 아세트산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 글리콜산, 살리실산, 시트르산, 나프탈렌-2-설폰산 및 기타 산을 포함하는 무기 산 또는 유기 산으로부터 유래된 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염 형태는 염을 포함하는 분자의 비가 1:1이 아닌 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 염은 염기 분자당 하나 초과와 무기 또는 유기 산 분자, 예컨대, 화학식 I의 화합물의 분자 당 2개의 염 산 분자를 포함할 수 있다. 다른 예로서, 염은 분자 당 하나 미만의 무기 또는 유기 산 분자, 예컨대, 타르타르산 분자당 화학식 I의 화합물의 2개 분자를 포함할 수 있다.
- [0094] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "담체" 및 "약제학적으로 허용 가능한 담체"란 화합물을 투여하거나 투여용으로 조제하는데 이용하는 희석제, 애주번트, 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 약제학적으로 허용 가능한 담체의 비제한적인 예는 물, 식염수 및 오일 등과 같은 액체; 및 아카시아검, 젤라틴, 전분 페이스트, 톨크, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 유래아 등과 같은 고체를 포함한다. 또한, 보조제, 안정제, 증점제, 윤활제, 착향료 및 착색제가 이용될 수 있다. 적절한 약제학적 담체의 다른 예는, 본 명세서에 전문이 참고로 편입된 E.W. Martin에 의한 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에 기재되어 있다.
- [0095] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "치료하다"는, 대상체의 질환 또는 병태의 진행을 예방, 중지 또는 지연시키거나 해당 질환 또는 병태를 제거하는 것을 의미한다. 일 실시형태에 있어서, "치료하다"는 대상체의 질환 또는 병태의 진행을 저지 혹은 늦추거나 또는 이러한 질환 또는 병태를 제거하는 것을 의미한다. 일 실시형태에 있어서, "치료하다"는 대상체의 질환 또는 병태의 적어도 하나의 객관적인 징후를 저감시키는 것을 의미한다.
- [0096] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "유효량"은 목적으로 하는 생물학적 효과를 내는데 충분한 양을 지칭한다.
- [0097] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "치료적 유효량"이란 목적으로 하는 치료적 효과를 내는데 충분한 양을 지칭한다.
- [0098] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "저해하다"는 객관적으로 측정 가능한 양 또는 정도에 의한 감소를 의미한다. 각종 실시형태에 있어서 "저해하다"는 관련 대조군에 비해서 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 95 퍼센트만큼의 감소를 의미한다. 일 실시형태에 있어서 "저해하다"는 100 퍼센트 저감을 의미하며, 즉, 중지 또는 제거하는 것을 의미한다.
- [0099] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "대상체"란 포유동물을 지칭한다. 각종 실시형태에 있어서, 대상체는, 마우스, 래트, 토끼, 고양이, 개, 돼지, 양, 말, 소, 또는 비-인간 영장류이다. 일 실시형태에 있어서, 대상체는 인간이다.
- [0100] 화합물
- [0101] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



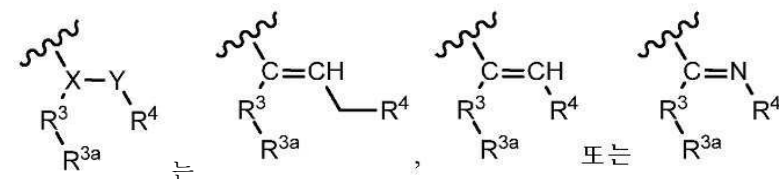
- [0102]
- [0103] 식 중, 각 경우에 대해서 독립적으로:



- [0104]  $R^1$ 은 -OH,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^c$ ,  $-NR^cR^d$ , 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 할로, 할로알킬, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NHC(O)R^c$  또는  $-NR^cC(O)R^d$ 를 나타내거나; 또는  $R^1$ 의 2개의 같은자리의 존재는 이들이 부착되는 탄소와 합쳐져서  $-C(O)-$ 를 나타내거나; 또는  $R^1$ 의 2개의 이웃자리의 또는 같은자리의 존재는 합쳐져서 임의로 치환된 융합된 또는 스피로환식 탄소환식 또는 복소환식 고리를 형성하고;
- [0105] W는 결합,  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)N(R^c)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-CH_2-$ , 또는  $-C(O)-$ 이며;
- [0106]  $R^2$ 는 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 또는 (헤테로사이클로알킬)알킬을 나타내고;
- [0107] V는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내며;
- [0108] Z는 존재하지 않거나 또는 할로, 할로알킬,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NHC(O)R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)R^d$ ,  $-OS(O)_p(R^c)$ ,  $-NHS(O)_p(R^c)$ , 및  $-NR^cS(O)_p(R^c)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기를 나타내고;
- [0109] X는  $-C(NH_2)-$ ,  $-C(NH(R^c))-$ ,  $-C(NR^cR^d)-$ ,  $-C(NHS(O)_pR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)R^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NH_2)-$ ,  $-C(NHC(O)NHR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NR^cR^d)-$ ,  $-C(OH)-$ ,  $-C(O(알킬))-$ ,  $-C(N_3)-$ ,  $-C(CN)-$ ,  $-C(NO_2)-$ ,  $-C(S(O)_nR^a)-$ ,  $-C[-C(=O)R^c]-$ ,  $-C[-C(=O)NR^cR^d]-$ ,  $-C[-C(=O)SR^c]-$ ,  $-C[-S(O)R^c]-$ ,  $-C[-S(O)_2R^c]-$ ,  $-C[S(O)(OR^c)]-$ ,  $-C[-S(O)_2(OR^c)]-$ ,  $-C[-SO_2NR^cR^d]-$ ,  $-C(할로젠)-$ ,  $-C(알킬)-$ ,  $-C((사이클로알킬)알킬)-$ ,  $-C(알켄일)-$ ,  $-C(알킨일)-$ , 또는  $-C(아르알킬)-$ 을 나타내며;
- [0110]  $R^3$ 은 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고;
- [0111]  $R^{3a}$ 는 존재하지 않거나 또는 할로, 하이드록시, 알킬,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미노알킬,  $-C(O)NH_2$ , 사이아노,  $-NHC(O)알킬$ ,  $-SO_2알킬$ ,  $-SO_2NH_2$ , 사이클로알킬,  $-(CH_2)_rOR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CH_2)_rNR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^a$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^aC(O)NR^cR^d$ ,  $-C(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-NR^aSO_2NR^cR^d$ ,  $-NR^aSO_2알킬$ ,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$ ,  $-(CF_2)_rCF_3$ ,  $-NHCH_2R^a$ ,  $-OCH_2R^a$ ,  $-SCH_2R^a$ ,  $-NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ ,  $-O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ , 또는  $-S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기를 나타내며;
- [0112] Y는 결합을 나타내거나; 또는  $-Y-R^4$ 는 임의로 치환된  $-알킬렌-R^4$ ,  $-CH_2C(O)-R^4$ ,  $-CH_2NH-R^4$ ,  $-CH_2N(알킬)-R^4$ ,  $-CR^aR^b-R^4$ ,  $-NH-R^4$ ,  $-NHCH_2-R^4$ ,  $-NHC(O)-R^4$ ,  $-N(알킬)-R^4$ ,  $-N(알킬)CH_2-R^4$ ,  $-N((CH_2)_2OH)-R^4$ ,  $-N((사이클로알킬)알킬)R^4$ ,  $-헤테로사이클릴-R^4$ ,  $-OR^4$ ,  $-OCH_2-R^4$ ,  $-OC(O)-R^4$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-SCH_2R^4$ , 또는  $-SR^4$ 를 나타내고;
- [0113]  $R^4$ 는 수소, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, (사이클로알킬)알킬,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(알킬)OH$ ,  $-CH(NH_2)CH(알킬)_2$ , 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬,  $-CH_2S(알킬)$ , 아미노, 또는 사이아노; 또는 Z를 보유하는 고리의 4번 위치에 융합되어 임의의 치환기를 갖는 5- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하는  $-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-$ 를 나타내거나; 또는
- [0114]  $R^3$ 이 페닐인 경우,  $R^4$ 는 당해 페닐 상의 X에 대한 오쏘 위치에 융합된  $-NR^a$ -를 나타낼 수 있으며;

[0115] 각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, (사이클로알킬)알킬,  $-C(=O)R^c$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NR^cR^d$ ,  $-C(=O)SR^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)-_2R^c$ ,  $-S(O)(OR^c)$ , 또는  $-SO_2NR^cR^d$ 이고;

[0116]  $R^c$  및  $R^d$ 는, 각 경우에 대해서 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬,  $-C(O)$ 알킬, 또는  $-S(O)_p$ (알킬)을 나타내거나; 또는  $R^c$ 와  $R^d$ 는 합쳐져서 임의로 치환된 복소환식 고리를 형성할 수 있으며;

[0117]  는 , 또는 를 나타낼 수 있고;

[0118] r은 0, 1, 2 또는 3이며;

[0119] n은 0 내지 6의 정수이고; 그리고

[0120] p는 0, 1 또는 2이다.

[0121] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^c$ ,  $-NR^cR^d$ , 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 할로알킬, 사이클로알킬,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NHC(O)R^c$  또는  $-NR^cC(O)R^d$ 를 나타내거나; 또는  $R^1$ 의 2개의 같은자리의 존재는 이들이 부착되는 탄소와 합쳐져서  $-C(O)-$ 를 나타내거나; 또는 합쳐진  $R^1$ 의 2개의 이웃자리의 또는 같은자리의 존재는 임의로 치환된 융합된 또는 스피로환식 탄소환식 또는 복소환식 고리를 형성한다.

[0122] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OH$ ,  $-OR^c$ ,  $-NH_2$ , 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는  $-OC(O)R^c$ 를 나타낸다.

[0123] 소정의 실시형태에 있어서, n은 1이다.

[0124] 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OH$  또는  $-OR^c$ 를 나타낸다.

[0125] n은 1인 소정의 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OR^c$ 를 나타내며, 예를 들어,  $R^1$ 은  $-O((C_1-C_6)알킬)$ 을 나타낼 수 있다.

[0126] n은 1인 소정의 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OC(O)R^c$ 를 나타내고, 예를 들어  $R^1$ 은  $-OC(O)((C_1-C_6)알킬)$ 을 나타낼 수 있다.

[0127] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-NH_2$ 를 나타낸다.

[0128] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $(C_1-C_6)알킬$ 을 나타낸다.

[0129] 소정의 실시형태에 있어서, n은 2이다.

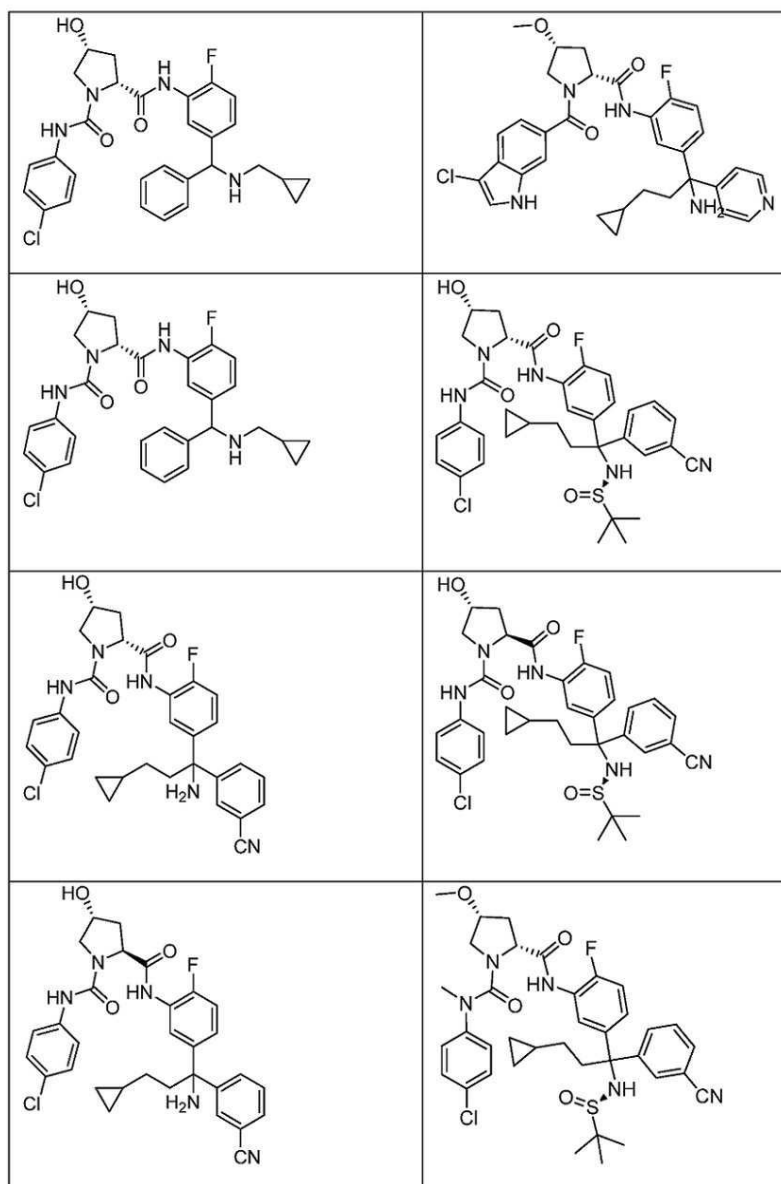
[0130] 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $R^1$ 의 2개의 존재는 같은자리이고, 즉,  $R^1$ 의 2개의 존재는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있다.

[0131] 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $R^1$ 의 하나의 존재는  $-OH$  또는  $-OR^c$ 를 나타내고; 그리고  $R^1$ 의 다른 하나의 존재는 아릴 또는 헤테로아릴을 나타낸다.

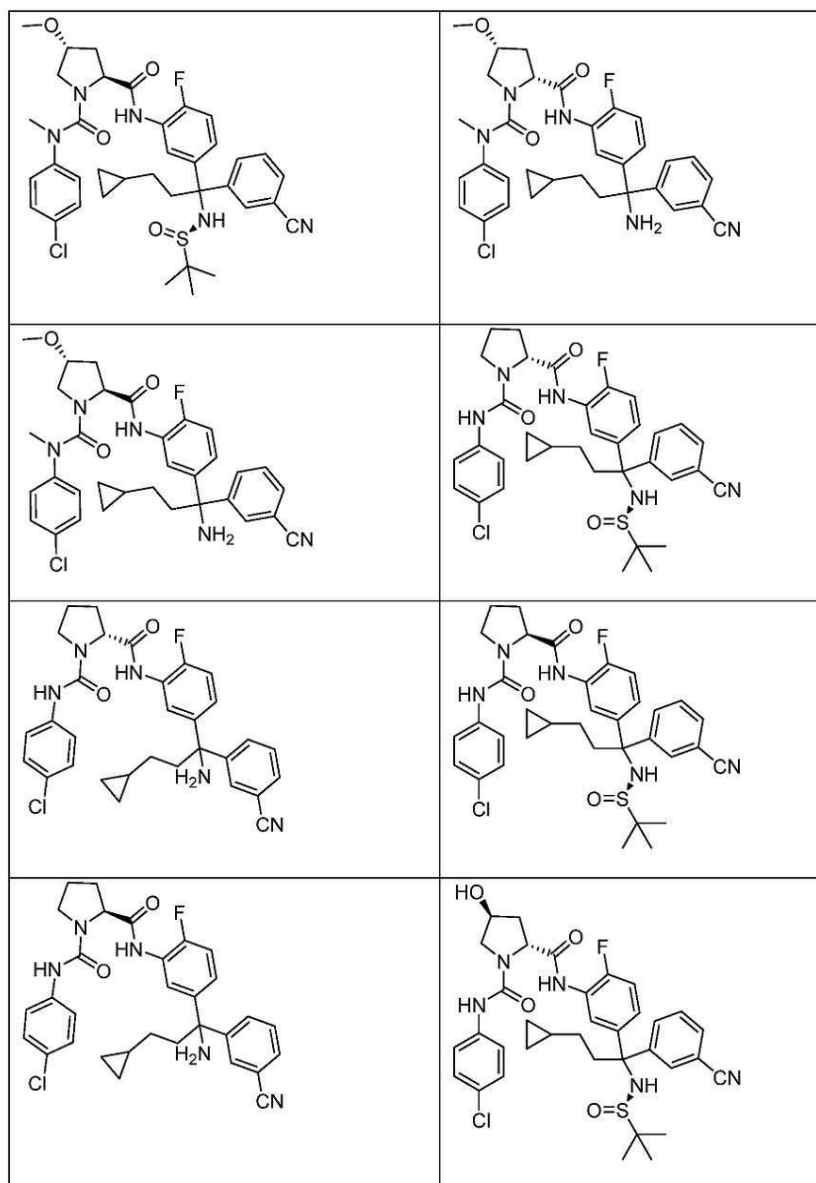
[0132] 대안적으로, 또 다른 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $R^1$ 의 하나의 존재는  $-OH$  또는  $-OR^c$ 를 나타내고; 그리고  $R^1$ 의 다른 하나의 존재는 할로알킬을 나타낸다.

- [0133] 또 다른 대안적인 실시형태에 있어서,  $R^1$ 의 2개의 같은자리의 존재는 둘 다 할로이다.
- [0134] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^1$ 의 두 같은자리의 존재는 이들이 부착되는 탄소와 합쳐져서  $-C(O)-$ 를 나타낸다.
- [0135]  $n$ 은 2인 소정의 실시형태에 있어서,  $R^1$ 의 2개의 존재는 이웃자리의 것이고, 즉,  $R^1$ 의 2개의 존재는 두 인접한 탄소 원자에 부착되어 있다.
- [0136] 소정의 이러한 실시형태에 있어서, 합쳐진  $R^1$ 의 2개의 이웃자리의 존재는 임의로 치환된 융합된 탄소환식 고리를 형성한다.
- [0137] 소정의 실시형태에 있어서,  $n$ 은 0이다.
- [0138] 소정의 실시형태에 있어서,  $W$ 는  $-C(O)NH-$  또는  $-C(O)N(R^c)-$ 이다.
- [0139] 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴을 나타낸다.
- [0140] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는  $-OH$ , 할로,  $-NH_2$ ,  $-NH((C_1-C_6)알킬)$ ,  $-N((C_1-C_6)알킬)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $(C_1-C_6)알킬$ ,  $(C_1-C_6)할로알킬$ ,  $(C_1-C_6)알콕시$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_6)알킬$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_6)알킬$ , 및  $-C(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴을 나타낸다.
- [0141] 소정의 실시형태에 있어서  $W$ 는  $-C(O)NH-$  또는  $-C(O)N(R^c)-$ 이고,  $R^2$ 는 (할로)아릴 또는 (할로)헤테로아릴을 나타낸다.
- [0142] 소정의 실시형태에 있어서,  $W$ 는  $-C(O)-$ 이다.
- [0143] 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는 임의로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬을 나타낸다.
- [0144] 소정의 실시형태에 있어서,  $V$ 는 임의로 치환된 아릴을 나타낸다.
- [0145] 소정의 실시형태에 있어서,  $Z$ 는 할로, 할로알킬,  $-NO_2$ , 및  $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체를 나타낸다.
- [0146] 소정의 실시형태에 있어서,  $Z$ 는 하나의 경우의 할로를 나타낸다.
- [0147] 소정의 실시형태에 있어서,  $Z$ 는 하나의 경우의 플루오로를 나타낸다.
- [0148] 소정의 실시형태에 있어서,  $Z$ 는 존재하지 않는다.
- [0149] 소정의 실시형태에 있어서,  $X$ 는  $-C(NH_2)-$ ,  $-C(NH(R^c))-$ ,  $-C(NR^cR^d)-$ ,  $-C(NHS(O)_pR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)R^c)-$ ,  $-C(NHC(O)NH_2)-$ ,  $-C(NHC(O)NHR^c)-$  또는  $-C(NHC(O)NR^cR^d)-$ 를 나타낸다.
- [0150] 소정의 실시형태에 있어서,  $X$ 는  $-C(NH_2)-$ ,  $-C(NH(R^c))-$ ,  $-C(NR^cR^d)-$ ,  $-C(NHS(O)_pR^c)-$ ,  $-C(NHC(O)R^c)-$  또는  $-C(NHC(O)NHR^c)-$ 를 나타낸다.
- [0151] 소정의 실시형태에 있어서,  $X$ 는  $-C(NH_2)-$ 를 나타낸다.
- [0152] 소정의 실시형태에 있어서,  $X$ 는  $-C(NH(R^c))-$ 를 나타낸다.
- [0153] 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $X$ 는  $-C(NH(사이클로알킬)알킬)-$ 을 나타낸다. 대안적인 이러한 실시형태에 있어서,  $X$ 는  $-C(NH(C_1-C_6)알킬)-$ 을 나타낸다.
- [0154] 소정의 실시형태에 있어서,  $X$ 는  $-C(NHS(O)_pR^c)-$ 를 나타낸다.
- [0155] 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $X$ 는  $-C(NHS(O)_p(C_1-C_6)알킬)-$ 을 나타내고, 여기서  $p$ 는 1 또는 2이다.

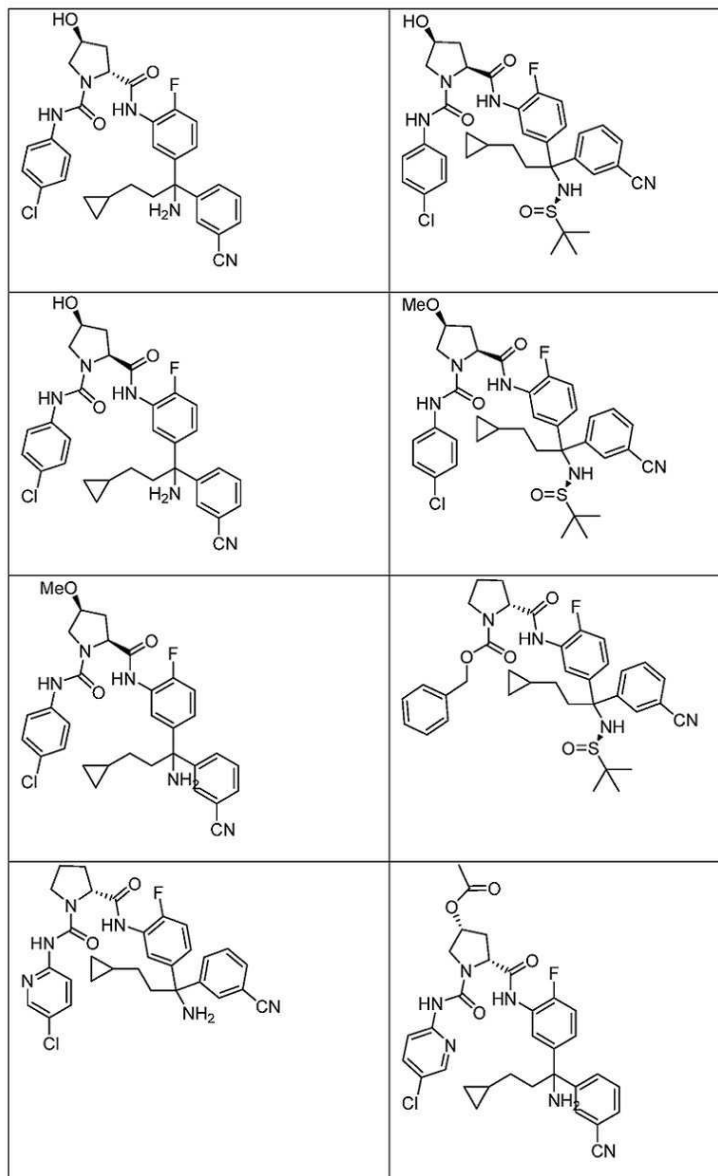
- [0156] 소정의 실시형태에 있어서, X는  $-C(NHC(O)NHR^c)-$ 를 나타낸다.
- [0157] 소정의 이러한 실시형태에 있어서, X는 임의로 치환된  $-C(NHC(O)NH(\text{아릴}))-$  또는  $C(NHC(O)NH(\text{헤테로아릴}))-$ 을 나타낸다.
- [0158] 소정의 실시형태에 있어서, X는  $-C(NHC(O)R^c)-$ 를 나타낸다.
- [0159] 소정의 이러한 실시형태에 있어서, X는  $-C(NHC(O)((C_1-C_6)\text{알킬}))-$ 을 나타낸다.
- [0160] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴을 나타낸다.
- [0161] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 임의로 치환된 헤테로아릴을 나타낸다.
- [0162] 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 pyridyl을 나타낸다.
- [0163] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 임의로 치환된 아릴을 나타낸다.
- [0164] 소정의 이러한 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-CN$ , 할로,  $-NO_2$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 및  $(C_1-C_6)$ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0165] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^{3a}$ 는 존재하지 않거나 또는 할로, 알킬,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 아릴, 헤테로아릴,  $-C(O)NH_2$ , 사이아노,  $-NHC(O)$ 알킬,  $-SO_2$ 알킬,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^aC(O)NR^cR^d$ ,  $-C(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-NR^aSO_2NR^cR^d$ ,  $-NR^aSO_2$ 알킬,  $-NR^aSO_2R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$  또는  $-(CF_2)_rCF_3$ 를 나타낸다.
- [0166] 소정의 실시형태에 있어서, Y는 결합을 나타낸다.
- [0167] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^4$ 는 H를 나타낸다.
- [0168] 소정의 실시형태에 있어서,  $R^4$ 는 (사이클로알킬)알킬을 나타낸다. 예를 들어,  $R^4$ 는 (사이클로프로필)( $C_1-C_6$ )알킬을 나타낼 수 있다.
- [0169] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 이하의 표의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다:



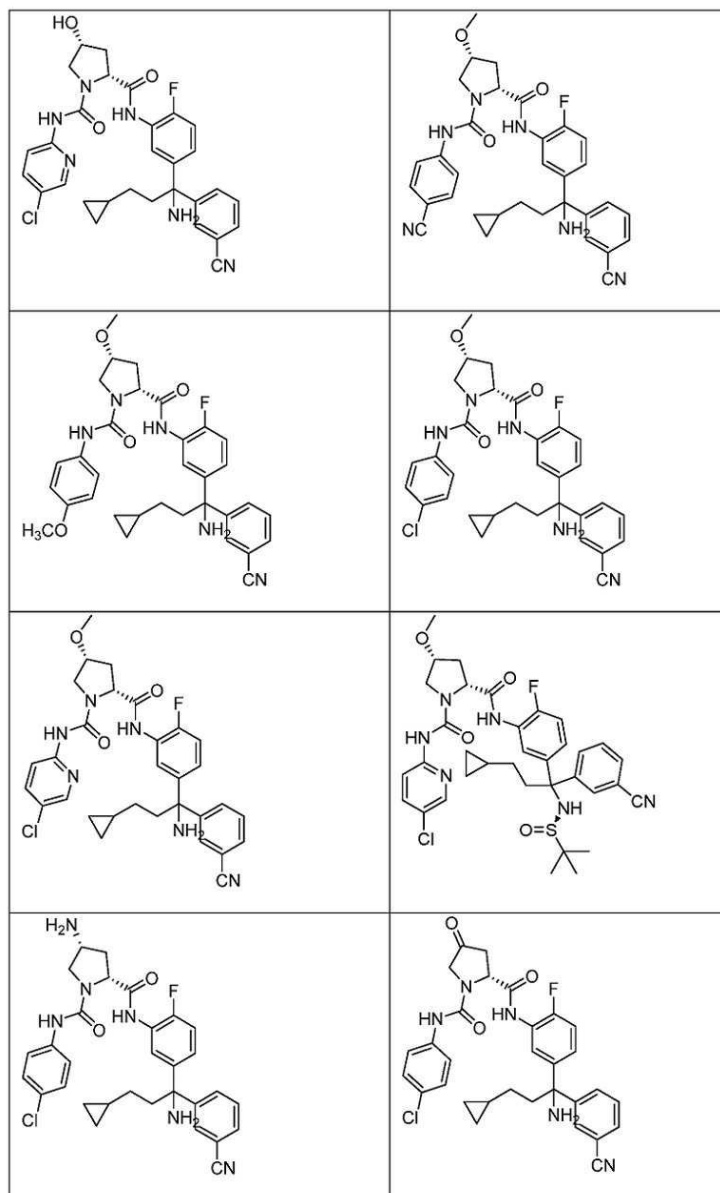
[0170]



[0171]

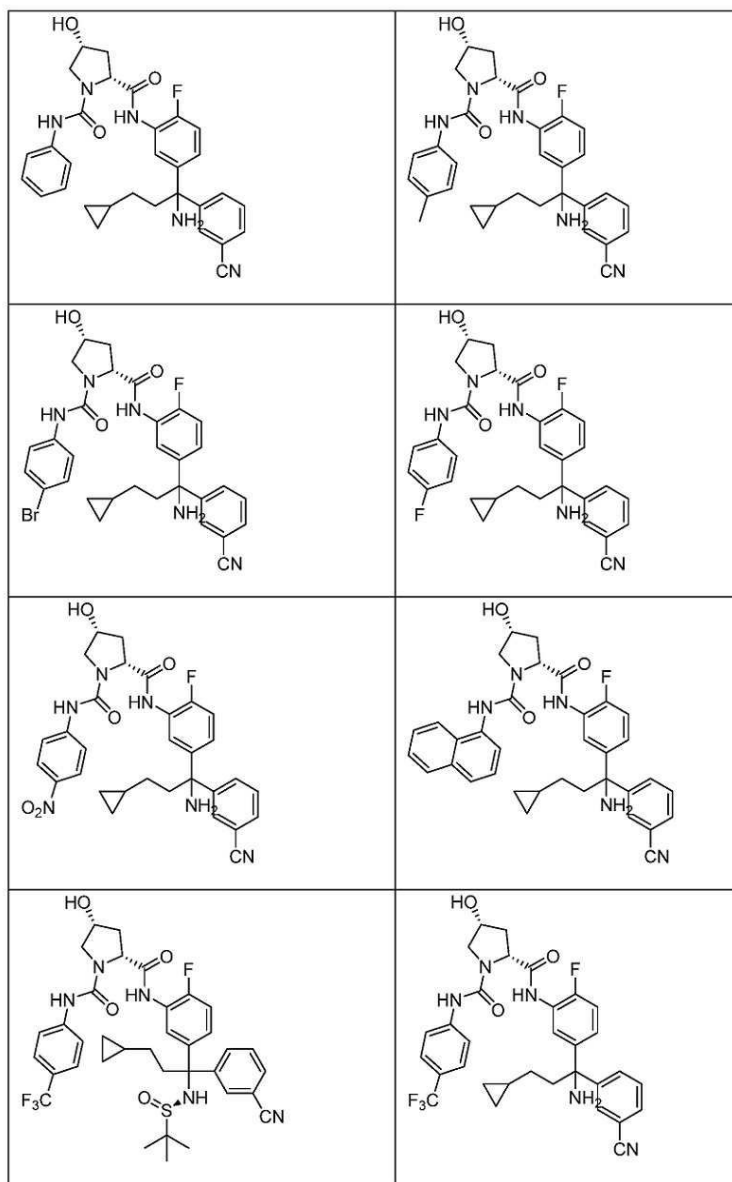


[0172]

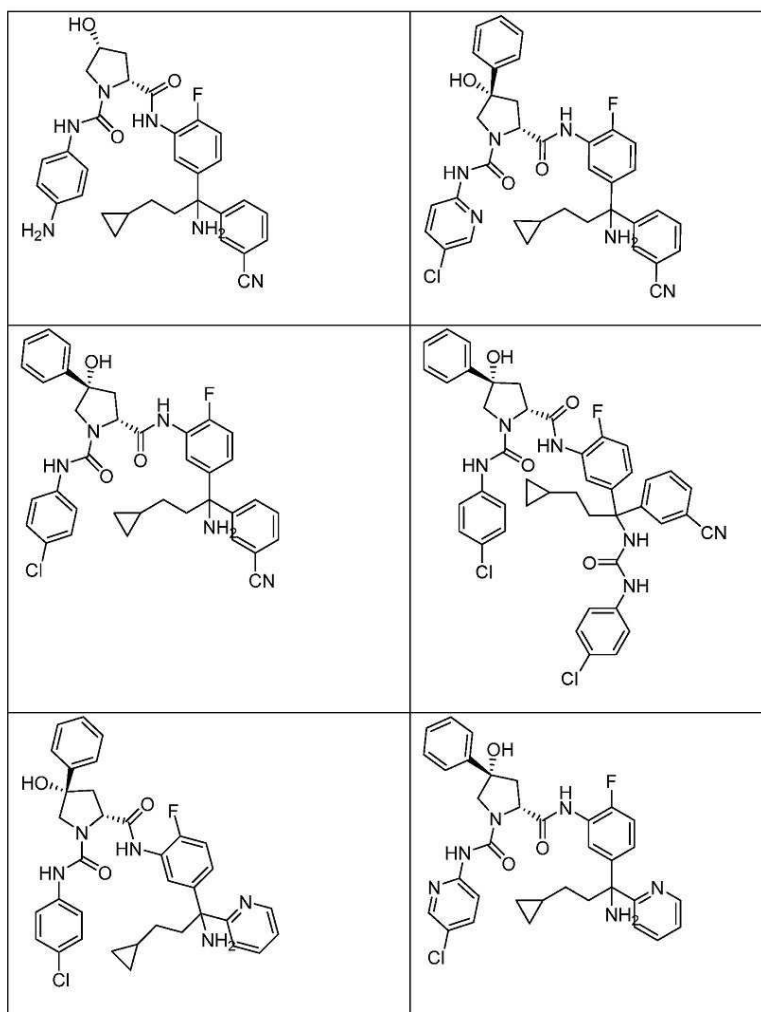


[0173]

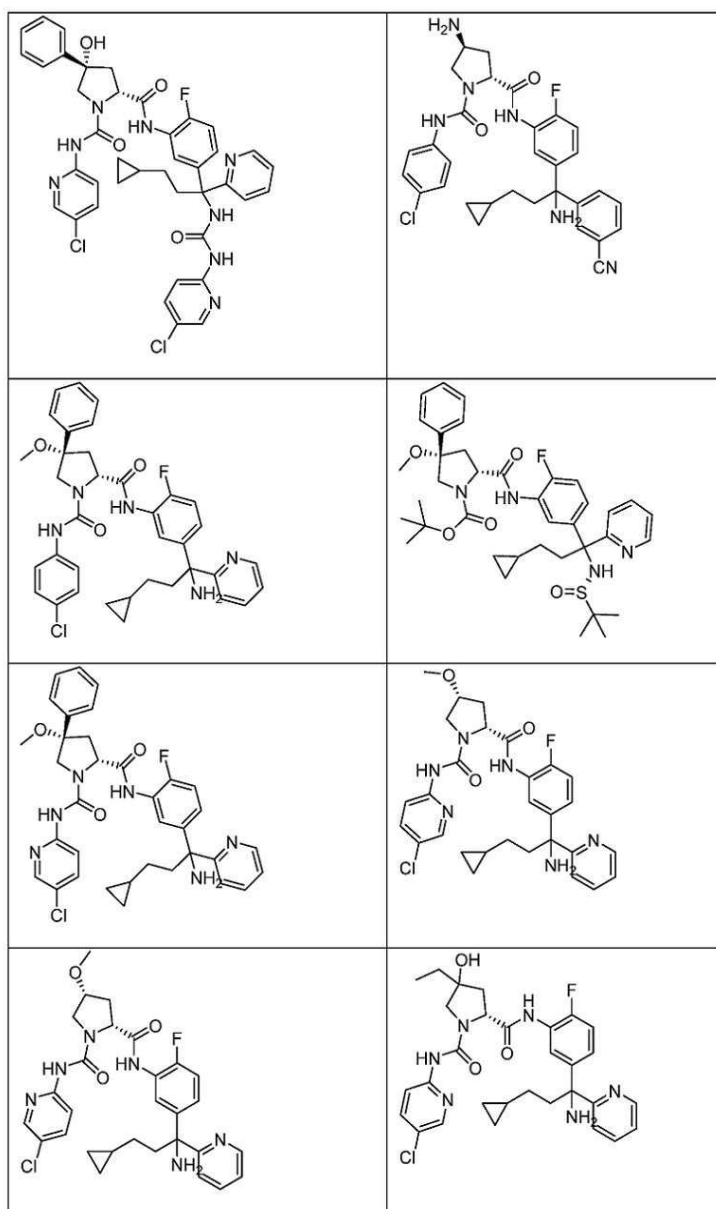




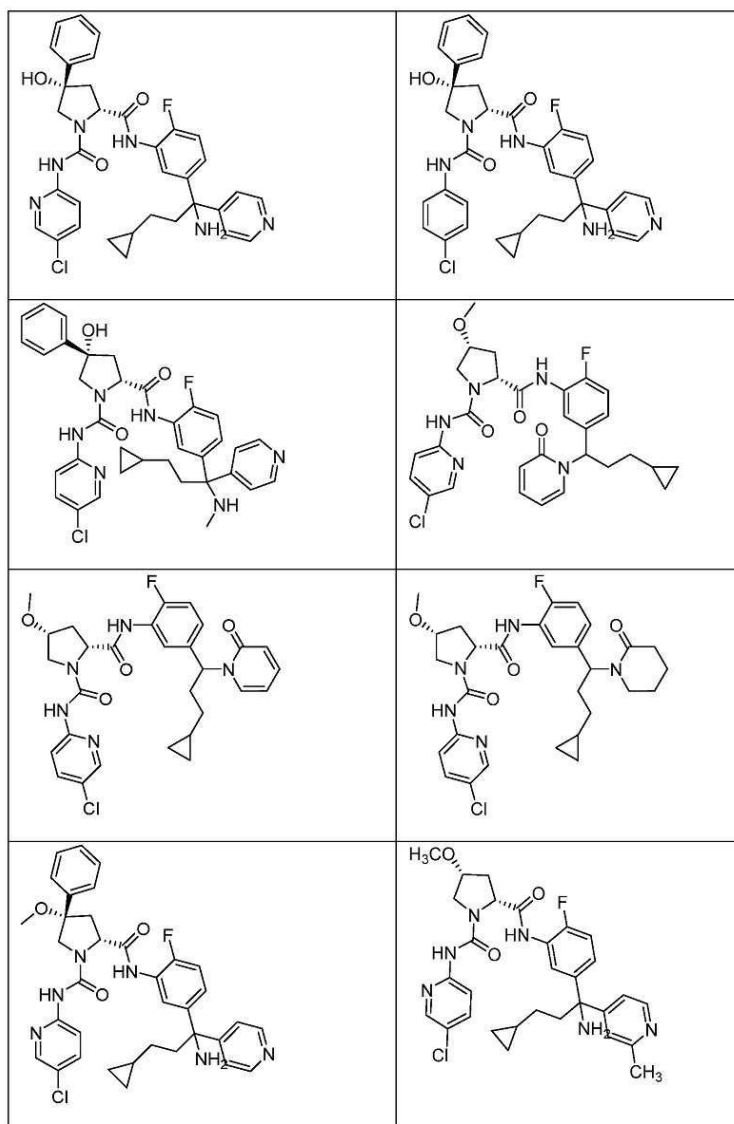
[0174]



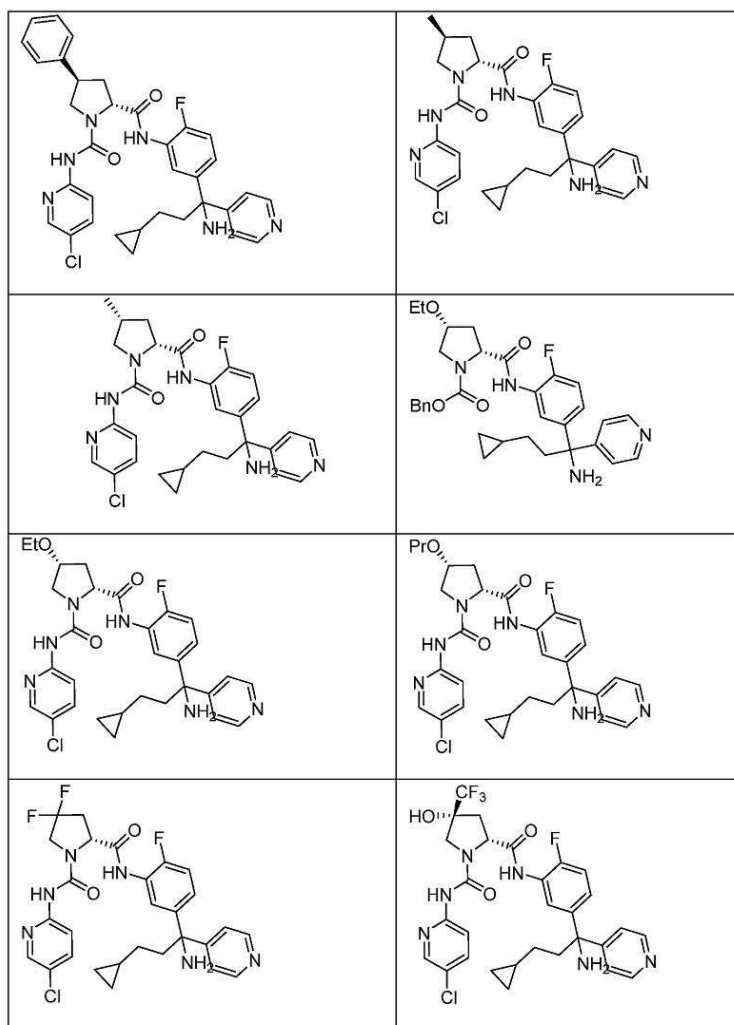
[0175]



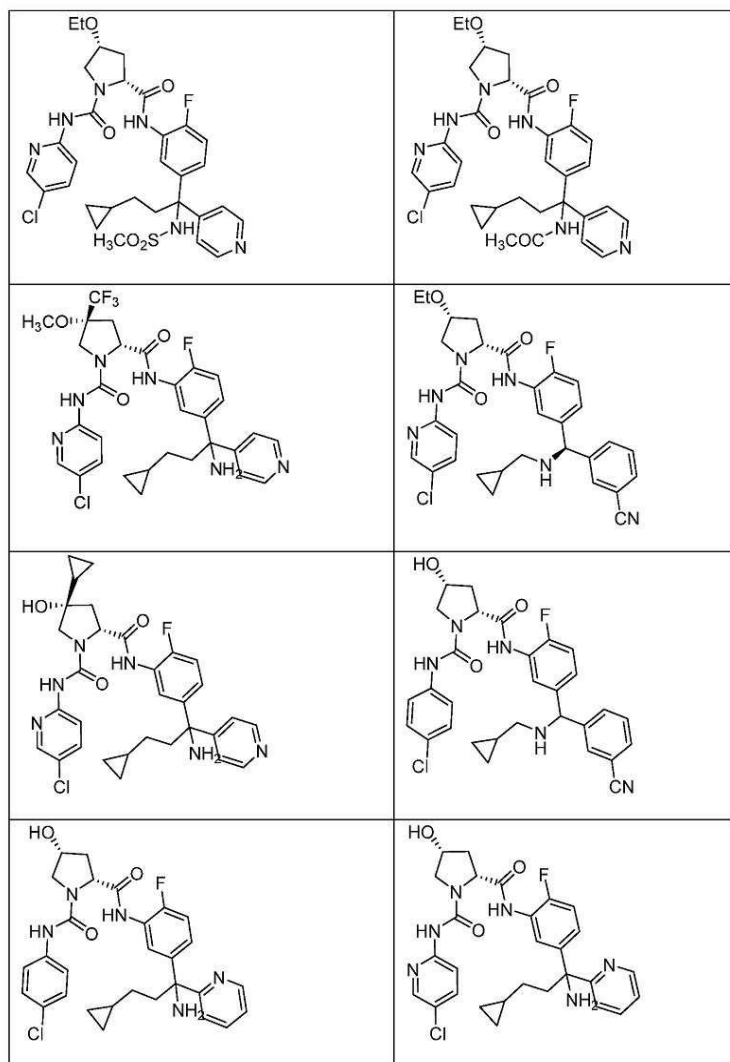
[0176]



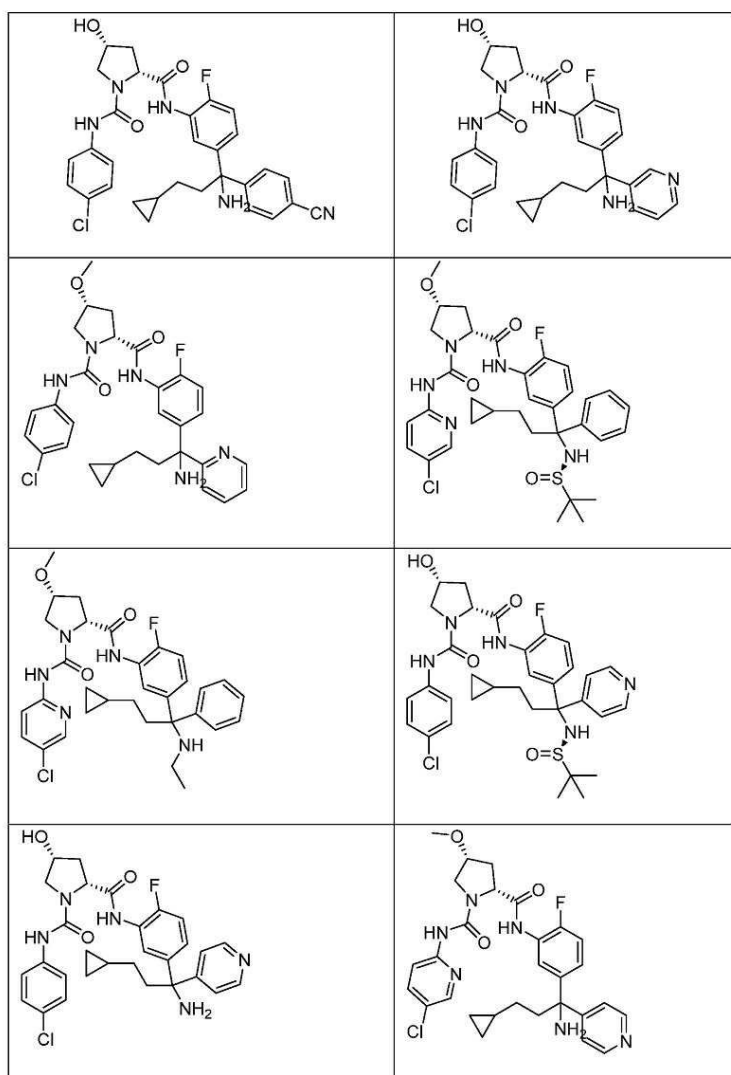
[0177]



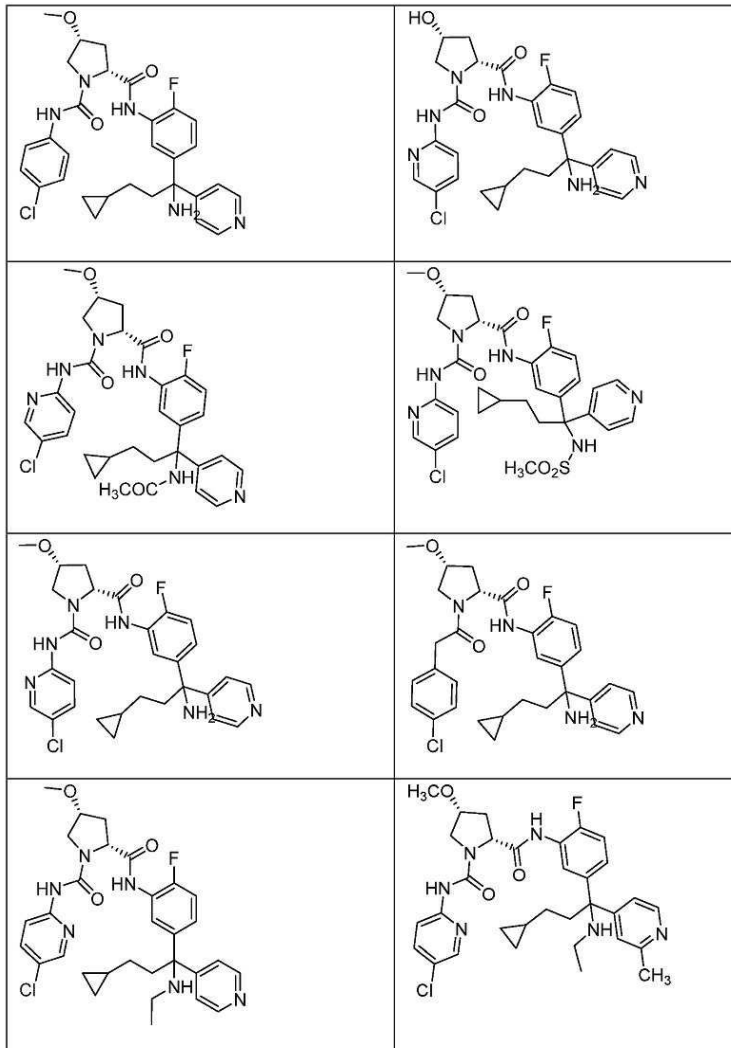
[0178]



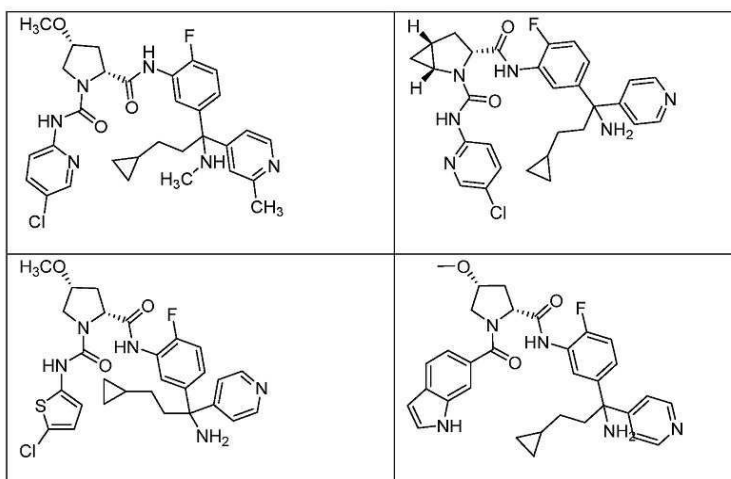
[0179]



[0180]



[0181]



[0182]

[0183]

약제학적 조성물

[0184]

본 발명은 본 발명의 1종 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 복수의 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0185]

소정의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 비경구 투여를 위하여 제형화된다.



- [0186] 소정의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 경구 투여를 위하여 제형화된다.
- [0187] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외의 적어도 1종의 추가의 약제학적 활성제를 더 포함한다. 적어도 1종의 추가의 약제학적 활성제는 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료에 유용한 제제일 수 있다. 예를 들어, 적어도 1종의 추가의 약제학적 활성제는 항응고제, 항혈소판제 또는 혈전용해제일 수 있다.
- [0188] 항응고제는 혈액 성분의 응고를 방지하고 따라서 예를 들어 심방 세동에서 혈전 형성을 방지한다. 항응고제는 헤파린, 와파린, 쿠마딘, 다이쿠마롤, 펜프로쿠몬, 아세노쿠마롤, 에틸 비스쿠마세테이트, 히루딘, 바이발라루틴, 직접 트롬빈 저해제 및 인단다이온 유도체를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0189] 항혈소판제는 혈소판 응집을 저해하고, 일과성 뇌허혈 발작, 뇌졸중 또는 심방 세동을 경험했던 환자에서 혈전색전 뇌졸중을 예방하는데 흔히 이용된다. 항혈소판제는 아스피린, 티에노피리딘 유도체, 예컨대, 티클로피딘 및 클로피도그렐, 다이피리다모 및 설핀피라존뿐만 아니라 RGD 모방체를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0190] 혈전용해제는 뇌졸중, 심근 경색, 및 폐 색전증 등과 같은 혈전색전 현상을 유발하는 혈전을 용해시킨다. 혈전용해제는 플라스미노겐, a2-항플라스민, 스트렙토키나제, 안티스트레플라제, TNK, 조직 플라스미노겐 활성제(tPA), 및 유로키나제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 조직 플라스미노겐 활성제는, 천연 tPA 및 재조합 tPA뿐만 아니라 천연 tPA의 효소 또는 섬유소용해성 활성을 보유하는 tPA의 변형된 형태를 포함한다.
- [0191] 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 담체 및, 임의로, 1종 이상의 추가의 약제학적 활성제와 배합함으로써 제조될 수 있다.
- [0192] **사용 방법**
- [0193] 본 발명은 내인성 경로를 통해서 트롬빈의 형성을 저해하고 따라서 새로운 혈전 형성(혈관 폐색 또는 재폐색)의 위험을 저감시키고 또한 섬유소용해성 요법과 함께 보조 치료법으로서 부여되는 경우 섬유소용해성-유도 재관류를 개선하는 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 질환 및 병태는 뇌졸중, 염증, 재관류 손상, 급성 심근경색증, 심부정맥 혈전증, 혈전용해치료 후 병태, 협심증, 부종, 혈관부종, 유전성 혈관부종, 폐혈증, 관절염, 출혈, 심폐 우회술 동안의 혈액 손실, 염증성 장질환, 진성 당뇨병, 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 황반 변성, 연령-관련 황반 부종, 연령-관련 황반 변성, 증식성 망막병증, 신경병증, 고혈압, 뇌부종, 알부민 배설 증가, 대량 알부민뇨 및 신장병증을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0194] 예를 들어, 혈관부종 병태를 지닌 환자에서, 소형 폴리펩타이드 PK 저해제 DX-88(에칼란타이드(ecallantide))은 유전성 혈관부종(HAE)을 지닌 환자에서 부종을 완화시킨다[Williams, A. et al. (2003) *Transfus. Apher. Sci.* 29:255-8; Schneider, L. et al. (2007) *J Allergy Clin Immunol.* 120:416-22; 및 Levy, J. H. et al. (2006) *Expert Opin. Invest. Drugs* 15:1077-90]. 브래디키닌 B2 수용체 길항제인 이카티반트(Icatibant)는 또한 HAE를 치료함에 있어서 효과적이다[Bork, K. et al. (2007) *J. Allergy Clin. Immunol.* 119:1497-1503]. 혈장 칼리크레인은 브래디키닌을 생성하기 때문에, 혈장 칼리크레인의 저해는 브래디키닌 생성을 저해할 것으로 예상된다.
- [0195] 예를 들어, 섬유소용해성 치료(예컨대, 조직 플라스미노겐 활성제 또는 스트렙토키나제를 이용한 치료)에 기인하는 응고에서, 보다 높은 수준의 혈장 칼리크레인은 섬유소용해를 겪고 있는 환자에서 발견된다[Hoffmeister, H. M. et al. (1998) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31:764-72]. 내인성 경로의 플라스민-매개 활성화는 혈장 및 혈액에서 일어나는 것으로 제시되었으며, 내인성 경로 성분의 어느 것이나 결합되어 있는 개체로부터의 혈장에서 현저하게 약화되었다[Ewald, G. A. et al. (1995) *Circulation* 91:28-36].
- [0196] 급성 MI를 가진 개체는 활성화된 혈장 칼리크레인 및 트롬빈의 상승된 수준을 가진 것으로 판명되었다[Hoffmeister, H. M., et al. (1998) *Circulation* 98:2527-33].
- [0197] DX-88은 허혈성 뇌졸중의 동물 모델에서 뇌부종, 경색 부위 및 신경학적 결손을 저감시킨다[Storini, C. et al. (2006) *J. Pharm. Exp. Ther.* 318:849-854]. C1-저해제는 중대뇌동맥 폐색(middle cerebral artery occlusion: MCAO)의 마우스 모델에서 경색 크기를 저감시킨다[De Simoni, M. G. et al. (2004) *Am. J. Pathol.* 164:1857-1863; 및 Akita, N. et al. (2003) *Neurosurgery* 52:395-400]. B2 수용체 길항제는 경색 부위, 뇌 팽창 및 호흡기 축적을 저감시키는 것으로 판명되었고, MCAO 동물 모델에서 신경 보호성이었다[Zausinger, S. et al.

