



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0106684
(43) 공개일자 2016년09월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/68 (2006.01) *A61K 31/34* (2006.01)
C07D 307/24 (2006.01) *C07D 407/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 307/68 (2013.01)
A61K 31/34 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7021496
- (22) 출원일자(국제) 2015년01월09일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년08월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/050179
- (87) 국제공개번호 WO 2015/104684
국제공개일자 2015년07월16일
- (30) 우선권주장
61/925,848 2014년01월10일 미국(US)

- (71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉츄얼 프로퍼티 (넘버
2) 리미티드
영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그
레이트 웨스트 로드 980
- (72) 발명자
다우넬, 사라 이.
미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프리시아 스웨
들랜드 로드 709
에이덤, 헬리리 쉘크
미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프리시아 스웨
들랜드 로드 709
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 심미성

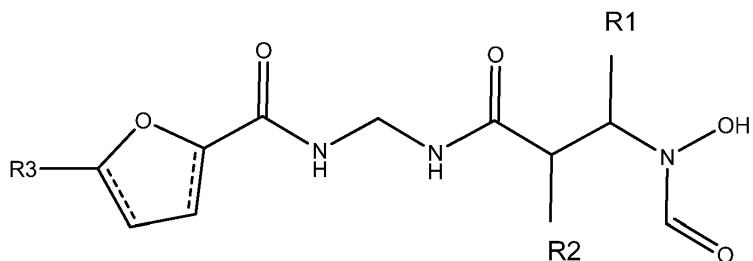
전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 히드록시포름아미드 유도체 및 그의 용도

(57) 요 약

하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 및 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2의 억제제로서의 및 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성
과 연관된 질환의 치료에 있어서의 용도를 비롯한 그의 제조 및 사용 방법이 개시된다:

<화학식 (I)>



상기 식에서, R1, R2 및 R3은 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

C07D 307/24 (2013.01)

C07D 407/04 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

엘반, 마크

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

폭스, 라이언 마이클

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

함몬드, 마를리스

미국 80516 콜로라도주 이리 섬머 웨이 930

힐피커, 마크 에이.

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

호앙, 트램 에이취.

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

칼랜더, 라라 에스.

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

로흔, 브라이언 그리핀

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

만스, 사라다

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

필프, 조앤

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

와쉬번, 데이비드 쥐.

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

예, 구오센

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

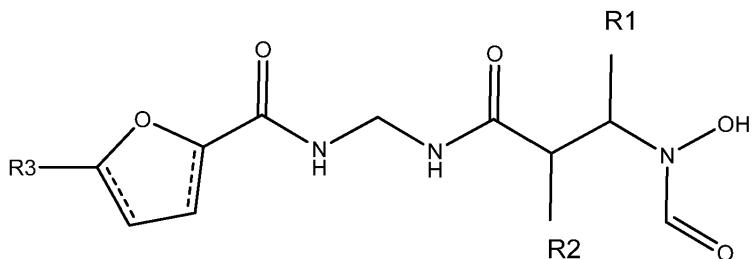
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 (I)>



상기 식에서,

R1은 H, (C_1-C_4) 직쇄 알킬, 및 히드록시기로 치환된 (C_1-C_4) 직쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R2는 H, (C_1-C_{11})알킬, (C_1-C_3)알킬-(C_3-C_6)시클로알킬, (C_1-C_3)알킬-페닐, (C_1-C_3)알킬-나프틸 및 (C_1-C_3)알킬-헵테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 헵테로시클릴은 1 내지 2개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 고리이고, 상기 (C_1-C_{11})알킬, 시클로알킬, 페닐, 나프틸 및 헵테로시클릴은 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로, 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고;

R3은

a) 플루오로 (예를 들어, $-CF_3$); $-CO_2H$; $-P(O)R^fR^g$; NR^aR^b (여기서, R^a 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 선택되고, R^b 는 $-CO_2H$ 또는 $-P(O)R^fR^g$ 로 치환된 (C_1-C_4)알킬로부터 선택됨); 및 $-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬 및 $-P(O)R^fR^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬;

1개의 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 시클로프로필;

$-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-P(O)R^fR^g$, NR^cR^d 및 $N^+ R^cR^dR^e$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

할로, 히드록시, $-CO_2H$, (C_3-C_6)시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시;

할로, 히드록시, 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알콕시;

$-NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 옥소 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

$-SR^a$ (여기서, R^a 는 H 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택됨);

$-CO_2H$; $-C(NOH)NH_2$; 시아노; $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬; $-C(O)CO_2H$; $-P(O)R^f R^g$; $-OP(O)R^f R^g$; 할로; 히드록시; 니트로; $-NHSO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_3H$; $-SO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_2NR^c R^d$; $-SO_2NHC(O)(C_1-C_2)$ 알킬; 및 $-B(OH)_2$

로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐;

및

b) (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 옥소, $-CO_2H$, $-P(O)R^f R^g$, 및 $-OP(O)R^f R^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴

로부터 선택되고;