(2003) *Acta Neurochir. Suppl.* 86:205-7; Lumenta, D. B. et al. (2006) *Brain Res.* 1069:227-34; Ding-Zhou, L. et al. (2003) *Br. J Pharmacol.* 139:1539-47].

[0198] 심폐 우회술(CPB) 동안의 혈액 손실에 관하여, 칼리크레인-키닌(즉, 접촉) 시스템이 CABG 동안 활성화되는 것으로 판명되었다[Wachtfogel, Y. T. (1989) *Blood* 73:468]. CPB 동안 접촉 시스템의 활성화는 혈장 브래디키닌의 20배 증가를 가져온다[Cugno, M. et al. (2006) *Chest* 120:1776-82; 및 Campbell, D. J. et al. (2001) *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 281:1059-70].

[0199] 혈장 칼리크레인 저해제 P8720 및 PKSI-527은 또한 관절염의 래트 모델에서 관절 팽윤을 저감시키는 것으로 판명되었다[De La Cadena, R. A. et al. (1995) *FASEB J.* 9:446-52; Fujimori, Y. (1993) *Agents Action* 39:42-8]. 또한, 관절염의 동물 모델에서의 염증은 접촉 시스템의 활성화에 의해 수반된 것으로 판명되었다[Blais, C. Jr. et al. (1997) *Arthritis Rheum.* 40:1327-33].

[0200] 또한, 혈장 칼리크레인 저해제 P8720은 염증성 장질환(IBD)의 급성 및 만성 래트 모델에서의 염증을 저감시키는 것으로 판명되었다[Stadnicki, A. et al. (1998) *FASEB J.* 12:325-33; Stadnicki, A. et al. (1996) *Dig. Dis. Sci.* 41:912-20; 및 De La Cadena, R. A., et al. (1995) *FASEB J.* 9:446-52]. 접촉 시스템은 급성 및 만성 장 염증 동안 활성화된다[Sartor, R. B. et al. (1996) *Gastroenterology* 110:1467-81]. 이것은 고분자량 키니노겐에 대한 항체인 B2 수용체 길항제 또는 키니노겐 수준의 감소가 IBD의 동물 모델에서의 임상병리를 감소시키는 것으로 판명되었다[상기 참조; Arai, Y. et al. (1999) *Dig. Dis. Sci.* 44:845-51; 및 Keith, J. C. et al. (2005) *Arthritis Res. Therapy* 7:R769-76].

[0201] PK 및 FXII의 저해제 및 생리학적 저해제(C1-저해제)인 H-d-Pro-Phe-Arg-클로로메틸케톤(CMK)은 다수의 장기에서의 혈관 투과성을 저감시키고 동물에서의 리포다당류(LPS)- 또는 박테리아-유도 패혈증의 병변을 저감시키는 것으로 판명되었다[Liu, D. et al. (2005) *Blood* 105:2350-5; Persson, K. et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192:1415-24]. 임상적 개선이 C1-저해제로 치료된 패혈증 환자에서 관찰되었다[Zeerleder, S. et al. (2003) *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.* 10:529-35; Caliezi, C., et al. (2002) *Crit. Care Med.* 30:1722-8; 및 Marx, G. et al. (1999) *Intensive Care Med.* 25:1017-20]. 패혈증의 치명적 사례가 더 높은 접촉 활성화도를 갖는 것으로 판명되고 있다[Martinez-Brotons, F. et al. (1987) *Thromb. Haemost.* 58:709-713; 및 Kalter, E. S. et al. (1985) *J. Infect. Dis.* 151:1019-27].

[0202] 또한 프레PK(prePK) 수준이 당뇨병, 특히 증식성 망막병증을 가진 자에서 더 높고 프럭토스아민 수준과 상관성이 있는 것으로 판명된 바 있다[Gao, B.-B., et al. (2007) *Nature Med.* 13:181-8; 및 Kedzierska, K. et al. (2005) *Archives Med. Res.* 36:539-43]. 프레PK는 또한 감각운동적 신경병증을 가진 자에서 최고인 것으로 판명되어 있다[Christie, M. et al. (1984) *Thromb. Haemostas.* (Stuttgart) 52:221-3]. 프레PK 수준은 당뇨병에서 상승되고 증가된 혈압과 연관된다. 프레PK 수준은 알부민 배설률과 독립적으로 상관성이 있고, 대량 알부민뇨를 지니는 당뇨병에서 상승되며, 이것은 프레PK가 진행성 신장병증에 대한 마커일 수 있음을 시사한다[Jaffa, A. A. et al. (2003) *Diabetes* 52:1215-21]. B1 수용체 길항제는 스트렙타조토신으로 치료된 래트에서 혈장 누설을 감소시키는 것으로 판명되었다[Lawson, S. R. et al. (2005) *Eur. J. Pharmacol.* 514:69-78]. B1 수용체 길항제는 또한 스트렙타조토신-치료된 마우스에서 과혈당증 및 신장 기능장애를 발병하는 것을 예방할 수 있다[Zuccollo, A. et al. (1996) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74:586-9].

[0203] 소정의 양상에 있어서, 본 발명은, 약제로서 이용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0204] 소정의 양상에 있어서, 본 발명은 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함함으로써, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방한다. 대상체에서 혈장 칼리크레인 활성을 저감시킴으로써, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태가 치료된다.

[0205] 대안적으로, 소정의 양상에 있어서, 본 발명은, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료를 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0206] 대안적으로, 소정의 양상에 있어서, 본 발명은, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료에 이용하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

- [0207] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태"란, 혈장 칼리크레인 활성을 저감시키는 것이 바람직한 임의의 질환 또는 병태를 지칭한다. 예를 들어, 응고항진 상태의 세팅에 있어서 혈장 칼리크레인 활성을 저감시키는 것이 바람직할 수 있다. 다른 예로서, 혈전의 존재 또는 형성과 연관된 조직 허혈의 세팅에 있어서 혈장 칼리크레인 활성을 저감시키는 것이 바람직할 수 있다.
- [0208] 소정의 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 뇌졸중, 염증, 재관류 손상, 급성 심근경색증, 심부정맥 혈전증, 혈전용해치료 후 병태, 협심증, 부종, 혈관부종, 유전성 혈관부종, 패혈증, 관절염, 출혈, 심폐 우회술 동안의 혈액 손실, 염증성 장질환, 진성 당뇨병, 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 황반 변성, 연령-관련 황반 부종, 연령-관련 황반 변성, 증식성 망막병증, 신경병증, 고혈압, 뇌부종, 알부민 배설 증가, 대량 알부민뇨 및 신장병증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0209] 소정의 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 혈관부종이다.
- [0210] 소정의 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 유전성 혈관부종(HAE)이다.
- [0211] 소정의 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 뇌졸중이다.
- [0212] 소정의 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 재관류 손상이다.
- [0213] 소정의 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 급성 심근경색증이다.
- [0214] 소정의 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 출혈이다.
- [0215] 소정의 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 심폐 우회술 동안의 혈액 손실이다.
- [0216] 소정의 실시형태에 있어서, 원치 않는 혈장 칼리크레인 활성을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 황반 변성, 연령-관련 황반 부종, 연령-관련 황반 변성 및 증식성 망막병증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0217] 제형, 투여 경로 및 투약
- [0218] 본 발명의 화합물은, 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있고, 그리고 선택된 투여 경로에 적응된 각종 형태로, 예컨대, 경구적으로 또는 비경구적으로, 정맥내, 복강내, 근육내, 국소 또는 피하 경로에 의해, 포유동물 숙주, 예컨대, 인간에게 투여될 수 있다. 추가의 투여 경로가 또한 본 발명에 의해 상정된다.
- [0219] 따라서, 본 발명의 화합물은, 비활성 희석제 또는 허용 가능한 식용 담체 등과 같은 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 조합하여 전신에, 예컨대, 경구적으로 투여될 수 있다. 이들은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐에 둘러싸여 있을 수 있거나, 정제로 압착될 수 있거나, 또는 환자의 식사의 음식과 함께 직접 내포될 수 있다. 경구 치료 투여를 위하여, 활성 화합물은 1종 이상의 부형제와 조합될 수 있고 그리고 섭취 가능한 정제, 버칼정(buccal tablet), 트로키제, 캡슐, 엘릭시르, 현탁제, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 퍼센트는, 물론, 변화될 수 있고, 편리하게는 주어진 단위 투약 형태(unit dosage form)의 약 2중량% 내지 약 60중량%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물에서의 활성 화합물의 양은 유효 투약 수준이 얻어지도록 하는 양이다.
- [0220] 정제, 트로키, 환제, 캡슐 등은 또한 하기 희석제 및 담체를 함유할 수 있다: 트래거젠트 겔, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴 등과 같은 바인더; 인산이칼슘 등과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등과 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘 등과 같은 윤활제; 및 수크로스, 프럭토스, 락토스 또는 아스파탐 등과 같은 감미료 또는 페퍼민트, 윈터그린의 오일, 또는 체리향 등과 같은 착향제가 첨가될 수 있다. 단위 투약 형태가 캡슐인 경우, 이것은, 상기 유형의 물질 이외에도, 식물성 오일 또는 폴리테렌 글리콜과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 각종 다른 물질이 코팅으로서 존재할 수 있거나, 또는 다르게는 고체 단위 투약 형태의 물리적 형태를 변경하기 위하여 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐은 젤라틴, 왁스, 셀락 또는 당 등으로 코팅되어 있을 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는, 활성 화합물, 감미료로서의 수크로스 또는 프럭토스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 안료 및 체리향 또는 오렌지향 등과 같은 착향제를 함유할 수 있다. 물론, 임의의 단위

투약 형태를 제조함에 있어서 이용되는 임의의 물질은 약제학적으로 허용 가능하고 실질적으로 이용되는 양에 있어서 비독성이어야만 한다. 또한, 활성 화합물은 서방성 제제 및 디바이스 내에 편입된다.

[0221] 활성 화합물은 또한 주입 또는 주사사에 의해 정맥내로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 임의의 용액은 물 또는 생리학적으로 허용 가능한 수성 용액 중에, 임의로 비독성 계면활성제와 혼합하여 제조될 수 있다. 분산액이 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트라이아세틴 및 이들의 혼합물 중에 그리고 오일 중에 제조될 수 있다. 통상의 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위하여 보존제를 함유한다.

[0222] 주사 또는 주입에 적합한 약제학적 투약 형태는, 임의로 리포솜 내에 캡슐화된, 멸균성의 주사 또는 주입 용액 또는 분산액의 즉석 제제에 적응되는 활성 성분을 포함하는 멸균 수성 용액 또는 분산제 또는 멸균 분말을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 궁극적인 투약 형태는 제조 및 저장 조건 하에서 멸균성, 유동적 그리고 안정적이어야 한다. 액체 담체 또는 비히클은, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스터, 및 이들의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 액체 분산 매체일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 리포솜의 형성에 의해, 분산제의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 각종 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 솔브산, 티메로살 등에 의해 유발될 수 있다. 많은 경우에, 등장성 제제, 예를 들어, 당, 완충액 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 사용함으로써 유발될 수 있다.

[0223] 멸균 주사 용액은, 필요에 따라서, 위에서 열거된 각종 기타 성분과 함께 적절한 용매 중에 필요한 양의 활성 화합물을 혼입시키고 나서 필터 여과시킴으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조용의 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 진공 건조 및 냉동 건조 수법을 포함할 수 있고, 이로 인해 미리 멸균-여과된 용액 중에 존재하는 임의의 추가의 바람직한 성분에 활성 성분을 더한 분말을 수득한다.

[0224] 국소 투여를 위하여, 본 발명의 화합물들은, 즉, 이들이 액체인 경우, 순수한 형태로 적용될 수 있다. 그러나, 고체 또는 액체일 수 있는 피부학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여, 조성물 또는 제형으로서 피부에 이들을 투여하는 것이 바람직할 것이다.

[0225] 유용한 고체 담체는 탭크, 점토, 미세결정성 셀룰로스, 실리카, 알루미나 등과 같은 미세하게 분쇄된 고체를 포함한다. 유용한 액체 담체는 물, 알코올 또는 글리콜 또는 물-알코올/글리콜 배합물을 포함하며, 여기에 본 발명의 화합물이, 임의의 비독성 계면활성제의 보조로, 유효 수준에서 용해 또는 분산될 수 있다. 방향제 및 추가의 향미생물제와 같은 애드벤티가 주어진 용도를 위하여 특성을 최적화하기 위하여 첨가될 수 있다. 얻어지는 액체 조성물은, 흡수 패드로부터 적용되거나, 밴드 및 기타 드레싱을 함침시키는데 이용되거나, 또는 펌프형 또는 에어로졸 분무기를 사용해서 환부에 분무될 수도 있다.

[0226] 합성 중합체, 지방산, 지방산염 및 에스터, 지방 알코올, 개질 셀룰로스 또는 개질 미네랄 재료 등과 같은 증점제가 또한 사용자의 피부에 직접 도포하기 위하여, 확산 가능한 페이스트, 겔, 연고, 비누 등을 형성하도록 액체 담체와 함께 이용될 수도 있다.

[0227] 본 발명의 화합물을 피부에 전달하는데 이용될 수 있는 피부학적 조성물의 예는, 당업계에 알려져 있다; 예를 들어, Jacquet 등(미국 특허 제4,608,392호; 참고로 본 명세서에 편입됨), Geria(미국 특허 제4,992,478호; 참고로 본 명세서에 편입됨), Smith 등(미국 특허 제4,559,157호; 참고로 본 명세서에 편입됨), 및 Wortzman(미국 특허 제4,820,508호; 참고로 본 명세서에 편입됨) 참조.

[0228] 본 발명의 화합물의 유용한 투약량은, 적어도 초기에 동물 모델에서 시험관내 활성 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 인간에 대한 마우스, 및 기타 동물에서 유효한 투약량의 추론을 위한 방법은, 당업계에 공지되어 있다; 예를 들어, 미국 특허 제4,938,949호(참고로 본 명세서에 편입됨) 참조.

[0229] 치료에 이용하는데 요구되는, 화합물 또는 그의 활성염의 양은 선택된 특정 화합물 또는 염에 따라 뿐만 아니라 투여 경로, 치료 중인 병태의 속성 및 환자의 연령과 병태에 따라 변할 것이고, 그리고 궁극적으로 전문의 또는 임상주의 재량일 것이다.

[0230] 그러나, 일반적으로, 적절한 용량은 약 0.5 내지 약 100 mg/수용자의 체중 kg/일, 예컨대, 약 3 내지 약 90 mg/체중 kg/일, 약 6 내지 약 75mg/체중 킬로그램/일, 약 10 내지 약 60 mg/체중 kg/일 또는 약 15 내지 약 50 mg/



체중 kg/일의 범위 내일 것이다.

- [0231] 본 발명의 화합물은 편의상, 예를 들어, 단위 투약 형태 당 5 내지 1000mg, 10 내지 750mg, 또는 50 내지 500mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투약 형태로 제형화될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 이러한 단위 투약 형태로 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직한 용량은 편의상 1일당 적절한 간격, 예를 들어, 2, 3, 4회 또는 그 이상의 하위 용량으로서 투여되도록 단일 용량 또는 분할된 용량으로 제공될 수 있다. 하위 용량 자체는 예컨대 다수의 개별적으로 느슨하게 간격을 둔 투여로 더욱 분할될 수도 있다.
- [0232] 본 발명의 화합물은 또한 기타 치료제, 예를 들어, 허혈, 혈액 손실 또는 재관류 손상을 치료 또는 예방하는데 유용한 기타 제제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0233] 기타 전달 시스템은 당업계에 충분히 공지된 바와 같은 시간-방출, 지연 방출 또는 지속 방출 전달 시스템을 포함할 수 있다. 이러한 시스템은, 활성 화합물의 반복 투여를 피하여, 대상체와 의사에 대한 편의성을 증가시킬 수 있다. 많은 유형의 방출 전달 시스템이 입수 가능하며 당업자에게 공지되어 있다. 장기 지속 방출 임플란트의 사용이 바람직할 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 장기 방출이란, 전달 시스템 또는 임플란트가 적어도 30일, 바람직하게는 60일 동안 치료적 수준의 활성 성분을 전달하도록 구성되고 배열된 것을 의미한다.
- [0234] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은, 안구내 투여, 예를 들어, 안구 내 의료 디바이스 내에 혹은 이와 연합하여 직접 주입 또는 삽입하기 위하여 제형화된다.
- [0235] 본 발명의 화합물은 의료 디바이스 내에 침착시키기 위하여 제형화되고, 이때의 디바이스는 각종 통상의 이식물, 스텐트, 예컨대, 스텐트 이식물, 카테터, 풍선, 바스킷 또는 체강 내에 전개되거나 영구적으로 이식될 수 있는 기타 디바이스 중 어느 하나일 수 있다. 특정 예로서, 개입 수법에 의해 치료된 신체의 영역에 본 발명의 화합물을 전달할 수 있는 디바이스 및 방법을 구비하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0236] 예시적인 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은, 스텐트 등과 같은 의료 디바이스 내에 침착되어, 신체의 일부분의 치료를 위하여 치료 부위에 전달될 수 있다.
- [0237] 스텐트는 치료제(즉, 약물)용의 전달 비히클로서 사용되어 왔다. 정맥내 스텐트는, 일반적으로 관상 동맥 또는 말초 혈관에 영구적으로 이식된다. 스텐트 설계는 미국 특허 제4,733,655호(Palmaz), 미국 특허 제4,800,882호(Gianturco), 또는 미국 특허 제4,886,062호(Wiktor)의 것들을 포함한다. 이러한 설계는 금속 스텐트와 중합체 스텐트 둘 다뿐만 아니라, 자체-팽창성 및 풍선-팽창성 스텐트를 포함한다. 스텐트는, 또한 예를 들어, 미국 특허 제5,102,417호(Palmaz), 미국 특허 제5,419,760호(Narciso, Jr.), 미국 특허 제5,429,634호(Narciso, Jr.), 및 국제 특허 출원 제 WO 91/12779호(메드트로닉사(Medtronic, Inc.)) 및 WO 90/13332호(세다스-시나이 의료센터(Cedars-Sinai Medical Center))에 개시된 바와 같이, 맥관과 접촉하는 부위에 약물을 전달하는데 이용될 수 있다.
- [0238] 용어 "침착된"(deposited)은 화합물이 당업계에 공지된 방법에 의해 디바이스 내로 코팅, 흡수, 배치 또는 다르게는 혼입된 것을 의미한다. 예를 들어, 화합물은 ("매트릭스 유형") 중합체 재료 내에 매립되어 이로부터 방출될 수 있거나, 또는 의료 디바이스를 코팅하거나 포괄하는 ("저장소 유형") 중합체 재료에 의해 둘러싸여 이를 통해서 방출될 수 있다. 후자의 예에서, 화합물은 당업계에 공지된 이러한 재료를 생성하기 위한 수법들 중 하나 이상을 이용해서 중합체 재료 내에 포획될 수 있거나 이러한 중합체 재료에 결합될 수 있다. 다른 제형에 있어서, 화합물은, 코팅의 필요 없이, 예를 들어, 탈착 가능한 결합에 의해서 의료 디바이스의 표면에 연결되어 시간 경과에 따라서 방출될 수 있거나, 활성 기계 혹은 화학적 공정에 의해 제거될 수 있다. 다른 제형에 있어서, 화합물은 이식 부위에서 화합물을 제공하는 영구적으로 고정화된 형태일 수도 있다.
- [0239] 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 의료 디바이스, 예컨대, 스텐트용의 생체적합성 코팅의 형성 동안 중합체 조성물과 함께 혼입될 수 있다. 이들 성분으로부터 생성된 코팅은 전형적으로 균질하고 이식을 위하여 설계된 많은 디바이스를 코팅하는데 유용하다.
- [0240] 중합체는 목적으로 하는 방출 속도 또는 목적으로 하는 중합 안정성 정도에 따라서 생체안정성 또는 생체흡수성 중합체일 수 있지만, 빈번하게는 생체흡수성 중합체가 이 실시형태를 위하여 바람직하며, 그 이유는, 생체안정성 중합체와 달리, 이것은 어떠한 부정적, 만성 국소 반응도 일으키도록 이식 후에 오래도록 존재하지 않기 때문이다. 사용될 수 있는 생체흡수성 중합체는, 폴리(L-락트산), 폴리카프로락톤, 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)(PLLA/PGA), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(하이드록시부티레이트-코-발레레이트), 폴리다이옥산온, 폴리오쏘에스터, 폴리무수물, 폴리(글리콜산), 폴리(D-락트산), 폴리(L-락트산), 폴리(D, L-락트산), 폴리(D, L-락타이드)(PLA), 폴리(L-락타이드)(PLLA), 폴리(글리콜산-코-트라이메틸렌 카보네이

트)(PGA/PTMC), 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리다이옥산온(PDS), 폴리포스포에스터, 폴리포스포에스터우레탄, 폴리(아미노산), 사이아노아크릴레이트, 폴리(트라이메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 코폴리(에터-에스터)(예컨대, PEO/PLA), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠 및 바이오분자, 예컨대, 피브린, 피브리노겐, 셀룰로스, 전분, 콜라겐 및 히알루론산, 폴리엠펙실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리옥소에스터, 폴리아세탈, 폴리다이하이드로피란, 폴리사이아노아크릴레이트, 하이드로겔의 가교 결합된 또는 양친매성 블록 공중합체, 및 당업계에 공지된 기타 적합한 생체흡수성 중합체를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 폴리우레탄, 실리콘 및 폴리에스터 등과 같은 비교적 낮은 만성 조직 반응을 지닌 생체안정성 중합체가 사용될 수 있었고, 기타 중합체는, 또한 이것이 의료 기기 상에 용해되고 경화 또는 중합될 수 있다면, 사용될 수 있으며, 예컨대, 하기를 들 수 있다: 폴리올레핀, 폴리아이소뷰틸렌 및 에틸렌-알파올레핀 공중합체; 아크릴 중합체 및 공중합체, 비닐 할라이드 중합체 및 공중합체, 예컨대, 폴리염화비닐; 폴리비닐피롤리돈; 폴리비닐 에터, 예컨대, 폴리비닐 메틸 에터; 폴리비닐리덴 할라이드, 예컨대, 폴리플루오르화비닐리덴 및 폴리염화비닐리덴; 폴리아크릴로나이트릴, 폴리비닐 케톤; 폴리비닐 방향족, 예컨대, 폴리스타이렌, 폴리비닐 에스터, 예컨대, 폴리비닐 아세테이트; 비닐 단량체의 서로 및 올레핀과의 공중합체, 예컨대, 에틸렌-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴로나이트릴-스타이렌 공중합체, ABS 수지, 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체; 피란 공중합체; 폴리하이드록시-프로필-메타크릴아마이드-페놀; 폴리하이드록시에틸-아스파르트아마이드-페놀; 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리라이신; 폴리아마이드, 예컨대, 나일론 66 및 카프로락탐; 알키드 수지, 폴리카보네이트; 폴리옥시메틸렌; 폴리이미드; 폴리에터; 에폭시 수지, 폴리우레탄; 레이온; 레이온-트라이아세테이트; 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 부티레이트; 셀룰로스 아세테이트 부티레이트; 셀로판; 셀룰로스 나이트레이트; 셀룰로스 프로피오네이트; 셀룰로스 에터; 및 카복시메틸 셀룰로스.

[0241] 중합체 및 반침투성 중합체 매트릭스는 밸브, 스텐트, 튜브, 보철물 등과 같은 정형화된 물품으로 형성될 수 있다.

[0242] 본 발명의 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 스텐트 또는 스텐트-이식 디바이스로서 형성되는 중합체 또는 반침투성 중합체 매트릭스에 결합된다.

[0243] 전형적으로, 중합체는 스핀 코팅, 침지 또는 분무에 의해 이식 가능한 디바이스의 표면에 도포된다. 당업계에 공지된 추가의 방법이 또한 이 목적을 위하여 이용될 수 있다. 분무 방법은 디스펜서의 잉크젯 유형을 이용하는 미세침착 수법뿐만 아니라 전통적인 방법을 포함한다. 부가적으로, 중합체는 해당 중합체가 디바이스의 특정 부분에만 배치되도록 포토-패턴화를 이용해서 이식 디바이스 상에 침착될 수 있다. 디바이스의 이 코팅은 디바이스 코팅을 통해서 각종 분석물의 개선된 확산을 허용하는 디바이스 둘레에 균일한 층을 제공한다.

[0244] 본 발명의 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 의료 디바이스가 설치되는 환경 내로 중합체 코팅으로부터의 방출을 위하여 제형화된다. 바람직하게는, 화합물은 용리를 제어하기 위하여 중합체 담체 또는 층을 내포하는 몇몇 잘 알려진 수법 중 적어도 하나를 이용해서 연장된 시간 프레임(예컨대, 개월)에 걸쳐서 제어된 방식으로 방출된다. 이들 수법의 몇몇은, 미국 특허 출원 제2004/0243225A1호에 기재되어 있으며, 이 미국 특허 출원의 전체 개시내용은 참고로 그의 전문이 본 명세서에 편입된다.

[0245] 게다가, 예를 들어, 본 명세서에 전문이 편입된 미국 특허 제6,770,729호에 기재된 바와 같이, 중합체 조성물의 시약 및 반응 조건은 중합체 코팅으로부터 화합물의 방출이 제어될 수 있도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 1종 이상의 중합체 코팅의 확산 계수는 중합체 코팅으로부터 화합물의 방출을 제어하도록 조절될 수 있다. 이들 주제에 대한 변형예에서, 1종 이상의 중합체 코팅의 확산 계수는, 중합체 조성물 내의 1종 이상의 성분에 접근하는(그리고 예를 들어, 이것에 의해 중합체 코팅으로부터 화합물의 방출을 조절하는), 의료 장비가 배치되는 환경에 존재하는 분석물(예컨대, 중합체의 일부 부분의 파괴 또는 가수분해를 용이하게 하는 분석물)의 능력을 조절하도록 제어될 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시형태는 복수의 중합체 코팅을 가진 디바이스를 포함하며, 이들 중합체 코팅의 각각은 복수의 확산 계수를 갖는다. 본 발명의 이러한 실시형태에 있어서, 중합체 코팅으로부터의 화합물의 방출은 복수의 중합체 코팅에 의해 조절될 수 있다.

[0246] 본 발명의 또 다른 실시형태에 있어서, 중합체 코팅으로부터의 화합물의 방출은 1종 이상의 내인성 또는 외인성 화합물의 존재, 또는 대안적으로 중합체 조성물의 pH 등과 같은 중합체 조성물의 특성들 중 하나 이상을 조절함으로써 제어된다. 예를 들어, 소정의 중합체 조성물은 해당 중합체 조성물의 pH의 감소에 응답하여 화합물을 방출하도록 설계될 수 있다.

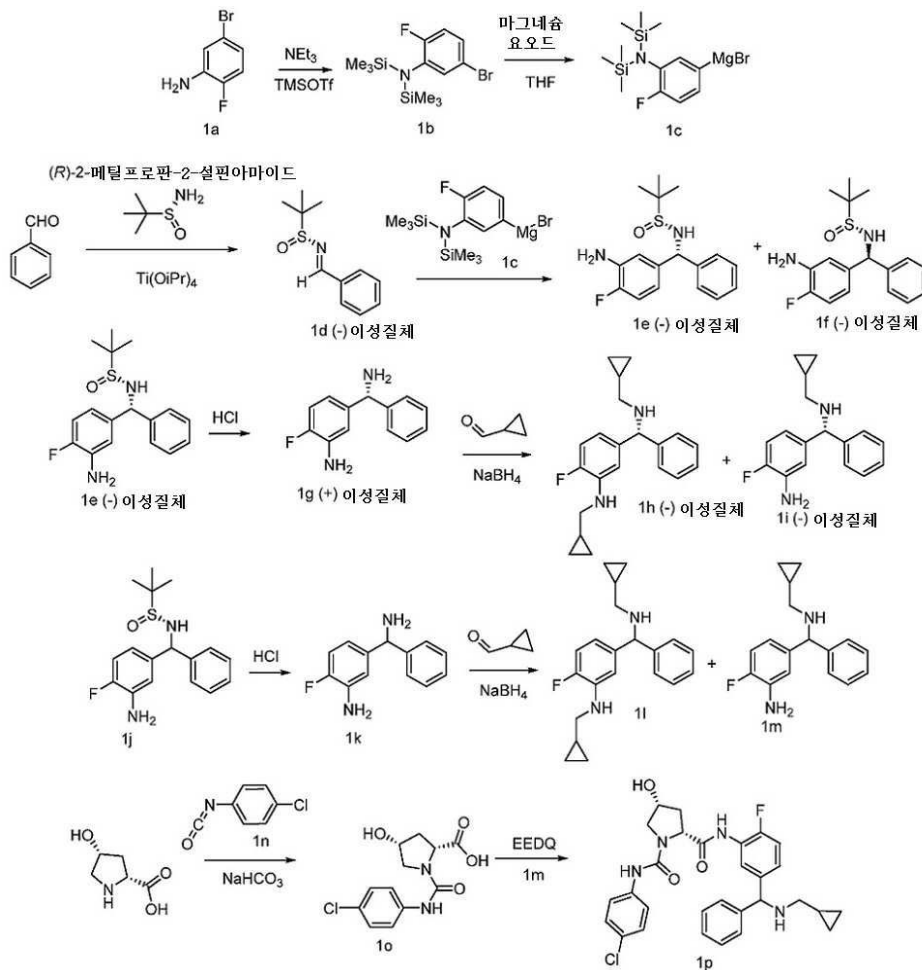
[0247] 키트

[0248] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염: 적어도 1종의 다른 치료제, 패킹 재료 및 포유동물에서 허혈, 혈액 손실 또는 재관류 손상을 치료 또는 예방하기 위하여 포유동물에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 기타 치료제 또는 치료제들을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일 실시형태에 있어서, 포유동물은 인간이다.

[0249] **실시예**

[0250] 본 발명은, 어떤 식으로도 추가의 제한으로서 해석되어서는 안 되는 이하의 실시예에 의해 더욱 예시된다. 본 출원을 통하여 인용된 모든 참고 문헌(특정 문헌, 간행된 특허, 공개된 특허 출원 및 공개류 중인 특허 출원을 포함)의 전체 내용은 참고로 본 명세서에 명시적으로 편입된다.

[0251] **반응식 1**



[0252]

[0253] (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(((사이클로프로필메틸)아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(1p)의 제조

[0254] 단계-1: N-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1,1,1-트라이메틸-N-(트라이메틸실릴)실란아민(1b)의 제조

[0255] 트라이메틸아민(3301ml, 20당량) 중 5-브로모-2-플루오로아닐린(1a)(225g, 1184 mmol)의 교반된 용액에 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(481ml, 2664 mmol)를 실온에서 첨가하였다[주석: 첨가 동안, 열이 발생하였지만, 플라스크를 냉각시킬 필요는 없다]. 이 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 두 층을 분액시켰다[주석: 제조 동안 용액이 공기 또는 습기에 노출되지 않도록 할 것]. 검은 바닥부 용액을 버리고 상부층을 진공 중 농축시켜 과잉의 트라이메틸아민을 제거하였다. 유성 잔사를 1000ml 플라스크로 옮기고 고진공 하에 증류시켰다. 화합물이 0.5 mm/Hg에서 100℃에서 증류되기 시작한다. 제1 분획(약 15ml)은 버리고 제2 분획을 100℃, 0.5 mm/Hg에서 지속적으로 수집하여 N-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1,1,1-트라이메틸-N-(트라이메틸실릴)실란아민(1b)(364g, 1089 mmol, 92% 수율)을 제공하였다. 이것은 다음 단계를 위하여 항상 신선하게 제조되었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로폼-d) δ 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.89

(d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 0.08 (d,  $J = 0.6$  Hz, 18H).

[0256] 단계-2: (3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드(**1c**)의 제조

[0257] 테트라하이드로퓨란(15ml) 중 마그네슘 튜닝즈(magnesium turnings)(33.1g, 1361 mmol)에 요오드(1.381g, 5.44 mmol)에 이어서 N-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1,1,1-트라이메틸-N-(트라이메틸실릴)실란아민(**1b**)(4g)을 첨가하여 반응을 약 5분 동안 활성화시켰다(요오드 색이 탈색되었다). 이 시점에서 테트라하이드로퓨란(1000ml) 중 N-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1,1,1-트라이메틸-N-(트라이메틸실릴)실란아민(**1b**)(364g, 1089 mmol)의 용액의 나머지를 3시간의 기간에 걸쳐서 서서히 첨가하였다(반응 온도는 첨가 동안 60℃ 부근이었다). 얻어진 암회색 용액을 하룻밤 교반하여 (3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드(**1c**)(397g, 1107 mmol, 102% 수율, 대략 1M 용액)를 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 신선하게 사용되었다.

[0258] 단계-3: (R)-(-)-N-벤질리덴-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1d**)의 제조

[0259] 테트라하이드로퓨란(2500ml) 중 벤즈알데하이드(259ml, 2541 mmol)의 교반된 용액에 (R)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(280g, 2310 mmol), 테트라아이소프로폭시타타늄(1382ml, 4620 mmol)을 첨가하고, 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서 염수 1ℓ로 희석시키고 나서 에틸 아세테이트(6ℓ)로 희석시키고, 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 에틸 아세테이트(6 x 2ℓ)로 세척하였다. 유기 층을 합하여 메타중아황산나트륨(329ml, 1733 mmol)의 용액, 물(462ml)로 세척하고 나서  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 건조 상태로 증발시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 1.5kg, 헥산 중 에틸 아세테이트 20%로 용리)에 의해 정제시켜 (R)-(-)-N-벤질리덴-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1d**)(472.51g, 2257 mmol, 98% 수율)를 담황색 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 2H), 7.70 - 7.48 (m, 3H), 1.19 (s, 9H); MS (ES+) 232.18 (M+Na); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (-) 112.11$  [4.155,  $\text{CHCl}_3$ ].

[0260] 단계-4: (R)-N-((R)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1e**) 및 (R)-N-((S)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1f**)의 제조

[0261] **배치-1** -11℃로 냉각된 톨루엔(4ℓ) 중 (R)-(-)-N-벤질리덴-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1d**)(475g, 2269 mmol)의 용액에 신선하게 제조된 그리냐르 시약(3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드(**1c**)(4.75ℓ, 3563 mmol)를 내부 온도를 (-11.1 내지 -10℃)로 유지하면서 70분의 기간에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 완결될 때까지(반응 완료에 대해서 TLC를 체크) 동일 온도에서 교반하였다. 이 반응을 -10℃에서 1N  $\text{KHSO}_4$ 를 사용해서 반응 중지시켰다. 이 반응물을 30분의 기간에 걸쳐서 실온으로 가온시키고 유기 층을 분액시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 2ℓ)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 물(2 x 2ℓ), 염수(3.5ℓ)로 세척하고 나서, 건조시키고, 여과 후, 진공 중 농축시켜 (R)-N-((R)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1e**)와 (R)-N-((S)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1f**)(de = 72/28) 727g, 2269 mmol의 부분입체이성질체의 화합물을 함유하는 조질의 오일을 제공하였다. 22ℓ 플래시 내의 이 조질물에 IPA(2000ml)를 첨가하고 교반하면서 환류 하에 가열하였다(완전히 용해되는데 30분). 반응 혼합물을 온화하게 교반하면서 5시간의 기간에 걸쳐서 27℃로 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 회수하고 IPA(5 x 100ml)로 세척하고, 24시간 동안 공기 건조시켜 (R)-N-((R)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1e**)(351g, 48.3% 수율, de = 94.63%)를 백색 결정성 고체로서 제공하였다.

[0262] **배치-2** 상기 절차를 (R)-(-)-N-벤질리덴-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1d**)(0.500 kg, 2.389mol)를 사용해서 반복하여 (R)-N-((R)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1e**)(329g, 43% 수율, de = 93.58%)를 백색 결정성 고체로서 제공하였다.

[0263] **배치-3** 상기 절차를 (R)-(-)-N-벤질리덴-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1d**)(409g, 1953 mmol)를 이용해서 반복하여 (R)-N-((R)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1e**)(264g, 42% 수율, de = 94.33%)를 백색 결정성 고체로서 제공하였다.

[0264] 제2 결정화: 상기 3가지 배치를 배합하고, (**1e**) 및 (**1f**)의 부분입체이성질체(배치-1, 351g, 48.3% 수율, de = 94.63%), (배치-2, 329g, 43% 수율, de = 93.58%) 및 (배치-3, 264g, 42% 수율, de = 94.33%)의 혼합물을 수용하고 있는 기계적 교반기가 부착된 22ℓ 넓은 입구 회전 증발기 플래시에 IPA(4000ml)를 첨가하고 교반하면서



환류 하에 가열하였다(50분에 완전히 가용화됨). 반응 혼합물을 온화한 교반 하에(13℃) 실온까지 하룻밤 냉각시켰다. 약 1시간의 냉각 및 교반 후 결정화된 고체를 하룻밤 지속시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 회수하고 IPA(1 x 100ml 및 2 x 200ml)로 세척하고, 고진공에서 24시간 동안 건조시켜 (R)-N-((R)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1e**)(872g, 92% 수율, de = 99.2852%)를 백색 결정성 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.40 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.90 (dd,  $J$  = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (ddd,  $J$  = 8.4, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 1.13 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO)  $\delta$  -137.36;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  151.32, 148.19, 143.13, 139.74, 139.70, 128.22, 127.63, 126.93, 115.04, 114.98, 114.91, 114.82, 114.60, 114.35, 61.88, 55.42, 22.77; 광학 회전:  $[\alpha]_D = (-)$  70.70 (MeOH, 1.065);  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{OS}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 63.72; H, 6.61; N, 8.74; 확인치: C, 63.74; H, 6.74; N, 8.74.

[0265] (R)-N-((S)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1f**)에 대한 데이터;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J$  = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (ddd,  $J$  = 8.4, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.82 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H, 1H  $\text{D}_2\text{O}$  교환 가능), 1.14 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -137.32; MS (ES+) 321.3 (M+1), 343.3 (M+Na), 663.5 (2M+Na); MS (ES-) 319.3 (M-1). 광학 회전:  $[\alpha]_D = (-)$  73.21 (MeOH, 2.505).

[0266] 단계-5: (+)-5-(아미노(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린 (**1g**)의 제조

[0267] MTBE(600ml) 중 (R)-N-((R)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1e**)(99.13g, 309 mmol)의 기계적으로 교반된 슬러리에 4M HCl(다이옥산)(162ml, 650 mmol)을 첨가하고 실온에서 11시간 동안 교반하였다. HCl 첨가가 개시되자마자 고체가 형성되기 시작한다. TLC 분석은 미반응 출발 물질을 나타내고, 추가의 4M HCl(다이옥산)(162ml, 650 mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 과잉의 메탄올을 증발시키고, 혼합물 3N NaOH(455ml)으로 염기성화시키고, 화합물을 에틸 아세테이트(2 x 750ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 건조 상태로 증발시켰다. 이 고체를 헥산과 함께 분쇄하고, 1시간 동안 교반하고 나서, 얻어진 고체를 여과에 의해 회수하여 (+)-5-(아미노(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린 (**1g**)(38.0g, 57% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (ddd,  $J$  = 7.6, 6.6, 1.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.86 (dd,  $J$  = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J$  = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (ddd,  $J$  = 8.3, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H,  $\text{D}_2\text{O}$  교환 가능), 4.96 (s, 1H), 2.71 (s, 2H,  $\text{D}_2\text{O}$  교환 가능);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -138.12; MS (ES+) 217.2 (M+1); 215.1 (M-1); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+)$  1.47 (0.545, MeOH).

[0268] 단계-6: (-)-N-(사이클로프로필메틸)-5-((사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1h**) 및 (-)-5-((사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1i**)의 제조

[0269] MeOH(80ml) 중 (+)-5-(아미노(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1g**)(5.312g, 24.56 mmol)의 교반된 용액에 사이클로프로판카복스알데하이드(1.944ml, 25.8 mmol)를 10분의 기간 동안 0℃에서 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 이것에 수소화붕소나트륨(1.859g, 49.1 mmol)을 다수의 부분으로 나누어서 첨가하고 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 과잉의 용매를 증발시키고, 잔사를 물(100ml)로 처리하고, 에틸 아세테이트(2 x 100ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 무수  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 80g, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 하기를 제공하였다:

[0270] 1. 황색 오일로서 황색 오일로서의(-)-N-(사이클로프로필메틸)-5-((사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1h**)(0.663g, 8% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.96 - 6.75 (m, 2H), 6.55 (ddd,  $J$  = 8.3, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 5.26 (td,  $J$  = 6.0, 2.3 Hz, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  교환 가능), 4.71 (s, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.27 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 1H,

D<sub>2</sub>O 교환 가능), 1.09 - 0.84 (m, 2H), 0.39 (m, 4H), 0.25 - 0.15 (m, 2H), 0.09 - -0.02 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -137.56; MS (ES+) 325.4 (M+1); 광학 회전: [α]<sub>D</sub> = (-) 6.67 [0.27, 메탄올]

[0271] 2. 황색 오일로서의 (-)-5-((사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1i**)(4.84g, 73% 수율); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 6.55 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 4.67 (s, 1H), 2.25 (td, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 3H; 1H D<sub>2</sub>O 교환 가능), 1.04 - 0.80 (m, 1H), 0.50 - 0.28 (m, 2H), 0.11 - 0.02 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -137.92; MS (ES-) 269.3 (M-1); 광학 회전: [α]<sub>D</sub> = (-) 12.24 [1.275, CHCl<sub>3</sub>]; 카이럴 순도는 카이럴 AD-H 칼럼, 1 ml/분, 용매: 95% 헥산, 5% 아이소프로판올, UV = 260nm, 25℃ (>99.99 ee)를 이용하는 카이럴 HPLC를 수행함으로써 확인하였다.

[0272] 단계-7: 5-(아미노(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1k**)의 제조

[0273] 화합물 (R)-N-((3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1j**)는 모액으로부터 (R)-N-((R)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1e**) 및 (R)-N-((S)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1f**)의 부분입체이성질체의 혼합물의 결정화로부터 얻었다. 화합물 **1k**는 반응식 1의 단계 5에 기재된 절차를 이용해서 (R)-N-((3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**1j**)(27.8g, 87 mmol)로부터 제조하여 5-(아미노(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1k**)(14g, 75%)을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (ddd, *J* = 7.6, 6.7, 1.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 2.13 (s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO) δ -138.30; MS (ES) 215.1 (M-1).

[0274] 단계-8: N-(사이클로프로필메틸)-5-((사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1l**) 및 5-((사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1m**)의 제조.

[0275] 화합물 **1l** 및 **1m**은 반응식 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라서 5-(아미노(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1k**)(1.081g, 5.00 mmol)으로부터 제조하여, 하기를 제공하였다:

[0276] 1. 무색 오일로서의 N-(사이클로프로필메틸)-5-((사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1l**)(0.194g, 0.598 mmol, 11.96% 수율); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 2H), 6.56 (ddd, *J* = 8.2, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 5.29 (td, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.20 (m, 3H), 1.10 - 0.97 (m, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.40 (m, 4H), 0.21 (m, 2H), 0.03 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137.78; MS (ES+) 325.3 (M+1); (ES-) 323.2 (M-1).

[0277] 2. 무색 오일로서의 5-((사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1m**)(0.795g, 2.94 mmol, 58.8% 수율); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (tt, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 6.54 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 3H), 0.91 (m, 1H), 0.44 - 0.30 (m, 2H), 0.09 - 0.00 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137.95; MS (ES+) 271.2 (M+1).

[0278] 단계-9: (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**1o**)의 제조

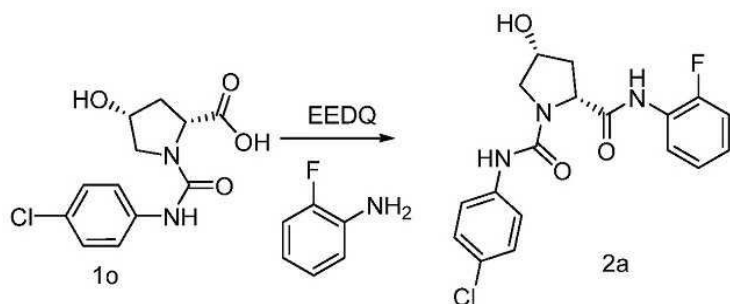
[0279] 수성 중탄산나트륨(61.0ml, 30.5 mmol, 0.5 몰 농도) 중 시스-하이드록시-D-프롤린(1g, 7.63 mmol)의 교반된 용액에 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(**1n**)(1.952ml, 15.25 mmol)를 첨가하고, 80℃에서 5시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 얻어진 고체를 여과시켰다. 수성 여과액을 에틸 아세테이트로 세척하고, 진한 HCl을 사용해서 pH를 1로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 x 150ml)로 추출하였다. 최종 추출된 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공 중 농축시켜 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**1o**)(1.92g, 6.74 mmol, 88% 수율)을 무색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.33

(s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 5.16 (bs, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.90 (m, 1H); MS (ES+) 285.2 (M+1), 307.2 (M+Na), (ES-) 283.2 (M-1); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+) 48.89$  [0.27, MeOH].

[0280] 단계-10: (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(((사이클로프로필메틸)아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**1p**)의 제조

[0281] 테트라하이드로퓨란(5mℓ) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**1o**)(0.2g, 0.703 mmol), 5-(((사이클로프로필메틸)아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(**1m**)(0.19g, 0.703 mmol)의 혼합물에 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(EEDQ, 0.174g, 0.703 mmol)를 첨가하고 60°C에서 하룻밤 교반하였다. 조질의 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 0-100% CMA 80으로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(((사이클로프로필메틸)아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**1p**)(65mg, 0.121 mmol, 17.23% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.65 - 9.53 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (dt, J = 7.6, 3.2 Hz, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 5.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 18.8, 9.2, 4.7 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 0.98 - 0.85 (m, 1H), 0.36 (dt, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 0.05 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.72 (d, J = 2.9 Hz); MS (ES-) 535.4, 536.3, 537.4 (M, M-1, M-2); HPLC 순도 93.5%.

[0282] 반응식 2



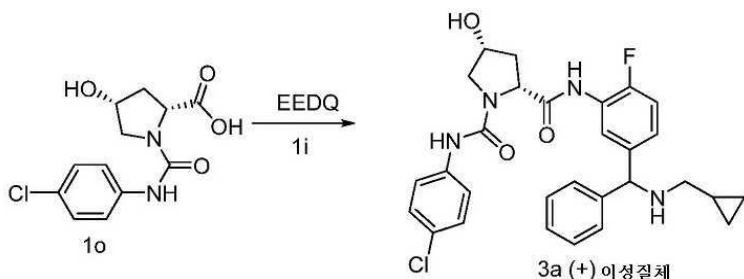
[0283]

[0284] (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**2a**)의 제조

[0285] 테트라하이드로퓨란(5mℓ) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**1o**)(0.2g, 0.703 mmol), 2-플루오로아닐린(0.078g, 0.703 mmol)의 용액에 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.174g, 0.703 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**2a**)(140mg, 0.371 mmol, 52.7% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.11 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.78 - 7.65 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 5.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.10 - 4.92 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.24 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.05; MS (ES+) 400.3 (M+Na), 777.4 (2M+Na), (ES-) 376.3 (M-1); HPLC 순도 99.51%.

[0286]

반응식 3



[0287]

[0288]

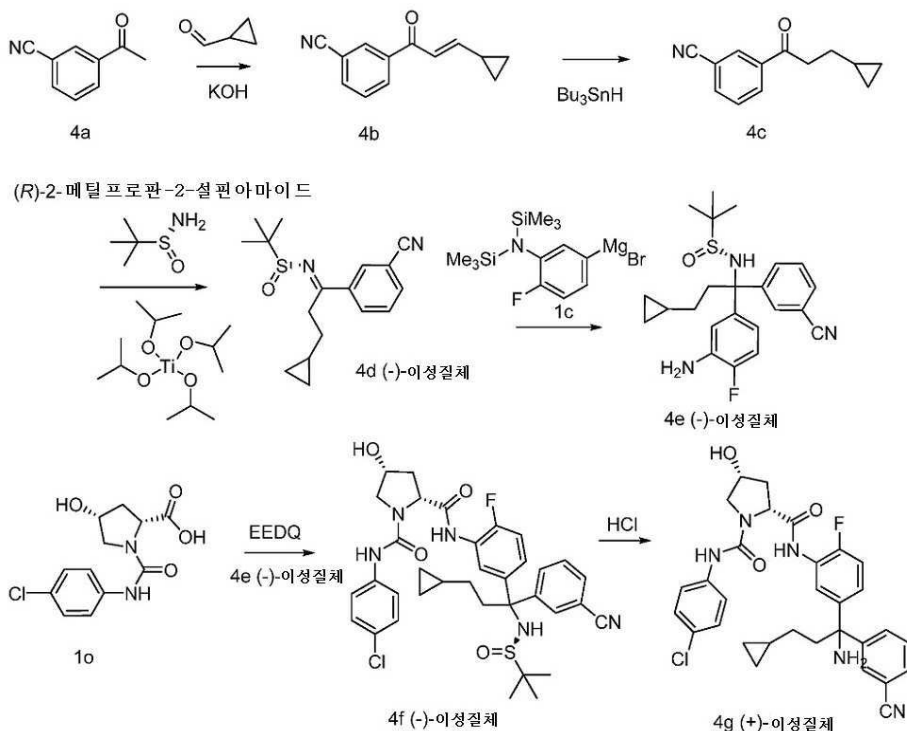
(2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-(사이클로프로필메틸아미노)(페닐) 메틸)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시 피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(3a)의 제조

[0289]

테트라하이드로퓨란(5mℓ) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(1o)(0.205g, 0.721 mmol), (-)-5-((사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로아닐린(1i)(0.195g, 0.721 mmol)의 혼합물에 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.178g, 0.721 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 조절의 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA 80이 0 내지 100%를 제공하도록 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-(사이클로프로필메틸아미노)(페닐)메틸)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(3a)(25mg, 0.047 mmol, 6.45% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 5.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.0, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.27 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.43 - 0.30 (m, 2H), 0.06 - 0.02 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.88; 질량 분광법 (ES+) 537.4, 539.5 (M, M+2), (ES-) 537.3, 535.4 (M, M-2); HPLC 순도 96.99%; 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+) 132$  [0.2, MeOH].

[0290]

반응식 4



[0291]

[0292]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(4g)의 제조

[0293] 단계: 1 3-(3-사이클로프로필아크릴로일)벤조나이트릴 (**4b**)의 제조

[0294] 0℃에서 메탄올(800ml) 중 3-아세틸벤조나이트릴 (**4a**)(50g, 344 mmol)의 교반된 용액에 사이클로프로판카복스알데하이드(41ml, 549 mmol)를 첨가하고 나서 수산화칼륨(1M 수성 용액, 67ml, 67 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 14시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 HCl로 pH-6(75ml, 1 N)으로 산성화시키고, 욕 온도를 35℃ 아래로 유지하면서 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(1200ml)로 희석시키고, 물(800ml)로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(800ml)로 추출하고, 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 및 진공 중 농축시켜 3-(3-사이클로프로필아크릴로일)벤조나이트릴(**4b**)(72.42 gm) 조질물을 무색 액체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.19 (dp, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dddt, *J* = 6.3, 3.7, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 6.60 (ddd, *J* = 15.0, 11.3, 10.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H).

[0295] 단계 2: 3-(3-사이클로프로필프로파노일)벤조나이트릴(**4c**)의 제조

[0296] 벤젠(750ml) 중 3-(3-사이클로프로필아크릴로일)벤조나이트릴(**4b**)(65.7g, 333 mmol)의 교반된 용액에 트라이-*n*-부틸주석 수소화물(185ml, 666 mmol)을 첨가하고, 14시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리시키는 실리카겔)에 의해 정제시켜 3-(3-사이클로프로필프로파노일)벤조나이트릴(**4c**)(23.3, 116.9 mmol, 34% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.41 (td, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 8.24 (ddd, *J* = 7.9, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.81 - 0.64 (m, 1H), 0.46 - 0.26 (m, 2H), 0.13 - 0.00 (m, 2H); MS (ES-) 198.2 (M-1).

[0297] 단계-3: (-)-N-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**4d**)의 제조

[0298] 화합물(**4d**)은, 반응식 1의 단계 3에서 보고된 바와 같은 절차를 이용해서, 3-(3-사이클로프로필프로파노일)벤조나이트릴(**4c**)(22.8g, 114 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(13.95g, 114 mmol)로부터 제조하여 (-)-N-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**4d**)(21.8g, 72.1 mmol, 63% 수율)를 밝은 황색 시럽으로서 제공하였다;

[0299] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.29 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.13(m, 2H), 1.44 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H), 0.82 - 0.65 (m, 1H), 0.44 - 0.29 (m, 2H), 0.11 - 0.00 (m, 2H); MS (ES+) 303.3 (M+1); (ES-) 301.3 (M-1); 광학 회전: [α]<sub>D</sub> (-) 66.92 (0.26, MeOH).

[0300] 단계-4: (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**4e**)의 제조

[0301] -20℃에서 톨루엔(350ml) 중 (-)-N-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**4d**)(17.72g, 58.6 mmol)의 교반된 용액에 (3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드(**1c**)(160ml, 120 mmol, 0.75N)의 새롭게 제조된 용액을 30분의 기간에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 교반하고, 1N 수성 KHSO<sub>4</sub>(275ml)로 반응 중지시켰다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 물(100ml)로 희석시키고, 2N NaOH로 pH 8로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(600ml, 300ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 물(2 x 300ml), 염수(300ml)로 세척하고, 건조시키고, 건조 상태로 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 에틸 아세테이트와 배산시키고(triturated), 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여, 진공 중 건조시켜 (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**4e**)(10.4g, 42.91% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. 여과액을 진공 중 농축시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 50%로 용리)에 의해 정제시켜 (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**4e**)(4.11g, 16.95% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.78 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*



= 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J = 8.5, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.66-2.40 (m, 2H), 1.20-1.03 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.01-0.81 (m, 1H), 0.72-0.57 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.03-0.15 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -137.34; MS (ES<sup>+</sup>): 436.4 (M+Na); IR (KBr) 2235cm<sup>-1</sup>; 광학 회전: [α]<sub>D</sub> (-) 107.95 (0.78, MeOH); C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>OS에 대해 계산된 분석치: C, 66.80; H, 6.82; N, 10.16; 확인치: C, 67.06; H, 6.82; N, 10.28.

[0302] 단계-5: (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**4f**)의 제조.

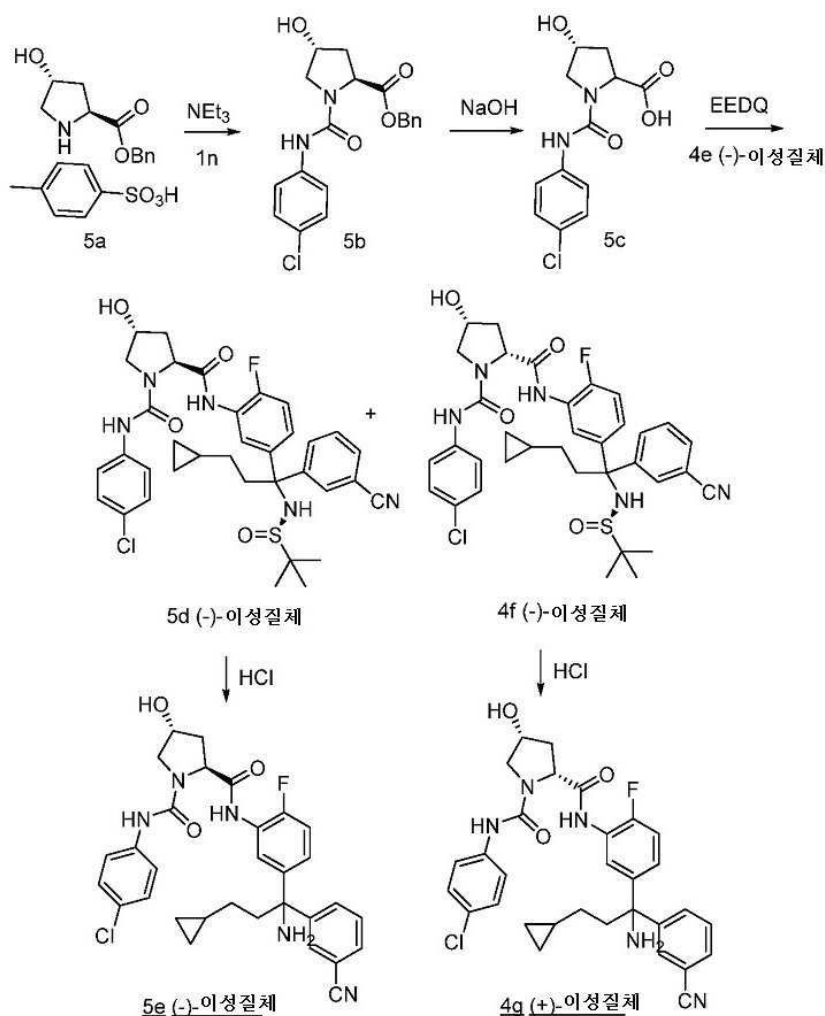
[0303] 테트라하이드로퓨란(5mL) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**1o**)(0.2g, 0.703 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**4e**)(0.291g, 0.703 mmol)의 혼합물에 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.174g, 0.703 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA 80이 0 내지 100%를 제공하도록 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**4f**)(175mg, 0.257 mmol, 36.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.53 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 0.90 (m, 1H), 0.63 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.03 - -0.19 (m, 2H); <sup>9</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -128.58; MS (ES<sup>+</sup>) 680.5 (M+1), 702.5, 704.5 (M+Cl), (ES<sup>-</sup>) 714.4, 716.5 (M+Cl); IR (KBr) 2231 cm<sup>-1</sup>; 광학 회전: [α]<sub>D</sub> = (-) 19.4 [0.175, MeOH].

[0304] 단계 6: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**4g**)의 제조

[0305] 에탄올(10mL) 중 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**4f**)(160mg, 0.235 mmol)의 교반된 용액에 진한 HCl(0.098mL, 1.176 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응물을 진공 중 농축시키고, 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 0-100% CMA 80으로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**4g**)(42mg, 0.073 mmol, 31.0% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.1, 4.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.70 - 0.56 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.08 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -129.29; MS (ES<sup>-</sup>) 575.3 (M-1); HPLC 순도 94.3%; C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치: C, 63.64; H, 5.51; N, 11.97; 확인치: C, 63.68; H, 5.75; N, 11.77; 광학 회전: [α]<sub>D</sub> = (+) 93.53 [0.34, MeOH].

[0306]

반응식 5



[0307]

[0308]

(2S,4R)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복시이미드(5e)의 제조

[0309]

단계-1: (2S,4R)-벤질 1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트(5b)의 제조

[0310]

다이아이소프로필에틸아민(1.918ml, 10.98 mmol)을 무수 다이클로로메탄(100ml) 중 (2S,4R)-벤질 4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트 4-메틸벤젠설포네이트(5a)(4.32g, 10.98 mmol)의 현탁액에 적가하고 실온에서 10분 동안 교반하고 나서 1-클로로-4-아이소사이아노벤젠(1n)(1.686g, 10.98 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(50ml)에 부었다. 분리된 고체를 여과에 의해 수집하여 (2S,4R)-벤질 1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트(5b)를 백색 고체로서 제공하였다. 여과액을 다이클로로메탄(3 x 50ml)으로 추출하고, 유기 층을 합하여, 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 여과된 고체와 합하여 (2S,4R)-벤질 1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트(5b)(4.7g, 12.54 mmol)를 백색 고체로서 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 5H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 5.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.06 (m, 2H), 4.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.94 (m, 1H); MS (ES+) 375.4 (M+1), 397.4 (M+Na), 749.6 (2M+1), 771.6 (2M+Na), (ES-) 373.3 (M-1), 419.3 (M+Cl); 광학 회전: [α]<sub>D</sub> = (-) 70.08 [0.625, MeOH].

[0311]

단계-2: (4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(5c)의 제조

[0312]

메탄올(30ml) 중 (2S,4R)-벤질 1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트(5b)(3g, 8.00 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 수산화나트륨(1.601g, 40.0 mmol)을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 진공 중 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 잔사를 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 x 20ml)로 세척

하였다. 수성 층을 진한 HCl로 pH 2로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 x 75ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 물(2 x 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 (4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**5c**)(1g, 3.51 mmol, 43.9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.21 (s, 1H), 8.45 (2s, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 5.17 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.00 (m, 1H); MS (ES+) 285.2 (M+1), 307.1 (M+Na), (ES-) 283.1 (M-1).

[0313] 단계-3: (2S,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**5d**) 및 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**4f**)의 제조.

[0314] 반응식 4의 단계 5에 기재된 바와 같이 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(478mg, 1.932 mmol)를 사용해서 (4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**5c**)(550mg, 1.932 mmol)을 테트라하이드로퓨란(5ml) 중 (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(**4e**)(799mg, 1.932 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g클로로폼 중 CMA 80이 0 내지 100%를 제공하도록 용리)에 의한 정제 후에 하기를 제공하였다:

[0315] 1. 백색 고체로서의 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**4f**)(267mg, 0.393 mmol, 20.32% 수율)에 이어서,

[0316] 2. 밝은 오렌지색 고체로서의 (2S,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**5d**)(203mg, 0.298 mmol, 15.45% 수율); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 1H), 1.11 (s, 10H), 0.89 (m, 1H), 0.72 - 0.49 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), -0.02 - -0.20 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -127.00; MS (ES-) 678.4, 679.5 (M-1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (-) 190 [0.08, MeOH].

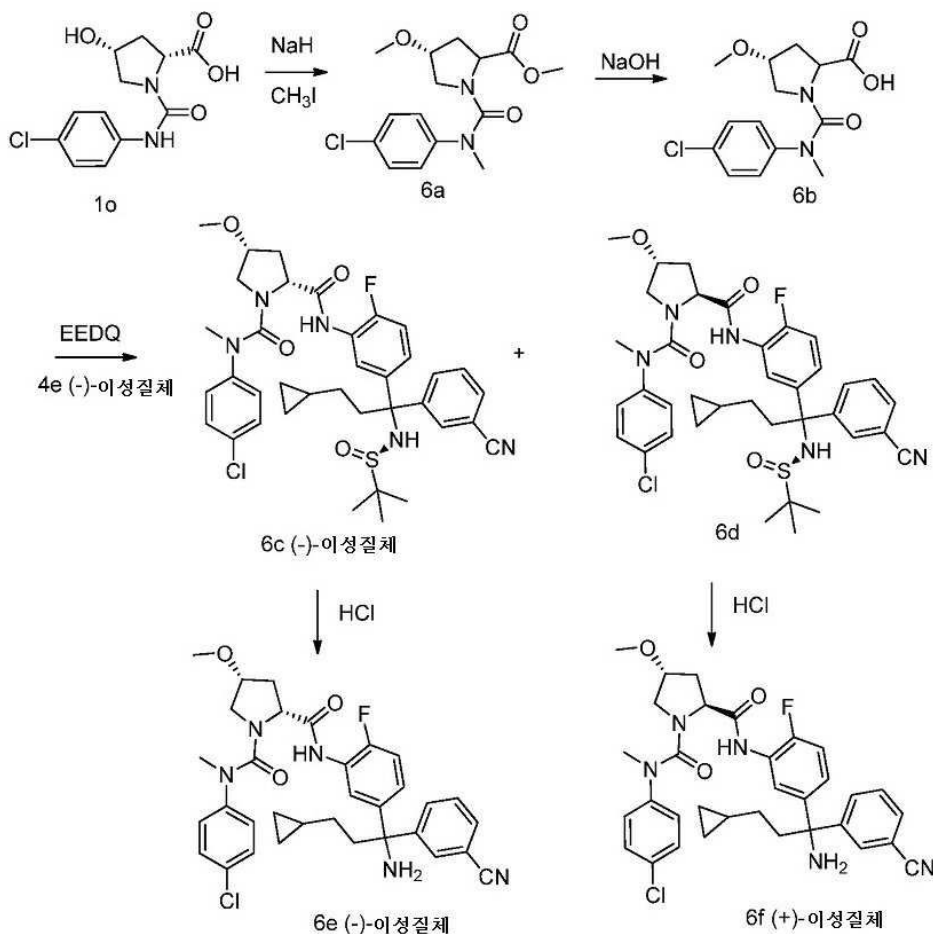
[0317] 단계-4: (2S,4R)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**5e**)의 제조

[0318] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.224ml, 2.69 mmol)을 사용해서 에탄올(5ml) 중 (2S,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**5d**)(183mg, 0.269 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 12g, 클로로폼 중 0 내지 30% CMA 80으로 용리)에 의해 정제시킨 후에 (2S,4R)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**5e**)(100mg, 0.174 mmol, 64.5% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.67 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.09 - 0.93 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.38 - 0.28 (m, 2H), -0.04 - -0.14 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -127.76; MS (ES+) 598.4, 600.4 (M+Na); HPLC: 5.12 min. (93.86%); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (-) 96.05 [0.86, MeOH].



[0319]

반응식 6



[0320]

[0321]

(2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이야노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(6c) 및 (2S,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이야노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(6d)의 제조

[0322]

단계-1: (4R)-메틸 1-((4-클로로페닐)(메틸)카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(6a)의 제조

[0323]

0℃에서 N,N-다이메틸폼아마이드(20mℓ) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(1o)(0.837g, 2.94 mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.941g, 23.52 mmol)을 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 0℃에서 요오드화메틸(1.471mℓ, 23.52 mmol)을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물은 1N 수성 KHSO<sub>4</sub>(15mℓ), 물(100mℓ)을 첨가함으로써 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 x 100mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 물(2 x 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피[실리카겔 40g, 헥산 중 (9:1) 에틸 아세테이트 및 메탄올 0 내지 40%로 용리]에 의해 정제시켜 ((4R)-메틸 1-((4-클로로페닐)(메틸)카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(6a)(250mg, 0.765 mmol, 26.0% 수율)를 얻었으며, 이것은 다음 반응에 사용되었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 4.54 - 4.30 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 3.67 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.11 (2s, 3H), 3.06 (2s, 3H), 2.70 - 2.21 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 1H); MS (ES+) 349.3 (M+1).

[0324]

단계-2: ((4R)-1-((4-클로로페닐)(메틸)카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(6b)의 제조

[0325]

메탄올(10mℓ) 중 (4R)-메틸 1-((4-클로로페닐)(메틸)카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(6a)(250mg, 0.765 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 수산화나트륨(0.765mℓ, 3.06 mmol, 4N 수성)을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하고, 진공 중 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 잔사를 물(30mℓ)에 용해시키고, 1N KHSO<sub>4</sub>로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 물(20mℓ), 염수(20mℓ)로 세척하고, 건조시키고, 여

과시킴고, 진공 중 농축시켜 ((4R)-1-((4-클로로페닐)(메틸)카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**6b**))(230mg, 0.735 mmol, 96% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 4H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 1H), 3.33 - 3.16 (m, 1H), 3.11 (2s, 3H), 3.08 (2s, 3H), 2.50 - 2.19 (m, 2H), 1.80 - 1.57 (m, 1H); MS (ES+) 313.3, (ES-) 311.2 (M-1).

[0326]

단계-3: (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**6c**) 및 (2S,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**6d**)의 제조

[0327]

테트라하이드로퓨란(5ml) 중 ((4R)-1-((4-클로로페닐)(메틸)카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**6b**))(230mg, 0.735 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**4e**)(304mg, 0.735 mmol)의 혼합물에 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(EEDQ, 182mg, 0.735 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 40g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 하기를 얻었다:

[0328]

1. 백색 고체로서의 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**6c**)(279 mg, 0.394 mmol, 53.6% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.89 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (dt,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.21 (dd,  $J$  = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.03 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 1H), 1.15 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 9H), 1.14 - 1.00 (m, 1H), 1.04 - 0.76 (m, 1H), 0.66 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.08 - -0.11 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.84; MS (ES+) 708.6 (M+1), 730.6, 732.6 (M+C1), (ES-) 706.6, 708.6 (M-1).

[0329]

2. 백색 고체로서의 (2S,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**6d**)(200mg, 0.282 mmol, 38.4% 수율):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.73 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (dt,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.22 (dd,  $J$  = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.58 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.74 - 1.50 (m, 1H), 1.28 - 1.16 (m, 1H), 1.15 (2s, 9H), 0.99 - 0.78 (m, 1H), 0.66 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.10 - -0.11 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.21; MS (ES+) 708.6 (M+1), 730.6, 732.6 (M+C1), (ES-) 706.6, 708.6 (M-1).

[0330]

(2R,4R)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**6e**)의 제조

[0331]

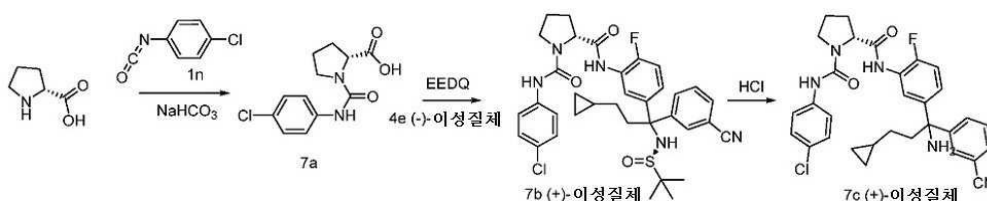
화합물 **4g**의 제조에 대한 반응식 4의 단계 6에 보고된 바와 같이 진한 HCl(0.200ml, 2.400 mmol)을 사용해서 에탄올(5ml) 중 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**6c**)(170mg, 0.240 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 12g, 클로로폼 중 0 내지 30% CMA 80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**6e**)(115mg, 0.190 mmol, 79% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (ddt,  $J$  = 10.3, 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.56 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.61 - 2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 1H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.77 - 0.57 (m, 1H), 0.42 - 0.27 (m, 2H), 3.42 - 3.19 (m, 1H), -0.00 - -0.07 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.01; MS (ES+) 626.4, 628.4 (M+Na); HPLC 순도 99.04%; 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  142.49 [1.005, MeOH].

[0332] (2S,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**6f**)의 제조.

[0333] 화합물 **4g**의 제조에 대한 반응식 4의 단계 6에 보고된 바와 같이 진한 HCl(0.280mL, 3.36 mmol)을 사용해서 에탄올(5mL) 중 (2S,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**6d**)(238mg, 0.336 mmol)을 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 12g, 클로로폼 중 0 내지 30% CMA 80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2S,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시-N1-메틸피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**6f**)(106mg, 0.175 mmol, 52.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.81 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.89 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 4.63 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.66 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), -0.03 (s, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.42; MS (ES+) 626.4, 627.5 (M+Na), (ES-) 602.5, 603.3 (M-1); HPLC 순도 91.30%; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  189.77 [0.86, MeOH].

[0334] 반응식 7



[0335]

[0336] (R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**7c**)의 제조

[0337] 단계-1: (R)-1-(4-클로로페닐카바모일)피롤리딘-2-카복실산(**7a**)의 제조

[0338] 반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업(workup) 조건을 이용해서 수성 중탄산나트륨(69.5mL, 34.7 mmol, 0.5M) 중 D-프롤린(1.0g, 8.69 mmol)과 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(**1n**)(2.223mL, 17.37 mmol)를 반응시켜 (R)-1-(4-클로로페닐카바모일)피롤리딘-2-카복실산(**7a**)(1.6g, 5.95 mmol, 68.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.09 (m, 2H), 4.44 - 4.16 (m, 1H), 3.67 - 3.38 (m, 2H), 2.28 - 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, 3H); MS (ES+) 269.1 (M+1), 291.2, 293.2 (M+Na), (ES-) 267.2, 269.1 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  59.33 [0.3, MeOH].

[0339] 단계-2: (R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**7b**)의 제조

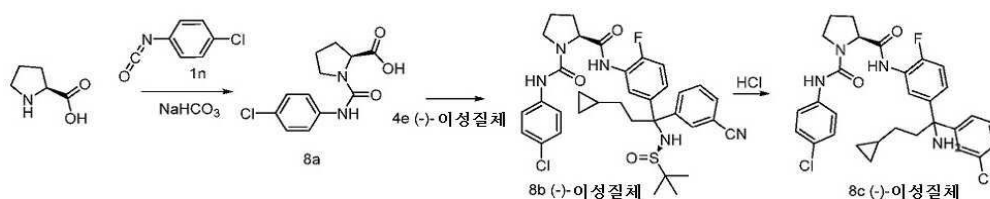
[0340] 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.460g, 1.861 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(25mL) 중 (R)-1-(4-클로로페닐카바모일)피롤리딘-2-카복실산(**7a**)(0.5g, 1.861 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**4e**)(0.770g, 1.861 mmol)와 반응시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**7b**)(1.08g, 1.626 mmol, 87% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.68 - 4.45 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 2.77 -

2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 1.00 - 0.75 (m, 1H), 0.74 - 0.50 (m, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H), 0.10 - -0.25 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.07; MS (ES+) 686.5, 688.5 (M+Na); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  142.65 [0.415, MeOH].

[0341] 단계 3: (R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**7c**)

[0342] 반응식 4의 단계 6에 보고된 바와 같이 진한 HCl(1.129mL, 13.55 mmol)을 사용해서 에탄올(20mL) 중 (R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**7b**)(0.9g, 1.355 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 0 내지 30% 중 CMA 80으로 용리)에 의한 정제 후에 (R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**7c**)(200mg, 0.357 mmol, 26.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.63 (ddt,  $J = 7.8, 6.1, 1.3$  Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.04 (m, 2H), 0.63 (m, 1 H), 0.33 (m, 2H), -0.07 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.97; MS (ES+) 582.4 (M+Na), (ES-) 558.5 (M-1), 594.3, 596.3 (M+Cl); IR(KBr) 3385, 2229, 1657, 1527, 1494, 1406  $\text{cm}^{-1}$ ; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  23.57 [0.28, MeOH].

[0343] 반응식 8



[0344]

[0345] (S)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**8c**)의 제조

[0346] 단계-1: (S)-1-(4-클로로페닐카바모일)피롤리딘-2-카복실산(**8a**)의 제조

[0347] 반응식 1의 단계 9에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 수성 중탄산나트륨(69.5mL, 34.7 mmol, 0.5M) 중 L-프롤린(1.0g, 8.69 mmol)을 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(**1n**)(2.223mL, 17.37 mmol)와 반응시켜 (S)-1-(4-클로로페닐카바모일)피롤리딘-2-카복실산(**8a**)(1.643g, 6.11 mmol, 70.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 4.39 - 4.19 (m, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 4H); MS (ES+) 269.3 (M+1), 291.3, 293.3 (M+Na); (ES-) 267.2 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  51.85 [0.27, MeOH].

[0348] 단계-2: (S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**8b**)의 제조

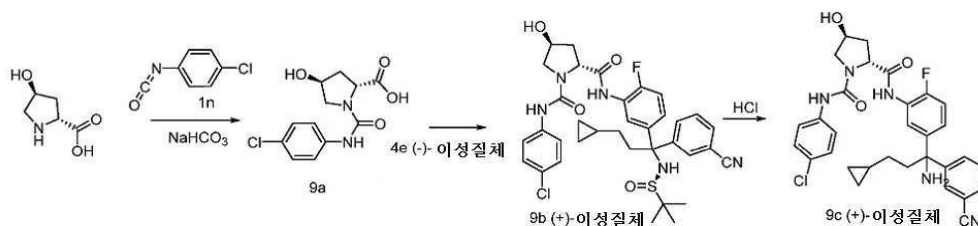
[0349] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.46g, 1.861 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(25mL) 중 (S)-1-(4-클로로페닐카바모일)피롤리딘-2-카복실산(**8a**)(0.5g, 1.861 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미도(**4e**)(0.770g, 1.861 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**8b**)(1.002g, 1.509 mmol, 81% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.78 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.71 (dt,  $J =$

7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J = 10.4, 8.7$  Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.72 - 4.49 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 4H), 1.12 (s, 10H), 0.97 - 0.78 (m, 1H), 0.70 - 0.54 (m, 1H), 0.45 - 0.26 (m, 2H), 0.02 - -0.17 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.28; MS (ES+) 686.5, 688.5 (M+Na); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 208.15$  [0.27, MeOH].

[0350] 단계 3: (S)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(8c)

[0351] 반응식 4의 단계 6에 보고된 바와 같이 진한 HCl(1.129mL, 13.55 mmol)을 사용해서 에탄올(20mL) 중 (S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(8b)(0.9g, 1.355 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 0 내지 30% 중 CMA 80으로 용리)에 의한 정제 후에 (S)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(8c)(300mg, 0.536 mmol, 39.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.63 (ddt,  $J = 7.8, 4.7, 1.3$  Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.66 - 4.45 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 4H), 1.11 - 0.89 (m, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.25 (m, 2H), -0.02 - -0.15 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.04; MS (ES+) 582.4; 584.5 (M+Na), (ES-) 558.4 (M-1); IR (KBr) 3386, 2229, 1655, 1594, 1526, 1494, 1405cm $^{-1}$ ; 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)102.42$ [1.035, MeOH]; C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>에 대해 계산된 분석치; C, 66.48; H, 5.58; N, 12.50; 확인치: C, 66.23; H, 5.71; N, 12.24.

[0352] 반응식 9



[0353]

[0354] (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(9c)의 제조

[0355] 단계-1: (2R,4S)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4 하이드록시피롤리딘-2-카복실산(9a)의 제조

[0356] 반응식 1의 단계 9에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 수성 중탄산나트륨(61.0mL, 30.5 mmol, 0.5M) 중 (2S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(트랜스-D-4-하이드록시프롤린)(1.0g, 7.63 mmol)을 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(1n)(1.952mL, 15.25 mmol)와 반응시켜 (2R,4S)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4 하이드록시피롤리딘-2-카복실산(9a)(1.643g, 5.77 mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.16 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.60 (dd,  $J = 10.4, 4.6$  Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H); MS (ES+) 285.3 (M+1), 307.2, 309.3 (M+Na), (ES-) 283.2, 285.3 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)54.375$  [0.32, MeOH].

[0357] 단계-2: (2R,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(9b)의 제조

[0358] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.608g, 2.459 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(25mL) 중 (2R,4S)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4 하이드록시피롤리딘-2-카복실산(9a)(0.7g, 2.459 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페

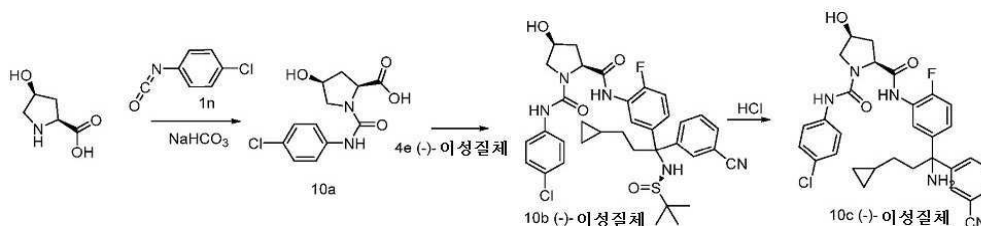


닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**4e**)(1.017g, 2.459 mmol)와 반응시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**9b**)(1.37g, 2.014 mmol, 82% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J$  = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dt,  $J$  = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J$  = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.19 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 4.66 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.67 (dd,  $J$  = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 3.44 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.53 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 1H), 1.12 (s, 10H), 1.05 (s, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.63 (s, 1H), 0.39 - 0.27 (m, 2H), -0.03 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.81; MS (ES+) 702.5, 704.5 (M+Na); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 20.71$  [0.28, MeOH].

[0359] 단계 3: (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**9c**)

[0360] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.888ml, 10.66 mmol)을 이용해서 에탄올(20ml) 중 (2R,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**9b**)(0.725g, 1.066 mmol)와 반응시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 0 내지 30% 중 CMA 80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**9c**)(210mg, 0.365 mmol, 34.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 5.17 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.64 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.67 (dd,  $J$  = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.11 - 0.91 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.41 - 0.22 (m, 2H), -0.08 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.52; MS (ES+) 598.4, 600.4 (M+Na), (ES-) 610.4, 612.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 132.69$  [0.82, MeOH].

[0361] 반응식 10



[0362] (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**10c**)의 제조

[0364] 단계-1: (2S,4S)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**10a**)의 제조

[0365] 반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 수성 중탄산나트륨(61.0ml, 30.5 mmol, 0.5M) 중 (2S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(시스-L-4-하이드록시프롤린, 1.0g, 7.63 mmol)을 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(**1n**)(1.952ml, 15.25 mmol)와 반응시켜 (2S,4S)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**10a**)(1.643g, 5.77 mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.14 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.51 - 4.16 (m, 2H), 3.65 (dd,  $J$  = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 1H); MS (ES+) 307.2, 309.2 (M+Na), (ES-) 283.2, 285.2 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 37.74$  [0.265, MeOH].

[0366] 단계-2: (2S,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에

틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**10b**)의 제조

[0367]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용하여 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.608g, 2.459 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(25mℓ) 중 (2S,4S)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**10a**)(0.7g, 2.459 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**4e**)(1.017g, 2.459 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2S,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**10b**)(0.961g, 1.413 mmol, 57.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (dd,  $J$  = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J$  = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.68 (dd,  $J$  = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J$  = 9.9, 3.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.51 (m, 2H), 2.49 - 2.20 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.07 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.06 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.68; MS (ES+) 702.5, 704.5 (M+Na), (ES-) 678.6, 680.5 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  153.33 [0.27, MeOH].

[0368]

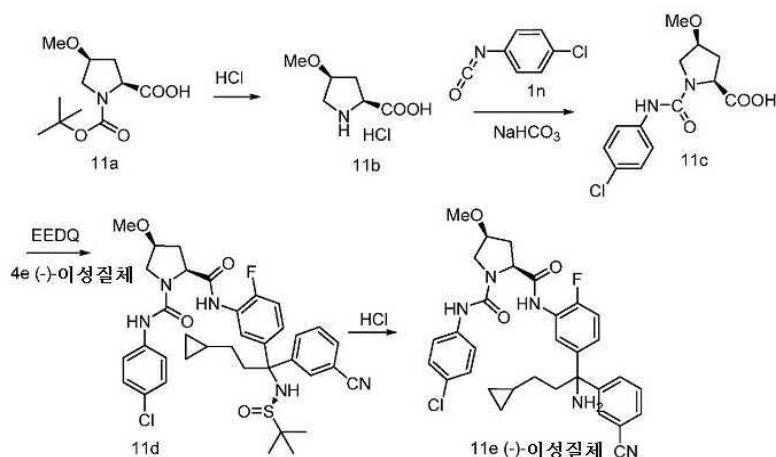
단계 3: (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**10c**)의 제조

[0369]

반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.613mℓ, 7.35 mmol)을 사용하여 에탄올(20mℓ) 중 (2S,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**10b**)(0.5g, 0.735 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 0 내지 30% 중 CMA 80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**10c**)(50mg, 0.087 mmol, 11.81% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.86 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 5.30 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J$  = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 2.40 - 2.08 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.07 (s, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -129.13; MS (ES+) 598.4, 600.4 (M+Na); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  51.85 [0.7, MeOH];  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 63.15; H, 5.56; N, 11.88; 확인치: C, 63.02; H, 5.89; N, 10.83.

[0370]

반응식 11



[0371]

[0372]

(2S,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)

-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**11e**)의 제조

[0373] 단계-1: (2S,4S)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산 염산염(**11b**)의 제조

[0374] 테트라하이드로퓨란(10mℓ) 중 (2S,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**11a**)(옥세틴 수용체 길항제로서의 벤즈이미다졸-프롤린유도체 및 이의 제조에서 기재된 절차에 따라서 제조됨; Boss, Christoph 등에 의한; PCT 국제 출원 제2013182972호, 2013년 12월 12일; 0.25g, 1.019 mmol)의 교반된 용액에 6N 수성 HCl(0.680mℓ, 4.08 mmol)을 첨가하고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고 진공 중 건조시켜 (2S,4S)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산 염산염(**11b**)(0.185g, 1.019 mmol, 100% 수율)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ 4.42 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.38 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.30 (dd, J = 7.3, 3.2 Hz, 2H).

[0375] 단계-2: (2S,4S)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**11c**)의 제조

[0376] 반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 수성 중탄산나트륨(10mℓ, 20 mmol, 0.5M) 중 (2S,4S)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산 염산염(**11b**)(182mg, 1.0 mmol)을 4-클로로페닐 아이소사아네이트(**1n**)(10.256mℓ, 2.0 mmol)와 반응시켜 (2S,4S)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**11c**)(133mg, 0.445 mmol, 44.5% 수율)을 제공하였다 MS (ES+) 321.3, 323.3 (M+Na), (ES-) 297.3, 299.3 (M-1).

[0377] 단계-3: (2S,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**11d**)의 제조

[0378] 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-메톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(99mg, 0.402 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(20mℓ) 중 (2S,4S)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**11c**)(120mg, 0.402 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**4e**)(166mg, 0.402 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2S,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**11d**)(156mg, 0.225 mmol, 55.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 4H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.69 - 2.51 (m, 2H), 2.43 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 1.12 (s, 10H), 0.99 - 0.79 (m, 1H), 0.63 (s, 1H), 0.42 - 0.27 (m, 2H), 0.06 - -0.16 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -128.19; MS (ES+) 716.6, 718.5 (M+Na).

[0379] 단계 4: (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**11e**)의 제조

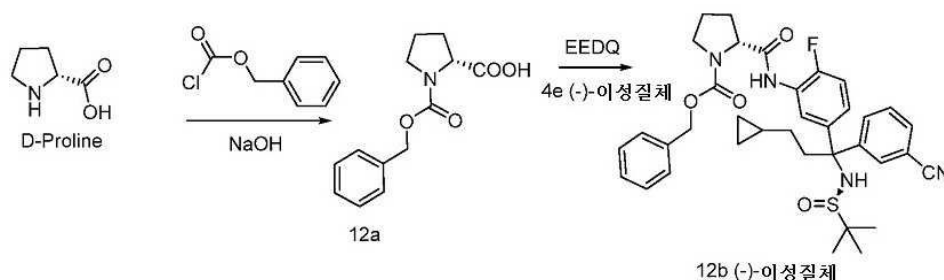
[0380] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.172mℓ, 2.060 mmol)을 사용하여 에탄올(20mℓ) 중 (2S,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**11d**)(0.143g, 0.206 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 0 내지 30% 중 CMA 80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**11e**)(80mg, 0.136 mmol, 65.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.53 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.4, 3.3 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.47 - 1.98 (m, 6H), 1.11 - 0.92 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), -0.07 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -128.86; MS (ES+) 612.4, 614.4 (M+Na); IR (KBr) 2229 cm<sup>-1</sup>; 광학 회전



$[\alpha]_D = (-)56.57$  [0.495, MeOH]

[0381]

반응식 12



[0382]

[0383]

(R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(**12b**)의 제조

[0384]

단계-1: (R)-1-(벤질옥시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(**12a**)의 제조

[0385]

0℃에서 2N 수성 NaOH 용액(20.85mℓ, 41.7 mmol) 중 D-프롤린(1.2g, 10.42 mmol)의 용액에 벤질 클로로폼에이트(1.488mℓ, 10.42 mmol)를 첨가하고, 하룻밤 실온으로 가온시켰다. 반응물을 MTBE(2 x 25mℓ)로 세척하고, 진한 HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(2 x 200mℓ)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 합하여 물(50mℓ), 염수(25mℓ)로 세척하고, 건조시키고, 진공 중 농축시켜 (R)-1-(벤질옥시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(**12a**)(2.41g, 9.67 mmol, 93% 수율)을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 5H), 5.14 - 4.97 (m, 2H), 4.20 (ddd,  $J$  = 22.7, 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.25 (m, 2H), 2.32 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 3H); MS (ES+) 250.2 (M+1), 272.2 (M+Na), (ES-) 248.2 (M-1), 284.2 (M+Cl), 497.4 (2M-1).

[0386]

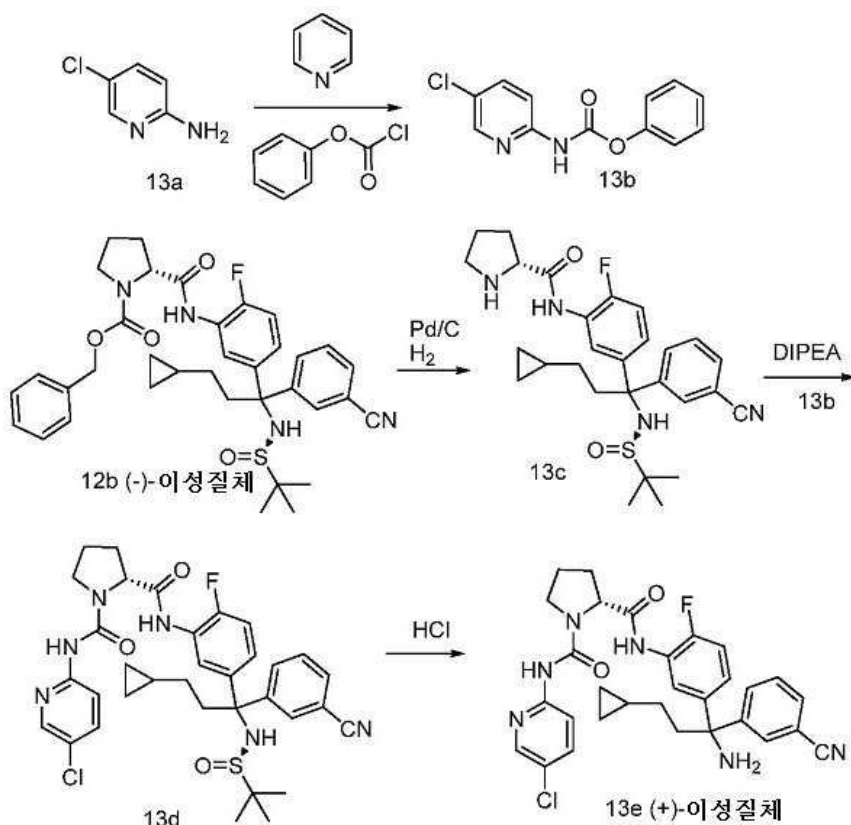
단계-2: (R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(**12b**)의 제조

[0387]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.992g, 4.01 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(50mℓ) 중 (R)-1-(벤질옥시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(**12a**)(1g, 4.01 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-시아아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**4e**)(1.659g, 4.01 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(**12b**)(2.4g, 3.72 mmol, 93% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.86 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 7.92 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.06 (m, 5H), 5.52 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 5.14 - 4.93 (m, 2H), 4.62 - 4.38 (m, 1H), 3.58 - 3.33 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.33 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.73 (m, 4H), 1.12 (2s, 9H 회전이성질체에 대해서), 1.11 - 1.00 (m, 1H), 0.86 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), 0.01 - -0.18 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.74; MS (ES+) 645.6 (M+1), 667.6 (M+Na), (ES-) 643.6 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 21.18$  [0.255, MeOH].

[0388]

반응식 13



[0389]

[0390]

(R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**13e**)의 제조

[0391]

단계 1: 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)의 제조

[0392]

다이클로로메탄(100ml) 중 2-아미노-5-클로로피리딘(**13a**)(5g, 38.9 mmol)의 빙수욕 냉용액에 피리딘(4.72ml, 58.3 mmol) 및 페닐 클로로포에이트(4.88ml, 38.9 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 빙수욕 속에서 2시간 동안 교반하고, 물(100ml) 및 다이클로로메탄(50ml)로 희석시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고 50℃에서 진공 하에 건조시켜 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(9.519g, 38.3 mmol, 98% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.97 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.17 (m, 3H).

[0393]

단계 2: (R)-N-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카복사아마이드(**13c**)의 제조

[0394]

에탄올(75ml) 중 탄소 상 팔라듐 10%(0.165g, 0.155 mmol)의 현탁액에 에탄올 중 (R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(**12b**)(1g, 1.551 mmol)의 용액을 첨가하고 파르 진탕기(parr shaker)에서 50 psi에서 5시간 동안 수소화시켰다. 이 반응물을 셀라이트(celite)의 소형 패드를 통해서 여과시키고, 농축시켜(R)-N-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카복사아마이드(**13c**)(815mg, 1.596 mmol, 103% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.13 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dt, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.79 (dq, *J* = 12.4, 6.5 Hz, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 0.99 - 0.82 (m, 1H), 0.74 - 0.54 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), 0.04 - -0.15 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -131.82; MS (ES+) 511.4 (M+1), 533.5 (M+Na), (ES-) 509.4 (M-1).

[0395]

단계 3: (R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸

설핀아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**13d**)의 제조

[0396]

테트라하이드로퓨란(50mL) 중 (R)-N-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카복스아마이드(**13c**)(0.763g, 1.494 mmol)의 용액에 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(0.446g, 1.793 mmol) 및 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(1.041mL, 5.98 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸아세테이트(100mL)로 희석시키고, 물(2 x 50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**13d**)(773mg, 1.162 mmol, 78% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.82 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J$  = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.71 (dt,  $J$  = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.27 - 7.05 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.62 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 1H), 2.73 - 2.40 (m, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.12 (s, 10H), 0.85 (m, 1H), 0.72 - 0.54 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.00 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.74.

[0397]

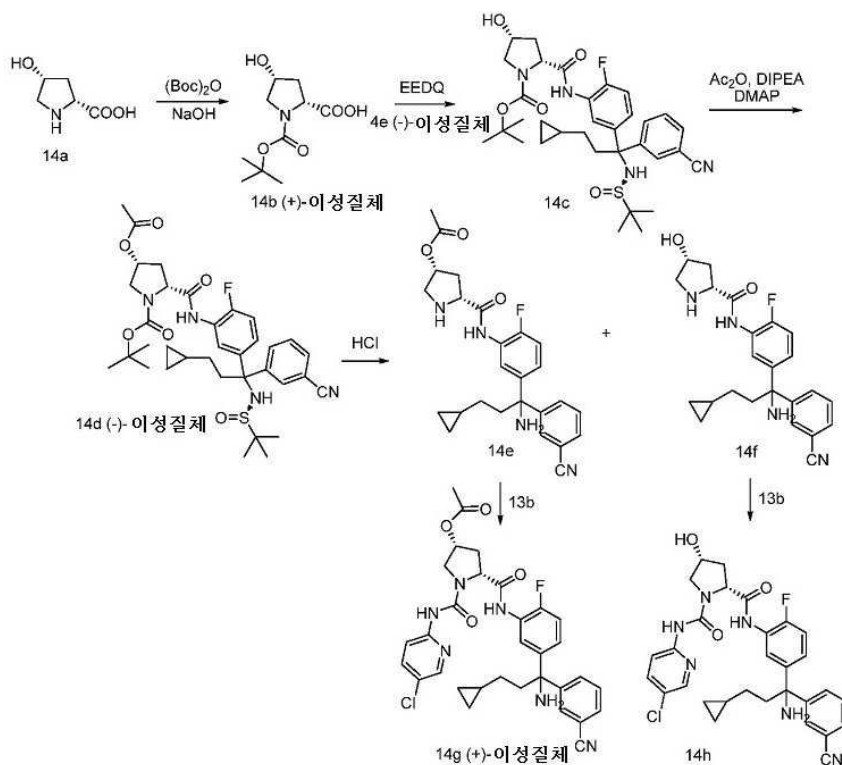
단계-4: (R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**13e**)의 제조

[0398]

반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.694mL, 8.33 mmol)을 사용해서 에탄올(100mL) 중 (R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**13d**)(554mg, 0.833 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 헥산 중 에틸 아세테이트 및 메탄올의 9:1 혼합물 0 내지 60%로 용리)에 의한 정제 후에 (R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**13e**)(219mg, 0.390 mmol, 46.9% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (ddt,  $J$  = 7.6, 5.9, 1.3 Hz, 2H), 7.46 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 2.40 - 2.06 (m, 4H), 1.94 (m, 3H), 1.13 - 0.85 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H), -0.03 - -0.17 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.82; MS(ES+) 561.4, 562.4 (M+1), 583.4, 585.5 (M+Na); IR (KBr) 2229  $\text{cm}^{-1}$ ; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 160.49$  [0.82, MeOH].

[0399]

반응식 14



[0400]

[0401]

(2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복사마이드(**14h**)의 제조

[0402]

단계 1: (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**14b**)의 제조

[0403]

THF:H<sub>2</sub>O(125mL, 2:1) 중 (2R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**14a**)(10g, 76 mmol)의 용액에 2.5M 수성 수산화나트륨(42.1mL, 105 mmol)을 첨가하고 나서 THF:H<sub>2</sub>O(125mL, 2:1) 중 다이-tert-부틸 다이카보네이트(22.80g, 104 mmol)의 용액을 첨가하고, 실온에서 32시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 농축시켜 THF를 제거하고, 수성 층을 첨가하고 10% 수성 황산수소칼륨 용액(150mL)으로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 건조 상태로 증발시켰다. 얻어진 반고체를 뜨거운 에틸 아세테이트로부터 결정화시켜 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**14b**)(13.58g, 58.7 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.41 (s, 1H, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 4.95 (s, 1H, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 4.20 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.48 (dt, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J = 10.6, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.20 (m, 1H), 1.81 (dt, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 15.9 Hz, 9H); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 4.34 (ddd, J = 5.8, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.54 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.45 (d, J = 12.0 Hz, 9H); MS (ES<sup>+</sup>) 254.3 (M+Na); MS (ES<sup>-</sup>) 230.2 (M-1), 461.5 (2M-1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 52.96 [1.065, MeOH].

[0404]

단계 2: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**14c**)의 제조

[0405]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.804g, 3.25 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(50mL) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**14b**)(0.752g, 3.25 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(**4e**)(1.345g, 3.25 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모

일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**14c**)(0.84g, 1.340 mmol, 41.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.38 - 4.14 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 2.76 - 2.23 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.12 (s, 18H), 1.00 - 0.79 (m, 2H), 0.76 - 0.56 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), -0.00 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -137.33; MS (ES+) 649.5 (M+Na), (ES-) 625.5 (M-1).

[0406] 단계 3: (2R,4R)-tert-부틸 4-아세톡시-2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(**14d**)의 제조

[0407] 다이클로로메탄(30ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**14c**)(0.8g, 1.276 mmol)의 용액에 DIPEA(0.669ml, 3.83 mmol), 아세트산 무수물(0.145ml, 1.532 mmol), DMAP(7.80mg, 0.064 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 다이클로로메탄(100ml)으로 희석시키고, 물(2 x 25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 얻어진 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 50%로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-tert-부틸 4-아세톡시-2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(**14d**)(324mg, 0.484 mmol, 38.0% 수율)를 백색 반고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.09 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (dd의 2세트,  $J$  = 32.7, 7.2 Hz, 1H 회전 이성질체에 대해서), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 2.75 - 2.38 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.87 (2s, 3H 회전 이성질체에 대해서), 1.36 (2s, 9H 회전 이성질체에 대해서), 1.12 (s, 10H), 1.08 - 1.00 (m, 1H), 1.00 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.51 (m, 1H), 0.44 - 0.24 (m, 2H), -0.06 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -125.32; MS (ES+) 691.6 (M+Na), (ES-) 667.6 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  48.0 [0.125, MeOH].

[0408] 단계-4: (3R,5R)-5-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-3-일 아세테이트(**14e**) 및 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**14f**)의 제조

[0409] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.399ml, 4.78 mmol)을 사용하여 에탄올(10ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 4-아세톡시-2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(**14d**)(0.32g, 0.478 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 CMA-80 0 내지 60%로 용리)에 의한 정제 후에 하기를 제공하였다:

[0410] 1. (3R,5R)-5-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-3-일 아세테이트(**14e**)(90mg, 0.194 mmol, 40.5% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.04 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 1H), 7.84 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (tt,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 3.81 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.26 (m, 5H), 2.06 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.42 - 0.28 (m, 2H), -0.07 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -132.66. MS(ES+) 465.4 (M+1), 487.4 (M+Na), (ES-) 463.4 (M-1), 499.5 (M+Cl).

[0411] 2. (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**14f**)(100mg, 0.237 mmol, 49.5% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.19 (s, 1H), 8.42 - 8.22 (m, 1H), 7.86 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.25 - 6.94 (m, 2H), 4.67 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.72 (dd,  $J$  = 10.6, 3.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.03 (m, 6H), 1.83 (dt,  $J$  = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 1.14 - 0.88 (m, 2H), 0.76 - 0.51 (m, 1H), 0.46 - 0.25 (m, 2H), -0.03 - -0.10 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -133.44; MS (ES+) 423.4 (M+1), 445.4 (M+Na), (ES-) 457.4 (M+Cl).

[0412] 단계 5: (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로



피리딘-2-일)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**14h**)의 제조

[0413]

반응식 13의 단계 3에 기재된 바와 같이 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**14f**)(92mg, 0.218 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(54.1mg, 0.218 mmol)와 반응시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 0-100% CMA-80로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**14h**)(34mg, 0.059 mmol, 27.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.67 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.31 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.28 (m, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.03 - -0.17 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.70; MS (ES+) 577.5, 579.5 (M+1); IR (KBr) 2229  $\text{cm}^{-1}$ .

[0414]

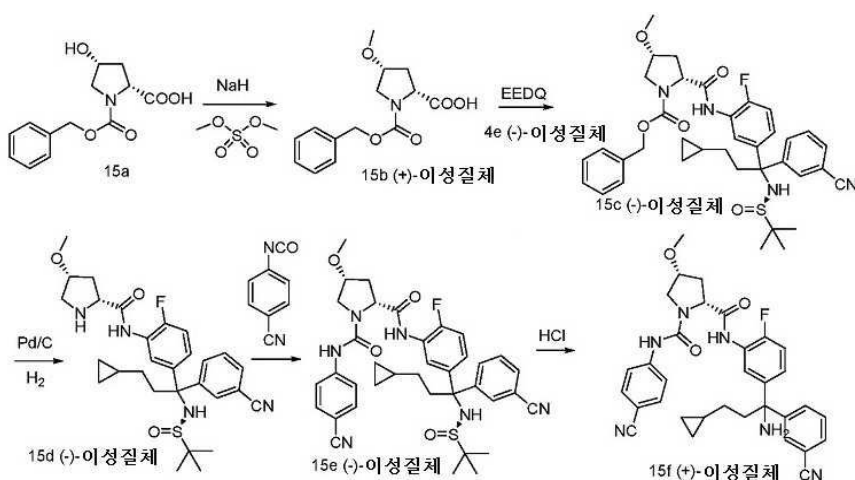
(3R,5R)-5-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-1-(5-클로로피리딘-2-일카바모일)피롤리딘-3-일 아세테이트(**14g**)의 제조

[0415]

반응식 13의 단계 3에 기재된 바와 같이 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (3R,5R)-5-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-3-일 아세테이트(**14e**)(81mg, 0.174 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(43.4mg, 0.174 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 0-100% CMA-80로 용리)에 의해 정제시켜 (3R,5R)-5-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-1-(5-클로로피리딘-2-일카바모일)피롤리딘-3-일 아세테이트(**14g**)(24mg, 0.039 mmol, 22.23% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.64 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 5.19 (q, J = 4.6, 3.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.12 - 0.91 (m, 2H), 0.72 - 0.50 (m, 1H), 0.42 - 0.28 (m, 2H), -0.03 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.76; MS (ES-) 617.4 (M-1), 653.3, 655.3 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 109.1$  [0.165, MeOH].

[0416]

반응식 15



[0417]

[0418]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-사이아노페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**15f**)의 제조

[0419]

단계 1: (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**15b**)의 제조

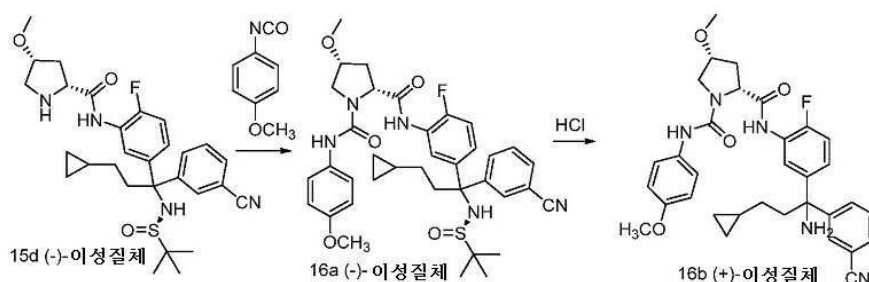
- [0420] -10℃에서 테트라하이드로퓨란(30ml) 중 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액, 2.262g, 56.5 mmol)의 슬러리에 THF(60ml) 중 (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**15a**)(2.5g, 9.42 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 30분 동안 교반하고 나서, 다이메틸 설페이트(0.901ml, 9.42 mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄으로 반응 중지시키고, 진공 중 농축시켜 THF를 제거하였다. 이 반응 혼합물을 염기성화시키고, 에터로 세척하고, 산성화시키고, 에틸 아세테이트(2 x 100ml)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트층을 물(50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 증발시켜 (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**15b**)(2.138g, 7.66 mmol, 81% 수율)를 백색 고체로서 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.56 (s, 1H), 7.55 - 7.12 (m, 5H), 5.23 - 4.88 (m, 2H), 4.29 (ddd, *J* = 21.9, 9.4, 3.0 Hz, 1H), 3.95 (qt, *J* = 5.3, 2.7 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 15.6, 11.5, 5.4 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.17 (2s, 3H, 회전이성질체에 대해서), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H); MS (ES-) 278.2 (M-1); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (+) 33.81 [0.775, MeOH].
- [0421] 단계 2: (2R,4R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**15c**)의 제조
- [0422] 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(1.346g, 5.44 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(75ml) 중 (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**15b**)(1.52g, 5.44 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**4e**)(2.251g, 5.44 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**15c**)(3.15g, 4.67 mmol, 86% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.54 (2s, 1H, 회전이성질체에 대해서), 7.86 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 5.50 (2s, 1H, 회전이성질체에 대해서), 5.18 - 4.93 (m, 2H), 4.54 - 4.33 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.75 - 3.59 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.19 (2s, 3H, 회전이성질체에 대해서), 2.51 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.17 - 1.01 (m, 10H), 0.98 - 0.81 (m, 1H), 0.71 - 0.55 (m, 1H), 0.42 - 0.25 (m, 2H), 0.01 - -0.13 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -126.94, -127.36; MS (ES+) 675.5 (M+1), 697.5, 698.5 (M+Na), (ES-) 673.5 (M-1), 709.4, 710.4 (M+Cl); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (-) 58.2 [0.165, MeOH].
- [0423] 단계 3: (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복시아마이드(**15d**)의 제조
- [0424] 반응식 13의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 탄소 상 팔라듐 10%(0.265g, 0.249 mmol)을 촉매로서 사용하여 에탄올(100ml) 중 (2R,4R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**15c**)(3.05g, 4.52 mmol)의 수소화에 의한 탈벤질화에 의해 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복시아마이드(**15d**)(2.4g, 4.44 mmol, 98% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.8, 8.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.14 (s, 10H), 1.12 - 1.04 (m, 1H), 0.96 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.53 (m, 1H), 0.43 - 0.27 (m, 2H), 0.00 - -0.15 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -132.45; MS (ES+) 541.5 (M+1), (ES-) 575.4 (M+Cl); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (-) 67.1 [0.155, MeOH].
- [0425] 단계-4: (2R,4R)-N1-(4-시아노페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복시아마이드(**15e**)의 제조
- [0426] 반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 DIPEA(0.646ml, 3.70 mmol)을 염기로서

사용하여 테트라하이드로퓨란(20mℓ) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(**15d**)(0.5g, 0.925 mmol), 4-아이소시아나토벤조나이트릴(0.267g, 1.849 mmol)을 반응시켜 (2R,4R)-N1-(4-시아노페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**15e**)(514mg, 0.751 mmol, 81% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.51 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 5H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.57 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.76 (dd, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.76 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.11 - 1.01 (m, 1H), 0.98 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.55 (m, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -127.51; MS: (ES+) 685.5 (M+1), 707.5, 709.7 (M+Na), (ES-) 719.5, 721.1 (M+Cl); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (-) 4.21 [0.19, MeOH].

[0427] 단계 5: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-시아노페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**15f**)의 제조

[0428] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.542mℓ, 6.50 mmol)을 사용하여 에탄올(20mℓ) 중 (2R,4R)-N1-(4-시아노페닐)-N2-(5-((R)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**15e**)(445mg, 0.650 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 CMA-80 0 내지 60%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-시아노페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**15f**)(300mg, 0.517 mmol, 80% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.78 - 7.60 (m, 6H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 4.56 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 1H), 3.77 (dd, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.41 - 2.14 (m, 5H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.09 - 0.92 (m, 2H), 0.76 - 0.49 (m, 1H), 0.41 - 0.27 (m, 2H), -0.04 - -0.19 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -128.39; MS (ES+) 603.5, 604.5 (M+Na), (ES-) 615.6, 617.4 (M+Cl); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (+) 108.68 [0.265, MeOH].

[0429] 반응식 16



[0430] (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-메톡시페닐)피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**16b**)의 제조

[0432] 단계 1: (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-메톡시페닐)피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**16a**)의 제조

[0433] 반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(20mℓ) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(**15d**)(0.5g, 0.925 mmol), 페닐 1-아이소시아나토-4-메톡시벤젠(0.240mℓ, 1.849 mmol), DIPEA(0.646mℓ, 3.70 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-메톡시페닐)피롤리딘-1,2-다이카



복스아마이드(**16a**)(552mg, 0.800 mmol, 87% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (dd,  $J = 7.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.79 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.52 (dd,  $J = 9.2, 3.7$  Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.75 - 2.48 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 1.00 - 0.79 (m, 1H), 0.43 - 0.25 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.43-0.25 (m, 2H), -0.01 - -0.15 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -127.51; MS (ES+) 690.5 (M+1), 712.5, 713.5 (M+Na), (ES-) 724.4, 726.6 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 17.78$  [0.36, MeOH].

[0434] 단계 2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-메톡시페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**16b**)의 제조

[0435] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.586mL, 7.03 mmol)을 사용하여 에탄올(20mL) 중 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-메톡시페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**16a**)(485mg, 0.703 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 CMA-80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-메톡시페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**16b**)(19mg, 0.032 mmol, 4.61% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 4.51 (dd,  $J = 9.3, 3.7$  Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.38 - 2.11 (m, 6H), 1.11 - 0.94 (m, 2H), 0.73 - 0.55 (m, 1H), 0.40 - 0.24 (m, 2H), -0.01 - -0.21 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -129.61; MS (ES+) 586.5 (M+1), 608.5, 610.6 (M+Na), (ES-) 620.5, 622.5 (M+Cl); IR (KBr) 2228  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치; C, 66.65; H, 6.27; N, 11.78; Found; C, 66.83; H, 6.19; N, 11.71; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 95.48$  [0.155, MeOH].

[0436] 반응식 17



[0437] (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**17a**)의 제조

[0438] 단계 1: (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**17a**)의 제조

[0439] 반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(20mL) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-2-카복스아마이드(**15d**)(0.5g, 0.925 mmol), 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(**1n**)(0.237mL, 1.849 mmol), DIPEA(0.646mL, 3.70 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**17a**)(555mg, 0.799 mmol, 86% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.52 - 9.44 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.79 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.71 (dt,  $J = 7.5,$

1.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J = 10.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.12 - 1.01 (m, 1H), 0.98 - 0.76 (m, 1H), 0.72 - 0.56 (m, 1H), 0.43 - 0.22 (m, 2H), -0.02 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.06; MS: (ES+) 694.5 (M+H), 716.5, 718.5 (M+Na), (ES-) 728.5, 730.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  17.31 [0.335, MeOH].

[0441] 단계 2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**17b**)의 제조

[0442] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.574mL, 6.89 mmol)을 사용하여 에탄올(20mL) 중 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**17a**)(478mg, 0.689 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 CMA-80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**17b**)(52mg, 8.3%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.67 (s, 1H), 9.21 (s, 3H), 8.56 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 4.56 (dd,  $J = 9.2, 4.0$  Hz, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.74 (dd,  $J = 10.5, 5.2$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.15 - 0.99 (m, 2H), 0.78 - 0.57 (m, 1H), 0.45 - 0.17 (m, 2H), 0.17 - -0.10 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -125.67; MS (ES+) 612.5, 614.4 (M+Na), (ES-) 624.4, (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  71.88 [0.32, MeOH];  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 에 대해서 계산된 분석치; C, 58.01; H, 5.78; N, 10.57; 확인치: C, 58.21; H, 5.41; N, 10.24; IR (KBr) 2233  $\text{cm}^{-1}$ .

[0443] 반응식 18



[0444]

[0445] (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**18b**)의 제조

[0446] 단계 1: ((2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**18a**)의 제조

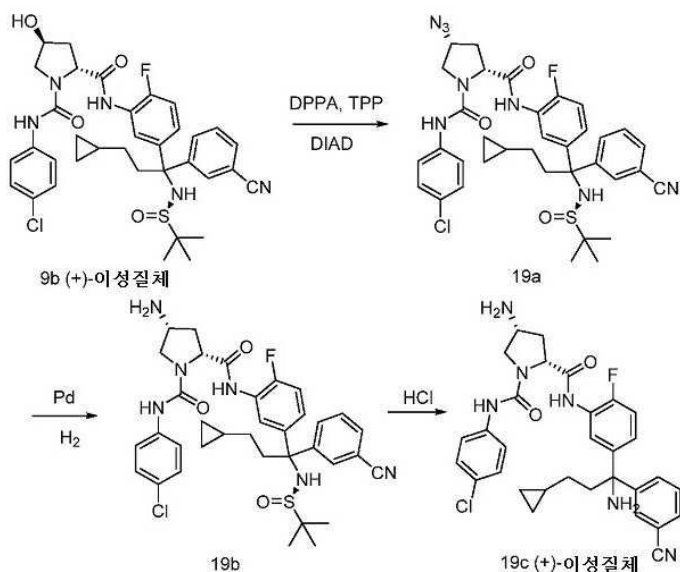
[0447] 반응식 13의 단계 3에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(20mL) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**15d**)(0.475g, 0.879 mmol), 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(0.437g, 1.757 mmol), DIPEA(0.614mL, 3.51 mmol)를 반응시켜 ((2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**18a**)(484mg, 0.696 mmol, 79% 수율)를 백색 분말로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.49 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.71 (dt,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.59 (dt,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 10.4, 8.7$  Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.59 (dd,  $J = 9.1, 3.9$  Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.75 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 0.97 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.49 (m, 1H), 0.40 - 0.27 (m, 2H), -0.01 - -0.15

(m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -127.91; MS (ES+) 695.5 (M+1), 717.5, 719.5 (M+Na), (ES-) 729.5, 731.5 (M+Cl); IR (KBr)  $2230\text{ cm}^{-1}$ ; 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 19.10$  [0.335, MeOH];  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대해서 계산된 CHN; C, 59.69; H, 5.87; N, 11.93; 확인치: C, 59.74; H, 5.75; N, 11.79.

[0448] 단계 2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**18b**)의 제조

[0449] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.487mL, 5.84 mmol)을 사용하여 에탄올(20mL) 중 ((2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**18a**)(406mg, 0.584 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 CMA-80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**18b**)(60mg, 10%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.30 (dd,  $J = 2.6, 0.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.81 (dd,  $J = 9.0, 2.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.63 (ddt,  $J = 7.5, 5.7, 1.3\text{ Hz}$ , 2H), 7.46 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 1.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J = 2.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.57 (dd,  $J = 9.2, 3.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.41 - 2.18 (m, 5H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.08 - 0.94 (m, 2H), 0.72 - 0.53 (m, 1H), 0.42 - 0.25 (m, 2H), -0.03 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.61; MS (ES+) 591.5, 593.4 (M+1), (ES-) 625.3, 627.6 (M+Cl);  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대해서 계산된 분석치: C, 62.52; H, 5.50; N, 14.11; 확인치: C, 62.53; H, 5.52; N, 13.89; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 95.38$  [0.26, MeOH].

[0450] 반응식 19



[0451]

[0452] (2R,4R)-4-아미노-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**19c**)의 제조

[0453] 단계 1: (2R,4R)-4-아지도-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**19a**)의 제조

[0454] 0°C에서 테트라하이드로퓨란(15mL) 중 (2R,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**9b**)(0.502g, 0.738 mmol) 및 트라이페닐포스핀(0.581g, 2.214 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란(5mL) 중 다이페닐 포스포라지테이트(0.477mL, 2.214 mmol)와 다이아이소프로필 아조다리카복실레이트(0.430mL, 2.214 mmol)의 혼합물을 30분의 기간에 걸쳐서 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 실온으로 만들고, 에틸 아세테이트(150mL)로 희석시키고, 물(2 x 25mL), 염수(25mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다.

조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 40g, 헥산 중 (9:1) 에틸 아세테이트 및 메탄올 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-4-아지도-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**19a**)(88mg, 0.125 mmol, 16.91% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.97 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.35 - 4.15 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.76 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.40 - 1.35 (m, 1H), 1.33 (s, 11H), 1.23 - 1.01 (m, 1H), 0.84 (m, 1H), 0.62 - 0.46 (m, 2H), 0.21 - 0.06 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -126.67.

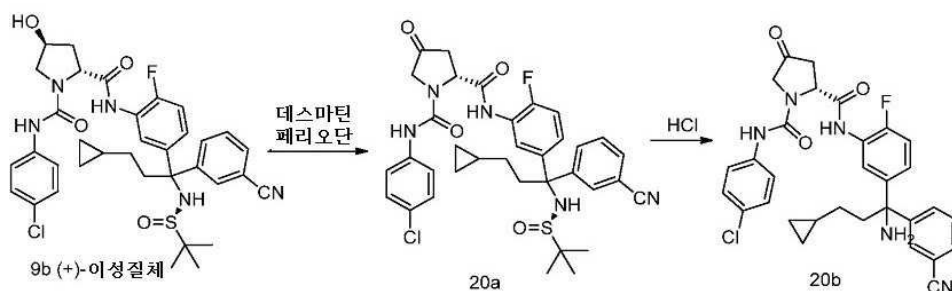
[0455] 단계 2: (2R,4R)-4-아미노-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**19c**)의 제조

[0456] 반응식 13의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 6시간 동안 탄소 상 팔라듐 10%(0.012g, 0.011 mmol)을 촉매로서 사용하여 에탄올(10ml) 중 (2R,4R)-4-아지도-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**19a**)(0.08g, 0.113 mmol)의 수소화에 의해 (2R,4R)-4-아미노-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**19c**)(60mg, 0.088 mmol, 78% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.44 (dd,  $J$  = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.40 (m, 3H), 2.76 - 2.21 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 1.02 - 0.74 (m, 1H), 0.74 - 0.51 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.06 (m, 2H); MS (ES+) 679.6 (M+1); 702.5 (M+Na).

[0457] 단계-3: (2R,4R)-4-아미노-N2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**19c**)의 제조

[0458] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.064ml, 0.766 mmol)을 사용하여 에탄올(5ml) 중 (2R,4R)-4-아미노-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**19c**)(0.052g, 0.077 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 CMA-80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-4-아미노-N2-(5-(1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**19c**)(12mg, 0.021 mmol, 27.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 1H), 7.86 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 4.43 (dd,  $J$  = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J$  = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 4H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 1H), 1.12 - 0.93 (m, 2H), 0.72 - 0.55 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.01 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.51; MS (ES-) 573.5, 575.4 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 85.0$  [0.08, MeOH].

[0459] 반응식 20



[0460]

[0461] (R)-N2-(5-(1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-옥소피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**20b**)의 제조

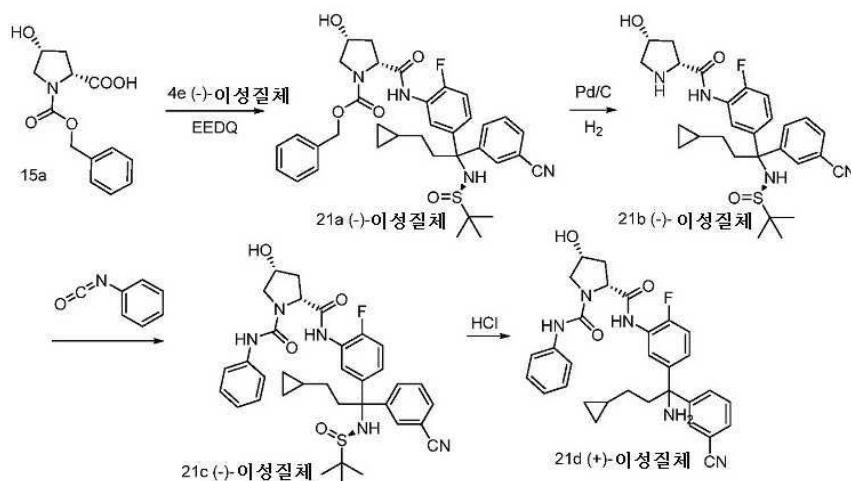
[0462] 단계 1: (R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-옥소피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(20a)의 제조

[0463] 실온에서 다이클로로메탄(10ml) 중 (2R,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(9b)(50mg, 0.074 mmol)의 용액에 중탄산나트륨(24.70mg, 0.294 mmol), 데스-마틴 페리오딘(Dess-Martin Periodinane)(100mg, 0.235 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 다이클로로메탄(50ml)으로 희석시키고, 물(2 x 25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 건조상태로 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 4g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 (R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-옥소피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(20a)(40mg, 0.059 mmol, 80% 수율)를 거의 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.61 - 7.45 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.10 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 1H), 3.98 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.63 - 2.38 (m, 2H), 1.11 (s, 10H), 0.98 - 0.79 (m, 1H), 0.72 - 0.51 (m, 1H), 0.40 - 0.25 (m, 2H), -0.00 - -0.21 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.75; MS (ES+) 700.4 (M+23), (ES-) 676.4 (M-1); 712.4, 714.4 (M+Cl).

[0464] 단계 2: (R)-N2-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-옥소피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(20b)의 제조

[0465] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.043ml, 0.516 mmol)을 사용하여 에탄올(5ml) 중 (R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-옥소피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(20a)(35mg, 0.052 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 CMA-80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (R)-N2-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-옥소피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(20b)(20mg, 0.035 mmol, 67.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.86 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (ddt,  $J$  = 7.6, 5.9, 1.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 5.10 (dd,  $J$  = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 4.19 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 3.98 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 1.09 - 0.90 (m, 2H), 0.70 - 0.51 (m, 1H), 0.37 - 0.27 (m, 2H), -0.00 - -0.13 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.99; MS (ES+) 596.5 (M+Na), (ES-) 610.4 (M+Cl).

[0466] 반응식 21



[0467]

[0468] (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-



N1-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**21d**)의 제조

[0469] 단계 1: (2R,4R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**21a**)의 제조

[0470] 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(1.398g, 5.65 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(50ml) 중 (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**15a**)(1.5g, 5.65 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**4e**)(2.339g, 5.65 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**21a**)(2.396g, 3.63 mmol, 64.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.79 (s, 1H, 회전이성질체), 8.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.26 - 7.04 (m, 5H), 5.50 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.14 - 4.89 (m, 2H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.71 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.24 (m, 1H), 2.77 - 2.26 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.16 - 1.01 (m, 10H, 회전이성질체), 0.98 - 0.77 (m, 1H), 0.73 - 0.53 (m, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.16 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -127.76, -127.94; MS (ES+) 683.6 (M+Na), (ES-) 695.6 (M+Cl); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (-) 75.0 [0.16, MeOH].

[0471] 단계 2: (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**21b**)의 제조

[0472] 반응식 13의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 탄소 상 팔라듐 10%(0.378g, 0.356 mmol)을 촉매로서 사용하여 에탄올(100ml) 중 (2R,4R)-벤질 2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**21a**)(2.35g, 3.56 mmol)의 수소화에 의한 탈벤질화에 의해 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**21b**)(1.61g, 3.06 mmol, 86% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.8, 8.7 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.14 (s, 10H), 1.01 - 0.76 (m, 1H), 0.75 - 0.54 (m, 1H), 0.44 - 0.25 (m, 2H), -0.02 - -0.23 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -132.73; MS (ES+) 527.5 (M+1), 549.5(M+Na), (ES-) 525.5 (M-1), 561.5 (M+Cl); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (-) 0.44 [0.15, MeOH].

[0473] 단계 3: (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**21c**)의 제조

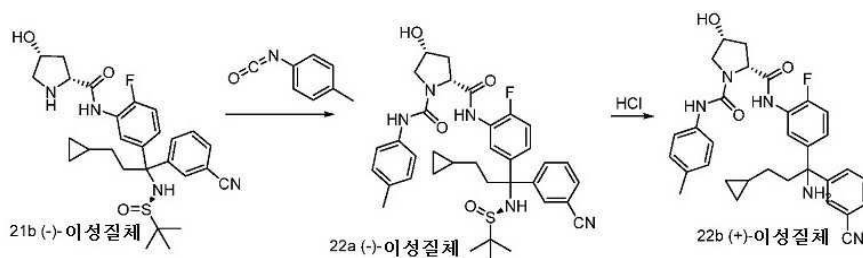
[0474] 반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**21b**)(160mg, 0.304 mmol) 및 페닐 아이소시아네이트(0.040ml, 0.365 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**21c**)(176mg, 0.273 mmol, 90% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.79 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.29 - 7.10 (m, 3H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 1.93 (dd, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 1.13 (s, 10H), 1.00 - 0.79 (m, 1H), 0.71 - 0.55 (m, 1H), 0.42 - 0.26 (m, 2H), 0.02 - -0.15

(m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.67; MS: (ES+) 646.5 (M+1), 668.5 (M+Na), (ES-) 644.5 (M-1), 680.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  37.42 [0.155, MeOH].

[0475] 단계-4: (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**21d**)의 제조

[0476] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.206mL, 2.478 mmol)을 사용하여 에탄올(10mL) 중 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**21c**)(160mg, 0.248 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**21d**)(50mg, 0.092 mmol, 37.3% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.39 (m, 3H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 1H), 5.30 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J = 9.1, 4.5$  Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.68 (dd,  $J = 10.1, 5.1$  Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.38 - 2.19 (m, 6H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.10 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.55 (m, 1H), 0.39 - 0.28 (m, 2H), -0.02 - -0.12 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -129.38; MS (ES+) 564.4 (M+Na);  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 67.62; H, 6.04; N, 12.72; 확인치: C, 67.72; H, 6.10; N, 12.60; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  90.3 [0.32, MeOH].

[0477] 반응식 22



[0478]

[0479] (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-p-톨릴피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**22b**)의 제조

[0480] 단계 1: (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-p-톨릴피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**22a**)의 제조

[0481] 반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사아마이드(**21b**)(160mg, 0.304 mmol) 및 p-톨릴 아이소사이아네이트(0.046mL, 0.365 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-p-톨릴피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**22a**)(154mg, 0.233 mmol, 77% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (dd,  $J = 7.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.79 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.70 (dt,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.59 (dt,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J = 10.6, 8.7$  Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 5.32 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 3.63 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.22 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.14 (d, 9H, 회전 이성질체), 1.12 - 1.00 (m, 1H), 0.98 - 0.81 (m, 1H), 0.72 - 0.55 (m, 1H), 0.44 - 0.29 (m, 2H), -0.01 - -0.13 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.93; MS: (ES+) 682.5 (M+Na), (ES-) 658.6 (M-1), 694.6 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  14.66 [0.15, MeOH].



[0482] 단계 2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-p-톨릴피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**22b**)의 제조

[0483] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.177mL, 2.122 mmol)을 사용하여 에탄올(10mL) 중 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-p-톨릴피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**22a**)(140mg, 0.212 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-p-톨릴피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**22b**)(39mg, 0.070 mmol, 33.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 3H), 2.22 (m, 5H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.10 - 0.93 (m, 2H), 0.72 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.06 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -129.66; MS (ES+) 578.5 (M+Na), (ES-) 554.6 (M-1), 590.5 (M+Cl); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 92.5 [0.24, MeOH]; C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0.25H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치: C, 68.61; H, 6.21; N, 12.50; Found, 68.68; H, 6.26; N, 12.30; 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 90.0 [0.32, MeOH].

[0484] 반응식 23



[0485] (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-브로모페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**23b**)의 제조

[0487] 단계 1: (2R,4R)-N1-(4-브로모페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**23a**)의 제조

[0488] 반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사마이드(**21b**)(160mg, 0.304 mmol) 및 4-브로모페닐 아이소사이아나이드(72.2mg, 0.365 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N1-(4-브로모페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**23a**)(192 mg, 0.265 mmol, 87% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.9, 3.8 Hz, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.47 - 2.24 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 0.98 - 0.77 (m, 1H), 0.63 (m, 1H), 0.41 - 0.22 (m, 2H), -0.02 - -0.17 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -128.38; MS: (ES+) 746.5, 748.5 (M+Na), (ES-) 722.5 (M-1), 758.5, 760.4 (M+Cl); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (-) 12.9 [0.155, MeOH].

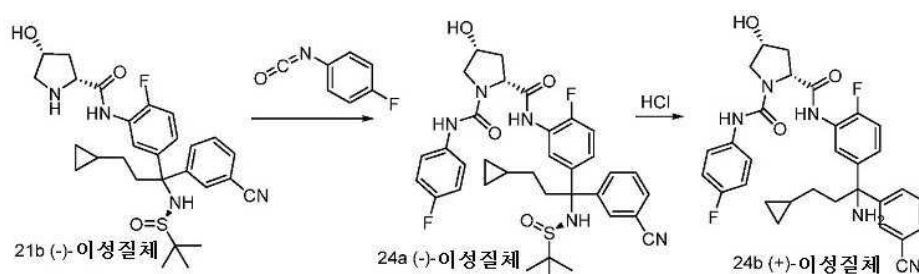
[0489] 단계 2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-브로모페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**23b**)의 제조

[0490] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.207mL, 2.484 mmol)을 사용하여 에탄올(10mL) 중 (2R,4R)-

N1-(4-브로모페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**23a**)(180mg, 0.248 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-브로모페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**23b**)(41mg, 0.066 mmol, 26.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 5.30 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J$  = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.68 (dd,  $J$  = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J$  = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.14 (m, 5H), 2.01 - 1.79 (m, 1H), 1.13 - 0.88 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.42 - 0.27 (m, 2H), -0.02 - -0.12 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -129.26; MS (ES+) 642.4, 644.5 (M+Na); IR (KBr) 2229  $\text{cm}^{-1}$ ; 광학 회전  $[\alpha]_D^{25} = (+) 101.54$  [0.325, MeOH];  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{BrFN}_5\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 59.15; H, 5.12; N, 11.12; 확인치: C, 59.11; H, 5.18; N, 10.95.

[0491]

반응식 24



[0492]

[0493]

(2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**24b**)의 제조

[0494]

단계 1: (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**24a**)의 제조

[0495]

반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**21b**)(160mg, 0.304 mmol) 및 4-플루오로페닐 아이소시아네이트(0.041 mL, 0.365 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**24a**)(138mg, 0.208 mmol, 68.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.64 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (dd,  $J$  = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 1H), 7.71 (dt,  $J$  = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dt,  $J$  = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 5.50 (m, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J$  = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J$  = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J$  = 10.2, 3.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.51 (m, 2H), 2.49 - 2.23 (m, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.13 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 10H), 0.98 - 0.76 (m, 1H), 0.70 - 0.52 (m, 1H), 0.38 - 0.27 (m, 2H), 0.01 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -121.20, -128.61; MS: (ES+) 664.5 (M+1), 686.5 (M+Na), (ES-) 662.5 (M-1), 698.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D^{25} = (-) 10.52$  [0.095, MeOH].

[0496]

단계 2: (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**24b**)의 제조

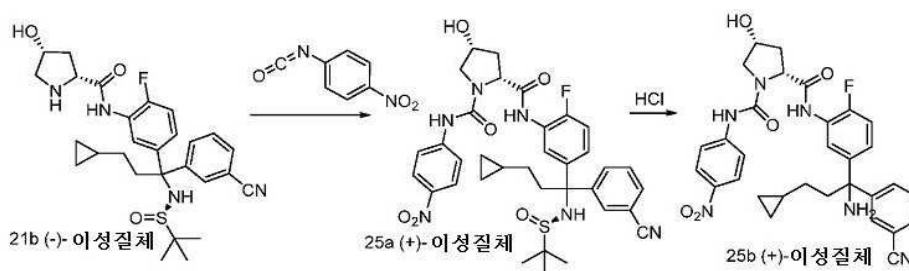
[0497]

반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.157mL, 1.883 mmol)을 사용하여 에탄올(10mL) 중 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**24a**)(125mg, 0.188 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-플루오로페

닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**24b**)(35mg, 0.063 mmol, 33.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 7.05 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J$  = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 3.67 (dd,  $J$  = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.58 - 3.31 (m, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 6H), 1.98 - 1.77 (m, 1H), 1.11 - 0.94 (m, 2H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.03 - -0.12 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -121.39, -129.49; MS (ES+) 582.5 (M+Na); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  85.93 [0.27, MeOH]

[0498]

반응식 25



[0499]

[0500]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-나이트로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**25b**)의 제조

[0501]

단계 1: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설파아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-나이트로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**25a**)의 제조

[0502]

반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설파아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**21b**)(280mg, 0.532 mmol) 및 4-나이트로페닐 아이소사이아네이트(105mg, 0.638 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설파아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-나이트로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**25a**)(35 mg, 0.511 mmol, 96% 수율)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.72 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 8.02 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J$  = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.56 (dd,  $J$  = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J$  = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J$  = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.75 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.11 - 1.01 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.61 (m, 1H), 0.38 - 0.30 (m, 2H), -0.00 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -127.81; MS (ES+) 713.5 (M+Na), (ES-) 689.5 (M-1), 725.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  18.66 [0.15, MeOH].

[0503]

단계 2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-나이트로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**25b**)의 제조

[0504]

반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.121mL, 1.448 mmol)을 사용하여 에탄올(10mL) 중 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설파아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-나이트로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**25a**)(100mg, 0.145 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-나이트로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**25b**)(61mg, 0.104 mmol, 71.8% 수율)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.66 (s, 1H), 9.05 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (ddt,  $J$  = 9.3, 4.3, 2.1 Hz, 2H), 7.99 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 3H), 7.69 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (ddd,  $J$  = 8.0, 3.9, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 5.32 (td,  $J$  = 4.9, 4.2, 2.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 1H), 3.85 - 3.65 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m,

1H), 2.29 - 2.13 (m, 3H), 1.89 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 1.12 - 0.92 (m, 2H), 0.71 - 0.53 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.15 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.42; MS (ES+) 609.5 (M+Na), (ES-) 585.5 (M-1), 621.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 124.90$  [0.27, MeOH];  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 62.51; H, 5.42; N, 14.11; 확인치: C, 62.58; H, 5.43; N, 13.89.

[0505]

반응식 26



[0506]

[0507]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(나프탈렌-1-일)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(26b)의 제조

[0508]

단계 1:  
(2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(나프탈렌-1-일)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(26a)의 제조

[0509]

반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(21b)(160mg, 0.304 mmol) 및 1-아이소시아나토나프탈렌(61.7mg, 0.365 mmol)를 반응시켜, (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(나프탈렌-1-일)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(26a)(196mg, 0.282 mmol, 93% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (dd,  $J = 7.7, 2.4$  Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.91 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.79 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 5H), 7.21 (dd,  $J = 10.6, 8.7$  Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.56 (dd,  $J = 9.3, 3.9$  Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.80 (dd,  $J = 10.3, 4.9$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 10.0, 3.1$  Hz, 1H), 2.75 - 2.51 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.12 (s, 10H), 0.99 - 0.79 (m, 1H), 0.70 - 0.54 (m, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -129.33; MS (ES+) 718.5 (M+Na), (ES-) 694.6 (M-1), 730.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 61.3$  [0.075, MeOH].

[0510]

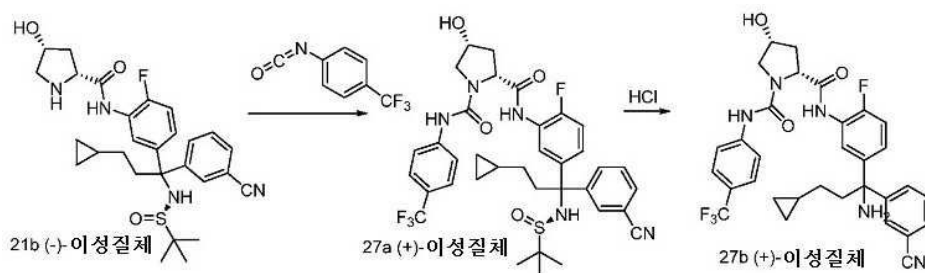
단계 2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(나프탈렌-1-일)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(26b)의 제조

[0511]

반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.192mL, 2.299 mmol)을 사용하여 에탄올(10mL) 중 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(나프탈렌-1-일)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(26a)(160mg, 0.230 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(나프탈렌-1-일)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(26b)(30mg, 0.051 mmol, 22.05% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.87 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 5H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.55 (dd,  $J = 9.3, 4.0$  Hz, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J = 10.3, 5.0$  Hz, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.12 - 0.94 (m, 2H), 0.71 - 0.55 (m, 1H), 0.39 - 0.28 (m, 2H), -0.03 - -0.15 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -129.99; MS (ES+) 614.5 (M+Na), (ES-) 590.6 (M-1), 626.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 81.2$  [0.165, MeOH];  $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대해서 계산된 분석치: C, 69.98; H, 5.87; N, 11.66; 확인치: C, 70.25; H, 5.99; N, 11.44.

[0512]

반응식 27



[0513]

[0514]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**27b**)의 제조

[0515]

단계 1: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**27a**)의 제조

[0516]

반응식 1의 단계 9에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**21b**)(160mg, 0.304 mmol) 및 1-아이스사이아나토-4-(트라이플루오로메틸)벤젠(0.043mL, 0.304 mmol)을 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸 설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**27a**)(161mg, 0.226 mmol, 74.2% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.62 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.50 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.35 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J$  = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 1H), 2.48 - 2.24 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 1H), 1.13 (m, 10H), 1.11 - 1.00 (m, 1H), 0.97 - 0.76 (m, 1H), 0.71 - 0.56 (m, 1H), 0.42 - 0.26 (m, 2H), 0.00 - -0.18 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -59.80, -128.17; MS (ES+) 736.5 (M+Na), (ES-) 712.6 (M-1), 748.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D^{25} = (+) 14.19$  [0.155, MeOH].

[0517]

단계 2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**27b**)의 제조

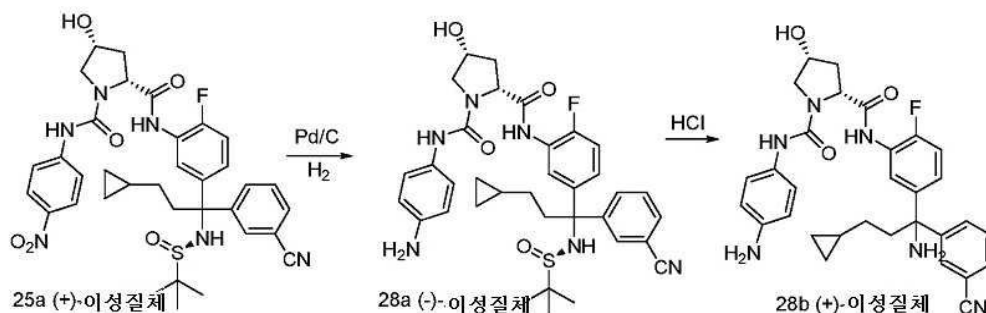
[0518]

반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.175mL, 2.101 mmol)을 사용하여 에탄올(10mL) 중 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**27a**)(150mg, 0.210 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**27b**)(50mg, 0.082 mmol, 39.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.46 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 5.31 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J$  = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 5H), 1.97 - 1.77 (m, 1H), 1.09 - 0.92 (m, 2H), 0.70 - 0.55 (m, 1H), 0.41 - 0.24 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -59.77, -128.84; MS(ES+) 632.5 (M+Na), (ES-) 608.4 (M-1), 644.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D^{25} = (+) 94.00$  [0.3, MeOH];  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 62.13; H, 5.21; N, 11.32; 확인치: C, 62.54; H, 5.34; N, 11.15.



[0519]

반응식 28



[0520]

[0521]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-아미노페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드 (**28b**)의 제조

[0522]

단계 1: (2R,4R)-N1-(4-아미노페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드 (**28a**)의 제조

[0523]

반응식 13의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 탄소 상 팔라듐 10%(30.8mg, 0.029 mmol)을 촉매로서 사용하여 에탄올(20ml) 중 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-N1-(4-아미노페닐)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드 (**25a**)(200mg, 0.290 mmol)의 수소화에 의한 아민으로의 나이트로의 환원에 의해 (2R,4R)-N1-(4-아미노페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드 (**28a**)(160mg, 0.242 mmol, 84% 수율)를 밝은 황색 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (td,  $J$  = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J$  = 10.6, 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 3H), 6.46 (dd,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 5.48 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J$  = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.46 (dd,  $J$  = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 2.75 - 2.50 (m, 1H), 2.41 - 2.22 (m, 1H), 1.94 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 1.21 - 1.03 (m, 10H), 0.98 - 0.79 (m, 1H), 0.72 - 0.53 (m, 1H), 0.44 - 0.28 (m, 2H), -0.03 - -0.11 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -129.01; MS (ES+) 661.5 (M+1), 683.5 (M+Na), (ES-) 659.5 (M-1), 695.6 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 21.9$  [0.155, MeOH].

[0524]

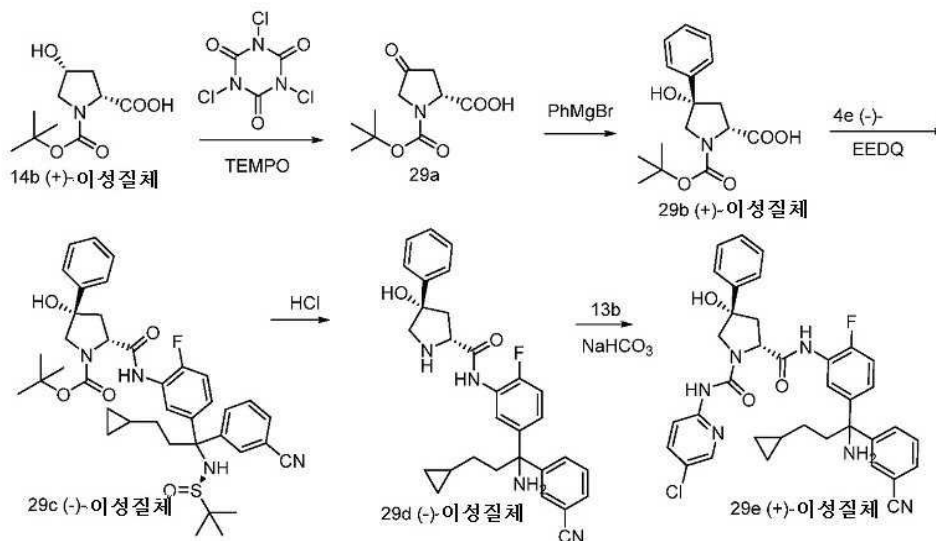
단계 2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-아미노페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드 (**28b**)의 제조

[0525]

반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.208ml, 2.497 mmol)을 사용하여 에탄올(10ml) 중 (2R,4R)-N1-(4-아미노페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드 (**28a**)(0.15g, 0.227 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-아미노페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드 (**28b**)(65mg, 0.117 mmol, 51.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.57 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J$  = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.50 - 6.40 (m, 2H), 5.26 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.45 (dd,  $J$  = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 1H), 3.59 (dd,  $J$  = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 3H), 2.23 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.72 - 0.54 (m, 1H), 0.39 - 0.27 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -130.17; MS (ES+) 579.5 (M+Na), (ES-) 555.5 (M-1), 593.6 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 100.8$  [0.25, MeOH];  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 65.83; H, 6.06; N, 14.86; 확인치: C, 65.67; H, 5.98; N, 14.58.

[0526]

반응식 29



[0527]

[0528]

(2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복시 아마이드(29e)의 제조

[0529]

단계 1: (R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-옥소피롤리딘-2-카복실산(29a)의 제조

[0530]

트라이클로로아세트산(51.3g, 221 mmol)을 함유하는 0℃에서의 다이클로로메탄(2023ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(14b)(51g, 221 mmol)의 용액에 TEMPO(1.723g, 11.03 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하고, 하룻밤 실온으로 가온시켰다. 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 30분 동안 교반하고, 진공 중 농축시켜 다이클로로메탄을 제거하였다. 이 반응 혼합물을 200ml의 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트의 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 8ml의 1M HCl로 산중화시켰다. 에틸 아세테이트층을 분리시키고, 물(4 x 200ml), 염수(100ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 (R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-옥소피롤리딘-2-카복실산(29a)(38g, 166 mmol, 75% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 18.6, 10.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 18.4, 4.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); MS (ES-) 228.2 (M-1), 457.3 (2M-1).

[0531]

단계 2: (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(29b)의 제조

[0532]

THF(20ml) 중 (R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-옥소피롤리딘-2-카복실산(29a)(1.45g, 6.33 mmol)의 용액을 페닐마그네슘 브로마이드의 1.0M 용액(17.40ml, 17.40 mmol)에 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 포화 염화암모늄(15ml)으로 반응 중지시키고, 진공 중 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml)와 1M HCl(20ml) 간에 분배시켰다. 유기 층을 분리시키고 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 25ml의 용적으로 농축시키고, 용액을 교반하면서 헥산(70ml)으로 희석시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고 헥산으로 세척하고, 진공 중 건조시켜 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(29b)(900mg, 2.93 mmol, 46.3% 수율)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.47 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (q, J = 7.1, 6.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 3.76 - 3.55 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 9H); MS (ES+) 330.3 (M+Na), (ES-) 306.3 (M-1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 38.43 [0.255, MeOH].

[0533]

단계 3: (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-((-)-1-(3-시아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐카보미드)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(29c)의 제조

[0534]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(402mg, 1.627 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(75ml) 중 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(29b)(500mg, 1.627 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(3-시아노



페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**4e**)(673mg, 1.627 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐 카바모일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(**29c**)(345mg, 0.491 mmol, 30.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.78 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.40 - 7.98 (2m, 1H, 회전이성질체), 7.77 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.33 - 6.99 (m, 4H), 6.00 (2s, 1H, 회전이성질체), 5.48 (2s, 1H, 회전이성질체), 4.66 - 4.30 (m, 1H), 3.82 - 3.53 (m, 2H), 2.80 - 2.55 (m, 2H), 2.33 - 2.14 (m, 1H), 1.32 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.14 (2s, 10H, 회전이성질체), 1.00 - 0.75 (m, 1H), 0.71 - 0.52 (m, 1H), 0.44 - 0.26 (m, 2H), 0.01 - -0.17 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.69, -129.87; MS (ES+) 725.5 (M+Na), (ES-) 701.6 (M-1), 737.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 71.10$  [0.09, MeOH].

[0535] 단계 4: (2R,4S)-N-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**29d**)의 제조

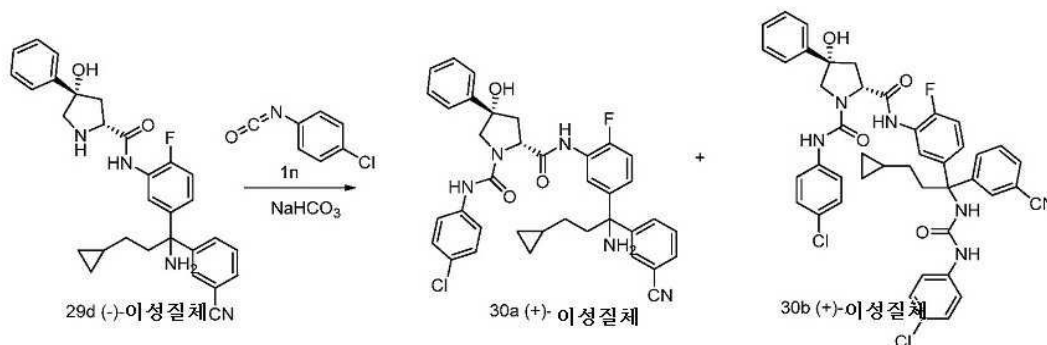
[0536] 메탄올성 HCl(2.383mL, 7.15 mmol) 중 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(**29c**)(335mg, 0.477 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4S)-N-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**29d**)(260mg, 0.455 mmol, 95% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.56 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.45 (s, 3H), 8.78 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.24 (m, 5H), 5.88 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.60 - 3.41 (m, 3H), 2.79 (t,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 1H), 1.14 - 1.01 (m, 3H), 0.82 - 0.59 (m, 1H), 0.48 - 0.32 (m, 2H), 0.11 - -0.06 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -123.49; MS (ES+) 521.5 (M+Na), (ES-) 533.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 56.67$  [0.18, MeOH].

[0537] 단계 5: (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**29e**)의 제조

[0538] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨(3.46mL, 3.46 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(20mL) 중 (2R,4S)-N-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**29d**)(99mg, 0.173 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(43.1mg, 0.173 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 0-100% CMA-80로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**29e**)(65mg, 0.100 mmol, 57.5% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.74 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.30 (dd,  $J = 2.7, 0.8$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 9.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.87 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.54 (dt,  $J = 6.6, 1.3$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.71 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.90 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 13.2, 9.7$  Hz, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 3H), 1.11 - 0.95 (m, 2H), 0.74 - 0.54 (m, 1H), 0.39 - 0.29 (m, 2H), -0.01 - -0.11 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -129.26; MS (ES+) 653.5 (M+1) 675.4, 677.5 (M+Na), (ES-) 651.5, 653.7 (M-1), 689.5 (M+Cl); IR (KBr) 2229  $\text{cm}^{-1}$ ; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 80$  [0.295, MeOH].

[0539]

반응식 30



[0540]

[0541]

(2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(30a) 및 (2R,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-1-(3-(4-클로로페닐)우레이도)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(30b)의 제조

[0542]

단계 9 반응식 1에 기재된 절차에 따라서 다이클로로메탄(10ml) 중 (2R,4S)-N-(5-((-)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(29d)(150mg, 0.262 mmol)를 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(1n)(0.034ml, 0.262 mmol) 및 중탄산나트륨(5.25ml, 5.25 mmol)와 반응시키고 정제 후에 하기를 제공하였다:

[0543]

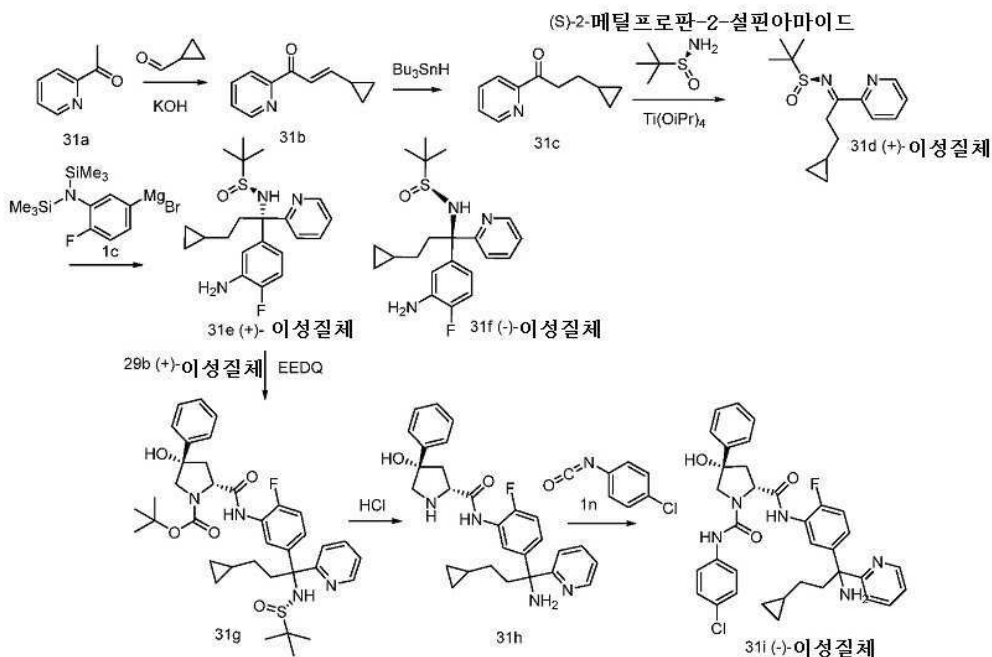
1. (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(30a)(65mg, 0.100 mmol, 38.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 4H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 3.93 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 5H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.71 - 0.56 (m, 1H), 0.40 - 0.28 (m, 2H), -0.00 - -0.11 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -129.82; MS (ES+) 674.5, 677.5 (M+Na), (ES-) 650.5, 652.0 (M-1), 686.5, 688.6 (M+Cl); IR (KBr) 2229cm<sup>-1</sup>; 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 87.5 [0.32, MeOH]; C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0.25H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치; C, 67.68; H, 5.45; N, 10.67; 확인치: C, 67.73; H, 5.53; N, 10.51.

[0544]

2. (2R,4S)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-1-(3-(4-클로로페닐)우레이도)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(30b)(68mg, 0.084 mmol, 32.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.73 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 5H), 7.43 - 7.18 (m, 10H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 3H), 2.30 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.11 - 0.91 (m, 2H), 0.74 - 0.57 (m, 1H), 0.42 - 0.29 (m, 2H), -0.01 - -0.13 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -129.16; MS (ES+) 827.5, 828.6 (M+Na), (ES-) 803.5, 805.4 (M-1), 839.5, 840.6 (M+Cl); IR (KBr) 2229 cm<sup>-1</sup>; 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 52.0 [0.25, MeOH]; C<sub>44</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·0.75H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치; C, 64.51; H, 4.98; N, 10.26; 확인치: C, 64.49; H, 5.06; N, 9.99.

[0545]

반응식 31



[0546]

[0547]

(2R,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이크복스아마이드(**31i**)의 제조

[0548]

단계-1: (E)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로판-2-엔-1-온 (**31b**)의 제조

[0549]

0℃로 냉각된 메탄올(636ml) 중 2-아세틸피리딘(**31a**)(53g, 438 mmol)의 교반된 용액에 사이클로프로판카복살데하이드(52.8ml, 700 mmol) 및 수성 수산화칼륨(1N 용액, 88ml, 88 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 하룻밤 실온으로 가온시켰다. 이 반응물을 진공 중 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 조질의 잔사를 에틸 아세테이트(500ml)에 용해시키고, 물(500ml), 염수(200ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 (E)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로판-2-엔-1-온(**31b**)(80g, 462 mmol, 106% 수율)을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다. 분석용 샘플은 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의한 조질의 잔사의 정제에 의해 제조하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 15.5, 10.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 1H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.84 - 0.71 (m, 2H).

[0550]

단계-2: 3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로판-1-온(**31c**)의 제조

[0551]

아세트나이트릴(829ml) 중 (E)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로판-2-엔-1-온(**31b**)(80g, 462 mmol)의 교반된 용액에 트라이부틸스탄란(256ml, 924 mmol)을 첨가하고, 9시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 층들을 분리시켰다. 아세트나이트릴층을 진공 중 농축시키고, 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로판-1-온(**31c**)(17.2g, 98 mmol, 21.25% 수율)을 오일로서 제공하였다.

[0552]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.94 (dt, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 3.46 (td, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 1.74 (qd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 2H), 1.03 - 0.87 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.30 - 0.20 (m, 2H).

[0553]

단계-3: (+)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**31d**)의 제조

[0554]

반응식 1의 단계-3에 기재된 절차 및 워크업에 따라서 테트라하이드로퓨란(220ml) 중 3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로판-1-온(**31c**)(15.2g, 87 mmol)을 (S)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(12.62g, 104 mmol) 및 테트라아이소프로폭시타타늄(51.2ml, 173 mmol)와 반응시켜(+)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**31d**)(11.65g, 41.8 mmol, 48.2% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.70 (dt,  $J = 4.7, 1.4$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.94 (td,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J = 7.5, 4.7, 1.4$  Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.49 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.25 (s, 9H), 0.81 - 0.65 (m, 1H), 0.44 - 0.28 (m, 2H), 0.03 (m, 2H); MS (ES+) 279.3 (M+1), 301.3 (M+Na); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 50.8$  [2.64, MeOH].

[0555] 단계-4: (S)-N-(+)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**31e**) 및 (S)-N-(-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**31f**)의 제조

[0556] 반응식 1의 단계 4에 기재된 절차에 따라서 톨루엔(400ml) 중 (+)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**31d**)(12.665g, 45.5 mmol)를 (3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드(**1c**)(142ml, 114 mmol)의 새롭게 제조된 용액과 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 120g, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 60 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 하기를 제공하였다:

[0557] 1. (S)-N-(+)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**31e**)(10g, 25.7 mmol, 56.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52 (dt,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.73 (td,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.26 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.07 (dt,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 11.3, 8.5$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.43 (ddd,  $J = 8.6, 4.3, 2.3$  Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.63 - 0.42 (m, 2H), 0.35 - 0.23 (m, 2H), -0.07 (m, 1H), -0.20 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -137.14; MS: (ES+) 412.4 (M+Na), (ES-) 388.4 (M-1), 424.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 136.36$  [0.55, MeOH].

[0558] 2. (S)-N-(-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**31f**)(300mg, 0.770 mmol, 1.693% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.53 (ddd,  $J = 4.9, 1.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.71 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.35 - 7.09 (m, 2H), 6.85 (dd,  $J = 11.3, 8.5$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.41 (ddd,  $J = 8.5, 4.3, 2.4$  Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.08 - 0.96 (m, 1H), 0.81 (m, 1H), 0.61 (m, 1H), 0.38 - 0.29 (m, 2H), -0.10 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -137.42; MS (ES+) 390.4 (M+1), 412.4 (M+Na), (ES-) 388.4 (M-1), 424.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 3.28$  [0.305, MeOH].

[0559] 단계-5: (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(**31g**)의 제조

[0560] 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(127mg, 0.513 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(**29b**)(158mg, 0.513 mmol), (S)-N-(+)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**31e**)(200mg, 0.513 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(**31g**)(130mg, 0.191 mmol, 37.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.71 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.54 (2d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, 회전이성질체), 8.37 - 8.04 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 6.94 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 5.95 (2s, 1H, 회전이성질체), 4.44 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.79 - 2.51 (m, 5H), 2.23 (m, 1H), 1.33 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.11 (s, 10H), 0.67 - 0.46 (m, 2H), 0.31 (m, 2H), 0.01 (m, 1H), -0.18 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.48, -129.79; MS (ES+) 679.6 (M+1), 701.6 (M+Na), (ES-) 677.7 (M-1), 713.6 (M+Cl).

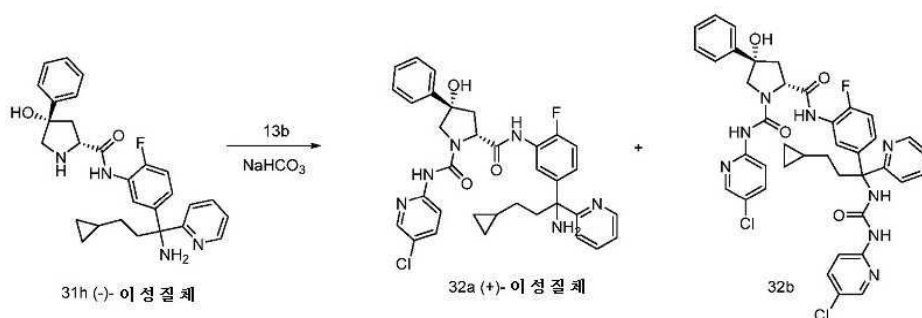
[0561] 단계-6: (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복시아마이드(**31h**)의 제조

[0562] 메탄올성 HCl(0.614mℓ, 1.841 mmol) 중 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸실핀아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(**31g**) (125mg, 0.184 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**31h**)(106mg, 0.182 mmol, 99% 수율)를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.61 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.06 (s, 3H), 8.96 - 8.78 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.35 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.94 - 3.50 (m, 5H), 2.97 - 2.75 (m, 1H), 1.39 - 1.20 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 0.75 (m, 1H), 0.46 (m, 2H), 0.27 - -0.13 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -123.51; MS (ES+) 475.5 (M+1), 497.5 (M+Na), (ES-) 473.6 (M-1), 509.5 (M+Cl).

[0563] 단계-7: (2R,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**31i**)의 제조

[0564] 반응식 1의 단계 9에 기재된 절차에 따라서 다이클로로메탄(10mℓ) 중 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**31h**)(50mg, 0.086 mmol)를 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(**1n**)(10.96μℓ, 0.086 mmol) 및 중탄산나트륨과 반응시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**31i**)(36mg, 0.057 mmol, 66.9% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (dt, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 5H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 13.1, 9.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 5H), 1.04 (m, 2H), 0.70 - 0.55 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.01 - -0.12 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -130.30; MS (ES+) 650.5, 651.4 (M+Na), (ES-) 626.5 (M-1), 662.6, 664.5 (M+Cl); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (-) 56.25 [0.16, MeOH].

[0565] 반응식 32



[0566]

[0567] (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**32a**) 및 (2R,4S)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(1-(3-(5-클로로피리딘-2-일)우레이도)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**32b**)의 제조

[0568] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10mℓ) 중 (2R,4S)-N-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**31h**)(50mg, 0.086 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(21.29mg, 0.086 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 0-100% CMA-80로 용리)에 의한 정제 후에 하기를 제공하였다:

[0569] 1. 회백색 고체로서의 (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페



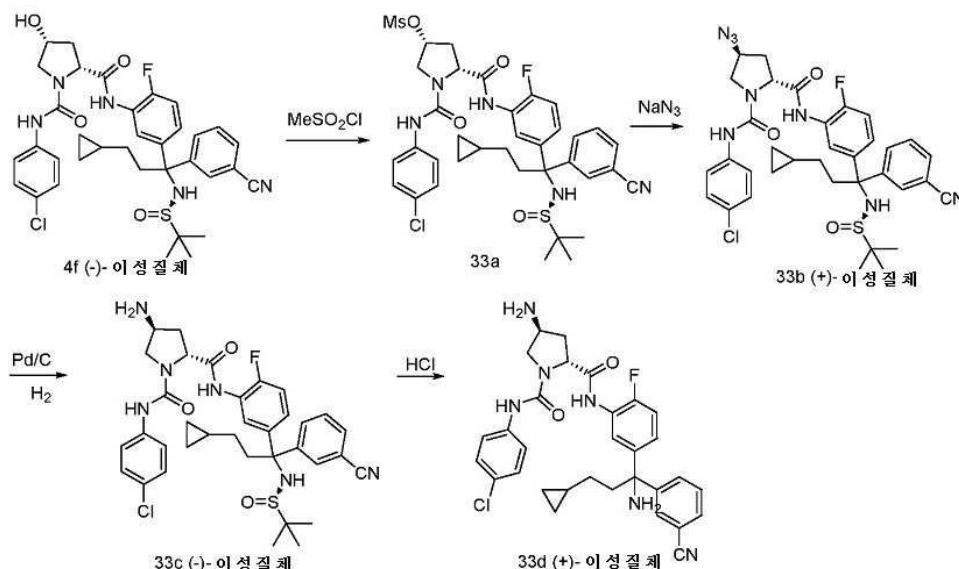
닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**32a**)(29mg, 0.046 mmol, 53.8% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.70 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 1.12 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.25 (m, 2H), 0.00 - -0.15 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -129.71; MS (ES+) 629.5 (M+1) 652.5 (M+Na), (ES-) 627.5, 628.5 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 14.81$  [0.27, MeOH].

[0570]

2. 회백색 고체로서의 (2R,4S)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(1-(3-(5-클로로피리딘-2-일)우레이도)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**32b**)(10mg, 0.013 mmol, 14.90% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.88 (s, 1H), 9.69 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.20 (m, 1H), 1.13 - 0.93 (m, 2H), 0.70 - 0.53 (m, 1H), 0.30 (m, 2H), -0.07 - -0.26 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -129.58; MS (ES+) 783.6 (M+1) 805.5, 807.5 (M+Na).

[0571]

반응식 33



[0572]

[0573]

(2R,4S)-4-아미노-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**33d**)의 제조

[0574]

단계 1: (3R,5R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-5-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-3-일 메탄설포네이트(**33a**)의 제조

[0575]

다이클로로메탄(10ml) 중 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**4f**)(110mg, 0.162 mmol)의 병행 용액에 트라이에틸아민(0.09ml, 0.647 mmol), 메탄설포닐 클로라이드(0.019ml, 0.243 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 다이클로로메탄(100ml)으로 희석시키고, 물(2 x 20ml), 염수(2 x 20ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 (3R,5R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-5-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-3-일 메탄설포네이트(**33a**)(136mg, 0.179 mmol, 111% 수율)를 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87 - 7.75 (m,

2H), 7.70 (dt,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 4H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.36 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.24 (m, 2H), 1.13 (s, 10H), 0.98 - 0.80 (m, 1H), 0.63 (s, 1H), 0.39 - 0.30 (m, 2H), 0.01 - -0.14 (m, 2H); MS (ES+) 780.5, 782.4 (M+Na), (ES-) 792.5, 793.4 (M+Cl).

[0576] 단계 2: ((2R,4S)-4-아지도-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**33b**)의 제조

[0577] DMF(10ml) 중 3R,5R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-5-(5-(1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)피롤리딘-3-일 메탄설포네이트(**33a**)(120mg, 0.158 mmol)의 교반된 용액에 아자이드화나트륨(41.1mg, 0.633 mmol)를 첨가하고, 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 에틸아세테이트(100ml)로 희석시키고, w물(2 x 25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 12g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 ((2R,4S)-4-아지도-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**33b**)(65mg, 0.092 mmol, 58.2% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.70 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.77 (dd,  $J = 11.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.41 - 2.22 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.12 (s, 11H), 0.97 - 0.80 (m, 1H), 0.70 - 0.53 (m, 1H), 0.39 - 0.27 (m, 2H), -0.01 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.00; MS (ES+) 727.5, 729.5 (M+Na), (ES-) 739.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 62.25$  [0.71, MeOH] .

[0578] 단계 3: (2R,4S)-4-아미노-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**33c**)의 제조

[0579] 반응식 13의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 3시간 동안 탄소 상 팔라듐 10%(9.05mg, 8.51  $\mu\text{mol}$ )을 촉매로서 이용하여 에탄올(10ml) 중 ((2R,4S)-4-아지도-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**33b**)(34mg, 0.050 mmol)의 수소화에 의해 (2R,4S)-4-아미노-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**33c**)(34 mg, 0.050 mmol, 58.8% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 4H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.06 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.80 - 2.40 (m, 4H), 2.06 - 1.73 (m, 3H), 1.12 (s, 10H), 0.99 - 0.78 (m, 1H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.43 - 0.25 (m, 2H), -0.00 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.77; MS (ES+) 701.6, 703.5 (M+Na), (ES-) 713.5, 715.6 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 5.07$  [0.355, MeOH] .

[0580] 단계 4: (2R,4S)-4-아미노-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**33d**)의 제조

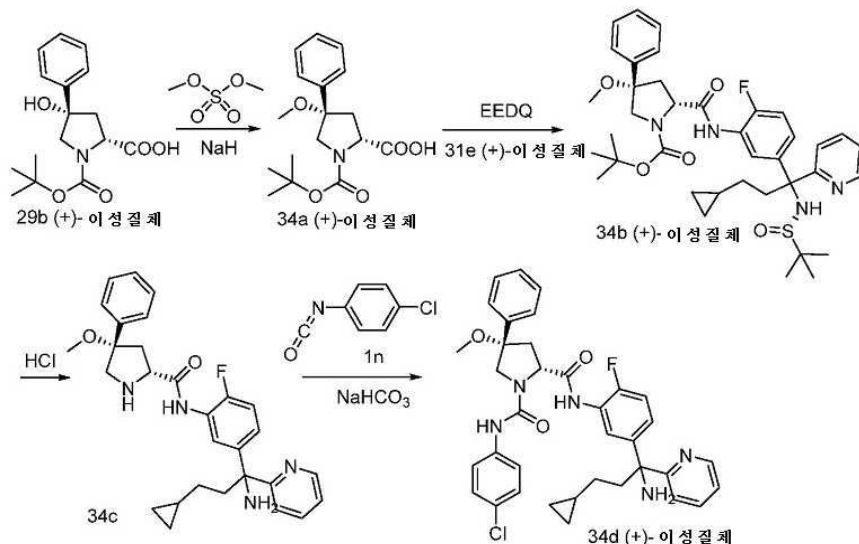
[0581] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.039ml, 0.471 mmol)을 사용하여 에탄올(5ml) 중 (2R,4S)-4-아미노-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((-)-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)프로필)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**33c**)(32mg, 0.047 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 CMA-80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-4-아미노-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(3-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**33d**)(10mg, 0.017 mmol, 36.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.69 - 7.40 (m, 4H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.64 (dd,  $J = 8.3, 4.4$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 9.4, 6.3$  Hz, 1H), 3.62 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 9.4, 5.8$  Hz, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 5H),



2.22 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 2H), 1.11 - 0.91 (m, 2H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.00 - -0.15 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -127.63; MS (ES+) 597.4, 599.8 (M+Na), (ES-) 609.5, 610.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 136.0$  [0.05, MeOH].

[0582]

반응식 34



[0583]

[0584]

(2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복시아마이드(34d)의 제조

[0585]

단계-1: (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(34a)의 제조

[0586]

-10°C에서 테트라하이드로퓨란(40ml) 중 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액)(0.781g, 19.52 mmol)의 현탁액에 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(29b)(1g, 3.25 mmol)을 첨가하고 나서, 30분 후에 다이메틸 설페이트(0.311ml, 3.25 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄으로 반응 중지시켰다. THF를 진공 하에 제거하고 얻어진 잔사를 염기성화시키고, 에터로 세척하였다. 수성 층을 산성화시키고, 에틸 아세테이트(2 x 100ml)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트층을 물(50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(34a)(673mg, 2.094 mmol, 64.4% 수율)을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.49 (s, 1H), 7.52 - 7.15 (m, 5H), 4.26 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J = 13.4, 11.3$  Hz, 1H), 2.82 (2s, 3H, 회전이성질체), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 1.38 (2s, 9H, 회전이성질체); MS (ES+) 344.3 (M+Na), (ES-) 320.3 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 44.0$  [0.25, MeOH].

[0587]

단계-2: (2R,4S)-tert-부틸-2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(34b)의 제조

[0588]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용하여 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(127mg, 0.513 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(34a)(111mg, 0.347 mmol), (S)-N-((+)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(31e)(86mg, 0.347 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-tert-부틸-2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(34b)(141mg, 0.203 mmol, 58.7% 수율)를 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.66 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.73 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.36 - 8.12 (m, 1H), 7.94 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.52 - 7.19 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.02 (2s, 3H, 회전이성질체), 2.95 - 2.73 (m, 3H), 2.74 - 2.53 (m, 2H), 1.52 (2s, 9H, 회전이성질체),

1.31 (s, 9H), 1.24 - 0.94 (m, 1H), 0.88 - 0.66 (m, 2H), 0.57 - 0.43 (m, 2H), 0.30 - -0.06 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.09, -129.22 (회전이성질체); MS (ES+) 693.7 (M+1), 715.7 (M+Na), (ES-) 691.7 (M-1), 727.7 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  122.60 [0.075, MeOH].

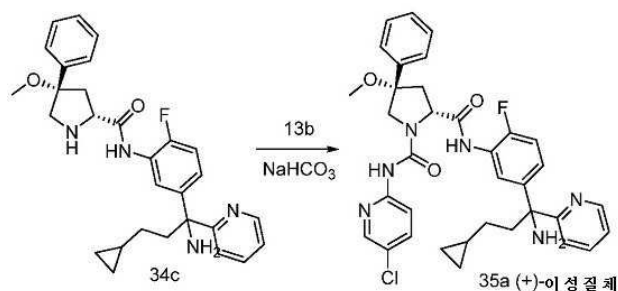
[0589] 단계-3: (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**34c**)의 제조

[0590] 메탄올성 HCl(1.260ml, 3.78 mmol) 중 (2R,4S)-tert-부틸-2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸 설핀아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(**34b**)(131mg, 0.189 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**34c**)(125mg, 0.209 mmol, 111% 수율)를 염산염으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 직접 사용되었다; MS (ES+) 511.5 (M+Na), (ES-) 523.5 (M+Cl).

[0591] 단계-4: (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**34d**)의 제조

[0592] 반응식 1의 단계 9에 기재된 절차에 따라서 다이클로로메탄(10ml) 중 (2R,4S)-N-(5-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**34c**)(44mg, 0.074 mmol)를 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(**1n**)(9.42 $\mu$ l, 0.074 mmol) 및 중탄산나트륨과 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**34d**)(36mg, 0.056 mmol, 76% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.41 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 7.45 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 4.62 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 3.79 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.19 (m, 5H), 1.12 - 0.89 (m, 2H), 0.72 - 0.51 (m, 1H), 0.42 - 0.24 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -129.42; MS (ES+) 664.5, 665.6 (M+Na), (ES-) 676.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  89.0 [0.155, MeOH].

[0593] 반응식 35



[0594]

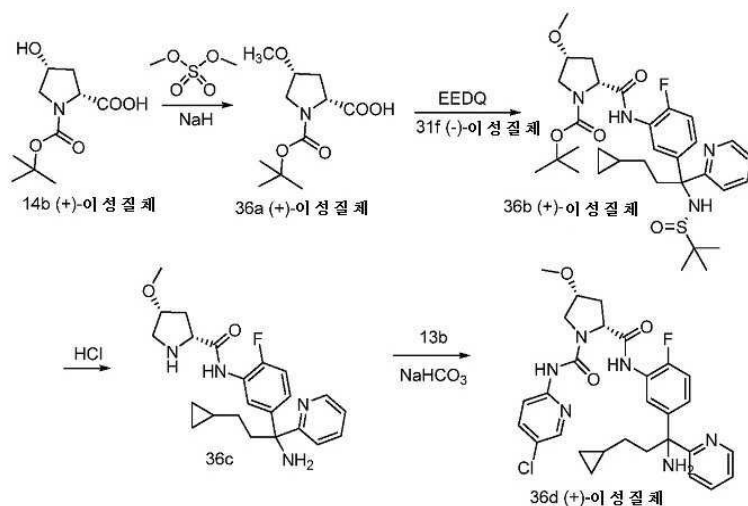
[0595] (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드의 제조

[0596] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4S)-N-(5-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(**34c**)(50mg, 0.084 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(20.79mg, 0.084 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 0-100% CMA-80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**35a**)(36mg, 0.056 mmol, 66.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.41 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J$  = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.82 (dd,  $J$  = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (td,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz,

1H), 7.54 (dt,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 4.0$  Hz, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 4.64 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.43 - 2.24 (m, 4H), 1.12 - 0.95 (m, 2H), 0.68 - 0.53 (m, 1H), 0.38 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.95; MS (ES+) 665.5 (M+Na), (ES-) 641.6, 642.3 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 85.30$  [0.075, MeOH].

[0597]

반응식 36



[0598]

[0599]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(36d)의 제조

[0600]

단계-1: (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(36a)의 제조

[0601]

반응식 34의 단계 1에 기재된 절차에 따라서 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(14b)(6g, 26 mmol)을 THF(300ml) 중 NaH(6.24g, 156 mmol; 오일 중 60% 현탁액) 및 다이메틸 설페이트(3.9g, 31 mmol)와 반응시켜 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(36a)(5.82g, 91%)을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.14 (td,  $J = 8.9, 3.7$  Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.00 (dt,  $J = 13.3, 3.8$  Hz, 1H), 1.37 (2s, 9H); MS (ES+) 268.4 (M+Na), MS (ES-) 244.3 (M-1), 280.3 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 45.28$  [0.265, MeOH].

[0602]

단계-2: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(36b)의 제조

[0603]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(96mg, 0.388 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(25ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(36a)(95mg, 0.388 mmol), (S)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(31f)(151mg, 0.388 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(36b)(135mg, 0.219 mmol, 56.5% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.43 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.61 - 8.45 (m, 1H), 7.89 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.15 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.91 (2s, 1H, 회전이성질체), 4.39 - 4.17 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.56 (dd,  $J = 11.0, 5.2$  Hz, 1H), 3.21 (2s, 3H, 회전이성질체), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.16 - 1.86 (m, 1H), 1.34 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.14 (s, 10H), 1.11 - 0.94 (m, 1H), 0.97 - 0.79 (m, 1H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.42 - 0.26 (m, 2H), -0.01 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.64, -128.92 회전이성질체; MS (ES+) 639.5 (M+Na), (ES-) 615.6 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 11.42$  [0.07, MeOH].

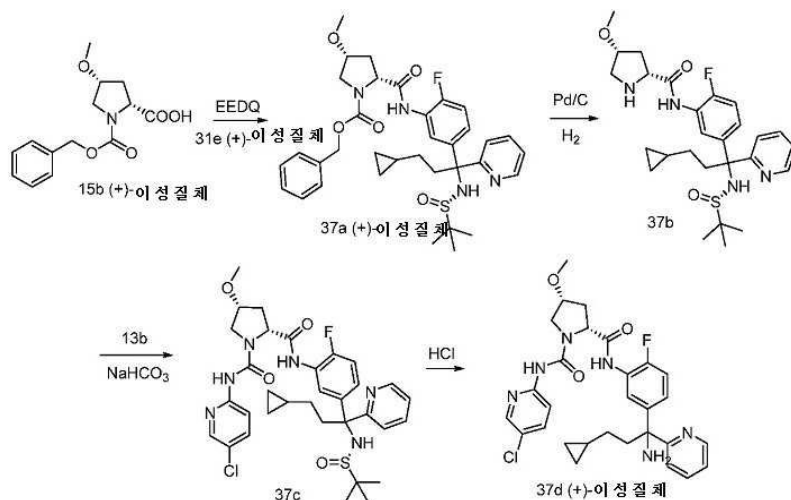
[0604] 단계-3: (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**36c**)의 제조

[0605] 3N 메탄올성 HCl(0.973ml, 2.92 mmol) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**36b**)(120 mg, 0.195 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**36c**)(100mg, 0.192 mmol, 98% 수율) 염산염을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다; MS: (ES+) 413.5 (M+1), 435.5 (M+Na), (ES-) 447.5 (M+Cl).

[0606] 단계-4: (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**36d**)의 제조

[0607] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨(306mg, 3.64 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로푸란(25ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**36c**)(95mg, 0.182 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(40.7mg, 0.164 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**36d**)(30mg, 0.053 mmol, 29.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.53 - 8.42 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.45 - 2.23 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.11 - 0.93 (m, 2H), 0.69 - 0.53 (m, 1H), 0.39 - 0.23 (m, 2H), -0.05 - -0.17 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -128.86; MS (ES+) 567.4, 569.4 (M+1), (ES-) 565.4, 567.4 (M-1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 70.7 [0.065, MeOH].

[0608] 반응식 37



[0609] (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**37d**)의 제조

[0611] 단계-1: 벤질 (2R,4R)-2-((5-(1-((S)-tert-부틸설펜아미노)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**37a**)의 제조

[0612] 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.15g, 0.6 mmol)를 사용하여 테트라하이드로푸란(5ml) 중 (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**15b**)(0.17g, 0.6 mmol), (S)-N-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**31e**)(0.2g, 0.5 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 벤질 (2R,4R)-2-((5-

((+)-1-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**37a**)(0.29g, 86%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.54 (s, 1H, 회전이성질체), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.31 - 6.99 (m, 7H), 6.16 (s, 1H), 5.16 - 4.91 (m, 2H), 4.51 - 4.34 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.19 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 3H), 2.58 (m, 2H), 1.09 (m, 9H, 회전이성질체), 0.64 - 0.47 (m, 3H), 0.38 - 0.24 (m, 2H), -0.10 - -0.25 (m, 2H); MS (ES+) 651.6 (M+1), 673.5 (M+Na), MS (ES-) 685.6 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D^{25}$  = (+) 131.3 [0.23, MeOH].

[0613] 단계 2: (2R,4R)-N-(5-(1-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**37b**)의 제조

[0614] 반응식 13의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 탄소 상 팔라듐 10%를 촉매로서 사용하여 에탄올(20mL) 중 벤질 (2R,4R)-2-((5-(1-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**37a**)(0.28g, 0.43 mmol)의 수소화에 의한 탈벤질화에 의해 (2R,4R)-N-(5-(1-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**37b**)(0.21g, 95% 수율)를 고무질 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.09 (s, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.32 (dd,  $J$  = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 3.74 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.90 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 5H), 2.18 - 1.95 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.68 - 0.46 (m, 3H), 0.31 (m, 2H), -0.10 - -0.25 (m, 2H); MS (ES+) 516.5 (M+1), 539.5 (M+Na), MS (ES-) 515.5 (M-1).

[0615] 단계 3: (2R,4R)-N2-(5-(1-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**37c**)의 제조

[0616] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 TEA(50 $\mu$ L)를 염기로서 사용하여, THF(5mL) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**37b**)(0.1g, 0.19 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(0.06g, 0.23 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-(1-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**37c**)(0.11g, 84%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.50 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.53 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8, Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.73 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.58 (dd,  $J$  = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.03 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.64 - 0.46 (m, 1H), 0.36 - 0.23 (m, 2H), -0.19 (m, 2H).; MS (ES+) 671.5 (M+1), 693.5 (M+Na), MS (ES-) 669.5 (M-1), 705.5 (M+Cl).

[0617] 단계 4: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**37d**)의 제조

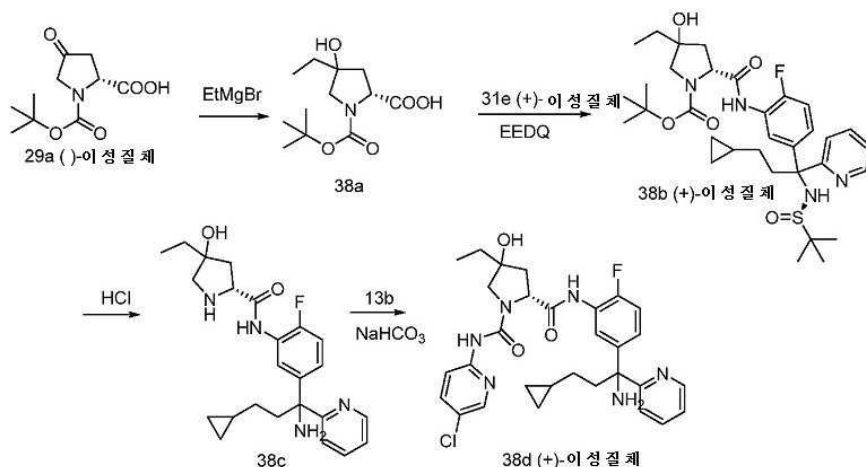
[0618] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.12mL)을 사용하여 에탄올(5mL) 중 (2R,4R)-N2-(5-(1-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**37c**)(0.1g, 0.15 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**37d**)(50mg, 60% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.40 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.30 (dd,  $J$  = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J$  = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.81 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (td,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dt,  $J$  = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 3H), 4.56 (dd,  $J$  = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.43 - 2.20 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 2H), -0.08 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282



MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.01; MS (ES+) 567.5 (M+1), (ES-) 603.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 70.7$  [0.065, MeOH].

[0619]

반응식 38



[0620]

[0621]

(2R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복시아마이드(38d)의 제조

[0622]

단계 1: (2R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(38a)의 제조

[0623]

반응식 29의 단계 2에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 THF(20ml) 중 (R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-옥소피롤리딘-2-카복실산(29a)(0.502g, 2.19 mmol)을 에틸마그네슘브로마이드의 1.0M(6.02ml, 6.02 mmol)을 반응시켜 (2R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(38a)(330mg, 1.273 mmol, 58.1% 수율)을 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다; MS (ES+) 282.4 (M+Na), 541.6 (2M+Na), (ES-) 258.3 (M-1), 517.6 (2M-1).

[0624]

단계 2: (2R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(38b)의 제조

[0625]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(402mg, 1.627 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(25ml) 중 (2R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(38a)(300mg, 1.157 mmol), (S)-N-((+)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(31e)(451mg, 1.157 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (2R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(38b)(97mg, 0.154 mmol, 13.29% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.68 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.69 - 8.46 (m, 1H), 8.11 (2dd, 1H, 회전이성질체), 7.74 (m, 1H), 7.41 - 6.95 (m, 3H), 6.14 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.08 (2s, 1H, 회전이성질체), 4.41 - 4.21 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 4H), 2.32 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.31 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.10 (s, 9H), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.57 (m, 3H), 0.38 - 0.26 (m, 2H), 0.05 - -0.28 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.40, -129.65 회전이성질체; MS (ES+) 631.7 (M+1), 653.7 (M+Na), (ES-) 629.7 (M-1), 665.7 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 100.0$  [0.07, MeOH].

[0626]

단계 3: (2R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-2-카복시아마이드(38c)의 제조

[0627]

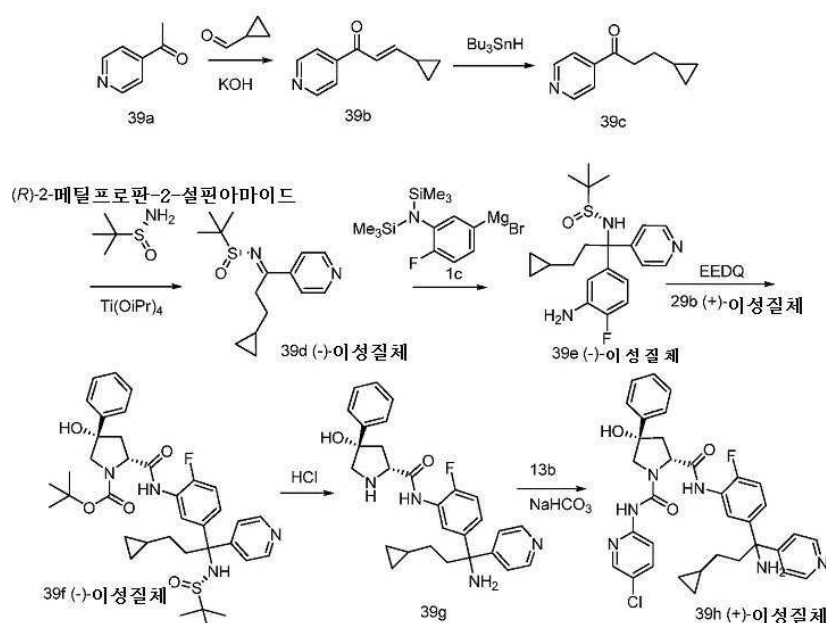
반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 3N 메탄올성 HCl(0.919ml, 2.76 mmol)을 사용하여 메탄올(20ml) 중 (2R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(38b)(87mg, 0.138 mmol)를 반응시켜 (2R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-2-카복시아마이드(38c)(69mg, 0.138 mmol, 100% 수율)를 염산염으로서 제공하였으며, 이

것은 어떠한 추가의 정제 없이도 다음 단계에서 그대로 사용되었다; MS (ES+) 449.4 (M+Na), (ES-) 461.2 (M+Cl).

[0628] 단계 4: (2R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**38d**)의 제조

[0629] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(25mL) 중 (2R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-2-카복스아마이드(**38c**)(65mg, 0.130 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(29.1mg, 0.117 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 0-100% CMA-80로 용리)에 의한 정제 후에 (2R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에틸-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**38d**)(28mg, 0.048 mmol, 37.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.68 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J$  = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J$  = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 3.64 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 3.48 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.56 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.12 - 0.97 (m, 2H), 0.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.71 - 0.52 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -129.61; MS (ES+) 581.4 (M+1), 604.5, 606.4 (M+Na), (ES-) 579.4, 581.5 (M-1), 615.5, 616.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D^{25}$  = (+) 67.37 [0.19, MeOH].

[0630] 반응식 39



[0631]

[0632] (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**39h**)의 제조

[0633] 단계-1 (E)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(**39b**)의 제조

[0634] 반응식 1의 단계 31에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 메탄올(100mL) 중 1-(피리딘-4-일)에탄올(**39a**)(1.516mL, 13.27 mmol)을 사이클로프로판카복스알데하이드(1.5mL, 19.90 mmol) 및 수성 수산화칼륨(1N, 2.65mL, 2.65 mmol)와 반응시켜 (E)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(**39b**)(479mg, 20.85%)을 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.89 - 8.59 (m, 2H), 7.91 - 7.71 (m, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J$  = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 1H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.87 - 0.72 (m, 2H).



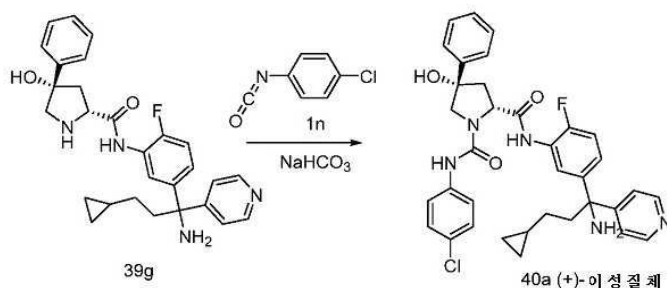
- [0635] 단계-2: 3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로판-1-온(39c)의 제조
- [0636] 반응식 31의 단계 2에 기재된 절차를 이용해서 아세트나이트릴(180ml) 중 (E)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(39b)(18.35g, 106 mmol) 및 트라이부틸스탄난(60.0ml, 216 mmol)을 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)에 의한 정제 후에 3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로판-1-온(39c)(3.028g, 15%)을 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.14 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 0.75 (dddd,  $J$  = 12.0, 8.1, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 0.47 - 0.28 (m, 2H), 0.14 - 0.02 (m, 2H).
- [0637] 단계-3: (-)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(39d)의 제조
- [0638] 화합물(39d)은, 반응식 31의 단계 3에서 보고된 바와 같은 절차를 이용해서, 3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로판-1-온(39c)(1.8g, 10.27 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(1.566g, 12.84 mmol)로부터 제조하여 (-)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(39d)(1.838g, 6.57 mmol, 63.9% 수율)를 황색 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.76 - 8.69 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 3.49 - 3.15 (m, 2H), 1.45 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 - 0.65 (m, 1H), 0.43 - 0.30 (m, 2H), 0.10 - -0.03 (m, 2H); MS (ES+) 301.3, (M+Na); (ES-) 277.3 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  27.61 [0.355, MeOH].
- [0639] 단계-4: (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(39e)의 제조
- [0640] 화합물(39e)은, 반응식 31의 단계 4에서 보고된 바와 같은 절차를 이용해서, (-)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(39d)(1.7g, 6.11 mmol)로부터 제조되어 (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(39e)(1.443g, 3.7 mmol, 60.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.77 - 8.68 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J$  = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.90-2.60 (m, 2H), 1.47-1.27 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25-1.05 (m, 1H), 0.97-0.80 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.32-0.10 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ ) -137.30; MS (ES+): 390.4 (M+1); 카이랄 순도는 카이랄 AD-H 칼럼 1ml/min을 사용하는 카이랄 HPLC을 수행함으로써 점검하였다: 용매: 90% 헥산, 10%EtOH, 0.1% TEA, UV = 260 nM, 25°C(>99.99 ee); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  78.49 [0.265, MeOH].
- [0641] 단계-5: (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(39f)의 제조
- [0642] 화합물 39f는 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 (2R,4S)-1-(tert-부톡시 카보닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(29b)(225mg, 0.732 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(39e) 및 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(181mg, 0.732 mmol)로부터 제조되어 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(39f)(235mg, 0.346 mmol, 47.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.78 (d,  $J$  = 93.3 Hz, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.29 - 8.06 (m, 1H), 7.51 (dt,  $J$  = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.07 (m, 6H), 5.99 (2s, 1H, 회전이성질체), 5.51 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.78 - 2.51 (m, 2H), 2.35 - 2.15 (m, 1H), 1.33 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.15 (s, 10H), 0.92 (m, 2H), 0.73 - 0.57 (m, 1H), 0.42 - 0.30 (m, 2H), 0.00 - -0.13 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.66, -130.04 (회전이성질체); MS (ES+) 679.5 (M+1), 701.5 (M+Na), (ES-) 677.5 (M-1), 713.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  55.55 [0.18, MeOH].
- [0643] 단계-6: (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복사이드(39g)의 제조

[0644] 메탄올(10mℓ) 중 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(**39f**)(200mg, 0.295 mmol)와 염산(1.964mℓ, 5.89 mmol)을 반응시키고, 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제 후에 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복사마이드(**39g**)(169mg, 0.289 mmol, 98% 수율)를 염산염으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다; MS (ES-) 509.4 (M+C1).

[0645] 단계-7: (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**39h**)

[0646] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨을 염기로서 사용해서 테트라하이드로퓨란(25mℓ) 중 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복사마이드(**39g**)(160mg, 0.274 mmol)와 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(61.3mg, 0.247 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(98mg, 0.156 mmol, 56.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.74 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 6.5, 1.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 4.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.1, 9.6 Hz, 1H), 2.31 (m, 3H), 2.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.12 - 0.96 (m, 2H), 0.70 - 0.53 (m, 1H), 0.45 - 0.26 (m, 2H), -0.01 - -0.14 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -129.43; MS (ES+) 629.4 (M+1), 651.4, 653.4 (M+Na), (ES-) 627.4, 629.4 (M-1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 7.209 [0.265, MeOH]; C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치: C, 63.99; H, 5.53; N, 13.17; 확인치: C, 64.02; H, 5.63; N, 12.86.

[0647] 반응식 40



[0648]

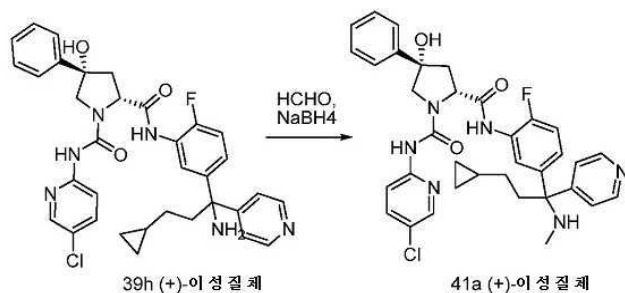
[0649] (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**40a**)의 제조

[0650] 단계 9 반응식 1에 기재된 절차에 따라서 다이클로로메탄(20mℓ) 중 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-2-카복사마이드(**39g**)(250mg, 0.428 mmol)와 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(**1n**)(0.049mℓ, 0.385 mmol) 및 중탄산나트륨(719mg, 8.56 mmol)을 반응시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**40a**)(134mg, 0.213 mmol, 49.8% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 2H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 13.1, 9.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.10 (m, 5H), 1.12 - 0.97 (m, 2H), 0.73 - 0.56 (m, 1H), 0.43 - 0.28 (m, 2H), -0.00 - -0.10 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -129.82; MS (ES-), 626.5, 628.5 (M-1); C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치: C, 65.98; H, 5.70; N, 10.99; 확인치: C,

65.94; H, 5.86; N, 10.69; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 65.14$  [0.175, MeOH].

[0651]

반응식 41



[0652]

(2R,4S)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**41a**)의 제조

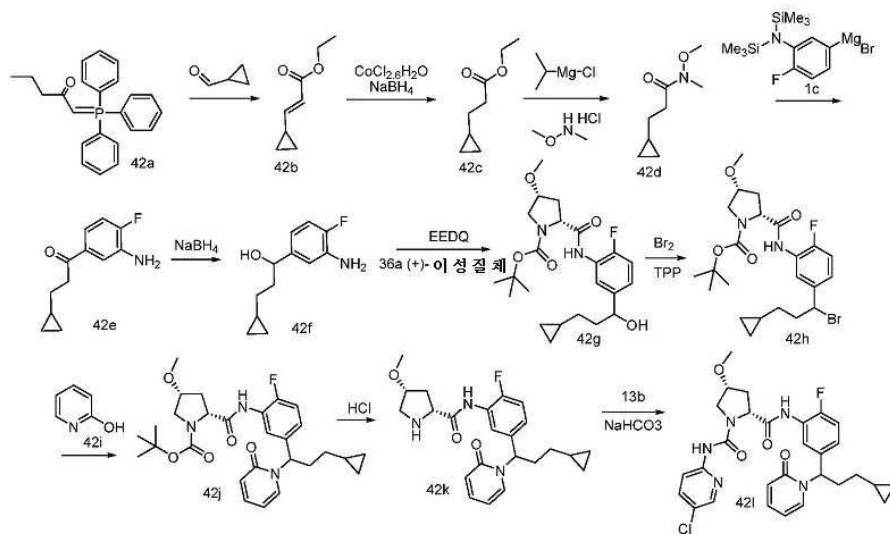
[0653]

[0654]

메탄올(10mℓ) 중 (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**39h**)(100mg, 0.159 mmol)의 용액에 아세트산(1 방울), 파라폼알데하이드(23.86mg, 0.795 mmol), 수소화붕소나트륨(30.1mg, 0.795 mmol)을 첨가하고 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 추가의 파라폼알데하이드(23.86mg, 0.795 mmol) 및 수소화붕소나트륨(30.1mg, 0.795 mmol)을 이 반응물에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 진공 중 농축시키고, 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g)에 의해 정제시켜 ((2R,4S)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(메틸아미노)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**41a**)(74mg, 0.115 mmol, 72.4% 수율) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.73 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 2H), 8.34 - 8.27 (m, 1H), 8.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 1.94 (s, 4H, N-Me 및 NH), 1.05 - 0.74 (m, 2H), 0.70 - 0.56 (m, 1H), 0.40 - 0.24 (m, 2H), -0.06 - -0.18 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -129.21; MS (ES+) 643.3 (M+1), 665.3, 667.3 (M+Na), (ES-) 641.4, 643.3 (M-1). 화합물 **41a**(100mg, 0.159 mmol)의 유리 염기를 진한 HCl(0.101mℓ, 0.303 mmol)을 사용해서 메탄올(10mℓ) 중 HCl염으로 전환시켜서 동결 건조 시 (2R,4S)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(메틸아미노)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**41a**)(64mg, 0.089 mmol, 88% 수율)를 백색 분말로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.31 (s, 2H), 9.96 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 2H), 7.66 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.17 (m, 5H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 4.11 - 3.84 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 2.47 - 2.13 (m, 6H), 1.19 - 0.98 (m, 1H), 0.96 - 0.77 (m, 1H), 0.76 - 0.61 (m, 1H), 0.45 - 0.30 (m, 2H), -0.00 - -0.10 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -124.81; MS (ES+) 665.4, 667.4 (M+Na), (ES-) 641.5, 643.5 (M-1), 677.3, 679.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 6.0$  [0.19, MeOH].

[0655]

반응식 42



[0656]

[0657]

(2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(42l)의 제조

[0658]

단계-1: (E)-에틸 3-사이클로프로필아크릴레이트(42b)의 제조

[0659]

다이클로로메탄(3000ml) 중 1-(트라이페닐포스포라닐리덴)펜탄-2-온(42a)(994g, 2853 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르보알데하이드(200g, 2853 mmol)를 첨가하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 헥산(1000ml)으로 희석된 1/3 용적으로 농축시키고, 진공 중 농축시켜 다이클로로메탄을 제거하였다. 이 반응 혼합물을 헥산(3000ml)으로 희석시키고 10분 동안 교반하였다. 트라이페닐포스핀 옥사이드의 얻어진 고체를 헥산(2 x 400ml)의 세척물과 함께 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축시켜 (E)-에틸 3-사이클로프로필아크릴레이트(42b)(410g, 2925 mmol, 103% 수율)를 무색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 이것은 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.38 (dd, *J* = 15.4, 10.2 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.64 (dtt, *J* = 10.2, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.19 (td, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.82 (m, 2H), 0.75 - 0.62 (m, 2H).

[0660]

단계-2: 에틸 3-사이클로프로필프로파노에이트(42c)의 제조

[0661]

5℃로 냉각된 메탄올(2000ml) 중 (E)-에틸 3-사이클로프로필아크릴레이트(42b)(290g, 2069 mmol)의 용액에 염화코발트(II) 6수화물(24.61g, 103 mmol)을 첨가하고 나서, DMF(500ml) 중 테트라하이드로붕산나트륨(157g, 4138 mmol)의 용액을 내부 온도가 10℃를 넘어 상승하지 않도록 하는 속도로 적가하였다. 이 반응 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(5000ml)에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 얻어진 흑색 현탁 용액을 셀라이트 패드 위에서 여과시키고, 다이클로로메탄(3 x 800ml)으로 세척하였다. 수성 층을 분리시키고, 다이클로로메탄(2 x 600ml)으로 추출하였다. 다이클로로메탄 층을 합하여, 물(2 x 1500ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 여과시키고, 40℃ 아래의 욕 온도에서 진공 하에 농축시켜, 에틸 3-사이클로프로필프로파노에이트(42c)(260g, 88% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.75 - 0.59 (m, 1H), 0.40 - 0.31 (m, 2H), 0.06 - -0.06 (m, 2H).

[0662]

단계-3: 3-사이클로프로필-N-메톡시-N-메틸프로판아마이드(42d)의 제조

[0663]

-10℃로 냉각된 THF(2000ml) 중 에틸 3-사이클로프로필프로파노에이트(42c)(260g, 1828 mmol)의 용액에 N,O-다이메틸하이드록실아민 염산염(268g, 2743 mmol)을 첨가하고 나서, 아이소프로필마그네슘 클로라이드(2743ml, 5485 mmol, THF 중 2M)를 적가하였다. 이 혼합물을 -10℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액(4000ml)으로 반응 중지시키고 나서 실온까지 가온시켰다. THF층을 분액시키고 수성 층을 EtOAc(2 x 1000ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고 나서, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 중 농축시켜 3-사이클로프로필

-N-메톡시-N-메틸프로판아마이드(**42d**)(240g, 1527 mmol, 83% 수율)를 오렌지색 액체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.66 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.44 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 0.76 - 0.62 (m, 1H), 0.42 - 0.31 (m, 2H), 0.08 - -0.09 (m, 2H).

[0664] 단계-4: 1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로판-1-온(**42e**)의 제조

[0665] 5℃로 냉각된 THF(2000mL) 중 3-사이클로프로필-N-메톡시-N-메틸프로판아마이드(**42d**)(240g, 1527 mmol)의 용액에 첨가 동안 내부 온도를 5℃ 부근으로 유지하면서 (3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드(**1c**)(1908mL, 1527 mmol, THF 중 1M)의 신선하게 제조된 용액을 적가하였다. 이 반응물을 5℃에서 2시간 동안 교반하고, 3N HCl(1000mL)로 반응 중지시키고 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 고체  $\text{NaHCO}_3$ 로 염기성 화시키고, 에틸 아세테이트(2 x 500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 나서,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 중 농축시켜 조질물 **42e**를 제공하였다. 이 조질의 물질을 아이소프로판올(150mL)에 용해시키고, 하룻밤 교반하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 회수하고 아이소프로판올로 세척하고 나서 건조시켜 1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로판-1-온(**42e**)(90g, 28.46% 제1 수확물)을 백색 고체로서 제공하였다. 여과액을 농축시키고, 실온에서 6시간 동안 유지시키고, 얻어진 고체를 여과에 의해 회수하여 1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로판-1-온(**42e**)(50g, 15.81%, 제2 수확물)을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.38 (dd,  $J$  = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd,  $J$  = 8.4, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 11.1, 8.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.98 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 0.82 - 0.65 (m, 1H), 0.41 - 0.33 (m, 2H), 0.10 - -0.02 (m, 2H); MS (ES+) 208.2 (M+1), (ES-) 206.2 (M-1);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  -128.24;

[0666] 단계-5: 1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로판-1-올(**42f**)의 제조

[0667] 0℃에서 THF(150mL) 및 메탄올(300mL) 중 1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로판-1-온(**42e**)(13.63g, 65.8 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(5.08g, 132 mmol)을 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 하룻밤 가온시켰다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(800mL)로 희석시키고, 아세트산으로 중화시키고 나서, 물(2 x 300mL), 염수(300mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피[실리카겔, 헥산/에틸 아세테이트(1:0 내지 4:1)로 용리]에 의해 정제시켜 1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로판-1-올(**42f**)(11.47g, 53.8 mmol, 83% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.86 (dd,  $J$  = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J$  = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.42 (ddd,  $J$  = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.98 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 1.71 - 1.48 (m, 2H), 1.26 - 1.01 (m, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 1H), 0.45 - 0.24 (m, 2H), 0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO)  $\delta$  -138.16; MS (ES+) 210.1 (M+1); (ES-) 208.1 (M-1).

[0668] 단계-6: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-하이드록시프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**42g**)의 제조

[0669] 화합물 **42g**는 1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로판-1-올(**42f**)(700mg, 3.35 mmol), (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**36a**)(820mg, 3.35 mmol) 및 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(827mg, 3.35 mmol)로부터 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 제조하여 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-하이드록시프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**42g**)(1.273g, 2.92 mmol, 87% 수율)를 무색 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.42 (2s, 1H, 회전이성질체), 7.87 (dd,  $J$  = 35.9, 7.7 Hz, 1H, 회전이성질체), 7.17 (dd,  $J$  = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.19 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 4.49 (q,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.59 (dd,  $J$  = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.22 (2s, 3H, 회전이성질체), 2.45 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 1.89 (m, 1H), 1.77 - 1.51 (m, 2H), 1.36 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.26 - 1.05 (m, 2H), 0.74 - 0.53 (m, 1H), 0.46 - 0.22 (m, 2H), -0.011 - -0.098 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.81, -130.11 회전이성질체.



- [0670] 단계-7: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(1-브로모-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**42h**)의 제조
- [0671] 0℃에서 다이클로로메탄(15ml) 중 트라이페닐포스핀(451mg, 1.718 mmol)의 용액에 브로민(70.8 $\mu$ l, 1.374 mmol)을 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 0℃에서 이 반응물에 다이클로로메탄(15ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-하이드록시프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**42g**)(300mg, 0.687 mmol) 및 이미다졸(117mg, 1.718 mmol)을 함유하는 사전혼합된 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 1시간의 기간에 걸쳐서 실온으로 가온시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 20 내지 30% 중 에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(1-브로모-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**42h**)(279mg, 0.559 mmol, 81% 수율)를 밝은 갈색 반고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.56 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.05 (2m, 1H, 회전이성질체), 7.37 - 7.04 (m, 2H), 5.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 11.1, 5.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 1H), 3.23 (2s, , 3H, 회전이성질체), 2.62 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 1.89 (m, 1H), 1.37 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.30 - 1.02 (m, 3H), 0.79 - 0.63 (m, 1H), 0.48 - 0.29 (m, 2H), 0.03 --0.049 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.1 회전이성질체.
- [0672] MS (ES+) 499.46, 501.47 (M+1), 521.45, 523.46 (M+Na), (ES-) 497.41, 499.37 (M-1).
- [0673] 단계-8: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**42j**)의 제조
- [0674] 아세트나이트릴(25ml) 중 피리딘-2-올(**42i**)(252mg, 2.65 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(381mg, 2.76 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 이 반응 혼합물에 아세트나이트릴(15ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(1-브로모-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**42h**)(265mg, 0.531 mmol)의 용액을 첨가하고, 하룻밤 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 물(25ml)에 현탁시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 합하여, 물(2 x 25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 12g, 헥산 0 내지 60% 중 에틸 아세테이트 및 메탄올의 9:1 혼합물 로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**42j**)(120mg, 0.234 mmol, 44.0% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.55 (2s, 1H, 회전이성질체), 7.79 (s, 1H, 회전이성질체), 7.62 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 7.18 (bs, 1H), 6.39 (dd, J = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 6.23 (tt, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.45 - 3.23 (m, 1H), 3.21 (2s, 3H, 회전이성질체), 2.61 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 1H), 1.34 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.17 - 0.96 (m, 2H), 0.79 - 0.61 (m, 1H), 0.48 - 0.28 (m, 2H), 0.10 - -0.10 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.20, -127.58 회전이성질체; MS (ES+) 514.6 (M+1), 536.6 (M+Na), (ES-) 512.5 (M-1), 548.6 (M+Cl).
- [0675] 단계-9: (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**42k**)의 제조
- [0676] 화합물 **42k**는 반응식 4의 단계 6에 기재된 절차에 따라서 메탄올 중 3N HCl(0.714ml, 2.142 mmol)을 사용하여 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**42j**)(110mg, 0.214)로부터 제조하여 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**42k**)(96mg, 0.213 mmol, 100% 수율) 염산염을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.46 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.89 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.11 (m, 2H), 6.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 3.19 (2s, 3H 두 부분입체이성질체), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 4H), 1.25 - 0.93 (m, 2H), 0.79 - 0.61 (m, 1H), 0.49 - 0.28 (m, 2H), 0.07 - -0.10 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -124.71, -124.73 (부분입

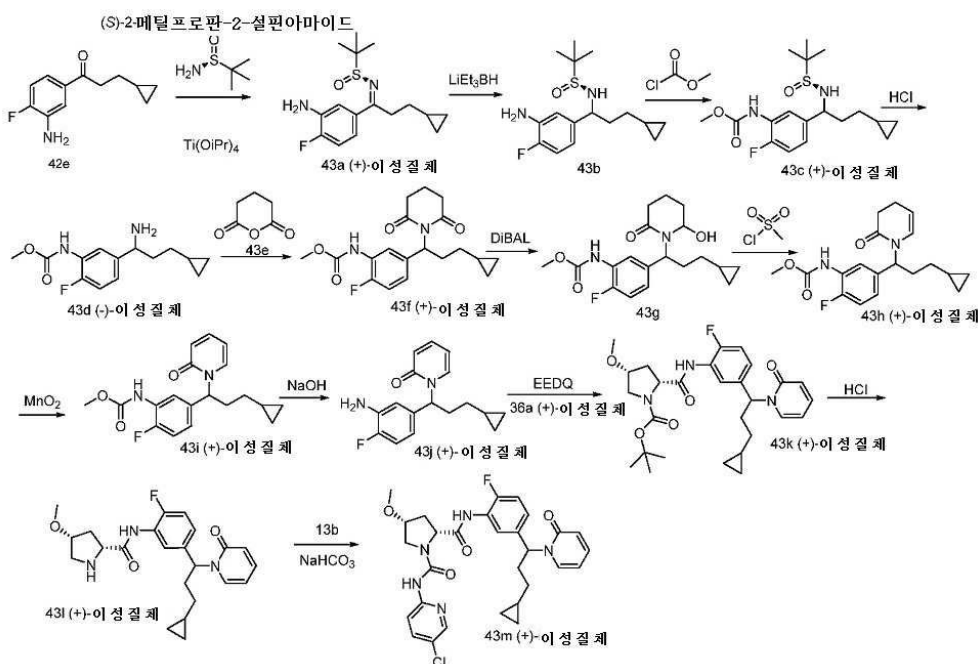


체이성질체); MS (ES+) 414.5 (M+1), 436.5 (M+Na), (ES-) 4112.5 (M-1), 448.5 (M+Cl).

[0677] 단계-10: (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**42i**)의 제조

[0678] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 1N 수성 중탄산나트륨(4.27mL, 4.27 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**42k**)(96mg, 0.213 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(80mg, 0.320 mmol)와 반응시키고 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**42i**)(113mg, 0.199 mmol, 93% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 9.2, 1.3 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 3.22 (2s, 3H, 부분입체이성질체), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 3H), 1.18 - 0.93 (m, 2H), 0.78 - 0.62 (m, 1H), 0.44 - 0.29 (m, 2H), 0.04 - -0.11 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -126.35; MS (ES+) 568.6, 570.6 (M+1), 590.5, 592.5 (M+Na), (ES-) 566.5, 568.5 (M-1); IR (KBr) 3420, 3077, 2998, 2932, 1659, 1520 cm<sup>-1</sup>; C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0.5H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치: C, 60.36; H, 5.59; N, 12.14; 확인치: C, 60.76; H, 5.66; N, 11.82.

[0679] 반응식 43



[0680]

[0681] ((2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**43m**)의 제조

[0682] 단계-1: (S)(+)-N-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**43a**)의 제조

[0683] 화합물(**43a**)은, 반응식 31의 단계 3에서 보고된 바와 같은 절차를 이용해서, 1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로판-1-온(**42e**)(100.865g, 487 mmol), (S)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(86g, 681 mmol) 및 테트라하이드로퓨란(287mL, 973 mmol)으로부터 제조되어 (S)(+)-N-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**43a**)(64g, 206 mmol, 42.4% 수율)를 밝은 갈색 고체로서 제공하

였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.33 - 3.05 (m, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 0.85 - 0.63 (m, 1H), 0.46 - 0.32 (m, 2H), 0.15 - 0.02 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -129.79; MS (ES+) 311.4 (M+1), 333.4 (M+Na), (ES-) 309.4 (M-1), 345.3 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 20.0$  [0.18, MeOH].

[0684] 단계-2: (S)-N-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**43b**)의 제조

[0685] -78°C로 냉각된 테트라하이드로퓨란(1.5 L) 중 (S)(+)-N-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**43a**)(64g, 206 mmol)의 용액에 이 반응 온도를 -75°C 아래로 유지하면서 2시간의 기간에 걸쳐서 서서히 리튬 트라이에틸보로하이드라이드(618ml, 618 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 -78°C에서 3시간 동안 교반하고, 하룻밤 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(600ml)로 반응 중지시켰다. 층들을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 1000ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 1000ml), 염수(500ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 여과시키고, 진공 중 농축시켜 (S)-N-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**43b**)(127g, 203 mmol, 99% 수율)를 제공하였으며, 이것은 다음에 정제 없이 사용되었다; MS (ES+) 313.4 (M+1), 335.4 (M+Na), (ES-) 311.4 (M-1), 347.3 (M+Cl).

[0686] 단계-3: 메틸 5-(+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43c**)의 제조

[0687] 에틸 아세테이트(635ml) 및 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(635ml) 중 (S)-N-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**43b**)(127g, 203 mmol)의 이상(biphasic) 용액에 메틸 클로로포름에이트(23.61ml, 305 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 격렬하게 교반하였다. 층들을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 1 l)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 5-(+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43c**)(75.344g, 203 mmol, 100% 수율)를 고무질 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.06 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.06 - 0.88 (m, 1H), 0.74 - 0.55 (m, 1H), 0.42 - 0.29 (m, 2H), -0.01 - -0.09 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.77; MS (ES+) 371.5 (M+1), 393.5 (M+Na), (ES-) 369.4 (M-1), 405.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 74.4$  [0.18, MeOH].

[0688] 단계-4: (-)-메틸 5-(1-아미노-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43d**)의 제조

[0689] 메탄올(1000ml) 중 메틸 5-(+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43c**)(75g, 202 mmol)의 용액에 메탄올 중 3M HCl(337ml, 1012 mmol)을 첨가하고 30분 동안 교반하고, 진공 중 건조 상태로 농축시켰다. 잔사를 물(500ml)에 용해시키고 포화 중탄산나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 x 1500ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 300ml), 염수(500ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 (-)-메틸 5-(1-아미노-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43d**)(63.5g, 238 mmol, 118% 수율)를 걸쭉한 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.26 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50 - 3.14 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.24 - 0.94 (m, 2H), 0.72 - 0.53 (m, 1H), 0.41 - 0.27 (m, 2H), -0.02 - -0.11 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.37; MS (ES+) 267.4 (M+1), (ES-) 265.3 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 3.0$  [0.2, MeOH].

[0690] 단계-5: (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2,6-다이옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43f**)의 제조

[0691] 다이클로로메탄(1000ml) 중 (-)-메틸 5-(1-아미노-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐카바메이트

(**43d**)(63g, 237 mmol)의 용액에 다이하이드로-2H-피란-2,6(3H)-다이온(**43e**)(29.7g, 260 mmol)을 실온에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이 반응물에 아세틸 클로라이드(336ml, 4731 mmol)를 첨가하고 2시간 동안 가열 환류시키고 건조상태로 진공 증농축시켰다. 분리된 고체를 (조질물 중량 100g) 아이소프로판올(250ml)로부터 결정화시켜 (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2,6-다이옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43f**)(51.5g, 142 mmol, 60.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 1H), 7.19 - 6.86 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.61 (qd, J = 7.6, 7.0, 3.2 Hz, 4H), 2.42 - 2.11 (m, 2H), 1.81 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.22 - 0.99 (m, 2H), 0.76 - 0.56 (m, 1H), 0.44 - 0.28 (m, 2H), 0.11 - -0.12 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.82; MS (ES+) 363.5 (M+1), 385.5 (M+Na), (ES-) 361.5; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  101.9 [0.21, MeOH].

[0692] 단계-6: 메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-하이드록시-6-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43g**)의 제조

[0693] -78℃에서 다이클로로메탄(1407ml) 중 (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2,6-다이옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43f**)(51g, 141 mmol)의 용액에 다이아이스부틸 알루미늄 수소화물(422ml, 422 mmol)을 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올(30ml), 포화 수성 타르타르산칼륨나트륨(1 l)로 반응 중지시키고 0℃로 만들었다. 이 슬러리를 2시간 동안 교반하고, 층들을 분리시키고, 수성 층을 다이클로로메탄(2 x 500ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 500ml), 염수(200ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-하이드록시-6-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43g**)(51.3g, 141 mmol, 100% 수율)를 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다; MS (ES-) 363.5 (M-1).

[0694] 단계-7: (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43h**)의 제조

[0695] 다이클로로메탄(1586ml) 중 메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-하이드록시-6-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43g**)(52g, 143 mmol)의 교반된 용액에 0℃로 냉각된 트라이에틸아민(119ml, 856 mmol)을 첨가하고, 메탄설포닐 클로라이드(22.24ml, 285 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 다이클로로메탄(100ml) 및 물(500ml)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성 층을 다이클로로메탄(2 x 500ml)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 물(2 x 250ml), 염수(250ml)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43h**)(51.6g, 149 mmol, 104% 수율)를 무색 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.35 (s, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.15 (dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 5.17 (dt, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 4H, Me, NH), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.28 - 0.99 (m, 2H), 0.72 (m, 1H), 0.44 - 0.30 (m, 2H), 0.11 - -0.13 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.08; MS (ES+) 369.5 (M+Na), (ES-) 345.4 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  123.9 [0.255, MeOH].

[0696] 단계-8: (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43i**)의 제조

[0697] 다이클로로메탄(200ml) 중 (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43h**)(5.95g, 17.18 mmol)의 교반된 용액에 이산화망간(7.47g, 86 mmol)을 첨가하고, 10 시간 동안 가열 환류시켰다. 추가의 이산화망간(7.47g, 86 mmol)을 72시간의 기간에 걸쳐서 7회분으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 다이클로로메탄으로 세척하고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43i**)(2.962g, 8.60 mmol, 50.1% 수율)를 맑은 흑색 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.40 (s, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 2H), 7.38 (ddd, J = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 6.45 - 6.37 (m, 1H), 6.25 (td, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.22 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.28 - 0.93 (m,

2H), 0.84 - 0.62 (m, 1H), 0.47 - 0.31 (m, 2H), 0.11 - -0.13 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -125.29; MS (ES+) 345.4 (M+1), 367.4 (M+Na), (ES-) 343.4 (M-1), 379.3 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  240.0 [0.05, MeOH].

[0698] 단계-9: (+)-1-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)피리딘-2(1H)-온(**43j**)의 제조

[0699] 메탄올(75mL) 중 (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43i**)(2.9g, 8.42 mmol)의 용액에 수성 수산화나트륨(14.03mL, 84 mmol, 6N)을 첨가하고, 10시간 동안 가열 환류 시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 물(200mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 물(2 x 100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 60 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 (+)-1-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)피리딘-2(1H)-온(**43j**)(2.173g, 7.59 mmol, 90% 수율)을 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.58 (dd,  $J$  = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd,  $J$  = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.53 (ddd,  $J$  = 8.4, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 6.39 (dd,  $J$  = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 6.21 (td,  $J$  = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 5.99 (dd,  $J$  = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 1.11 (m, 1H), 0.99 (m, 1H), 0.79 - 0.62 (m, 1H), 0.46 - 0.28 (m, 2H), 0.08 - -0.12 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -136.31; MS (ES+) 287.4 (M+1), 309.4 (M+Na), 573.7 (2M+1), 595.7 (2M+Na), (ES-) 285.3 (M-1), 321.3 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  296.25 [0.16, MeOH].

[0700] 단계-10: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**43k**)의 제조

[0701] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 테트라하이드로퓨란(20mL) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**36a**)(158mg, 0.513 mmol), (+)-1-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)피리딘-2(1H)-온(**43j**)(286mg, 1.0 mmol)을 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(247mg, 1.0 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**43k**)(462mg, 0.900 mmol, 90% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.51 (2s, 1H, 회전이성질체), 7.87 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.36 (ddd,  $J$  = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.39 (dd,  $J$  = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 6.23 (td,  $J$  = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 6.07 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.59 (dd,  $J$  = 11.1, 5.5 Hz, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 3.21 (2s, 3H, 회전이성질체), 2.51 - 2.28 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.85 (m, 1H), 1.34 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.26 - 0.93 (m, 2H), 0.72 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.10 - -0.10 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -125.99, -127.39; MS (ES+) 514.6 (M+1), 536.6 (M+Na), (ES-) 512.6 (M-1), 548.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  248 [0.115, MeOH].

[0702] 단계-11: (2R,4R)-N-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**43l**)의 제조

[0703] 화합물 **43l**은 반응식 4의 단계 6에 기재된 절차에 따라서 메탄올 중 3N HCl(2.92mL, 8.76 mmol)을 사용하여 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**43k**)(450mg, 0.876 mmol)로부터 제조하여 (2R,4R)-N-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**43l**)(394mg, 0.876 mmol, 100% 수율) 염산염을 밝은 갈색 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45 (s, 1H), 10.17 - 9.94 (m, 1H), 8.95 - 8.64 (m, 2H), 7.73 (ddd,  $J$  = 32.9, 7.3, 2.1 Hz, 2H), 7.37 (ddd,  $J$  = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.40 (dd,  $J$  = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 6.24 (td,  $J$  = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 6.07 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.63 - 4.35 (m, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.21 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.22 (m, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.06 - -0.11 (m,

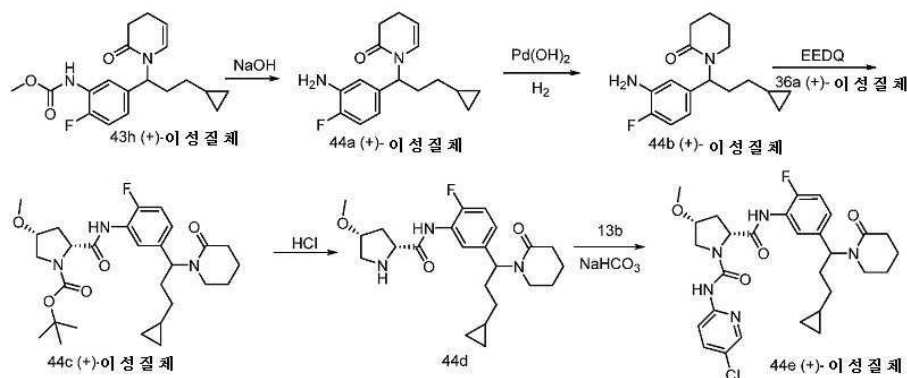
2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -124.56; MS (ES+) 414.5 (M+1), 436.5 (M+Na), 827.8 (2M+1), (ES-) 412.5 (M-1), 448.4 (M+C1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  170.9 [0.055, MeOH].

[0704] 단계-12: ((2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**43m**)의 제조

[0705] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 1N 수성 중탄산나트륨(17.52ml, 17.52 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(50ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**431**)(394mg, 0.876 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(327mg, 1.314 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 ((2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**43m**)(245mg, 0.431 mmol, 49.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.55 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.9, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 6.22 (td, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 3H), 1.24 - 0.91 (m, 2H), 0.79 - 0.61 (m, 1H), 0.45 - 0.29 (m, 2H), 0.04 - -0.09 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -126.21; MS (ES+) 568.5, 570.6 (M+1), 590.5, 592 (M+Na), (ES-) 566.5, 568.5 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  229.54 [0.325, MeOH];  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대해 계산된 분석치: C, 61.32; H, 5.50; Cl, 6.24; N, 12.33; 확인치: C, 61.06; H, 5.53; Cl, 6.02; N, 12.27.

[0706]

반응식 44



[0707]

[0708] (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**44e**)의 제조

[0709] 단계-1: (+)-1-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)-3,4-다이하이드로피리딘-2(1H)-온(**44a**)의 제조

[0710] 화합물(**44a**)은 반응식 43의 단계 9에 기재된 바와 같은 절차를 이용해서 (+)-메틸 5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-2-플루오로페닐카바메이트(**43h**)(4g, 11.55 mmol) 및 수성 NaOH (19.25ml, 115 mmol 6 N)로부터 제조하여 (+)-1-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)-3,4-다이하이드로피리딘-2(1H)-온(**44a**)(3.22g, 11.17 mmol, 97% 수율)을 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.91 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.44 (ddd, J = 8.5, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 6.09 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.04 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.21 - 0.94 (m, 2H), 0.81 - 0.61 (m, 1H), 0.45 - 0.28 (m, 2H), 0.07 - 0.01 (m, 1H), -0.01 - -0.08 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -136.82; MS (ES+) 289.4 (M+1), 311.4 (M+Na), (ES-) 287.4 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  144.4 [0.205, MeOH].



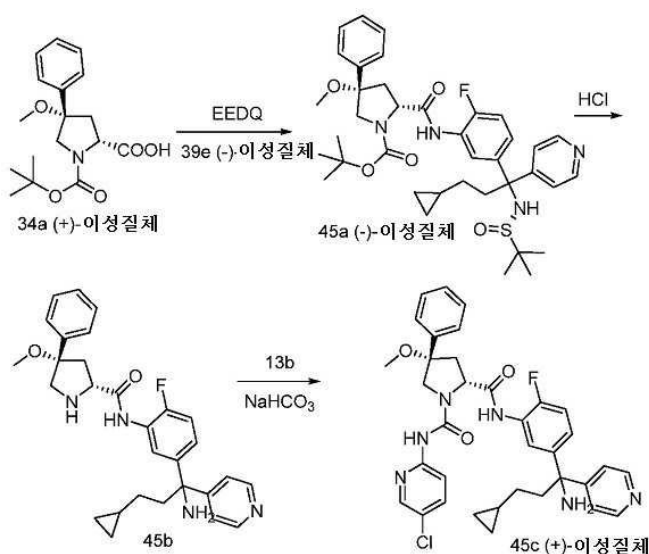
- [0711] 단계-2: (+)-1-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)피페리딘-2-온(**44b**)의 제조
- [0712] 화합물 **44b**는 에틸 아세테이트(50ml) 중 수산화팔라듐(0.779g, 1.11 mmol)을 사용하여 반응식 13의 단계 2에 기재된 반응 및 워크 절차에 따라서 (+)-1-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)-3,4-다이하이드로피리딘-2(1H)-온(**44a**)(3.2g, 11.10 mmol)을 1시간 동안 반응시켜 제조하여 (+)-1-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)피페리딘-2-온(**44b**)(2.846g, 9.80 mmol, 88% 수율)을 밝은 황색 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.91 (dd,  $J$  = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J$  = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.42 (ddd,  $J$  = 8.4, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 5.68 (dd,  $J$  = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.12 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.42 (m, 4H), 1.25 - 0.95 (m, 2H), 0.82 - 0.67 (m, 1H), 0.42 - 0.35 (m, 2H), 0.11 - -0.05 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -137.07; MS (ES+) 291.4, 313.4 (M+Na), (ES-) 289.4 (M-1), 325.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  164.0 [0.15, MeOH].
- [0713] 단계-3: 메틸 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**44c**)의 제조
- [0714] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(247mg, 1.0 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**36a**)(245mg, 1 mmol), (+)-1-(1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필프로필)피페리딘-2-온(**44b**)(290mg, 1.0 mmol)을 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 메틸 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**44c**)(453mg, 0.875 mmol, 88% 수율)를 무색 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.50 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.04 - 7.66 (m, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 5.78 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.20 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.59 (dd,  $J$  = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.22 (2s, 3H, 회전이성질체), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.50 - 2.04 (m, 2H), 2.01 - 1.79 (m, 4H), 1.77 - 1.56 (m, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.36 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.29 - 0.98 (m, 2H), 0.85 - 0.64 (m, 1H), 0.47 - 0.30 (m, 2H), 0.14 - -0.08 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -127.42, -128.68 회전이성질체; MS (ES+) 518.6 (M+1), 540.6 (M+Na), (ES-) 516.5 (M-1), 552.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  126.6 [0.15, MeOH].
- [0715] 단계-4: (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**44d**)의 제조
- [0716] 화합물 **44d**는 반응식 4의 단계 6에 기재된 절차에 따라서 메탄올 중 3N HCl(2.58ml, 7.73 mmol)을 사용하여 메틸 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**44c**)(400mg, 0.773 mmol)로부터 제조하여 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**44d**)(351mg, 0.773 mmol, 100% 수율)를 밝은 갈색 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.51 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 10.6, 8.5 Hz, 1H), 7.14 (ddd,  $J$  = 8.1, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (dd,  $J$  = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.35 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.39 - 2.18 (m, 3H), 2.06 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.44 (m, 4H), 1.31 - 0.98 (m, 2H), 0.84 - 0.64 (m, 1H), 0.48 - 0.31 (m, 2H), 0.12 - -0.07 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -125.55; MS (ES+) 418.6 (M+1), 440.5 (M+Na), (ES-) 416.5 (M-1), 452.5 (M+Cl).
- [0717] 단계-5: (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**44e**)의 제조
- [0718] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 1N 수성 중탄산나트륨(15mL, 15.00 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(50ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**44d**)(340mg, 0.749 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(280mg,



1.125 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-100%)에 의한 정제 후에 순수한 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(2-옥소피페리딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**44e**)(210mg, 0.367 mmol, 48.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.53 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 5.85 - 5.68 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.56 (m, 3H), 1.61 - 1.44 (m, 1H), 1.27 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.64 (m, 1H), 0.47 - 0.30 (m, 2H), 0.10 - -0.07 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -127.47; MS (ES+) 572.6 (M+1), 594.5, 596.5 (M+Na), (ES-) 570.5, 572.5 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 174.3$  [0.21, MeOH].

[0719]

반응식 45



[0720]

[0721]

(2R,4S)-N2-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**45c**)의 제조

[0722]

단계-1: (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(**45a**)의 제조

[0723]

반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(123mg, 0.498 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(**34a**)(160mg, 0.498 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(**39e**)(194mg, 0.498 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 25g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(**45a**)(287mg, 0.414 mmol, 83% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.49 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.77 - 8.28 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.53 - 7.08 (m, 8H), 5.48 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.85 (2s, 3H, 회전이성질체), 2.78 - 2.35 (m, 3H), 1.33 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.15 (m, 10H), 1.02 - 0.82 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.04 - -0.15 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.09, -129.50 회전이성질체; MS (ES+) 693.7 (M+1), 715.7 (M+Na), (ES-) 691.7 (M-1), 727.7 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-) 8.0$  [0.075, MeOH].

[0724]

단계-2: (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-페닐피

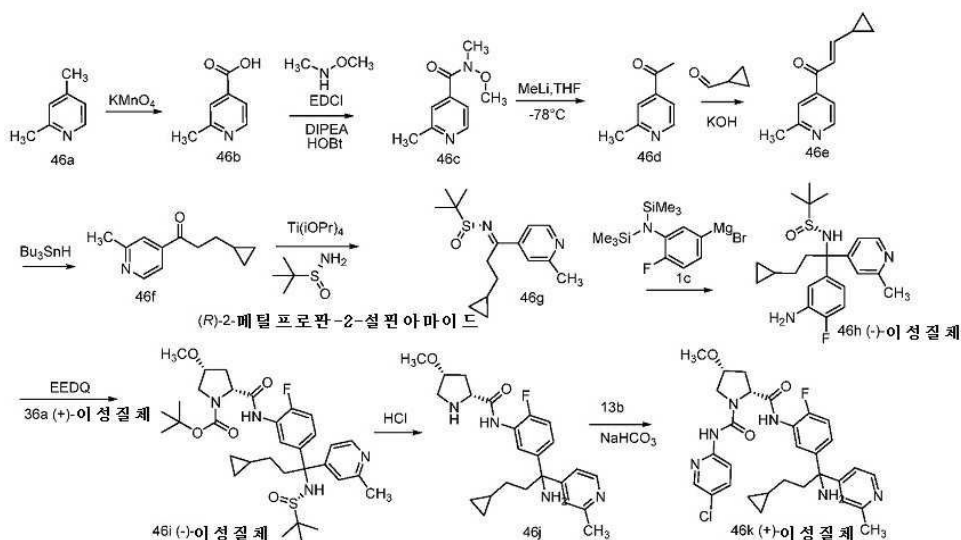
롤리딘-2-카복스아마이드(45b)의 제조

[0725] 메탄올성 HCl(2.694ml, 8.08 mmol) 중 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸 설핀아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(45a)(280mg, 0.404 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(45b)(227mg, 0.404 mmol, 100% 수율) 염산염을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다; MS (ES+) 489.5 (M+1), (ES-) 487.4 (M-1), 523.5 (M+Cl).

[0726] 단계-3: (2R,4S)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(45c)의 제조

[0727] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 1N 수성 중탄산나트륨(8.08ml, 8.08 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(50ml) 중 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-2-카복스아마이드(45b)(111mg, 0.444 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(13b)(227mg, 0.404 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-100%)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(45c)(50mg, 0.078 mmol, 19.24% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.59 - 8.36 (m, 2H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 4.65 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.12 - 0.94 (m, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 1H), 0.43 - 0.27 (m, 2H), 0.01 - -0.17 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -128.48; MS (ES+) 643.6, 645.7 (M+1), (ES-) 641.6, 643.6 (M-1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 99.23 [0.26, MeOH].

[0728] 반응식 46



[0729]

[0730] ((2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(46k)의 제조

[0731] 단계-1: 2-메틸-아이소니코틴산(46b)의 제조

[0732] 물(1000ml) 중 2,4-다이메틸-피리딘(46a)(100g, 933.245 mmol)의 용액에 과망간산칼륨(294.97g, 1866.489 mmol)을 2시간의 기간에 걸쳐서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 베드를 통해서 여과시키고 나서 여과액을 50℃에서 감압 하에 250ml의 용적까지 농축시켰다. 얻어진 용액을 0℃로 냉각시키고, pH를 1N HCl(온도 0℃ 내지 5℃)을 이용해서 3으로 조정하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 회수하고 냉수로 세척하고 건조시켜 2-메틸아이소니코틴산

(**46b**)(22.3g, 수율: 17.42%)을 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 2.69 (s, 3H); MS (+) 138.1 (M+1).

[0733] 단계-2: N-메톡시-N,2-다이메틸아이소니코틴아마이드(**46c**)의 제조

[0734] N,N-다이메틸폼아마이드(180ml) 중 2-메틸아이소니코틴산(**46b**)(17.8g, 129.798 mmol)의 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(67.105g, 519.192 mmol) 및 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드 염산염(EDCI, 40.299g, 259.596 mmol) 및 하이드록시벤조트라이아졸(HOBt, 39.753g, 259.596 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하고 나서 N, O 다이메틸 하이드록실 아민 염산염(13.8g, 141.479 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 물(500ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(5 x 500ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-메톡시-N,2-다이메틸아이소니코틴아마이드(**46c**)(23g, 98.4% 수율)를 적색의 걸쭉한 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29-8.27 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MS (ES+) 181.1 (M+1).

[0735] 단계-3: 1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄온(**46d**)의 제조

[0736] THF(520ml) 중 N-메톡시-N,2-다이메틸아이소니코틴아마이드(**46c**)(26g, 144.281mmol)의 교반된 용액에 MeLi(6.342g, 288.562 mmol, THF 중 1M 용액)를 질소 분위기 하에  $-78^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간의 기간에 걸쳐서 실온까지 가온시키고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로  $0^\circ\text{C}$ 에서 반응 중지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄온(**46d**)(11g, 56.4% 수율)을 적색의 걸쭉한 액체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61-8.59 (d, 1H), 7.51-7.45 (d, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 4.05-4.02 (s, 3H); MS (ES+) 136.1(M+1).

[0737] 단계-4: 3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(**46e**)의 제조

[0738] 화합물 **46e**는 반응식 31의 단계 1에 기재된 절차에 따라서 1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄온(**46d**)(11.g, 81.383 mmol)으로부터 제조하여, 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로프-2-엔-1-온(**46e**)(4.5g, 29.5% 수율)을 적색을 띤 오일로서 제공하였다; MS (ES+) 188.1 (M+1).

[0739] 단계-5: 3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로판-1-온(**46f**)의 제조

[0740] 화합물 **46f**는 반응식 31의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 3-사이클로프로필-1-피리딘-4-일-프로펜온(**46e**)(8g, 42.726 mmol)으로부터 제조하여, 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로판-1-온(**46f**)(5.5 g 68.1% 수율)을 황색 액체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61-8.59 (d, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.46-7.20 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 2H), 0.85-0.71 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 2H); MS (ES+) 190.2 (M+1).

[0741] 단계-6: (R)-N-(3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**46g**)의 제조

[0742] 화합물 **46g**는, 반응식 31의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로판-1-온(**46f**)(5.5g, 29.062 mmol) 및 R-2-메틸 프로판-2-설피나마이드(4.209g, 34.729 mmol)로부터 제조하여 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (R)-N-(3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**46g**)(7g, 82.44% 수율)를 황색 액체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59-8.49 (m, 1H), 7.51-7.33 (m, 2H), 3.32-2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.42-1.13 (m, 9H), 0.85-0.71(m, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 2H); MS (ES+) 293.2 (M+1).

[0743] 단계-7: (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**46h**)의 제조

[0744] 화합물 **46h**는 반응식 31의 단계 4에 기재된 절차에 따라서, (R)-N-(3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**46g**)(5.5g, 29.062 mmol) 및 R-2-메틸 프로판-2-설피나마이드(2g, 6.839 mmol) 및 새롭게 제조된 (3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드(**1c**)(19.10

mℓ, 15.28 mmol)로부터 제조하여 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**46h**)(0.8g, 29.0% 수율)를 적색의 걸쭉한 액체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36-8.34 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.38-5.32 (s, 1H), 5.17-5.11 (s, 2H), 2.58-2.45 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.28-1.10 (m, 9H), 0.67-0.45 (m, 1H), 0.39-0.37 (m, 2H), 0.03-0.00 (m, 2H); MS (ES+) 404.3 (M+1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (-) 55.0 [0.28, MeOH]

[0745] 단계-8: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**46i**)의 제조

[0746] 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용하여 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(247mg, 1.0 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(50mℓ) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**36a**)(245mg, 1.0 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**46h**)(404mg, 1.0 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**46i**)(485mg, 0.769 mmol, 77% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.47 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 - 7.77 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.41 (2s, 1H, 회전이성질체), 4.46 - 4.16 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 4H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.33 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.14 (m, 10H), 0.90 (m, 2H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), -0.00 - -0.17 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -127.87 (q, J = 8.1, 7.2 Hz), -128.88 회전이성질체; MS (ES+) 631.7 (M+1), 653.7 (M+Na), (ES-) 629.6 (M-1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (-) 50.2 [0.175, MeOH].

[0747] 단계-9: (2R,4R)-N-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**46j**)의 제조

[0748] 3N 메탄올성 HCl(5.020mℓ, 15.06 mmol) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**46i**)(475mg, 0.753 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**46j**)(376mg, 0.753 mmol, 100% 수율) 염산염을 희백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.69 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.76 (s, 3H), 9.55 (bs, 1H), 8.90 - 8.67 (m, 2H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.76 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 2H), 4.61 - 4.43 (m, 1H), 4.22 - 3.98 (m, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.66 - 2.50 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 1.34 - 1.15 (m, 1H), 1.16 - 0.94 (m, 1H), 0.79 - 0.60 (m, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 2H), 0.10 - 0.00 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -122.19; MS (ES+) 427.5 (M+1), (ES-) 425.5 (M-1), 461.4 (M+Cl).

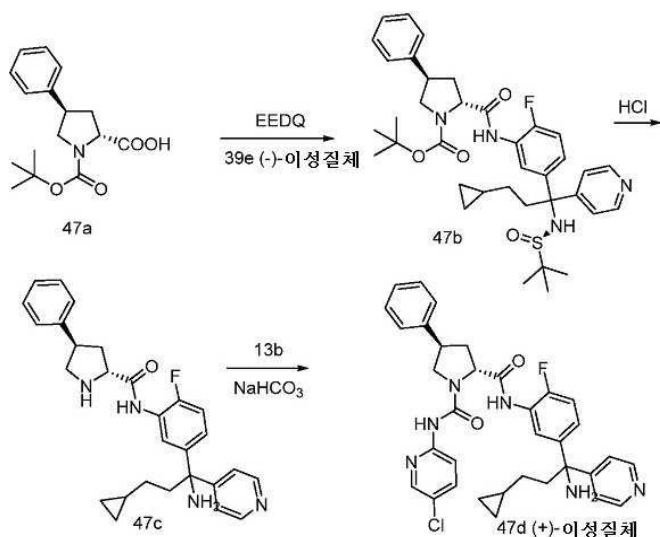
[0749] 단계-10: ((2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**46k**)의 제조

[0750] 반응식 13의 단계 3에 기재된 바와 같은 절차에 따라서 중탄산나트륨(14.82mℓ, 14.82 mmol, 1N 수성)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(55mℓ) 중 (2R,4R)-N-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**46j**)(370mg, 0.741 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일 카바메이트(**13b**)(203mg, 0.815 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 ((2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**46k**)(190mg, 0.327 mmol, 44.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 2H), 7.95 - 7.82 (m, 2H), 7.81 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 4.57 (dd,  $J$  = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.85 - 3.63 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.24 - 2.03 (m, 3H), 1.11 - 0.93 (m, 2H), 0.73 - 0.51 (m, 1H), 0.41 - 0.25 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.45; MS (ES+) 581.6, 583.6 (M+1), 603.6 (M+Na), 579.5 (M-1), 615.5, 617.5 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  92.12 [0.33, MeOH];  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 60.60; H, 6.02; N, 14.13; 확인치: C, 60.90; H, 6.00; N, 14.17.

[0751]

반응식 47



[0752]

[0753]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(47d)의 제조

[0754]

단계-1: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(47b)의 제조

[0755]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(195mg, 0.789 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-페닐피롤리딘-2-카복실산(47a)(230mg, 0.789 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(39e)(308mg, 0.789 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(47b)(255mg, 0.385 mmol, 48.7% 수율)를 맑은 오일로서 제공하였다. MS (ES+) 663.7 (M+1).

[0756]

단계-2: (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-페닐피롤리딘-2-카복사마이드(47c)의 제조

[0757]

다이옥산 중 4N HCl(1.282ml, 3.85 mmol)을 사용하여 메탄올(10ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(47b)(255mg, 0.385 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-페닐피롤리딘-2-카복사마이드(47c)(95mg, 0.207 mmol, 53.9% 수율)를 맑은 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.26 (s, 1H), 8.65 - 8.57 (m, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 4.15 (dd,  $J$  = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.42 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 4H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 1.29 - 1.03 (m, 2H), 0.80 - 0.59 (m, 1H), 0.53 - 0.34 (m, 2H), -0.00 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -132.94; MS (ES+) 459.4

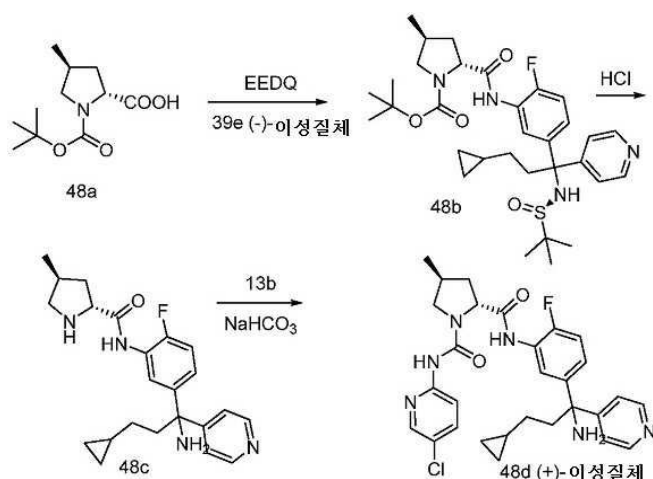


(M+1).

[0758] 단계-3: (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**47d**)의 제조

[0759] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 탄산칼륨(71.6mg, 0.518 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-페닐피롤리딘-2-카복사마이드(**47c**)(95mg, 0.207 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(46.4mg, 0.186 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-50%)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-페닐피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**47d**)(68mg, 0.111 mmol, 53.5% 수율) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 HCl(MeOH 중 3N, 3ml)로 염산염으로 전환되었다(72mg, 0.105 mmol, 50.7% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.23 - 10.13 (m, 1H), 9.79 (s, 3H), 9.26 (s, 1H), 9.01 - 8.88 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 4H), 7.46 - 7.19 (m, 7H), 4.95 - 4.76 (m, 1H), 4.28 - 4.02 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.32 (td, J = 15.7, 12.5, 6.1 Hz, 3H), 1.31 - 1.00 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.48 - 0.31 (m, 2H), 0.09 - 0.01 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO) δ -123.88; MS (ES+) 613.5 (M+1); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (+) 101.4 [0.28, MeOH].

[0760] 반응식 48



[0761]

[0762] (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메틸피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**48d**)의 제조

[0763] 단계-1: (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(**48b**)의 제조

[0764] 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(156mg, 0.632 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복실산(**48a**)(145mg, 0.632 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**39e**)(246mg, 0.632 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 0-60% EtOAc로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(**48b**)(248mg, 0.413 mmol, 65.3% 수율)를 맑은 오일로서 제공하였다. MS (ES+) 601.7 (M+1).

[0765] 단계-2: (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복사마이드(**48c**)의 제조

[0766] 다이옥산 중 4N HCl(1.365ml, 4.09 mmol)을 사용하여 메탄올(10ml) 중 (2R,4S)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(**48b**)(246mg, 0.409 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정

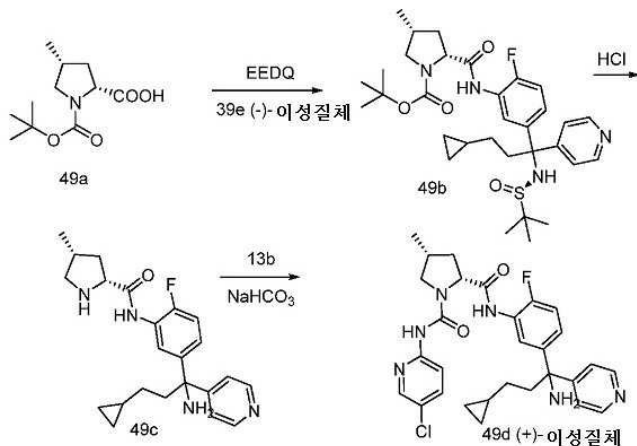


제를 수행하여 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복사마이드(**48c**)(100mg, 0.252 mmol, 61.6% 수율)를 맑은 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.61 – 8.44 (m, 3H), 7.43 – 7.25 (m, 3H), 7.13 – 6.91 (m, 2H), 4.13 – 4.01 (m, 1H), 3.31 – 3.13 (m, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 3H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 1.96 – 1.76 (m, 1H), 1.27 – 0.95 (m, 6H), 0.80 – 0.71 (m, 1H), 0.71 – 0.60 (m, 1H), 0.54 – 0.31 (m, 2H), 0.00 (s, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -132.78; MS (ES+) 551.5 (M+1).

[0767] 단계-3: (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메틸피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**48d**)의 제조

[0768] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 탄산칼륨(71.6mg, 0.518 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복사마이드(**48c**)(95mg, 0.207 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(46.4mg, 0.186 mmol)와 반응시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-50%)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메틸피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**48d**)(68mg, 0.111 mmol, 53.5% 수율) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은  $\text{HCl}$ (MeOH 중 3N, 3ml)로 염산염(72mg, 0.105 mmol, 50.7% 수율)으로 전환시켰다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 – 10.13 (m, 1H), 9.79 (s, 3H), 9.26 (s, 1H), 9.01 – 8.88 (m, 2H), 8.30 (dd,  $J$  = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J$  = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.97 – 7.77 (m, 4H), 7.46 – 7.19 (m, 7H), 4.95 – 4.76 (m, 1H), 4.28 – 4.02 (m, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.32 (td,  $J$  = 15.7, 12.5, 6.1 Hz, 3H), 1.31 – 1.00 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.48 – 0.31 (m, 2H), 0.09 – 0.01 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -123.88; MS (ES+) 613.5 (M+1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  144.4 [0.29, MeOH].

[0769] 반응식 49



[0770]

[0771] (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메틸피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**49d**)의 제조

[0772] 단계-1: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(**49b**)의 제조

[0773] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(97mg, 0.393 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복실산(**49a**)(90mg, 0.393 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(**39e**)(153mg, 0.393 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(**49b**) 조질물(160mg, 67.8%)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다. MS (ES+) 601.7 (M+1).

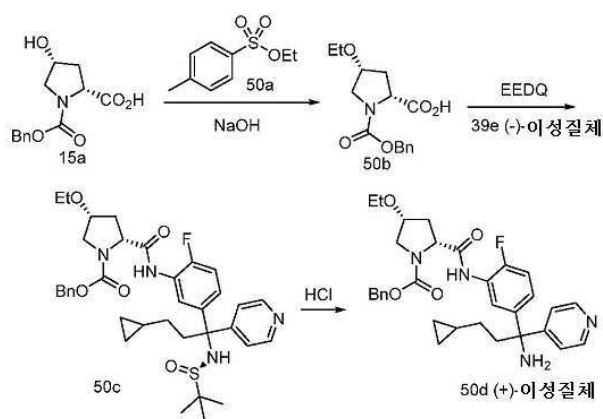
[0774] 단계-2: (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복사마이드(**49c**)의 제조

[0775] 다이옥산 중 4N HCl(0.888ml, 2.66 mmol)을 사용하여 메탄올(10ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(**49b**)(160mg, 0.266 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복사마이드(**49c**) 조질물(66mg, 62.5% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다. MS (ES<sub>+</sub>) 419.4 (M+Na).

[0776] 단계-3: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메틸피롤리딘-1,2-다리카복사마이드(**49d**)의 제조

[0777] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 탄산칼륨(57.5mg, 0.416 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복사마이드(**49c**)(66mg, 0.166 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(37.3mg, 0.150 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-50%)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메틸피롤리딘-1,2-다리카복사마이드(**49d**) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 HCl(MeOH 중 3N, 3ml)을 사용하여 염산염(12mg, 0.019 mmol, 11.55% 수율)으로 전하시켰다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.99 (s, 1H), 9.38 (s, 3H), 9.14 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.28 (dd, J = 2.6, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 3.10 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.67 - 2.20 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.30 - 1.08 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.01 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO) δ -124.26; MS (ES<sup>+</sup>) 551.5 (M+1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 130.9 [0.055, MeOH].

[0778] 반응식 50



[0779]

[0780] (2R,4R)-벤질 2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**50d**)의 제조

[0781] 단계-1: (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복실산(**50b**)의 제조

[0782] THF(20ml) 중 (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**15a**)(1.14g, 4.30 mmol)의 용액에 THF(2ml) 중 에틸 4-메틸벤젠설포네이트(**50a**)(1.721g, 8.60 mmol)의 용액을 첨가하고 나서, NaOH(0.688g, 17.19 mmol) 및 물(5ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 55°C로 하룻밤 가열하고, 건조상태로 진공 농축시켰다. 잔사를 물(10ml)에 용해시키고, 다이클로로메탄(3 x 25ml)으로 세척하고 HCl(1.5N)로 pH 2로 산성화시켰다. 이 반응 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 25ml)으로 추출하고, 유기 층을 합하여 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 0-20% MeOH로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복실산(**50b**)(301mg, 1.026 mmol, 23.88% 수율)을 맑은 오일

로서 얻었다. MS (ES+) 316.3 (M+Na).

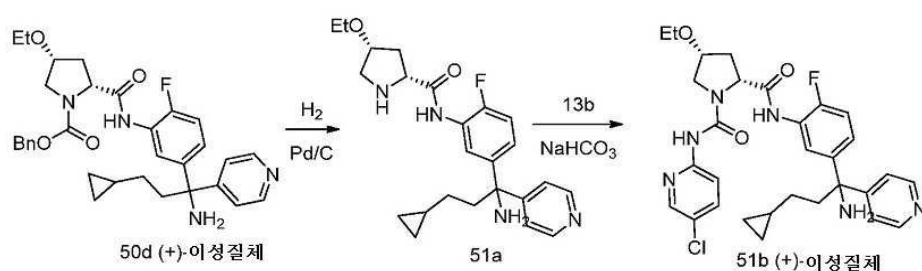
[0783] 단계-2: (2R,4R)-벤질 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(50c)의 제조

[0784] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(253mg, 1.023 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(10mℓ) 중 (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복실산(50b)(300mg, 1.023 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(39e)(398mg, 1.023 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-벤질 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(50c)(240mg, 0.361 mmol, 35.3% 수율)를 맑은 오일로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.51 (d, J = 24.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 5H), 7.27 - 7.07 (m, 5H), 5.52 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 21.2, 3.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.13 (s, 11H), 1.04 - 0.94 (m, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.62 (s, 1H), 0.34 (s, 2H), -0.08 (s, 2H); MS (ES+) 665.5 (M+1).

[0785] 단계-3: (2R,4R)-벤질 2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(50d)의 제조

[0786] 메탄올 중 3N HCl(0.15mℓ, 0.451 mmol)을 사용하여 메탄올(5mℓ) 중 (2R,4R)-벤질 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(50c)(50mg, 0.075 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-벤질 2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(50d)(24mg, 0.043 mmol, 56.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.73 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 9.64 - 9.53 (m, 6H), 8.82 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.12 (m, 3H), 5.15 - 4.97 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.27 - 1.04 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.08 - -0.00 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -124.55; MS (ES+) 561.5 (M+1); 559.5 (M-1); C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·2HCl·2H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치: C, 57.40; H, 6.47; N, 8.37; 확인치: C, 57.37; H, 6.25; N, 8.32; 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 43.6 [0.165, MeOH].

[0787] 반응식 51



[0788]

[0789] (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(51b)의 제조

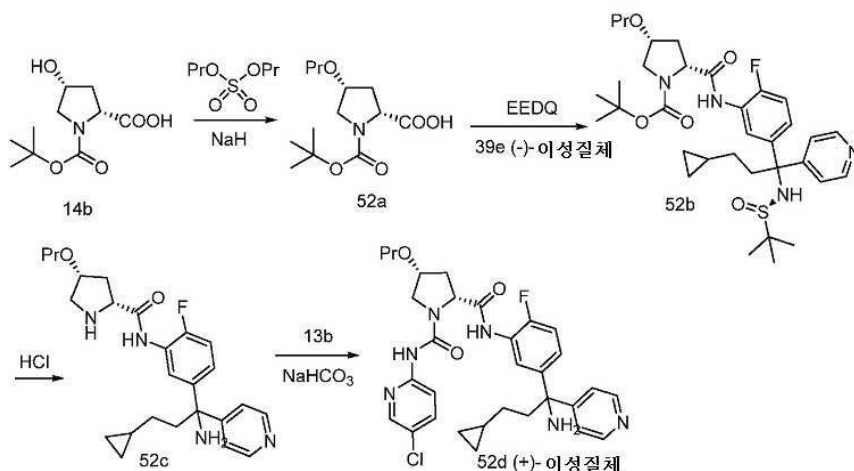
[0790] 단계-1: (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(51a)의 제조

[0791] 반응식 13의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 탄소 상 팔라듐 10% (15.21mg, 0.086 mmol)을 촉매로서 사용하여 메탄올(5mℓ) 중 (2R,4R)-벤질 2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(50d)(190mg, 0.286 mmol)의 수소화에 의해 탈벤질화시켜 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(51a)(105mg, 0.198 mmol, 69.2% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다. MS (ES+) 531.4 (M+1).

[0792] 단계-2: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**51b**)의 제조

[0793] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 탄산칼륨(68.4mg, 0.495 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**51a**)(105mg, 0.198 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(49.2mg, 0.198 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-50%)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**51b**) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 HCl(MeOH 중 3N, 3ml)을 사용하여 염산염(60mg, 0.092 mmol, 46.4% 수율)으로 전환시켰다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.74 (s, 4H), 9.71 - 9.68 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.97 - 8.86 (m, 2H), 8.30 (dd,  $J$  = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 4H), 7.39 (dd,  $J$  = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 7.26 (ddd,  $J$  = 8.7, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J$  = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.13 (p,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J$  = 10.7, 5.3 Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J$  = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.65 - 2.48 (m, 2H), 2.40 (ddd,  $J$  = 14.0, 9.0, 5.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.34 - 1.15 (m, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 1H), 1.01 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.76 - 0.59 (m, 1H), 0.45 - 0.31 (m, 2H), 0.07 - 0.00 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -124.72; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 7.209$  [0.54, MeOH];  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 50.22; H, 5.62; Cl, 19.77; N, 11.71; 확인치: C, 50.55; H, 5.63; Cl, 19.51; N, 11.49.

[0794] 반응식 52



[0795]

[0796] (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-프로폭시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**52d**)의 제조

[0797] 단계-1: (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-프로폭시피롤리딘-2-카복실산(**52a**)의 제조

[0798] 반응식 15 단계 1에 기재된 절차에 따라서 NaH(오일 중 60% 분산액)(32.5g, 813 mmol)을 염기로서 사용하여 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**14b**)(30.5g, 132 mmol)을 다이아이소프로필 설페이트(33.4ml, 203 mmol)에 의해 알킬화시켜 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-프로폭시피롤리딘-2-카복실산(**52a**)(23g, 84 mmol, 63.7% 수율)을 맑은 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.41 (s, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 1H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.43 - 2.21 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.56 - 1.23 (m, 11H), 0.82 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H); MS (ES-) 272.3 (M-1).

[0799] 단계-2: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-프로폭시피롤리딘-1-카복실레이트(**52b**)의 제조

[0800] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트

이트(18.09g, 73.2 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(300ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-프로폭시피롤리딘-2-카복실산(**52a**)(20g, 73.0 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(**39e**)(26.5g, 68.1 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-프로폭시피롤리딘-1-카복실레이트(**52b**)(43g, 66.7 mmol, 98% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다. MS (ES<sup>+</sup>) 667.7 (M+Na).

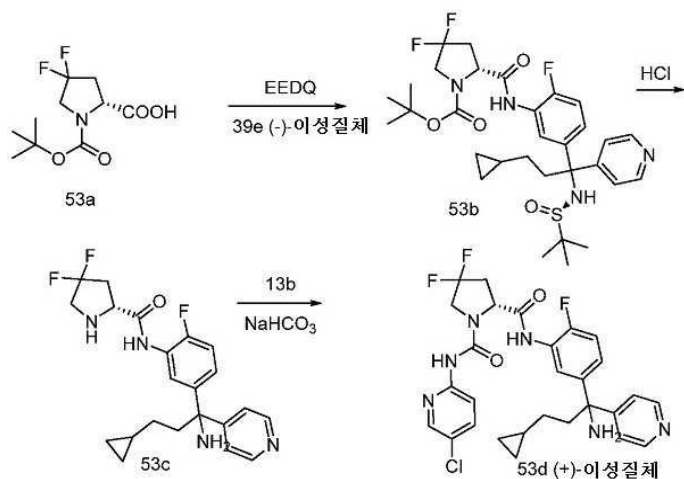
[0801] 단계-3: (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복사아미드(**52c**)의 제조

[0802] 다이옥산 중 4N HCl(133ml, 533 mmol)을 사용하여 메탄올(600ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-프로폭시피롤리딘-1-카복실레이트(**52b**)(43g, 66.7 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복사아미드(**52c**)(24.5g, 55.6 mmol, 83% 수율)를 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다. MS (ES<sup>+</sup>) 441.6 (M+1).

[0803] 단계-4: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-프로폭시피롤리딘-1,2-다리카복사아미드(**52d**)의 제조

[0804] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨(28.0g, 334 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(550ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카복사아미드(**52c**)(24.5g, 55.6 mmol)를 펄 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(12.45g, 50.1 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 에틸 아세테이트/MeOH(9:1) 0-50%)에 의한 정제 후에 역상 칼럼(수중 메탄올 0-100%로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-프로폭시피롤리딘-1,2-다리카복사아미드(**52d**)를 유리 염기로서 제공하였으며, 이것은 MeOH 중 3N HCl(30ml)을 사용하여 HCl염으로 전환시켜 화합물 **52d**(13.2g, 39.5% 수율) 염산염을 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.89 (s, 2H), 9.73 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 8.31 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 3H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.46 - 7.22 (m, 2H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.41 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.30 - 1.02 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.76 - 0.60 (m, 1H), 0.43 - 0.30 (m, 2H), 0.09 - -0.02 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -124.57; MS (ES<sup>+</sup>) 595.6 (M+1); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (+) 87.31 [0.52, MeOH]; C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·2HCl·3H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치: C, 51.56; H, 6.14; Cl, 14.73; N, 11.64; 확인치: C, 51.25; H, 5.82; Cl, 14.94; N, 11.53.

[0805] 반응식 53



[0806]

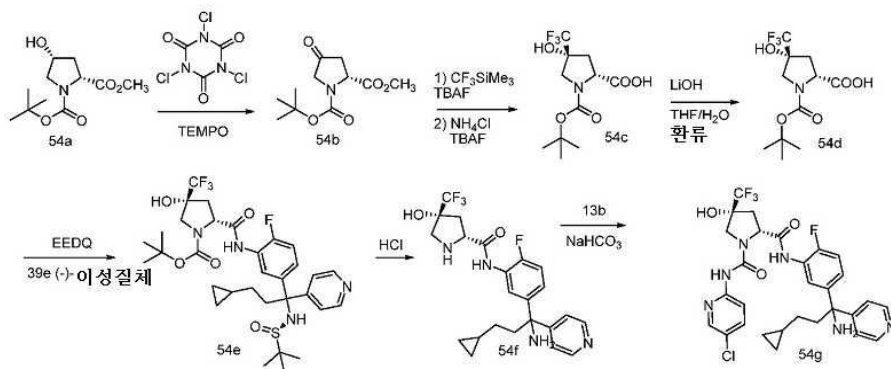


- [0807] (R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4,4-다이플루오로피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**53d**)의 제조
- [0808] 단계-1: (R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4,4-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(**53b**)의 제조
- [0809] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(221mg, 0.896 mmol)을 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4,4-다이플루오로피롤리딘-2-카복실산(**53a**)(225mg, 0.896 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(**39e**)(349mg, 0.896 mmol)를 반응시켜 (R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4,4-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(**53b**)를 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다; MS (ES+) 623.6 (M+1).
- [0810] 단계-2: (R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4,4-다이플루오로피롤리딘-2-카복사아마이드(**53c**)의 제조
- [0811] 다이옥산 중 4N HCl(1.301ml, 3.9 mmol)를 사용하여 메탄올(10ml) 중 (R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4,4-다이플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(**53b**)(243mg, 0.39 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4,4-다이플루오로피롤리딘-2-카복사아마이드(**53c**)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다. MS (ES+) 441.4 (M+Na).
- [0812] 단계-3: (R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4,4-다이플루오로피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**53d**)의 제조
- [0813] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 탄산칼륨(74.3mg, 0.538 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4,4-다이플루오로피롤리딘-2-카복사아마이드(**53c**)(90mg, 0.215 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(48.1mg, 0.194 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-50%)에 의한 정제 후에 (R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4,4-다이플루오로피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**53d**) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 HCl(MeOH 중 3N, 3ml)을 사용하여 염산염으로 전환시켜 화합물 **53d**(16mg, 0.025 mmol, 11.52% 수율) 염산염을 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.24 - 10.15 (m, 1H), 9.61 (s, 3H), 9.51 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.32 (dd, J = 2.1, 1.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.7, 1.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 10.4, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (q, J = 5.4, 4.6 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (dq, J = 26.3, 12.5 Hz, 2H), 3.05 - 2.78 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.81 - 0.55 (m, 1H), 0.47 - 0.31 (m, 2H), 0.02 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -97.03, -123.95; MS (ES+) 573.4 (M+1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 72.3 [0.155, MeOH]; C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·4HCl·2H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치: C, 44.55; H, 4.81; N, 11.13; 확인치: C, 44.49; H, 4.92; N, 11.07



[0814]

반응식 54



[0815]

[0816]

(2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1,2-다리카복사마이드(54g)의 제조

[0817]

단계-1: (R)-1-tert-부틸 2-메틸 4-옥소피롤리딘-1,2-다리카복실레이트(54b)의 제조

[0818]

반응식 29의 단계 1에 기재된 절차에 따라서 트라이클로로아세트산(9.45g, 40.7 mmol) 및 TEMPO(0.303g, 1.937 mmol)를 사용하여 무수 DCM(50ml) 중 (2R,4R)-1-tert-부틸 2-메틸 4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복실레이트(54a)(9.5g, 38.7 mmol)의 산화에 의해 (R)-1-tert-부틸 2-메틸 4-옥소피롤리딘-1,2-다리카복실레이트(54b)(9.197g, 98% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.70 - 4.56 (m, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.19 - 3.01 (m, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 1H), 1.39 (2s, 9H, 회전 이성질체).

[0819]

단계-2: (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복실산(54c)의 제조

[0820]

0℃로 냉각된 THF(100ml) 중 (R)-1-tert-부틸 2-메틸 4-옥소피롤리딘-1,2-다리카복실레이트(54b)(3.5g, 14.39 mmol)의 용액에 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(2.189g, 15.40 mmol), TBAF(0.113g, 0.432 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(75ml)로 반응 중지시키고, 20분 동안 교반하고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(6.02g, 23.02 mmol)를 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트(3 x 100ml)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과시키고, 건조상태로 진공 증류하였다. 얻어진 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-1-tert-부틸 2-메틸 4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1,2-다리카복실레이트(54c)(2.818g, 9.0 mmol, 62.5% 수율)를 맑은 오일로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.59 (s, 1H), 4.70 - 4.38 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 3H, 회전 이성질체), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 1.47 - 1.27 (m, 9H, 회전 이성질체); MS (ES+) 336.3 (M+Na).

[0821]

단계-3: (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복실산(54d)의 제조

[0822]

THF/H<sub>2</sub>O(1:1, 20ml) 중 (2R,4R)-1-tert-부틸 2-메틸 4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1,2-다리카복실레이트(54c)(850mg, 2.71 mmol)의 용액에 수산화리튬(325mg, 13.57 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 진공 중 농축시켜 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복실산(54d)(842mg, 2.81 mmol, 104% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다. MS (ES-), 298.3 (M-1).

[0823]

단계-4: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이에틸에틸설피나미드)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(54e)의 제조

[0824]

반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(695mg, 2.82 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복실산(54d)(842mg, 2.82 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(39e)(850mg, 2.71 mmol)를 반응시켜

(2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(**54e**)(420mg, 23.08% 수율)를 제공하였다; MS (E+), 693.4 (M+23).

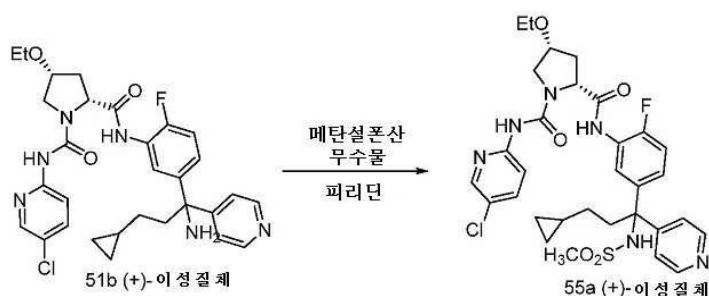
[0825] 단계-5: (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복스아마이드(**54f**)의 제조

[0826] 다이옥산 중 4N HCl(1.565ml, 6.26 mmol)을 사용하여 에탄올(20ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(**54e**)(420mg, 0.626 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복스아마이드(**54f**)(113mg, 38.7% 수율)를 제공하였다. MS (E+), 467.4 (M+1).

[0827] 단계-6: (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**54g**)의 제조

[0828] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 탄산칼륨(100mg, 727 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복스아마이드(**54f**)(113mg, 242 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(60.2mg, 242 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-50%)에 의한 정제 후에 역상 칼럼 크로마토그래피(C-18 칼럼, 수중 0-100% MeOH로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**54g**)를 유리 염기로서 제공하였으며, 이것은 HCl(MeOH 중 3N, 2ml)을 사용하여 HCl염으로 전환시켜 화합물 **54g** 염산염(42mg, 28% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.00 (s, 1H), 9.69 (s, 3H), 9.46 (s, 1H), 9.00 - 8.79 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.74 (m, 4H), 7.39 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.04 (m, 2H), 4.84 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.67 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.02 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO) d -75.03, -80.20, -124.32. MS (ES+): 521.3 (M+1); 519.3 (M-1).

[0829] 반응식 55



[0830]

[0831] (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(메틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**55a**)의 제조

[0832] 다이클로로메탄(10ml) 중 0°C에서 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**51b**)(240mg, 0.413 mmol)의 용액에 피리딘(163mg, 2.065 mmol), 메탄설펜산 무수물(144mg, 0.826 mmol)을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 추가의 피리딘(98mg, 1.239 mmol) 및 메탄설펜산 무수물(71.9mg, 0.413 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 반응 중지시키고 DCM(3 x 20ml)으로 추출하였다. 유기층을 합하여, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 12g, CHCl<sub>3</sub> 중 0-40% CMA80으로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(메틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아

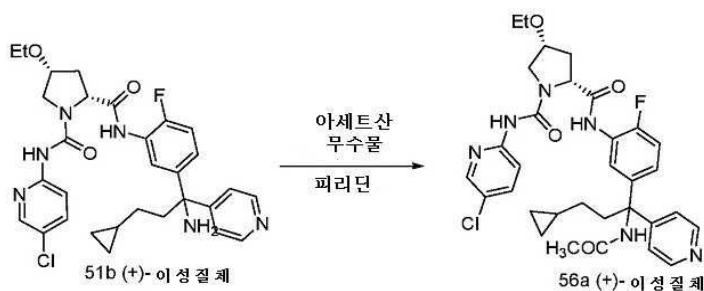
마이드(**55a**)(158mg, 0.240 mmol, 58.0% 수율) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.52 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 8.29 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 4H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 4.59 (dd,  $J$  = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.76 (dd,  $J$  = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.65 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 3.40 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 0.99 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.91 - 0.78 (m, 2H), 0.63 - 0.44 (m, 1H), 0.37 - 0.21 (m, 2H), -0.09 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -126.31; MS (ES+): 659.3 (M+1).

[0833]

유리 염기(132mg, 0.20 mmol)는  $\text{HCl}(\text{MeOH}$  중 3N)(0.03mL, 1.001 mmol)을 사용하여  $\text{MeOH}(10\text{mL})$  중 염산염으로 전환시켜 화합물 **55a**의 염산염(136mg, 0.196 mmol, 98% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 8.30 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 4.61 (dd,  $J$  = 8.9, 3.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (dd,  $J$  = 10.7, 3.2 Hz, 2H), 3.41 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 5H), 2.16 - 1.99 (m, 1H), 1.00 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 4H), 0.88 - 0.69 (m, 1H), 0.64 - 0.50 (m, 1H), 0.32 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), -0.01 - -0.15 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  -125.42; MS (ES+): 659.3 (M+1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  76.47 [0.17,  $\text{MeOH}$ ].

[0834]

반응식 56



[0835]

[0836]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아세트아미도-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**56a**)의 제조

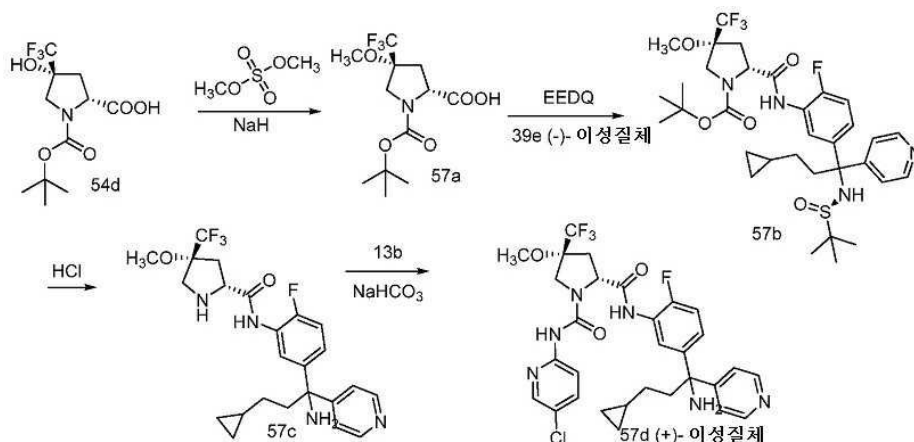
[0837]

반응식 55에 기재된 바와 같이 피리딘 및 아세트산 무수물을 이용해서 다이클로로메탄 중 0°C에서 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**51b**)(200mg, 0.344 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아세트아미도-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(**56a**)(156mg, 72.7% 수율) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 2H), 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.80 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 4.58 (dd,  $J$  = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.49 - 3.30 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.03 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.91 - 0.78 (m, 1H), 0.70 - 0.52 (m, 1H), 0.38 - 0.27 (m, 2H), -0.04 - -0.18 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -127.98; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  70.59 [0.255,  $\text{MeOH}$ ]. 유리 염기를  $\text{HCl}(\text{MeOH}$  중 3N)(2.5mL, 82 mmol)을 사용하여 메탄올(10mL) 중 염산염으로 전환시켜 화합물 **56a**의 염산염(148mg, 0.224 mmol, 98% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.83 - 8.69 (m, 3H), 8.30 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 4.60 (dd,  $J$  = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J$  = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.03 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 5H), 0.71 - 0.57 (m, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 2H), -0.03 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.67; MS (ES+): 623.3 (M+1); (ES-) 621.3 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 70.59$  [0.255, MeOH].

[0838]

반응식 57



[0839]

[0840]

(2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(57d)의 제조

[0841]

단계-1: (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복실산(57a)의 제조

[0842]

반응식 15의 단계 1에 기재된 절차에 따라서 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 1.812g, 45.3 mmol)을 염기로서 사용하여 THF(50ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복실산(54d)(2.26g, 7.55 mmol)을 다이메틸 설페이트(1.905g, 15.10 mmol)에 의해 알킬화시켜 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복실산(57a)(1.6g, 5.11 mmol, 67.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.84 (s, 1H), 4.35 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.71 - 2.51 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 1.39 (2s, 9H, 회전이성질체).

[0843]

단계-2: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(57b)의 제조

[0844]

반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(316mg, 1.277 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복실산(57a)(400mg, 1.277 mmol), (R)-N((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(39e)(497mg, 1.277 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(57b)(640mg, 0.935 mmol, 73.2% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[0845]

단계-3: (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복스아마이드(57c)의 제조

[0846]

메탄올 중 3N HCl(16ml)을 사용하여 메탄올(200ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(57b)(640mg, 0.935 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복스아마이드(57c)(340mg, 0.708 mmol, 76% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (s, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 2H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 3.93 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.24 (s, 4H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 4H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.69 - 0.57 (m, 1H), 0.39 - 0.30 (m, 2H), -0.01 - -0.12 (m, 2H).

[0847]

단계-4: (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로



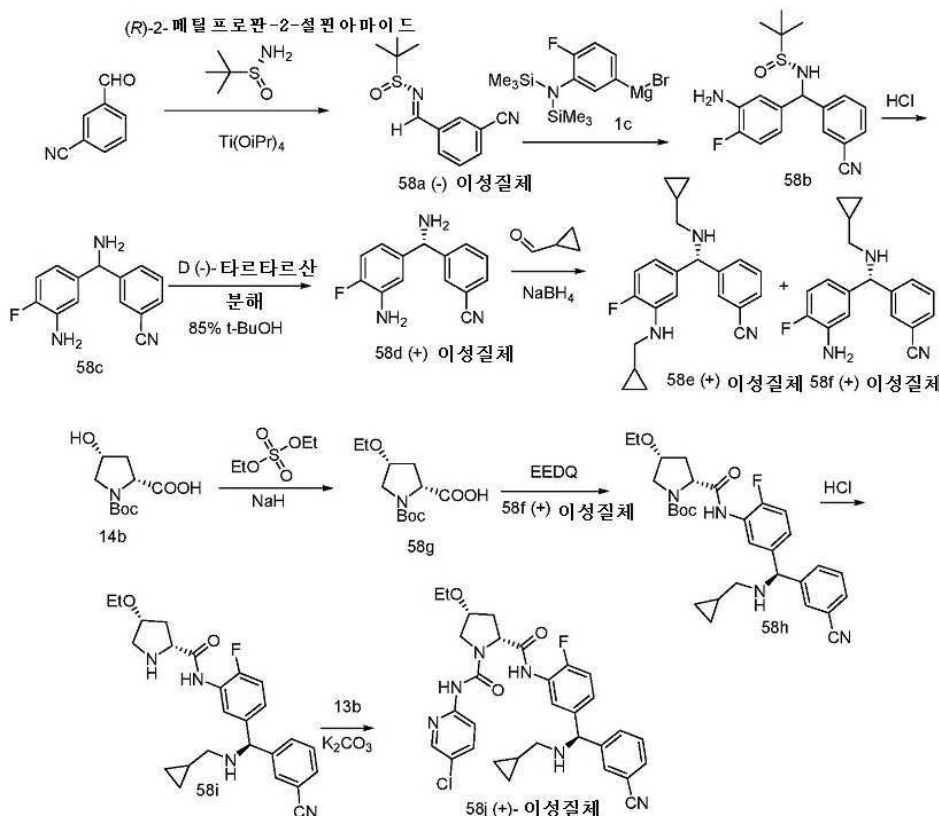
로피리딘-2-일)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**57d**)의 제조

[0848]

반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 탄산칼륨(489mg, 3.54 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로푸란/물(60ml, 5:1) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-2-카복스아마이드(**57c**)(340mg, 0.708 mmol)을 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(167mg, 0.672 mmol)과 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-25%)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시-4-(트라이플루오로메틸)피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**57d**)(35mg, 0.055 mmol, 8.85% 수율)를 유리 염기로서 제공하였으며, 이것은 HCl(MeOH 중 3N)(0.367ml, 1.102 mmol)을 사용하여 MeOH(10ml) 중 염산염으로 전환시켜 화합물 **57d**의 염산염(34mg, 87% 수율)을 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.00 (s, 1H), 9.67 (s, 3H), 9.45 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.37 - 8.21 (m, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 3H), 7.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 1.30 - 0.99 (m, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.43 - 0.29 (m, 2H), 0.10 - -0.05 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -75.82, -123.56; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  56.0 [0.05, MeOH].

[0849]

반응식 58



[0850]

[0851]

(2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-(3-시아노벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설파아마이드)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**58j**)의 제조

[0852]

단계-1: (-)-N-(3-시아노벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설파아마이드(**58a**)의 제조

[0853]

테트라하이드로푸란(460ml) 중 3-폼일벤조나이트릴(45.4g, 347 mmol)의 교반된 용액에 (R)-2,4,6-트라이아이소프로필벤젠설파아마이드(35g, 289 mmol), 테트라하이드로푸록시타타늄(173ml, 578 mmol)을 첨가하고, 10시간 동안 가열 환류시켰다. 워크업을 반응식 1의 단계 1에 기재된 바와 같이 수행하고 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 1.5 kg, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리)에 의한 정제 후에 (-)-N-(3-시아노벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설파아마이드(**58a**)(37.4g, 160 mmol, 55.3% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63

(s, 1H), 8.42 (dd,  $J = 1.9, 1.3$  Hz, 1H), 8.28 (dt,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 8.07 (dt,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.76 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ES+) 257.2 (M+Na); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (-) 83.21$  [2.55, CHCl<sub>3</sub>].

[0854] 단계-2: (R)-N-((3-아미노-4-플루오로페닐)(3-시아노페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드 (**58b**)의 제조

[0855] 화합물 **58b**는 반응식 1의 단계 4에 기재된 바와 같이 (-)-N-(3-시아노벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드 (**58a**)(72g, 307 mmol) 및 3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (**1c**)(430ml, 430 mmol)로부터 제조하여 (R)-N-((3-아미노-4-플루오로페닐)(3-시아노페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드 (**58b**)(47.32g, 137 mmol, 44.6% 수율)를 걸쭉한 황색 오일로써 제공하였다.

[0856] 단계-3: 3-(아미노(3-아미노-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58c**)의 제조

[0857] MTBE(1200ml) 중 (R)-N-((3-아미노-4-플루오로페닐)(3-시아노페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드 (**58b**)(238.82g, 691 mmol, 부분입체이성질체의 비 55/45)의 교반된 용액에 1,4-다이옥산 중 염화수소(363ml, 1452 mmol)를 첨가하고, 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 다이옥산 중 추가의 염화수소(346ml, 1383 mmol)를 첨가하고, 출발 물질 사라질 때까지(24시간) 교반하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고 MTBE(2 x 250ml)로 세척하고, 공기 중 건조시켜 3-(아미노(3-아미노-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58c**)을 HCl염(약간 흡습성)으로 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.39 - 9.10 (m, 3H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.26 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO)  $\delta$  -129.75; MS (ES-) 240.2 (M-1). 상기 고체를 물(500ml)에 용해시키고, NaOH(3N, 922ml, 2765 mmol)의 첨가에 의해 염기성화시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 1000ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 및 진공 중 농축시켜 라세미체 3-(아미노(3-아미노-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58c**)(194g, 804 mmol, 116% 수율) 유리 염기를 갈색 오일로써 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.86 (dd,  $J = 11.5, 8.3$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 6.55 (ddd,  $J = 8.3, 4.5, 2.2$  Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.13 (s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO)  $\delta$  -138.23.

[0858] 단계-4: (+)-3-(아미노(3-아미노-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58d**)의 제조

[0859] 85% *tert*-부탄올(5600ml, *tert*-부탄올 및 물로 제조됨) 중 라세미체 3-(아미노(3-아미노-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58c**)(두 부분입체이성질체에 대해서 비 55/45, 141.38g, 586 mmol)의 용액에 D (-)-타르타르산(88g, 586 mmol)을 첨가하고 80℃로 가열하였다. 이 맑은 용액을 29.8℃(8시간)로 냉각시켰다. 이 시점에서, 얻어진 결정을 여과에 의해 수집하고, 200ml의 85% *tert*-부탄올로 세척하고, 진공 중 건조시켜 (+)-3-(아미노(3-아미노-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58d**)(36.4g, 93 mmol, 전체 수율 15.87%)을 2,3-다이하이드록시석시네이트 염으로서 제공하였다; MS (ES+) 225.2 (M+1); 카이럴 HPLC 순도 96.077% ee. (+)-3-(아미노(3-아미노-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58d**)에 85% *tert*-부탄올(388ml) 중 2,3-다이하이드록시석시네이트 염(18g, 46.0 mmol)을 균질하게 될 때까지 80℃(내부 온도)로 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 만들고, 형성된 백색 결정을 여과에 의해 수집하고 공기 건조시켜 순수한(+)-3-(아미노(3-아미노-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58d**)(16.7g, 42.7 mmol, 93% 수율) 2,3-다이하이드록시석시네이트염을 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.90 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.78 (dt,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.72 (dt,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 11.5, 8.3$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 6.59 (ddd,  $J = 8.4, 4.4, 2.3$  Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.02 (s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -135.95; MS (ES-) 240.2 (M-1); 카이럴 HPLC 순도 >99.99%; 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+) 0.59$  [1.025, MeOH].

[0860] 단계-5: (+)-3-((사이클로프로필메틸아미노)(3-(사이클로프로필메틸아미노)-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58e**) 및 (+)-3-((3-아미노-4-플루오로페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)벤조나이트릴 (**58f**)의 제조

[0861] MeOH(20ml) 중 (+)-3-(아미노(3-아미노-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴 (**58d**)(8.321g, 34.5 mmol, 수성 NaOH를 사용하여 유리 염기로 전환시키고 에틸 아세테이트로 추출된 것)의 교반된 용액에 사이클로프로판카복시알데하이드(3.25ml, 43.1 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이것에 수소화붕소나트륨(2.61g, 69.0 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 진공 중 농축시켜 메탄올을 제거하고, 잔사를 에



틸 아세테이트(200ml)에 용해시키고, 물(2 x 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 120g, 헥산 중 에틸 아세테이트 0-100%로 용리)에 의해 정제시켜 (+)-3-((사이클로프로필메틸아미노)(3-(사이클로프로필메틸아미노)-4-플루오로페닐)메틸)벤조나이트릴(**58e**)(1.087g, 3.11 mmol, 9.02% 수율)을 무색 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dt,  $J$  = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dt,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J$  = 11.9, 8.2 Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J$  = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (ddd,  $J$  = 8.2, 4.5, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (td,  $J$  = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 2.96 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 1H), 0.40 (m, 4H), 0.26 - 0.17 (m, 2H), 0.05 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -137.04; MS (ES-) 348.4 (M-1); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+)$  17.96 [0.245, MeOH]. 이어서 무색 시럽으로서의 (+)-3-((3-아미노-4-플루오로페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)벤조나이트릴(**58f**)(7.891g, 26.7 mmol, 77% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dt,  $J$  = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J$  = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.56 (ddd,  $J$  = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.76 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.42 - 0.34 (m, 2H), 0.09 - 0.01 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -137.18; MS (ES+) 296.3 (M+1), (ES-) 294.3 (M-1); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+)$  22.05 [0.88, CHCl<sub>3</sub>].

[0862] 단계-6: (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복실산(**58g**)의 제조

[0863] 반응식 15의 단계 1에 기재된 절차에 따라서, 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 27.0g, 675 mmol)을 염기로서 사용하여 THF(600ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**14b**)(26g, 112 mmol)을 다이에틸 설페이트(34.7g, 225 mmol)에 의해 알킬화시켜 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복실산(**58g**)(21.98g, 85 mmol, 75% 수율)을 백색 반고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.45 (s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.27 (m, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.44 - 2.21 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.39, 1.34 (2s, 9H, 회전 이성질체), 1.14 - 0.93 (m, 3H); MS (ES+) 282.3 (M+Na); 258.3 (M-1)

[0864] 단계-7: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**58h**)의 제조

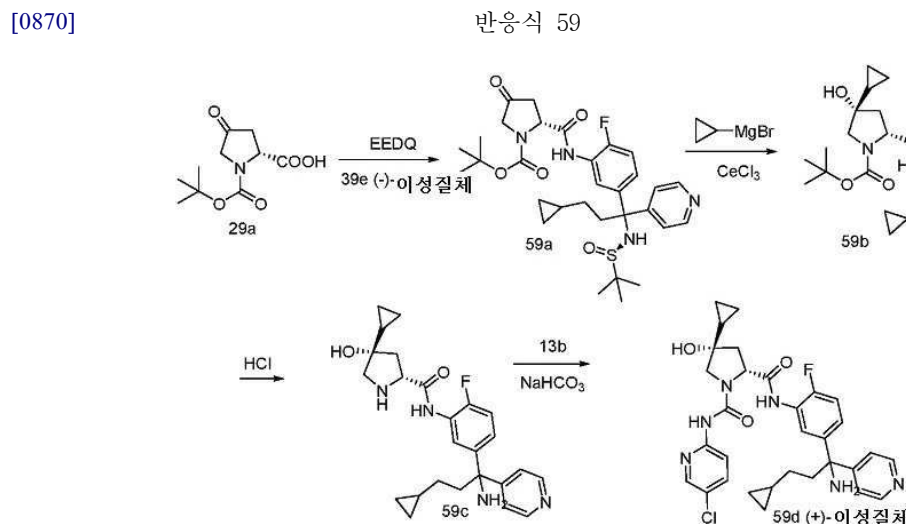
[0865] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(645mg, 2.61 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복실산(**58g**)(676mg, 2.61 mmol), (+)-3-((3-아미노-4-플루오로페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)벤조나이트릴(**58f**)(770mg, 2.61 mmol)을 반응시켜 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**58h**)(1.21 gm, 86% 수율)를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[0866] 단계-8: (2R,4R)-N-(5-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**58i**)의 제조

[0867] 메탄올 중 3N HCl(1.832ml, 5.50 mmol)을 사용하여 메탄올(20ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐카바모일)-4-에톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**58h**)(590mg, 1.099 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**58i**)(220mg, 45.8% 수율)를 맑은 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.09 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.21 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.73 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 3.29 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (dd,  $J$  = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J$  = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.26 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 3H), 0.88 (m, 4H), 0.43 - 0.28 (m, 2H), 0.12 - -0.00 (m, 2H); MS (E+) 437.3 (M+1).

[0868] 단계-9: (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**58j**)의 제조

[0869] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨(264mg, 3.14 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란/물(10mL, 5:1) 중 (2R,4R)-N-(5-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**58i**)(183mg, 0.419 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(94mg, 0.377 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(클로로폼 중 CMA 80으로 용리시키는 실리카겔 12g 0-40%)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-4-에톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**58j**)(95mg, 0.161 mmol, 43.6% 수율) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.81 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.66 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 - 0.82 (m, 1H), 0.41 - 0.32 (m, 2H), 0.07 - 0.01 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO) δ -127.31; MS (ES+) 591.3 (M+1). 화합물 **58j**(83mg, 0.140 mmol)의 유리 염기는 HCl(MeOH 중 3N)(0.234mL, 0.14 mmol)을 사용하여 MeOH(5mL) 중 염산염으로 전환시켜 화합물 **58j**의 염산염(80mg, 91% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.42 (2s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 8.18 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.81 (m, 3H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.42 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.28 - 1.10 (m, 1H), 1.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.62-0.50 (m, 2H), 0.36-0.25 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO) δ -124.07; MS (ES+) 591.3 (M+1); C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·1.7HCl·1.2H<sub>2</sub>O에 대해 계산된 분석치: C, 54.03; H, 5.51; Cl, 13.89; N, 12.20; 확인치: C, 53.71; H, 5.64; Cl, 13.58; N, 11.88; 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (+) 73.14 [0.175, MeOH].



[0871] (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**59d**)의 제조

[0872] 단계-1: (R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(**59a**)의 제조

[0873] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(1.651g, 6.54 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(50mL) 중 (R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-옥소피롤리딘-2-카복실산(**29a**)(1.5g, 6.54 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(**39e**)(2.55g, 6.54 mmol)를 반응시켜 (R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**59d**)의 제조

[0874] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(1.651g, 6.54 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(50mL) 중 (R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-옥소피롤리딘-2-카복실산(**29a**)(1.5g, 6.54 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(**39e**)(2.55g, 6.54 mmol)를 반응시켜 (R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**59d**)의 제조

아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(**59a**)(1.215g, 2.022 mmol, 30.9% 수율)를 밝은 크림색 화합물로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.08 (s, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 2H), 8.05 - 7.86 (m, 1H), 7.35 - 7.13 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 5.01 - 4.78 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 2H), 3.17 - 2.99 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 1.38 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.29 - 1.17 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.00 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.56 (m, 1H), 0.42 - 0.28 (m, 2H), -0.03 - -0.09 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -126.64, -126.84 (회전이성질체)

[0875] 단계-2: (2R,4S)-tert-부틸 4-사이클로프로필-2-(5-((S)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**59b**)의 제조

[0876] -78°C로 냉각된 테트라하이드로퓨란(40mL) 중 염화세륨(III)(2.462g, 9.99 mmol)의 현탁액에 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M 용액, 18.64mL, 9.32 mmol)를 내부 온도를 -70°C 아래로 유지하면서 적가하였다. 이 반응물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고 나서 THF 중 (R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(**59a**)(1g, 1.665 mmol)의 용액을 첨가 동안 내부 온도를 내부 온도를 -70°C 아래로 유지하면서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 2시간에 걸쳐서 가온시키고, 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시키고 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 물로 희석시키고 유기 층을 분리시켰다, 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 및 진공 중 농축시켜 (2R,4S)-tert-부틸 4-사이클로프로필-2-(5-((S)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**59b**)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[0877] 단계-3: (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사아마이드(**59c**)의 제조

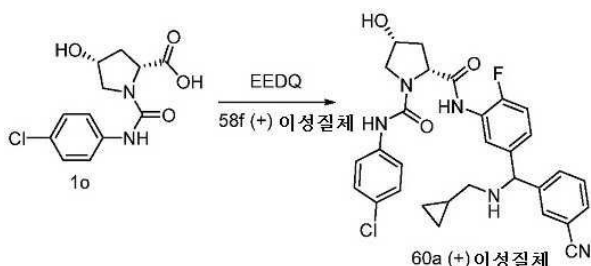
[0878] 메탄올 중 3N HCl(15mL)을 사용하여 메탄올(10mL) 중에 위에서 단계 2로부터 얻어진 조질의 (2R,4S)-tert-부틸 4-사이클로프로필-2-(5-((S)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**59b**)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔,  $\text{CHCl}_3$  중 0-60% CMA-80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사아마이드(**59c**)(163mg, 2개 단계에 대해서 22.33% 수율)를 제공하였다, MS (439.5, M+1).

[0879] 단계-4: (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**59d**)의 제조

[0880] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 탄산수소나트륨(184mg, 2.189 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란/물(10mL, 5:1) 중 (2R,4S)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사아마이드(**59c**)(160mg, 0.365 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(82mg, 0.328 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 12g, 헥산 중 9:1 에틸 아세테이트/메탄올 0-50%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**59d**)를 유리 염기로서 제공하였으며, 이것은 염산염(MeOH 중 3N HCl)으로 전환되어 화합물 **59d**(25mg, 0.042 mmol, 12.84% 수율) 염산염을 백색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 9.83 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.96 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 3H), 3.63 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.15 - 0.94 (m, 2H), 0.82 - 0.61 (m, 1H), 0.47 - 0.20 (m, 5H), 0.13 - -0.02 (m, 4H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  -124.96; MS (ES+): 593.6 (M+1); 광학 회전  $[\alpha]_D^{25} = (+) 102.6$  [0.15, MeOH].

[0881]

반응식 60



[0882]

[0883]

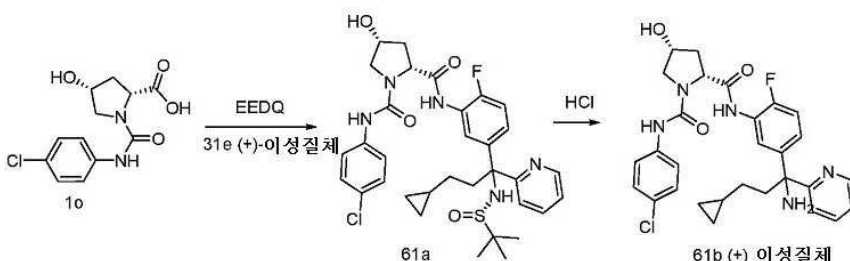
(2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((R)-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(60a)의 제조

[0884]

반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.12g, 0.5 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(5ml) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(1o)(0.14g, 0.5 mmol), (+)-3-((3-아미노-4-플루오로페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)벤조나이트릴(58f)(0.15g, 0.5 mmol)을 반응시키고 플래시 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA80 0 내지 30%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((R)-(3-사이아노페닐)(사이클로프로필메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(60a)(96mg, 34% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 5.31 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (q,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.03 - 0.78 (m, 1H), 0.49 - 0.29 (m, 2H), 0.10 - 0.02 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.01; MS (ES+) 562.4 (M+1), 584.4 (M+Na), (ES-) 596.5, 598.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  83.49 [0.355, MeOH].

[0885]

반응식 61



[0886]

[0887]

(2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(61b)의 제조

[0888]

단계-1: (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(61a)의 제조

[0889]

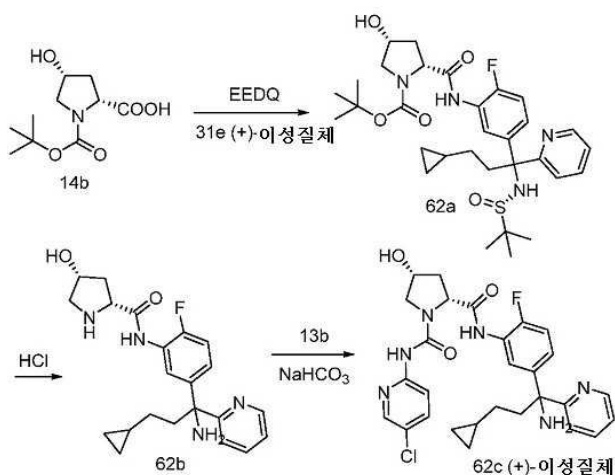
반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.25g, 1.0 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(1o)(0.28g, 1.0 mmol), (S)-N-((+)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(31e)(0.39g, 1.0 mmol)를 반응시키고 플래시 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA80 0 내지 30%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(61a)(0.43g, 65%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 2H), 8.41 - 8.27 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.49 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J$  = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J$  = 10.1, 5.2

Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.04 (m, 2H), 0.75 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.01 (m, 2H); MS (ES+) 656.5 (M+1), 678.5 (M+Na).

[0890] 단계-2: (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**61b**)의 제조

[0891] 진한 HCl(0.12mℓ)을 사용하여 에탄올(5mℓ) 중 조질의 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**61a**)(0.13g, 0.2 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 0-30% 클로로폼 중 CMA-80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(+)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**61b**)(95mg, 86% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.56 (s, 1H), 8.55 - 8.42 (m, 2H), 8.07 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 5H), 1.89 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.60 (m, 1H), 0.39 - 0.27 (m, 2H), -0.03 - -0.13 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -129.58; MS (ES+) 552.5 (M+), MS (ES-) 586.4 (M+Cl); 광학 회전 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = (+) 91.1 [0.18, MeOH].

[0892] 반응식 62



[0893] (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**62c**)의 제조

[0895] 단계-1: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**62a**)의 제조

[0896] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.175g, 0.71 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(50mℓ) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**14b**)(0.15g, 0.65 mmol), (S)-N-(+)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(**31e**)(0.25g, 0.65 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**62a**)(0.24g, 61%)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.33 - 6.97 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.33 - 5.15 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.44 - 1.13 (m, 11H), 1.09 (s, 9H), 0.65 - 0.44 (m, 1H), 0.38 - 0.23 (m, 2H), -0.13 - -0.27 (m, 2H); MS (ES+) 603.6 (M+1), MS (ES-) 601.6 (M-1).



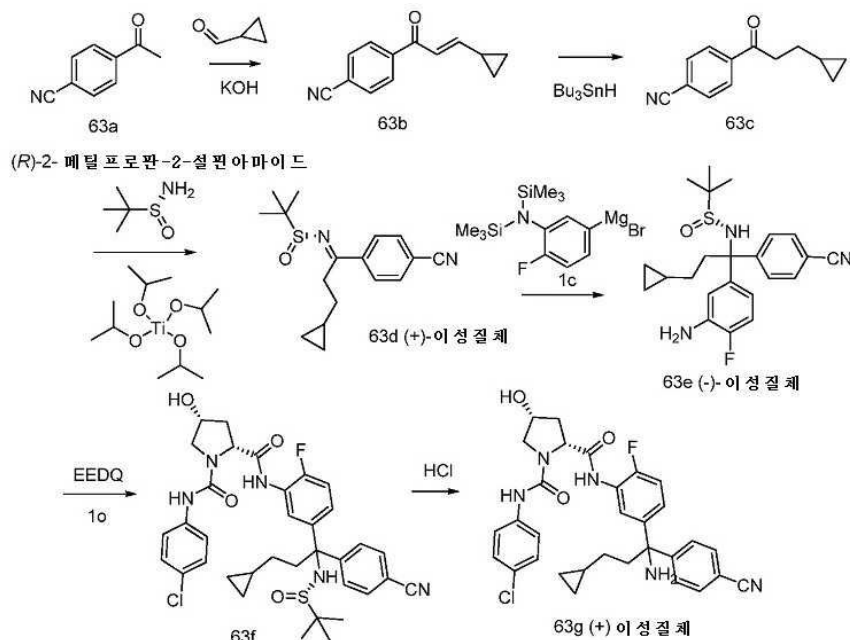
[0897] 단계-2: (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사아마이드(**62b**)의 제조

[0898] 진한 HCl을 사용하여 메탄올(5ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**62a**)(0.24g, 0.4 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사아마이드(**62b**)를 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[0899] 단계-3: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**62c**)의 제조

[0900] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨(0.33g, 4 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란/물(20ml/1ml) 중 상기 단계 2에서 얻어진 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사아마이드(**62b**)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(0.09g, 0.35 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 CMA-80 0-30%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**62c**)(0.11g, 50%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (dt,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.02 (m, 2H), 5.30 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 2.40 - 2.19 (m, 5H), 1.88 (m, 1H), 1.10 - 0.92 (m, 2H), 0.70 - 0.51 (m, 1H), 0.40 - 0.25 (m, 2H), -0.04 - -0.17 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -129.34; MS (ES+) 553.4 (M+1), MS (ES-) 551.3 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D^{25}$  = (+) 74.44 [0.36, MeOH].

[0901] 반응식 63



[0902] (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(**63g**)의 제조

[0904] 단계: 1 (E)-4-(3-사이클로프로필아크릴로일)벤조나이트릴(**63b**)의 제조

[0905] 0℃에서 에탄올(100ml) 중 4-아세틸벤조나이트릴(**63a**)(5g, 34.4 mmol)의 교반된 용액에 사이클로프로판카복사알데하이드(4.15ml, 55.1 mmol)를 첨가하고 나서 수산화칼륨(2M 수성 용액, 3.44ml, 6.89 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 HCl로 pH 6으로 산성화시키고, 육 온



도를 35℃ 아래로 유지하면서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 20%로 용리)에 의해 정제시켜 (E)-4-(3-사이클로프로필아크릴로일)벤조나이트릴(**63b**)(512mg, 2.60 mmol, 7.54% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.12 - 8.08 (m, 2H), 8.02 - 7.99 (m, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J$  = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.80 (dddd,  $J$  = 12.4, 10.4, 7.9, 4.5 Hz, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.79 (tt,  $J$  = 4.8, 2.4 Hz, 2H); MS (ES-) 196.1 (M-1).

[0906] 단계 2: 4-(3-사이클로프로필프로파노일)벤조나이트릴 (**63c**)의 제조

[0907] 아세트나이트릴(10ml) 중 (E)-4-(3-사이클로프로필아크릴로일)벤조나이트릴(**63b**)(1.1g, 5.58 mmol)의 교반된 용액에 트라이-*n*-부틸주석 수소화물(1.489ml, 5.58 mmol)을 첨가하고 환류 하에 6시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리시키는 실리카겔)에 의해 정제시켜 4-(3-사이클로프로필프로파노일)벤조나이트릴(**63c**)(457mg, 2.294 mmol, 41.1% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 3.09 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 0.77 - 0.59 (m, 1H), 0.38 - 0.26 (m, 2H), 0.06 - -0.04 (m, 2H); MS (ES-) 198.2 (M-1).

[0908] 단계-3: (+)-N-(1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**63d**)의 제조

[0909] 화합물(**63d**)은 반응식 31의 단계 3에 기재된 바와 같은 절차를 이용해서 4-(3-사이클로프로필프로파노일)벤조나이트릴(**63c**)(0.814g, 4.08 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(0.45g, 3.71 mmol)로부터 제조하여 (+)-N-(1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**63d**)(720mg, 2.38 mmol, 64.1% 수율)를 밝은 황색 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.11 - 7.93 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.24 (s, 10H), 0.73 (m, 1H), 0.45 - 0.29 (m, 2H), 0.03 (m, 2H); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+) 16.55$  [0.29, MeOH].

[0910] 단계-4: (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**63e**)의 제조

[0911] 화합물(**63e**)은 반응식 31의 단계 4에 기재된 바와 같은 절차를 이용해서 (+)-N-(1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**63d**)(0.5g, 1.653 mmol)로부터 제조하여 (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**63e**)(538mg, 1.301 mmol, 79% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.83 - 7.66 (m, 2H), 7.61 - 7.44 (m, 2H), 6.90 (dd,  $J$  = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd,  $J$  = 8.6, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.06 (s, 1H), 0.99 - 0.80 (m, 1H), 0.64 (s, 1H), 0.36 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -137.54; MS (ES+) 414.396 (M+1); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (-) 83.24$  [0.185, MeOH].

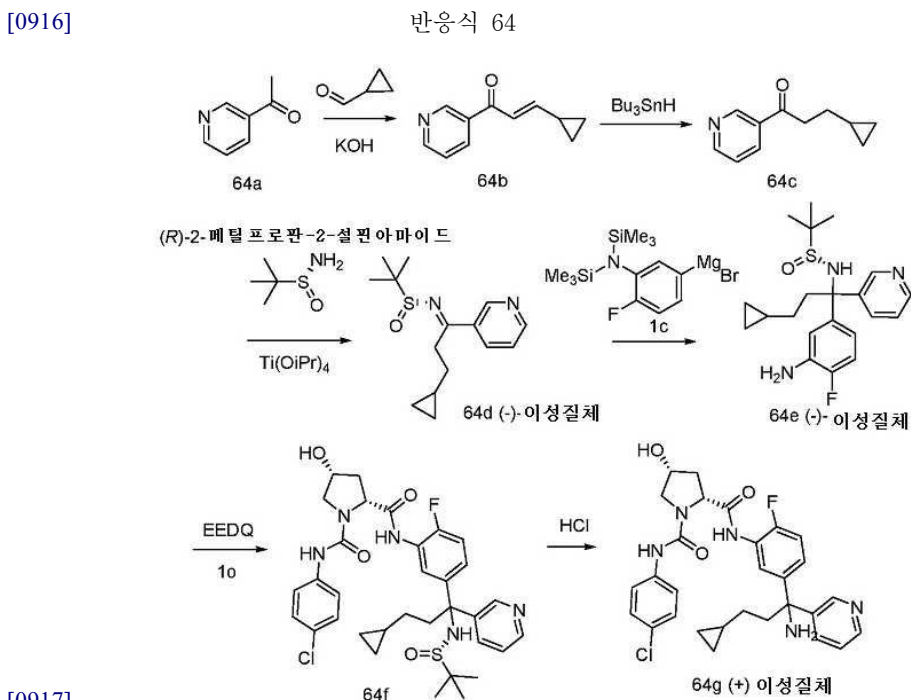
[0912] 단계-5: (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**63f**)의 제조

[0913] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.12g, 0.5 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**1o**)(0.14g, 0.5 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**63e**)(0.2g, 0.5 mmol)을 반응시키고 플래시 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA80 0 내지 30%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**63f**)(0.13g, 38%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 4H), 7.48 (dd,  $J$  = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 7.38 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.52 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J$  = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J$  = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 3.70 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.14 - 0.98

(m, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.54 (m, 2H), 0.17 - 0.04 (m, 2H); MS (ES+) 680.5 (M+1), 702.5 (M+Na), MS (ES-) 678.6 (M-1), 714.5 (M+Cl).

[0914] 단계-6: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**63g**)의 제조

[0915] 진한 HCl(0.12mL)을 사용하여 에탄올(5mL) 중 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**63f**)(0.13g, 0.2 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 0-30% CMA-80으로 정제)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-1-(4-사이아노페닐)-3-사이클로프로필프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**63g**)(70mg, 61% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 - 7.96 (m, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 4H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 5.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.48 (td, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 2.23 (m, 5H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.13 - 0.91 (m, 2H), 0.80 - 0.53 (m, 1H), 0.40 - 0.27 (m, 2H), -0.04 - -0.13 (m, 2H).<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -129.19; MS (ES+) 598.5 (M+Na), (ES-) 574.4 (M-1), 610.4 (M+Cl); 광학 회전: [α]<sub>D</sub> = (+) 81.7 [0.225, CH<sub>3</sub>OH].



[0917]

[0918] (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**64g**)의 제조

[0919] 단계-1: (E)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온 (**64b**)의 제조

[0920] 0°C로 냉각된 메탄올(200mL) 중 3-아세틸피리딘(**64a**)(9.07mL, 83 mmol)의 교반된 용액에 사이클로프로판카복스알데하이드(9.95mL, 132 mmol) 및 수성 수산화칼륨(1N 용액, 16.51mL, 16.51 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 하룻밤 실온으로 가온시켰다. 이 반응물을 1N 염산으로 산성화시키고, 진공 중 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 조질의 잔사를 에틸 아세테이트(300mL)에 용해시키고, 탄산나트륨 용액, 물(2 x 100mL), 염수(50mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 80g, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 (E)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온(**64b**)(5.99g, 41.9%)을 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14 (td, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.80 (ddd, J = 4.9, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 7.57 (ddt, J = 8.0, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 1.80 (dddd, J = 12.5, 10.4, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 1.08 -

0.99 (m, 2H), 0.85 - 0.76 (m, 2H); MS (ES+) 196.1 (M+Na).

[0921] 단계-2: 3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로판-1-온(64c)의 제조

[0922] 벤젠(150mℓ) 중 (E)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온(64b)(5.93g, 34.2 mmol)의 교반된 용액에 트라이부틸스탄난(18.42mℓ, 68.5 mmol)을 첨가하고 가열 환류시켰다. 이 반응물을 5시간 동안 환류 하에 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 벤젠을 증발시키고 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 80g, 헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 100%로 용리)에 의해 정제시켜 3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로판-1-온(64c)(5.29g, 88%)을 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (dd,  $J$  = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.72 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.24 (ddd,  $J$  = 8.0, 2.4, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J$  = 8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.09 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 0.70 (dddd,  $J$  = 12.0, 8.1, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 0.40 - 0.21 (m, 2H), 0.06 - -0.05 (m, 2H).

[0923] 단계-3: (-)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(64d)의 제조

[0924] 화합물(64d)은 반응식 31의 단계 3에 기재된 바와 같은 절차에 따라서 3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로판-1-온(64c)(3.98g, 22.69 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(2.5g, 20.63 mmol)로부터 제조하여 (-)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(64d)(2.5g, 8.98 mmol, 43.5% 수율)를 황색 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H), 8.72 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.47 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.82 - 0.66 (m, 1H), 0.44 - 0.29 (m, 2H), 0.12 - 0.01 (m, 2H); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  17.29 [0.59, MeOH].

[0925] 단계-4: (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(64e)의 제조

[0926] -20°C에서 톨루엔(1700mℓ) 중 (-)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(64d)(82g, 295 mmol)의 교반된 용액에 (3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드(1c)(920mℓ, 736 mmol)의 새롭게 제조된 용액을 120분의 기간에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 -20°C에서 1시간 동안 교반하고, 1N 수성 KHSO<sub>4</sub>(1600mℓ)로 반응 중지시켰다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 2N NaOH로 pH ~ 8로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(1500, 700mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 물(2 x 700mℓ), 염수(700mℓ)로 세척하고, 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 (9:1) 에틸 아세테이트/메탄올 0 내지 50%로 용리)에 의해 정제시켜 (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(64e)(54.15 g, 139 mmol, 47.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.39 (dd,  $J$  = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dt,  $J$  = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J$  = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.91 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO  $d_6$ ) -137.67; MS (ES+) 390.4 (M+1); (ES-) 388.4 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  105.71 [0.28, MeOH].

[0927] 단계-5: (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)-1-(피리딘-3-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복사마이드(64f)의 제조

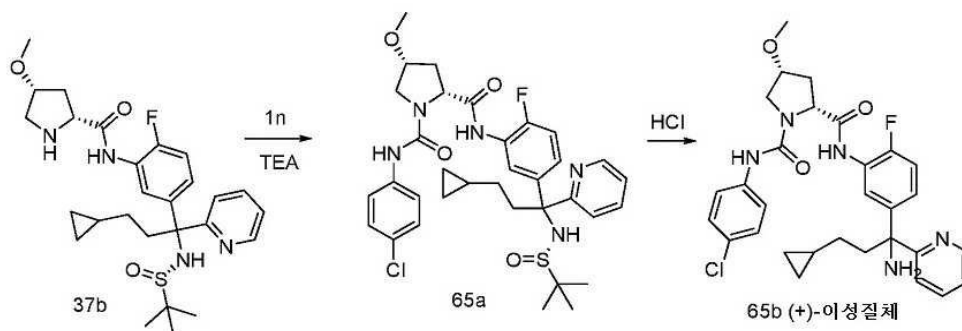
[0928] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.12g, 0.5 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(5mℓ) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(1o)(0.14g, 0.5 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(64e)(0.2g, 0.5 mmol)를 반응시키고 플래시 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA80 0 내지 30%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설피나마이드)-1-(피리딘-3-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다리카복사마이드(64f)(0.09g, 27%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (s, 1H), 8.83 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 2H), 8.72 (dd,  $J$  = 4.5, 2.8 Hz, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 8.01

(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.64 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.45 (m, 10H), 1.31 - 1.10 (m, 1H), 0.96 (s, 1H), 0.65 (s, 2H), 0.33 - 0.24 (m, 2H); MS (ES+) 656.5 (M+1), 678.5 (M+Na), MS (ES-) 654.4 (M-1), 690.5 (M+Cl).

[0929] 단계-6: (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**64g**)의 제조

[0930] 진한 HCl(0.12mℓ)을 사용하여 에탄올(4mℓ) 중 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-3-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**64f**)(0.08g, 0.12 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 0-30% 클로로폼 중 CMA-80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-3-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**64g**)(35mg, 50% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.61 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (dd,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.73 (dt,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 5.30 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J = 9.0, 4.7$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 10.0, 5.3$  Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.41 - 0.27 (m, 2H), -0.03 - -0.13 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ ) -129.28; MS (ES+) 552.5 (M+1), 574.5, 576.5 (M+Na), (ES-) 550.5, 552.4 (M-1), 586.5, 588.5 (M+Cl); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+) 68.0$  [0.25, CH<sub>3</sub>OH].

[0931] 반응식 65



[0932]

[0933] (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**65b**)의 제조

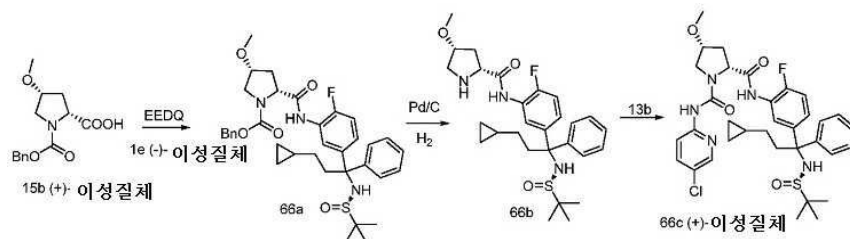
[0934] 단계-1: (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**65a**)의 제조

[0935] 반응식 1의 단계 9에 기재된 절차에 따라서 THF(5mℓ) 중 TEA(80 ℓ)를 염기로서 사용하여 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**37b**)(0.1g, 0.19 mmol), 4-클로로페닐 아이소사이아네이트(0.045g, 0.3 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**65a**)(0.105g, 80%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.48 (s, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 2H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.73 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.27 (dd,  $J = 10.5, 7.5$  Hz, 3H), 7.23 - 7.05 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.53 (dd,  $J = 9.2, 3.9$  Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.78 - 3.55 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.91 - 0.65 (m, 2H), 0.62 - 0.47 (m, 1H), 0.29 (m, 2H), -0.16 - -0.21 (m, 2H); MS (ES+) 670.5 (M+1), 692.5 (M+Na), MS (ES-) 668.5 (M-1), 704.5 (M+Cl).

[0936] 단계 2: (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**65b**)의 제조

[0937] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(0.12ml)을 사용하여 에탄올(5ml) 중 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((S)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**65a**)(0.1g, 0.43 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 CMA80 0 내지 30%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**65b**)(65mg, 65% 수율) 염산염을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.90 (s, 3H), 8.69 - 8.64 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.52 - 2.33 (m, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 0.45 - 0.34 (m, 2H), -0.01 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ ) -125.63; MS (ES+) 566.5 (M+1), (ES-) 600.5 (M+C1); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+) 94.4$  [0.25, MeOH].

[0938] 반응식 66



[0939]

[0940] (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(+)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**66c**)의 제조

[0941] 단계 1: (2R,4R)-벤질 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**66a**)의 제조

[0942] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(1.86g, 7.52 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(50ml) 중 (2R,4R)-1-(벤질옥시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**15b**)(2g, 7.16 mmol), (R)-N-((-)-(3-아미노-4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**1e**)(2.41g, 7.52 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 40g, 클로로폼 중 CMA 80 0 내지 100%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-벤질 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**66a**)(3.11g, 75%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.54 (2s, 1H, 회전 이성질체), 7.81 (m, 1H), 7.45 - 7.09 (m, 12H), 6.00 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.13 (s, 9H); MS (ES+) 582.5 (M+1).

[0943] 단계 2: (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**66b**)의 제조

[0944] 반응식 13의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 탄소 상 팔라듐 10%(0.3g)을 촉매로서 사용하여 에탄올(50ml) 중 (2R,4R)-벤질 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**66a**)(3.0g, 5.15 mmol)의 수소화에 의해 탈벤질화시켜 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**66b**)(1.45g, 63% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; MS (ES+) 448.4 (M+1), (ES-) 446.3 (M-1).

[0945] 단계-3: (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-(+)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미



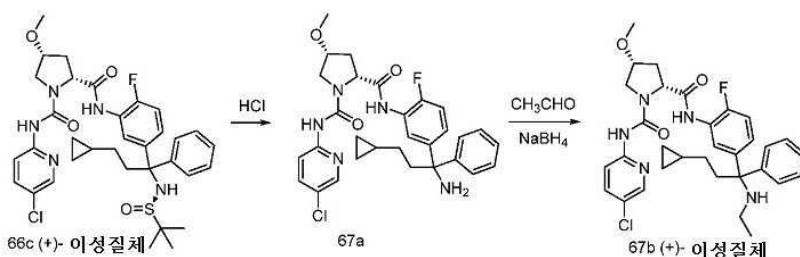
도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**66c**)의 제조

[0946]

반응식 13의 단계 3에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 트라이에틸아민(0.08g, 0.8 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**66b**)(0.18g, 0.4 mmol)를 페닐 (5-클로로피리딘-2-일)카바메이트(**13b**)(0.13g, 0.52 mmol)와 반응시켜 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**66c**)(0.12g, 52% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.78 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.25 - 8.03 (m, 3H), 7.72 - 7.43 (m, 7H), 6.29 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.77 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.42 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ ) -127.17; MS (ES+) 624.5, 626.4 (M+Na), (ES-) 601.5.5, 602.5 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 22.22$  [0.135, MeOH].

[0947]

반응식 67



[0948]

[0949]

(2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(에틸아미노)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**67b**)의 제조

[0950]

단계-1: (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**67a**)의 제조

[0951]

반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 진한 HCl(1ml)을 사용하여 에탄올(50ml) 중 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**66c**)(0.8g, 1.3 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 CMA80 0 내지 40%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**67a**)(0.32 g, 49%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 1H), 7.96 - 7.74 (m, 3H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 4.57 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 2.45 - 2.28 (m, 3H), 2.09 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ ) -128.12; MS(ES+) 498.4 (M+1); MS (ES-) 532.4 (M+Cl).

[0952]

단계 2: (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(에틸아미노)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**67b**)의 제조

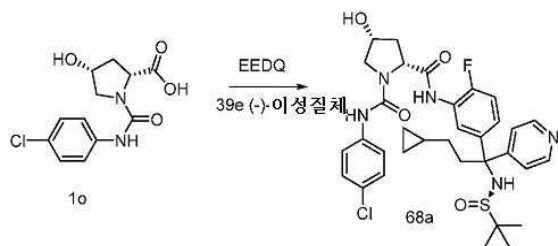
[0953]

반응식 41에 기재된 절차에 따라서 아세트알데하이드(0.02g, 0.45 mmol) 및 수소화붕소나트륨(0.017g, 0.45 mmol)을 사용하여 MeOH(3ml) 중 (2R,4R)-N2-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**67a**)(0.075g, 0.15 mmol)를 환원성 아민화시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 메탄올 0 내지 10%로 용리)에 의한 워크업 및 정제 후에 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(에틸아미노)-1-페닐프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**67b**)(0.055g, 69% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.51 - 9.42 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.30 (dd,  $J$  = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.27 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.09 (m, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.58 (dd,  $J$  = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.84 - 3.63 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.46 - 2.27 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.03 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,



DMSO- $d_6$ ) -128.09; MS(ES+) 526.4 (M+1), 548.4 (M+Na) MS (ES-) 524.4 (M-1), 560.4 (M+Cl); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+) 72.31$  [0.26, MeOH].

[0954] 반응식 68

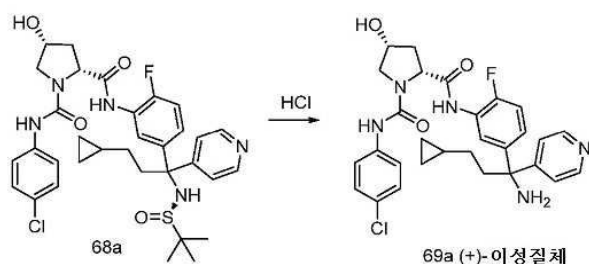


[0955]

[0956] (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(68a)의 제조

[0957] 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.085g, 0.3 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(5ml) 중 (2R,4R)-1-(4-클로로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(0.095g, 0.03 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(39e)(0.13g, 0.3 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(68a)(0.04g, 21%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.67 (s, 1H), 8.56 - 8.44 (m, 3H), 8.09 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.33 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J = 9.1, 4.7$  Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.89 (m, 1H), 0.63 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.07 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ ) -128.49; MS (ES+) 656.5 (M+1), 678.5, 680.5 (M+Na) (ES-) 654.5, 655.5 (M-1), 690.5, 692.6 (M+Cl).

[0958] 반응식 69



[0959]

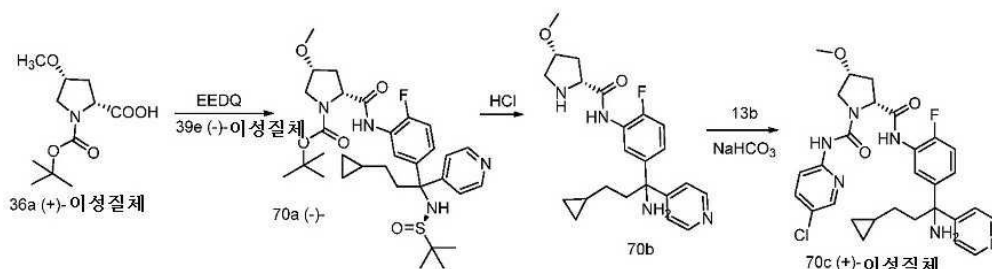
[0960] (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(69a)의 제조

[0961] 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 메탄올 중 3M HCl을 사용하여 메탄올(5ml) 중 (2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(68a)(0.17g, 0.26 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 CMA80 0 내지 40%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복사마이드(69a)(0.1g, 70%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 2H), 8.05 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.30 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J = 9.0, 4.7$  Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.68 (dd,  $J = 10.0, 5.3$  Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.39 - 2.12 (m, 5H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.12 - 0.92 (m, 2H), 0.72 - 0.54 (m, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H),

-0.02 - -0.15 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) -129.12 (q, J = 7.7 Hz); MS (ES<sup>+</sup>) 552.5 (M+1), 554.5 (M+2); 광학 회전: [α]<sub>D</sub> = (+) 76.66 [0.06, MeOH].

[0962]

반응식 70



[0963]

[0964]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(70c)의 제조

[0965]

단계-1 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(70a)의 제조

[0966]

화합물 70a는 반응식 1의 단계 10에 보고된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(36a)(22g, 90 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(39e)(34.2g, 88 mmol) 및 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(24.2g, 98 mmol)로부터 제조하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 0-100% 9:1 에틸 아세테이트/메탄올로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(70a)(38.8g, 70%)를 무색 발포체로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR 데이터는 생성물을 회전 이성질체로서 나타내었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9.52 (s, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.20 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.06 (m, 19H), 1.00 - 0.79 (m, 1H), 0.73 - 0.55 (m, 1H), 0.42 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.16 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>) 617.7 (M+1), MS(ES<sup>-</sup>) 615.6 (M-1), 651.6 (M+Cl); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (-) 48.2 [0.17, MeOH].

[0967]

단계-2: (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(70b)의 제조

[0968]

메탄올(300ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-((-)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(70a)(30g, 48.7 mmol)와 메탄올(130ml, 400 mmol) 중 3N HCl을 반응시키고, 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제 후에 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(70b)(25g, 100% 수율)를 염산염으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되기에 충분히 순수하였다.

[0969]

단계-3: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(70c)

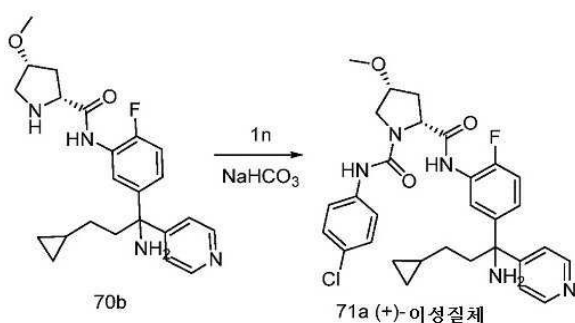
[0970]

반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨(33g, 400 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란/물(600/40ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(70b)(25.9g, 48.7 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(13b)(10.8g, 43.8 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 0-100% CMA-80으로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복사아마이드(70c)(14g, 47%) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 2.6,

0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 4.57 (dd,  $J = 9.2, 4.0$  Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.72 (qd,  $J = 10.8, 4.3$  Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.19 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.40 - 0.28 (m, 2H), -0.07 (s, 2H). 유리 염기(8.5g, 15 mmol)를 에탄올(30mℓ) 중 진한 HCl(2.87mℓ)을 사용하여 염산염으로 전환시켜 화합물 **70c**(9.3 g) 염산염을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.76 - 9.69 (m, 1H), 9.63 (s, 4H), 9.23 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.31 (dd,  $J = 2.6, 0.8$  Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.85 (qd,  $J = 9.0, 1.7$  Hz, 2H), 7.72 (brs, 2H), 7.38 (dd,  $J = 10.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.61 (dd,  $J = 9.2, 4.2$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 10.9, 5.2$  Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.43 - 0.29 (m, 2H), 0.03 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ ) -125.00; MS (ES+) 567.3 (M+1), 569.3 (M+2), MS (ES-) 601.2 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 96.4$  [0.5, MeOH];  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 2.25\text{HCl} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 50.84; H, 5.63; Cl, 16.82; N, 12.27; 확인치: C, 50.98; H, 5.67; Cl, 16.72; N, 12.12.

[0971]

반응식 71



[0972]

[0973]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**71a**)의 제조

[0974]

반응식 1의 단계 9에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨(0.33g, 0.4 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란/물(20/2mℓ) 중 (2R,4R)-N-(5-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**70b**)(0.5g, 0.97 mmol)를 4-클로로페닐 아이소시아네이트(**1n**)(0.13g, 0.87 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로폼 중 0-30% CMA-80을 사용하여 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(4-클로로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다리카복스아마이드(**71a**)(0.1g, 18% 수율)를 무색 발포체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.60 (s, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 3H), 7.94 (dd,  $J = 7.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 5H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 4.55 (dd,  $J = 9.2, 4.1$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.61 (dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.48 - 2.23 (m, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 0.44 - 0.30 (m, 2H), -0.03 (m, 2H); HPLC: 6.602 (98%); MS (ES+) 565.4 (M+), 567.4 (M+2), MS (ES-) 564.5 (M+), 600.5 (M+Cl);  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 58.11; H, 6.34; N, 11.29; 확인치: C, 58.01; H, 5.98; N, 10.96.

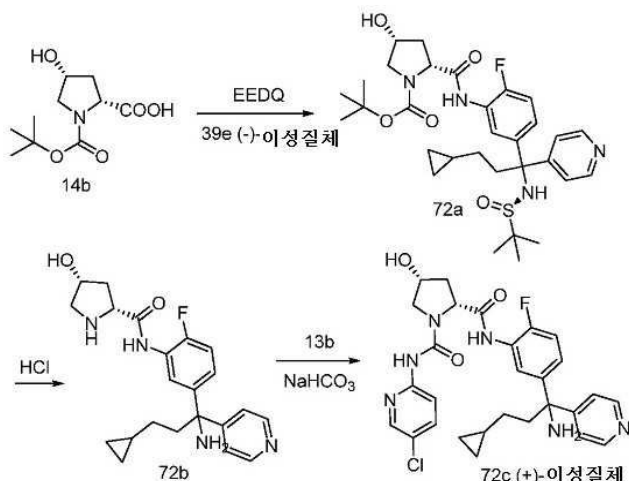
[0975]

화합물 **71a**의 유리 염기를 에탄올 중 진한 HCl을 사용하여 염산염으로 전환시켜 화합물 **71a** 염산염을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H), 9.55 (s, 3H), 8.81 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.3, 2.5$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J = 10.5, 8.8$  Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.57 (dd,  $J = 9.2, 4.2$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.30 - 0.98 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.07 - 0.01 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -125.33; MS (ES+) 565.4 (M+1), 567.4 (M+2), 588.4, 590.4 (M+Na), MS (ES-) 564.5 (M-1), 600.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 67.9$  [0.28, MeOH];  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2.75\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된

분석치: C, 52.33; H, 5.93; Cl, 15.45; N, 10.17; 확인치: C, 52.68; H, 5.94; Cl, 15.30; N, 9.89.

[0976]

반응식 72



[0977]

[0978]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복시아마이드(72c)의 제조

[0979]

단계-1: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(72a)의 제조

[0980]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.17g, 0.7 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(5mℓ) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(14b)(0.16g, 0.69 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(39e)(0.27g, 0.69 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(72a)(0.17g, 40%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 8.48 (dt,  $J$  = 6.1, 2.3 Hz, 2H), 7.98 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 2H), 5.49 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.46 - 1.01 (m, 19 H), 0.97 - 0.79 (m, 1H), 0.70 - 0.50 (m, 1H), 0.43 - 0.27 (m, 2H), -0.03 - -0.15 (m, 2H); MS (ES+) 603.5 (M+1), 625.5 (M+Na), MS (ES-) 601.5 (M-1).

[0981]

단계-2: (2R,4R)-N-(5-((S)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복시아마이드(72b)의 제조

[0982]

메탄올(1mℓ) 중 3N HCl을 사용하여 메탄올(10mℓ) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(72a)(0.17g, 0.27 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (2R,4R)-N-(5-((S)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복시아마이드(72b)를 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[0983]

단계-3: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카복시아마이드(72c)의 제조

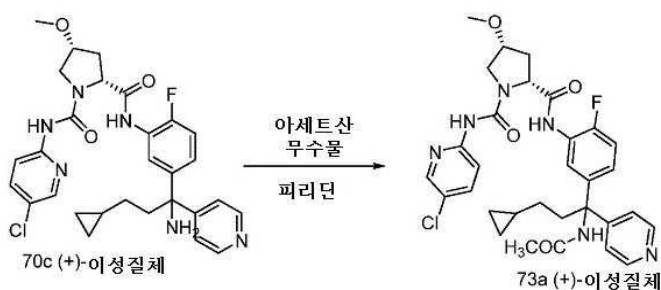
[0984]

반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨(0.23g, 2.7 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란/물(8mℓ/1mℓ) 중 상기 단계 2에서 얻어진 (2R,4R)-N-(5-((S)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복시아마이드(72b)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(13b)(0.06g, 0.25 mmol)와 반응시켜 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA-80 0-30%로 용리)에 의한 정제 후에 (0.1g, 74% 수율) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  9.67 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (dd,  $J$  = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.54 (dd,  $J$  = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.50 (q,  $J$  = 5.0, 4.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.09 (m, 5H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.10 - 0.90 (m, 2H), 0.70 - 0.53 (m, 1H), 0.41 - 0.22 (m, 2H), -0.02 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -125.05; MS (ES+) 553.5 (M+1), 555.4 (M+2), 575.4, 577.4 (M+Na), MS (ES-) 587.4 (M+Cl). 유리 염기를 에탄올(5mL) 중 진한 HCl을 사용하여 HCl염으로 전환시켜 화합물 **72c** HCl염을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (s, 1H), 9.70 (s, 3H), 9.27 (s, 1H), 8.95 - 8.86 (m, 2H), 8.30 (dd,  $J$  = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J$  = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 4H), 7.39 (dd,  $J$  = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 7.3, 4.5 Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J$  = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 4.33 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J$  = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.30 - 0.96 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.08 - 0.01 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -125.05; MS (ES+) 553.5 (M+1), 555.4 (M+2), 575.4, 577.4 (M+Na), MS (ES-) 587.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 82.96$  [0.27, MeOH].

[0985]

반응식 73



[0986]

[0987]

(2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아세트아미도-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로 피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**73a**)의 제조

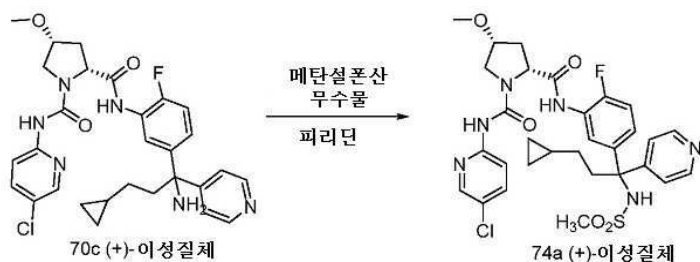
[0988]

반응식 55에 기재된 바와 같이 피리딘(126mg, 1.6 mmol) 및 아세트산 무수물(81mg, 0.8 mmol)을 사용하여 다이클로로메탄(3mL) 중 0°C에서 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**70c**)(113mg, 0.2 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아세트아미도-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로 피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다йка복스아마이드(**73a**)(91mg, 75%) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.49 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 8.30 (dd,  $J$  = 2.7, 0.8 Hz, 2H), 7.94 - 7.76 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 4.58 (dd,  $J$  = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.04 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 3.73 (td,  $J$  = 11.3, 6.2 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.43 - 2.23 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.38 - 0.33 (m, 2H), -0.13 - -0.13 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.00; MS (ES+) 609.4 (M+1), 631.4 (M+Na), MS (ES-) 607.4 (M-), 643.4 (M+Cl); 유리 염기를 HCl염으로 전환시켜 화합물 **73a** HCl염을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.60 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.75 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (dd,  $J$  = 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 3H), 7.86 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 4.59 (dd,  $J$  = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.73 (qd,  $J$  = 10.8, 4.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.78 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.09 - 0.93 (m, 2H), 0.74 - 0.57 (m, 1H), 0.34 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 0.04 - -0.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.10; MS (ES+) 609.3 (M+1) 631.3 (M+Na); MS (ES-) 643.3 (M+Cl); HPLC 순도 (87.9048%); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 105.84$  [0.565, MeOH];  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_4 \cdot 1.75\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 52.52; H, 5.65; Cl, 13.75; N, 11.85; 확인치: C, 52.28; H, 5.81; Cl, 13.92; N, 11.67.



[0989]

반응식 74



[0990]

[0991]

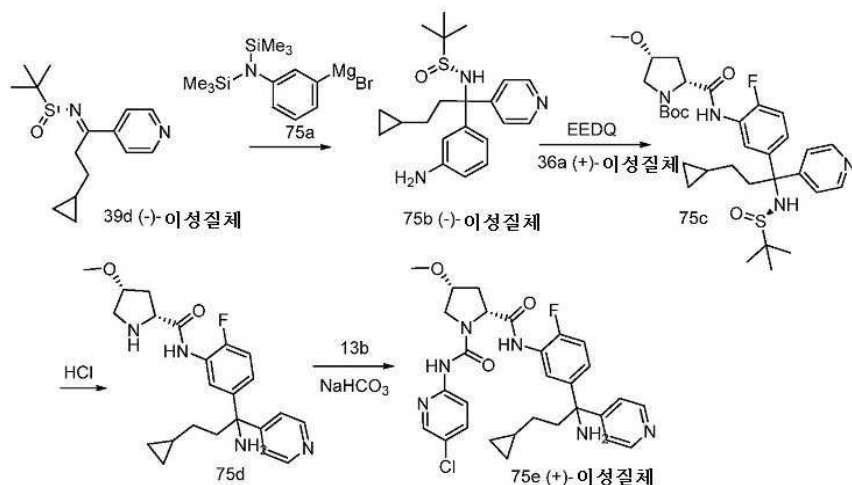
(2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(메틸설포아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**74a**)의 제조

[0992]

반응식 55에 기재된 바와 같은 절차에 따라서 피리딘(78mg, 1 mmol) 및 메탄설폰산 무수물(68mg, 0.4 mmol)을 사용하여 다이클로로메탄(3mℓ) 중 0℃에서 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**70a**)(57mg, 0.1 mmol)를 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 클로로폼 중 MeOH 0 내지 10%로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(메틸설포아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**74a**)(25mg, 40% 수율) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.42 - 8.25 (m, 2H), 8.01 - 7.75 (m, 5H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.61 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.61 - 2.31 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.14 - 0.96 (m, 1H), 0.86 (m, 1H), 0.65 - 0.49 (m, 1H), 0.43 - 0.22 (m, 2H), -0.01 - -0.23 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -126.45; MS (ES+) 645.3 (M+1), 667.3 (M+Na), (ES-) 643.4 (M-1). 유리 염기를 HCl염으로 전환시켜 화합물 **74a** 염산염을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.81 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (q, J = 4.1, 2.8 Hz, 3H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.37 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.70 (m, 2H), 0.60 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), -0.03 - -0.13 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -125.93; MS (ES+) 645.3 (M+1), 667.3 (M+Na), MS (ES-) 679.4 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 82.96$  [0.27, MeOH].

[0993]

반응식 75



[0994]

[0995]

(2R,4R)-N2-(3-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메



톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**75e**)의 제조

[0996] 단계-1 (R)-N-((-)-1-(3-아미노페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**75b**)의 제조

[0997] 화합물(**75b**)은 반응식 31의 단계 4에 기재된 절차에 따라서 (-)-N-(3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**39d**)(4.3g, 15.5 mmol) 및 (3-(비스(트라이메틸실릴)아미노)페닐)마그네슘 브로마이드(34mℓ, 34 mmol, THF 중 1M 용액)로부터 제조하여 (R)-N-((-)-1-(3-아미노페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**75b**)(1.9g, 33%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51 - 8.42 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.94 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.42 - 6.34 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 1.14 (s, 10H), 1.05 - 0.75 (m, 1H), 2.73 - 2.33 (m, 2H), 0.75 - 0.53 (m, 1H), 0.43 - 0.27 (m, 2H), -0.00 - -0.21 (m, 2H); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  90.34 [0.23, MeOH].

[0998] 단계-2: (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**75c**)의 제조

[0999] 화합물 **75c**는 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**36a**)(245mg, 1 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**75b**)(0.37g, 1 mmol) 및 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(250mg, 1 mmol)로부터 제조하여 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**75c**)(0.44g, 73% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.76 (2s, 1H, 회전이성질체), 8.54 - 8.43 (m, 2H), 7.65 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.18 (m, 3H), 7.06 (2 dd, 1H, 회전이성질체), 5.39 (2s, 1H, 회전이성질체), 4.19 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J$  = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 3.20 (2s, 3H, 회전이성질체), 2.44 (m, 3 H), 1.94 - 1.76 (m, 1H), 1.23 (2s, 9H, 회전이성질체), 1.19 - 1.04 (m, 10H), 0.99 - 0.79 (m, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 1H), 0.42 - 0.28 (m, 2H), 2.75 - 2.37 (m, 3H), -0.03 - -0.18 (m, 2H).

[1000] 단계-3: (2R,4R)-N-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**75d**)의 제조

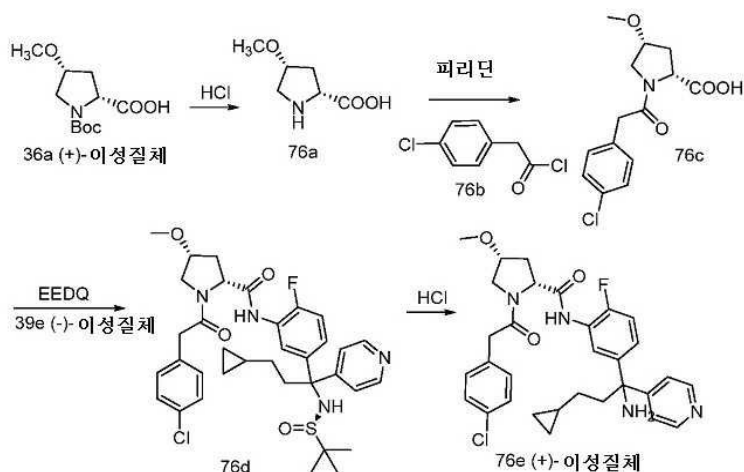
[1001] 메탄올(10mℓ) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(**75c**)(0.44g, 0.73 mmol)와 MeOH(1mℓ) 중 3N HCl을 반응시키고, 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제 후에 (2R,4R)-N-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**75d**)를 염산염으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[1002] 단계-4: (2R,4R)-N2-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**75e**)

[1003] 반응식 13의 단계 3에 기재된 절차에 따라서 중탄산나트륨(0.47g, 5.6 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란/물(25mℓ/1mℓ) 중 (2R,4R)-N-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(**75d**)(0.37g, 0.73 mmol)를 페닐 5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(0.173g, 0.7 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA80 0 내지 30%)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N2-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**75e**)(0.31g, 80%) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 염산염으로 전환시켜 화합물 **75c** HCl염을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 9.41 (s, 3H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.30 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 2H), 7.71 - 7.54 (m, 4H), 7.39 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.04 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J$  = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J$  = 10.6, 4.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.44 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.00 (m, 2H); MS (ES+) 562.4 (M+Na), 549.6 (M+), (ES-) 583.5, (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  95.32 [0.235, MeOH];  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_3 \cdot 2.5\text{HCl} \cdot 1.3.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 49.85; H, 6.06; Cl, 17.76; N, 12.03; 확인치: C, 49.73; H, 5.89; Cl, 17.83; N, 11.88

[1004]

반응식 76



[1005]

[1006]

(2R,4R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(2-(4-클로로페닐)아세틸)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(76e)의 제조

[1007]

단계-1 (2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(76a)의 제조

[1008]

화합물 76a는 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같이 메탄올(3ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(36a)(0.49g, 2 mmol) 상의 Boc 보호기를 MeOH 중 3N HCl(3ml)로 가수분해시켜 제조하였다. 이것을 워크업 후에 (2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(76a) 염산염을 희박색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1009]

단계-2: (2R,4R)-1-(2-(4-클로로페닐)아세틸)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(76c)의 제조

[1010]

다이클로로메탄(20ml) 중 (2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(76a)(2 mmol, 단계 1에서 얻어짐)의 용액에 피리딘(1g, 12.5 mmol), 4-클로로 페닐 아세틸 클로라이드(76b)(0.38g, 2 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 다이클로로메탄(20ml), 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ (40ml) 용액으로 희석시키고, 수 분 동안 교반하였다. 수성 층을 분리시키고, 1N HCl(5ml)로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(2 x 30ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 합하여 염수로 세척하고 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 여과시키고, 농축시켜 (2R,4R)-1-(2-(4-클로로페닐)아세틸)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(76c)(0.25g, 42% 수율)을 고무질 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.38 (s, 1H), 7.43 - 7.17 (m, 4H), 4.34 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.17 (2s, 3H); MS (ES+) 320.2 (M+Na); (ES-) 296.2 (M-1), 332.2 (M+Cl).

[1011]

단계-3: (2R,4R)-1-(2-(4-클로로페닐)아세틸)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(76d)의 제조

[1012]

화합물 76d는 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 (2R,4R)-1-(2-(4-클로로페닐)아세틸)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(76c)(80mg, 0.27 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(39e)(0.1g, 0.27 mmol) 및 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(100mg, 0.27 mmol)로부터 제조하고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA80 0 내지 30%)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-1-(2-(4-클로로페닐)아세틸)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(76d)(0.135g, 75%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.42 (s, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 2H), 7.89 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.05 (m, 8H), 5.54 (s, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 1H), 4.07 - 3.77 (m, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.61 (m, 3H), 2.40 - 2.22 (m, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 10H), 1.01 - 0.81 (m, 1H), 0.70 - 0.54 (m, 1H), 0.42 - 0.29 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H); MS (ES+) 669.5 (M+), 691.5 (M+Na), MS (ES-) 667.5 (M-1).

[1013]

단계-4: (2R,4R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(2-(4-클로

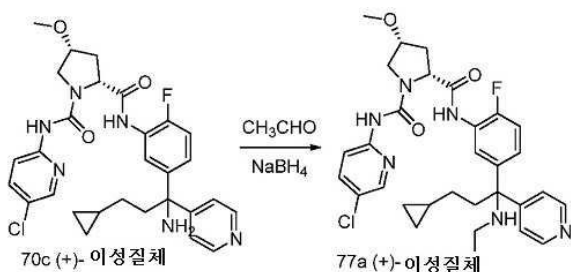
로페닐)아세틸)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**76e**)의 제조

[1014]

에탄올(10mℓ) 중 (2R,4R)-1-(2-(4-클로로페닐)아세틸)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**76d**)(0.13g, 0.19 mmol)와 진한 HCl(0.2mℓ)을 반응시키고, 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제 후에 (2R,4R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(2-(4-클로로페닐)아세틸)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**76e**)(0.09g, 86% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 350 켈빈 온도에서)  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 6H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.90 - 3.46 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.42 - 2.10 (m, 5H), 1.21 - 1.01 (m, 2H), 0.77 - 0.55 (m, 1H), 0.43 - 0.24 (m, 2H), 0.01 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -128.37; MS (ES+) 565.4, 567.3 MS (ES-) 563.4, 599.3; 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 60.3$  [0.335, MeOH];  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C; 65.37, H; 6.11, N; 9.84; 확인치: C; 65.18, H; 6.09, N; 9.63.

[1015]

반응식 77



[1016]

[1017]

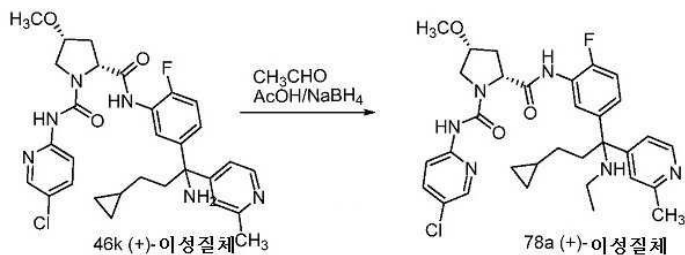
(2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(에틸아미노)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**77a**)의 제조

[1018]

반응식 41에 기재된 절차에 따라서 아세트알데하이드(0.1mℓ, 1.7 mmol) 및 수소화붕소나트륨(0.02g, 0.53 mmol)을 사용하여 MeOH(3mℓ) 중 (2R,4R)-N2-(5-((S)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**70c**)(0.1g, 0.17 mmol)를 환원성 아민화시키고 워크업 및 정제 후에 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(에틸아미노)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**77a**)(55mg, 52.4% 수율) 유리 염기를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 8.30 (dd,  $J = 2.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.95 - 7.74 (m, 3H), 7.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 4.58 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 4H), 2.23 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.94 - 0.77 (m, 2H), 0.69 - 0.53 (m, 1H), 0.39 - 0.27 (m, 2H), -0.09 - -0.19 (m, 2H); 유리 염기를 에탄올 중 진한 HCl을 사용하여 HCl염으로 전환시켜 화합물 **77a** 염산염을 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.81 (s, 3H), 8.31 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.79 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 1H), 4.61 (dd,  $J = 8.8, 4.0$  Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.87 - 3.61 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.96 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 4H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.10 - 0.77 (m, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 1H), 0.46 - 0.26 (m, 2H), 0.02 - -0.15 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -124.33; MS (ES+) 595.3 (M+1), 617.3 (M+Na), (ES-) 593.3 (M-1), 529.3 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 77.78$  [0.27, MeOH];  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 2.25\text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산된 분석치: C, 51.56; H, 6.04; Cl, 15.95; N, 11.64; 확인치: C, 51.48; H, 5.89; Cl, 16.23; N, 11.43.

[1019]

## 반응식 78



[1020]

[1021]

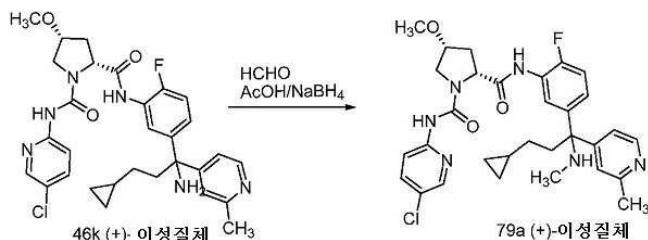
(2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(에틸아미노)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**78a**)의 제조

[1022]

반응식 41에 기재된 절차에 따라서 아세트알데하이드(6.8ml), 아세트산(1ml) 및 수소화붕소나트륨(0.619g, 16.366 mmol)을 사용하여 THF/MeOH(25ml, 4:1) 중 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**46k**) (0.68g, 1.169 mmol)를 환원성 아민화시키고 워크업 및 정제 후에 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(에틸아미노)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**78a**)(120mg, 16.79%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42 - 8.09 (m, 2H), 7.98 - 7.64 (m, 3H), 7.34 - 6.98 (m, 4H), 4.68 - 4.47 (m, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 3H), 0.99 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.93 - 0.78 (m, 2H), 0.70 - 0.50 (m, 1H), 0.42 - 0.18 (m, 2H), -0.04 - -0.24 (m, 2H); MS (ES+) 609.5, 610.5, 611.5 (M+1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  74.87 [0.195, MeOH].

[1023]

## 반응식 79



[1024]

[1025]

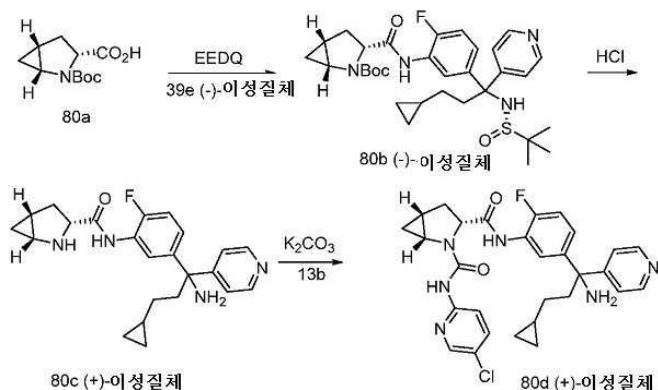
(2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-(메틸아미노)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**79a**)의 제조

[1026]

반응식 41에 기재된 절차에 따라서 파라폼알데하이드(0.465g, 5.16 mmol), 아세트산(0.5ml) 및 수소화붕소나트륨(0.195g, 0.516 mmol)을 사용하여 THF/MeOH(20ml, 4:1) 중 (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**46k**) (0.3g, 0.516 mmol)를 환원성 아민화시키고 워크업 및 정제 후에 (2R,4R)-N1-(5-클로로피리딘-2-일)-N2-(5-((S)-3-사이클로프로필-1-(메틸아미노)-1-(2-메틸피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**79a**)(80mg, 25.97%)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.37 - 8.20 (m, 2H), 7.96 - 7.74 (m, 3H), 7.30 - 6.97 (m, 4H), 4.58 (dd,  $J$  = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.93 - 0.75 (m, 2H), 0.68 - 0.52 (m, 1H), 0.39 - 0.29 (m, 2H), -0.05 - -0.21 (m, 2H); MS (ES-) 593.5, 595.5 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  29.19 [0.185, MeOH].

[1027]

반응식 80



[1028]

[1029]

(1R,3R,5R)-N3-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N2-(5-클로로피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-다리카복스아마이드(80d)의 제조

[1030]

단계-1: (1R,3R,5R)-tert-부틸 3-(5-(3-사이클로프로필-1-((-)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(80b)의 제조

[1031]

반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(107mg, 0.431 mmol)를 사용하여 테트라하이드로퓨란(15mℓ) 중 (1R,3R,5R)-2-(tert-부톡시카보닐)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실산(80a)(98mg, 0.431 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(39e)(168mg, 0.431 mmol)을 반응시켜 (1R,3R,5R)-tert-부틸 3-(5-(3-사이클로프로필-1-((-)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(80b)(132mg, 51% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.80 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 7.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.24 - 7.03 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.80 - 4.61 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.03 - 0.84 (m, 4H), 0.70 - 0.56 (m, 2H), 0.41 - 0.29 (m, 2H), -0.02 - -0.12 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>) 599.7 (M+1), 621.7 (M+Na); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (-) 30.0 [0.08, MeOH].

[1032]

단계-2: (1R,3R,5R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복스아마이드(80c)의 제조

[1033]

메탄올 중 진한 HCl(0.033mℓ, 1.102 mmol)을 사용하여 메탄올(10mℓ) 중 (1R,3R,5R)-tert-부틸 3-(5-(3-사이클로프로필-1-((-)-1,1-다이메틸에틸설피나미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(80b)(132mg, 0.220 mmol)를 반응시키고 나서 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제를 수행하여 (1R,3R,5R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복스아마이드(80c)(111mg, 0.224 mmol, 100% 수율) 염산염을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.63 (s, 2H), 9.74 (s, 2H), 9.02 - 8.76 (m, 3H), 7.81 - 7.68 (m, 3H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 2.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 0.73 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 0.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.04 (s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO) δ -122.43; MS (ES<sup>+</sup>) 395.5 (M+1); 광학 회전 [α]<sub>D</sub> = (+) 6.67 [0.09, MeOH].

[1034]

단계-3: (1R,3R,5R)-N3-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N2-(5-클로로피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-다리카복스아마이드(80d)의 제조

[1035]

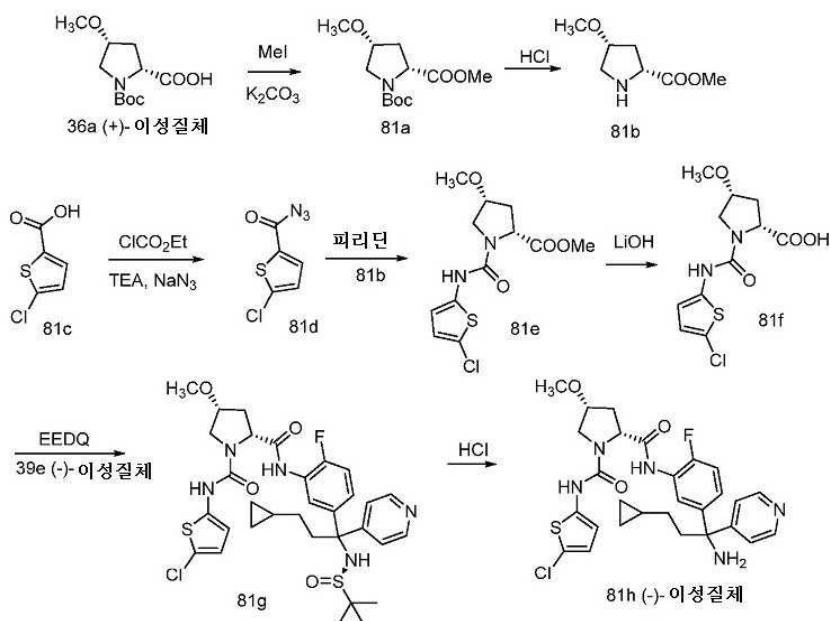
반응식 13의 단계 3에 기재된 바와 같은 절차에 따라서 탄산칼륨(76mg, 0.551 mmol)을 염기로서 사용하여 테트라하이드로퓨란(10mℓ) 중 상기 단계 2에서 얻어진 (1R,3R,5R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복스아마이드(80c)(49.3mg, 0.198 mmol)를 페닐



5-클로로피리딘-2-일카바메이트(**13b**)(49.3mg, 0.198 mmol)와 반응시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 24g, 클로로폼 중 CMA-80 0-40%로 용리)에 의한 정제 후에 (1R,3R,5R)-N3-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N2-(5-클로로피리딘-2-일)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-다이카복사아마이드(**80d**)(52mg, 0.095 mmol, 47.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.77 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.52 - 8.34 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.98 - 7.72 (m, 3H), 7.44 - 7.21 (m, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 4.93 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.07 (m, 2H), 1.95 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.16 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.76 (m, 1H), 0.75 - 0.53 (m, 2H), 0.43 - 0.22 (m, 2H), -0.04 - -0.24 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO)  $\delta$  -122.43;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO)  $\delta$  -127.55; MS ( $\text{ES}^+$ ) 549.6 (M+1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 68.46$  [0.26, MeOH].

[1036]

반응식 81



[1037]

[1038]

(2R,4R)-N2-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로티오펜-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복사아마이드(**81h**)의 제조

[1039]

단계-1 (2R,4R)-1-tert-부틸 2-메틸 4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(**81a**)의 제조

[1040]

DMF(30ml) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**36a**)(2.45g, 9.99 mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.381g, 9.99 mmol),  $\text{CH}_3\text{I}$ (1.249ml, 19.98 mmol)를 첨가하고, 실온에서 48시간 동안 교반하고, 물(200ml) 및 EtOAc(100ml)로 희석시켰다. 수성 층을 EtOAc(100ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 물(100ml), 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 여과시키고, 진공 중 농축시켜 (2R,4R)-1-tert-부틸 2-메틸 4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(**81a**)(2.5g, 9.64 mmol, 97%)를 밝은 오렌지색의 걸쭉한 시럽으로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.34 - 4.17 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (2s, 3H, 회전이성질체), 2.45 - 2.23 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (2s, 9H, 회전이성질체).

[1041]

단계-2: (2R,4R)-메틸 4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(**81b**)의 제조

[1042]

메탄올(40ml) 중 (2R,4R)-1-tert-부틸 2-메틸 4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복실레이트(**81a**)(2.4g, 9.26 mmol)를 메탄올 중 3N HCl(9.26ml, 27.8 mmol)과 반응시키고 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 후에 (2R,4R)-메틸 4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(**81b**)(1.75g, 8.94 mmol, 97% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다; MS ( $\text{ES}^+$ ) 160.2 (M+1).

[1043]

단계-3: 5-클로로티오펜-2-카보닐 아자이드(**81d**)의 제조

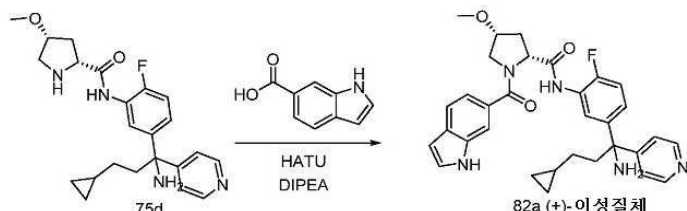


- [1044] 0℃로 냉각된 아세톤(20ml) 중 5-클로로티오펜-2-카복실산(**81c**)(0.5g, 3.08 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(0.471ml, 3.38 mmol), 에틸 클로로폼에이트(0.325ml, 3.38 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 아자이드화나트륨(0.360g, 5.54 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 계속해서 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 50ml의 빙수에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 X 40)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 30) 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 5-클로로티오펜-2-카보닐 아자이드(**81d**)(0.35g, 1.866 mmol, 60.7% 수율)를 백색 반고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,) δ 7.67 (d, 1H), 6.99 (d, 1H).
- [1045] 단계-4: (2R,4R)-메틸 1-(5-클로로티오펜-2-일카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(**81e**)의 제조
- [1046] 톨루엔 중 5-클로로티오펜-2-카보닐 아자이드(**81d**)(0.35g, 1.866 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄(15ml) 중 (2R,4R)-메틸 4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트 염산염(0.365g, 1.866 mmol) 및 피리딘(0.754ml, 9.33 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 물(50ml)에 붓고, 분리된 수성층을 다이클로로메탄(2 x 30ml)으로 추출하였다. 다이클로로메탄 층을 합하여, 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 크로마토그래피[실리카겔 24g, 헥산 중 MeOH-EtOAc(9:1) 0 내지 100%로 용리]에 의해 정제시켜 (2R,4R)-메틸 1-(5-클로로티오펜-2-일카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(**81e**)를 밝은 분홍색 발포체로서 제공하였다(0.24g, 0.753 mmol, 40.4% 수율); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.78 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.35 - 2.11 (m, 2H); MS (ES+) 341.2 (M+Na), MS (ES-) 317.3 (M-1).
- [1047] 단계-5: (2R,4R)-1-(5-클로로티오펜-2-일카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**81f**)의 제조
- [1048] 화합물(**81f**)은 반응식 54 단계 3에 기재된 절차에 따라서 실온에서 물(3ml) 중 LiOH(0.018g, 0.753 mmol)를 사용하여 THF(5ml) 중 (2R,4R)-메틸 1-(5-클로로티오펜-2-일카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(**81e**)(0.24g, 0.753 mmol)의 가수분해에 의해 제조하여 워크업 후에 (2R,4R)-1-(5-클로로티오펜-2-일카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**81f**)(0.205g, 0.673 mmol, 89% 수율)을 자색 발포체로서 제공하였다; MS(ES+) 305.4 (M+1), 327.4 (M+Na), MS(ES-) 303.3 (M-1).
- [1049] 단계-6: (2R,4R)-N1-(5-클로로티오펜-2-일)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**81g**)의 제조
- [1050] 화합물 **81g**는 반응식 1의 단계 10에 기재된 바와 같은 반응 및 워크업 조건을 이용해서 (2R,4R)-1-(5-클로로티오펜-2-일카바모일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(**81f**)(0.1g, 0.328 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-아미노-4-플루오로페닐)-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(**39e**)(0.128g, 0.328 mmol) 및 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카복실레이트(0.089g, 0.361 mmol)로부터 제조하여 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 헥산 중 0-100% 9:1 에틸 아세테이트/메탄올로 용리)에 의한 정제 후에 (2R,4R)-N1-(5-클로로티오펜-2-일)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**81g**)(0.037g, 0.055 mmol, 16.67% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.88 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.19 (q, *J* = 10.8, 9.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.66 - 2.53 (m, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.01 - 0.78 (m, 2H), 0.72 - 0.56 (m, 1H), 0.41 - 0.28 (m, 2H), -0.04 - -0.14 (m, 2H); MS (ES+) 676.6 (M+1), 698.6 (M+Na).
- [1051] 단계-7: (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로티오펜-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**81h**)의 제조
- [1052] 메탄올(3ml) 중 (2R,4R)-N1-(5-클로로티오펜-2-일)-N2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설펜아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**81g**)(0.03g, 0.044 mmol)와 메탄올(0.074ml, 0.222 mmol) 중 3N HCl을 반응시키고, 반응식 4의 단계 6에 기재된 바와 같은 워크업 및 정제 후에 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-N1-(5-클로로티오펜-2-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-다이카복스아마이드(**81h**)(0.015g, 0.026 mmol, 59.1% 수율)를 백색 고체

로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.86 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.44 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 6.78 (dd,  $J$  = 4.1, 1.3 Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J$  = 4.2, 1.3 Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 4.06 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J$  = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.25 (m, 6H), 1.17 – 0.92 (m, 2H), 0.72 – 0.56 (m, 1H), 0.41 – 0.30 (m, 2H), -0.04 – -0.10 (m, 2H); MS 572.6 (M+1); 570.5 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (-)$  27.42 [0.175, MeOH].

[1053]

반응식 82



[1054]

[1055]

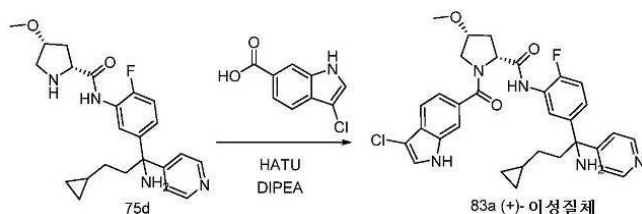
(2R,4R)-N-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(1H-인돌-6-카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(82a)의 제조

[1056]

DMF(3.0ml) 중 (2R,4R)-N-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(75d)(0.2g, 0.41mmol)의 용액에 DIPEA(0.3ml); HATU(0.15g, 0.41mmol) 및 1H-인돌-6-카복실산(0.72g, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 물(40ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2 x 40ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고 그리고 건조 상태로 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 12g, 에틸 아세테이트 중 0-10% 메탄올로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-N-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(1H-인돌-6-카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(82a)(0.02g, 10% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.32 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.50 – 8.36 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.71 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.84 – 4.66 (m, 1H), 4.09 – 3.88 (m, 1H), 3.88 – 3.68 (m, 1H), 3.68 – 3.50 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.37 – 2.06 (m, 4H), 2.06 – 1.85 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.03 – -0.14 (m, 2H); MS (ES+) 556.7 (M+1), 578.6 (M+Na), MS (ES-) 554.6 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+)$  54.19 [0.155, MeOH].

[1057]

반응식 83



[1058]

[1059]

(2R,4R)-N-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(3-클로로-1H-인돌-6-카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(83a)의 제조

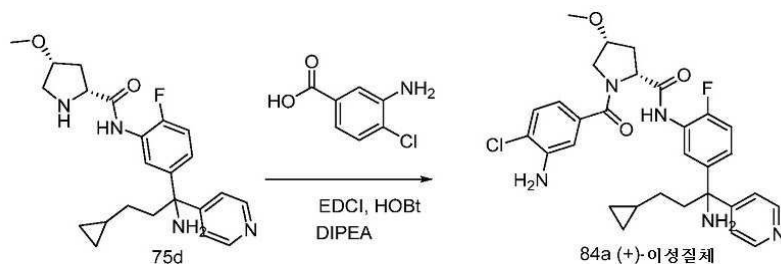
[1060]

반응식 82에 기재된 바와 같은 절차에 따라서 DIPEA(0.3ml); HATU(0.15g, 0.41 mmol) 및 3-클로로-1H-인돌-6-카복실산(0.72g, 0.37 mmol)을 사용하여 DMF(3.0ml) 중 (2R,4R)-N-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(75d)(0.2g, 0.41 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N-(5-(+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(3-클로로-1H-인돌-6-카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복스아마이드(83a)(0.05g, 28% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.61 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.44 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 7.97 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.16 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 4.75 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.65 – 3.49 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.32 – 2.09 (m, 4H), 2.06 – 1.87 (m, 1H), 1.13 – 0.92 (m, 2H), 0.71 – 0.56 (m, 1H), 0.42 –

0.25 (m, 2H), -0.02 - -0.13 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.16; MS (ES+) 590.7 (M+1), 612.6 (M+Na), MS(ES-) 588.6 (M-1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 51.43$  [0.21, MeOH].

[1061]

반응식 84



[1062]

[1063]

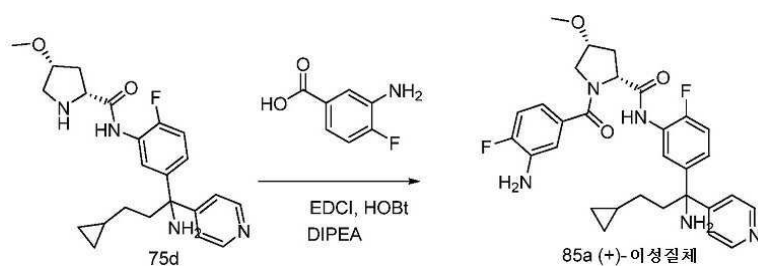
(2R,4R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(3-아미노-4-클로로벤조일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(84a)의 제조

[1064]

반응식 82에 기재된 바와 같은 절차에 따라서 DIPEA(0.7ml, 3.99 mmol); EDCI(0.197g, 1.275 mmol), HOBT(0.195g, 1.275 mmol) 및 3-아미노-4-클로로벤조산(0.184g, 1.064 mmol)을 사용하여 DMF(5.0ml) 중 (2R,4R)-N-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(75d)(0.44 g, 0.852 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(3-아미노-4-클로로벤조일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(84a)(0.06g, 12% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.64 (s, 1H), 8.53 - 8.37 (m, 2H), 7.97 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.69 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.35 - 2.10 (m, 5H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.12 - 0.89 (m, 2H), 0.72 - 0.52 (m, 1H), 0.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), -0.07 (s, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.56; MS (ES+) 589.8 (M+Na), MS (ES-) 601.7 (M+Cl); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 57.23$  [0.325, MeOH].

[1065]

반응식 85



[1066]

[1067]

(2R,4R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(3-아미노-4-플루오로벤조일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(85a)의 제조

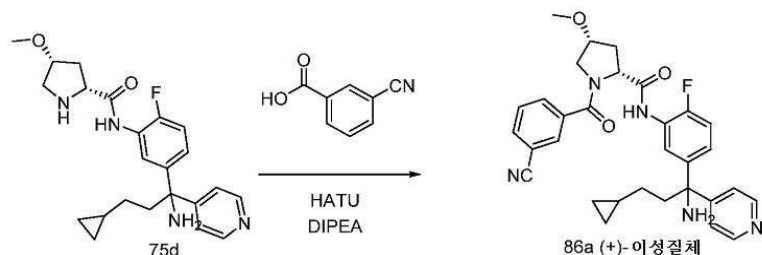
[1068]

반응식 82에 기재된 바와 같은 절차에 따라서 DIPEA(0.7ml, 3.99 mmol); EDCI(0.198g, 1.276 mmol), HOBT(0.195g, 1.276 mmol) 및 3-아미노-4-플루오로벤조산(0.165g, 1.064 mmol)을 사용하여 DMF(5.0ml) 중 (2R,4R)-N-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(75d)(0.44g, 0.852 mmol)를 반응시켜 (2R,4R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(3-아미노-4-플루오로벤조일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(85a)(0.05g, 10.7% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.52 - 8.38 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 6.92 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.58 - 3.34 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.37 - 2.10 (m, 5H), 2.03 - 1.82 (m, 1H), 1.11 - 0.90 (m, 2H), 0.73 - 0.53 (m, 1H), 0.42 - 0.25 (m, 2H), -0.03 - -0.16 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -128.63, -132.44; MS (ES+) 550.7 (M+1), 572.7 (M+Na), MS (ES-) 548.6 (M-1), 584.5

(M+C1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 55.43$  [0.35, MeOH].

[1069]

반응식 86



[1070]

[1071]

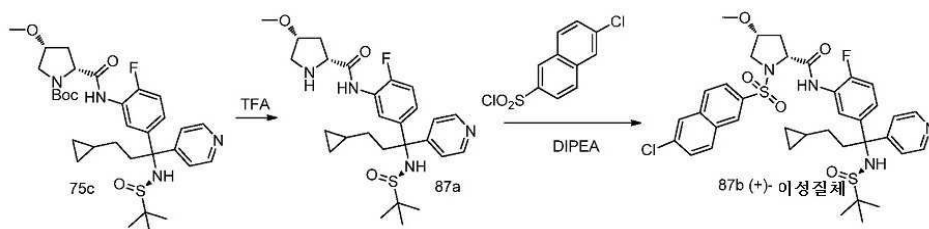
(2R,4R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(86a)의 제조

[1072]

DIPEA(0.7ml, 3.99 mmol)를 사용해서 DMF(10.0ml) 중 (2R,4R)-N-(3-(1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(75d)(0.7g, 1.355 mmol); HATU(0.772g, 2.032 mmol) 및 3-사이아노벤조산(0.25g, 1.693 mmol)을 반응식 82에 기재된 절차에 따라서 반응시켜 (2R,4R)-N-(5-((+)-1-아미노-3-사이클로프로필-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-1-(3-사이아노벤조일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(86a)(0.07g, 22.4% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.82 - 4.65 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.33 - 1.90 (m, 5H), 1.13 - 0.93 (m, 2H), 0.64 (s, 1H), 0.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), -0.07 (s, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -127.51; MS (ES+) 542.7 (M+1), MS (ES-) 540.7 (M-1), 576.6 (M+C1); 광학 회전  $[\alpha]_D = (+) 49.70$  [0.33, MeOH].

[1073]

반응식 87



[1074]

[1075]

(2R,4R)-1-(6-클로로나프탈렌-2-일설포닐)-N-(5-((S)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설포닐아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(87b)의 제조

[1076]

단계-1 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설포닐아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(87a)의 제조

[1077]

DCM(20ml) 중 (2R,4R)-tert-부틸 2-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설포닐아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐카바모일)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(75c)(1g, 1.623 mmol)의 교반된 용액에 TFA(3ml)를 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설포닐아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(87a) TFA염 1.3g을 회백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용되었다; MS (ES+) 517.3 (M+1), MS (ES-) 515.2 (M-1).

[1078]

단계-2: (2R,4R)-1-(5-클로로나프탈렌-1-일설포닐)-N-(5-((+)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설포닐아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사마이드(87b)의 제조

[1079]

DCM(20ml) 중 (2R,4R)-N-(5-(3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설포닐아미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-

2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**87a**)(0.7g, 1.355 mmol)의 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(1.2ml, 6.775 mmol)을 첨가하고 나서, 5-클로로나프탈렌-1-설폰일 클로라이드(0.354g, 1.355 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트 중 0-2% 메탄올로 용리)에 의해 정제시켜 (2R,4R)-1-(6-클로로나프탈렌-2-일설폰일)-N-(5-((S)-3-사이클로프로필-1-((R)-1,1-다이메틸에틸설파미도)-1-(피리딘-4-일)프로필)-2-플루오로페닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복사아마이드(**87b**)(0.06g, 6.96%)를 회백색 고체로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 - 9.29 (m, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 8.32 - 8.21 (m, 2H), 8.17 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 4.39 (dd,  $J$  = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.58 (dd,  $J$  = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.34 - 2.07 (m, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 1H), 1.36 - 1.14 (m, 9H), 1.10 - 1.03 (m, 3H), 0.93 - 0.59 (m, 2H), 0.49 - 0.26 (m, 2H), -0.01 - -0.10 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -130.08; MS (ES+): 637.7 (M+1, 설파아민기의 손실); (ES-) 635.7 (M-1, 설파아민기의 손실), 671.6 (M+Cl, 설파아민기의 손실); 광학 회전:  $[\alpha]_D = (+) 83.28$  [0.305, MeOH].

[1080] 실시예 88

[1081] **혈장 칼리크레인 활성 측정.** 인간 혈장 칼리크레인 활성에 대한 본 발명의 화합물의 효과는 발색 기질(다이아파마 그룹사(DiaPharma Group, Inc.), 미국 오하이오주의 웨스터 체스터시에 소재)을 이용해서 결정되었다. 이들 실험에서, 2nM 칼리크레인(엔자임 리서치 라보라토리즈사(Enzyme Research Laboratories), 미국 인디애나주의 사우스벤드시에 소재)은 200 $\mu\text{l}$ 의 최종 용적의 트리스-HCl 완충액(200mM NaCl; 2.5mM CaCl<sub>2</sub>; 50mM 트리스-HCl, pH 7.8)에서 본 발명의 화합물의 증가하는 농도의 유무 중에서 80  $\mu\text{M}$  S2302(H-D-Pro-Phe-Arg-p-나이트로아닐린)와 함께 인큐베이팅하였다.

[1082] 30°C에서의 인큐베이션 후에, 칼리크레인의 활성은 바이오텍 파워웨이브 X340(BioTek PowerWave X340) 마이크로플레이트 리더(Microplate Reader)(미국 버몬트주의 위누스키시에 소재)를 이용해서 OD 405nm에서 흡광도의 변화로서 측정되었다. 데이터는 시그마플롯 소프트웨어(SigmaPlot software)(시스탯 소프트웨어사(Systat Software, Inc.), 미국 캘리포니아주의 산호세시에 소재)(4 변수 로지스틱 곡선)를 이용해서 분석되었다. 저해제에 대한 Ki 값은 첵-프루소프 방정식(Cheng-Prusoff equation)(*Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099)을 이용해서 구하였다.

[1083] 본 출원에 개시된 화합물은 혈장 칼리크레인 효소에 대해서 1 마이크로몰( $\mu\text{M}$ ) 미만의 Ki 값을 갖는다. 표 1 참조.

표 1

화합물에 대한 측정된 Ki값.

화합물	Ki (nM)	화합물	Ki (nM)	화합물	Ki (nM)
1p	>100	17b	50-100	61b	<50
2a	>100	18b	<50	30b	50-100
3a	50-100	18a	<50	62c	<50
4g	50-100	19c	>100	63g	50-100
5e	>100	33d	>100	64g	<50
6f	>100	20b	>100	65b	<50
6e	>100	21d	>100	37d	<50
7c	>100	22b	>100	36d	>100
8c	>100	23b	50-100	31i	<50
9c	>100	24b	>100	32a	<50
10c	>100	25b	>100	32b	>100
11e	>100	26b	>100	34d	<50
13e	>100	27b	>100	35a	50-100
14h	<50	28b	>100	66c	>100
15f	>100	29e	<50	68a	<50
14g	>100	30a	<50	69a	<50
16h	>100	60a	>100	72c	<50

[1084]



<u>화합물</u>	<u>Ki (nM)</u>	<u>화합물</u>	<u>Ki (nM)</u>	<u>화합물</u>	<u>Ki (nM)</u>
70c	<50	76e	>100	10b	>100
71a	<50	55a	<50	4f	50-100
67b	>100	56a	<50	9b	>100
38d	<50	77a	<50	11d	>100
39h	<50	57d	<50	12b	>100
40a	<50	41a	<50	27a	>100
47d	50-100	58j	<50	29d	>100
48d	<50	59d	<50	33b	>100
49d	50-100	44e	>100	34b	>100
52d	<50	43m	50-100	81h	<50
53d	<50	45c	>100	79a	<50
51b	<50	46k	<50	78a	<50
73a	<50	5d	>100	80c	50-100
74a	<50	6d	>100	82a	>100
54g	<50	6c	>100	83a	>100
42l	<50	7b	>100	84a	>100
75e	<50	8b	>100	85a	>100
				86a	> 100
				87b	> 100

[1085]

[1086]

### 등가물

[1087]

이상 설명된 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 충분한 것으로 여겨진다. 본 발명은, 제공된 실시예들에 의해 그 범위가 제한되지 않는데, 그 이유는 이들 실시예는 본 발명의 일 양상의 단일의 예시로서 의도된 것이고 다른 기능적으로 등가인 실시형태들이 본 발명의 범위 내에 있기 때문이다. 본 명세서에 표시되고 기재된 것 이외에도 본 발명의 각종 변형은 상기 설명으로부터 당업자에게 명백하게 될 것이고, 첨부된 청구항들의 범위 내로 될 것이다. 본 발명의 이점과 목적은 본 발명의 각 실시형태에 의해 반드시 포괄되는 것은 아니다.