여기서, 각각의 경우: R^c , R^d 및 R^e 는 H 및 (C_1-C_2) 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^f 및 R^g 는 히드록시, (C_1-C_2) 알킬 및 (C_1-C_2) 알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R1○] H, (C_1-C_4) 칙체 알킬, 및 히드록시 기로 치환된 (C_1-C_4) 칙체 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R2가 H, (C_1-C_{11}) 알킬, (C_1-C_3) 알킬- (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_1-C_3) 알킬-페닐, 및 (C_1-C_3) 알킬-헤테로시클릴로부터 선택되고, 헤�테로시클릴은 1 내지 2개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 고리이고, 상기 (C_1-C_{11}) 알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤�테로시클릴은 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 할로, 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고;

R3○]

c) 플루오로 (예를 들어, $-CF_3$); $-CO_2H$; $-P(O)R^f R^g$; 및 $-C(O)NR^a R^b$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4) 알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬 및 $-P(O)R^f R^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

1개의 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 시클로프로필;

$-C(O)NR^a R^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4) 알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-P(O)R^f R^g$, $NR^c R^d$ 및 $N^+ R^c R^d R^e$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

할로, 히드록시, $-CO_2H$, (C_3-C_6) 시클로알킬, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시;

할로, 히드록시, 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_3-C_6) 시클로알콕시;

$-NR^a R^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4) 알킬은 옥소 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

$-SR^a$ (여기서, R^a 는 H 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택됨);

$-CO_2H$; $-C(NOH)NH_2$; 시아노; $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬; $-C(O)CO_2H$; $-P(O)R^f R^g$; $-OP(O)R^f R^g$; 할로; 히드록시; 니트로; $-NHSO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_3H$; $-SO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_2NR^c R^d$; $-SO_2NHC(O)(C_1-C_2)$ 알킬; 및 $-B(OH)_2$

로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐;

및

d) (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 옥소, $-CO_2H$, $-P(O)R^f R^g$, 및 $-OP(O)R^f R^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴

로부터 선택되고;

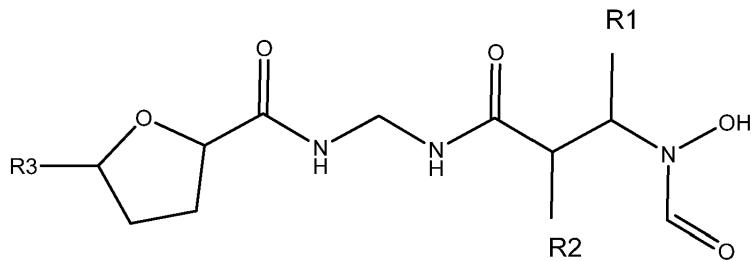
여기서, 각각의 경우: R^c , R^d 및 R^e 가 H 및 (C_1-C_2) 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^f 및 R^g 가 히드록시, (C_1-C_2) 알킬 및 (C_1-C_2) 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (I)에 따른 화합물이 하기 화학식 (I)(a)를 갖는 것인 화합물 또는 그의 염.

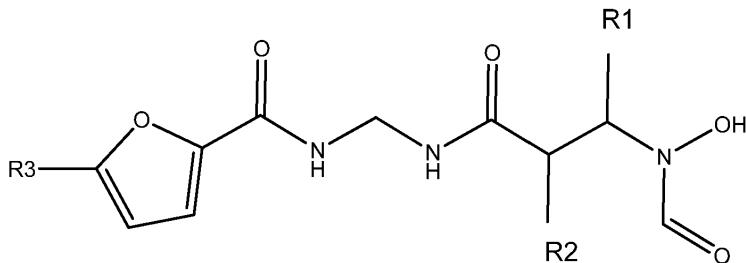
<화학식 (I)(a)>



청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (I)에 따른 화합물이 하기 화학식 (I)(b)를 갖는 것인 화합물 또는 그의 염.

<화학식 (I)(b)>



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R1이 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제5항에 있어서, R1이 H, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제5항에 있어서, R1이 에틸인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R2가 H 또는 임의로 치환된 n-펜틸, 2-에틸부틸, (시클로펜틸)메틸, 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 또는 2-나프탈에틸인 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R2가 임의로 치환된 n-펜틸인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제8항에 있어서, R2가 n-펜틸인 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R1 및 R2가 (R) 입체화학을 갖는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R3이 임의로 치환된 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 또는 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸릴인 화합물 또는 그의 염.

청구항 13

제12항에 있어서, R3이 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 14

제13항에 있어서, R3이 3,4- 또는 3,5-이치환된 페닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 15

제14항에 있어서, R3이 3-위치에서 에톡시로, 및 4- 또는 5-위치에서 $-P(O)(OH)_2$, $-CO_2H$, $-OCH_2CO_2H$, 또는 $-C(O)NHCH(CO_2H)(CH_2CO_2H)$ 로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 16

제13항에 있어서, R3이 $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OC_2H_4$ -피롤리딘, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2C(O)NH_2$, $-CO_2H$, $-CH_3$, 시클로프로판-1-카르복실산, $-CH_2CO_2H$, $-C(CH_3)_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CO_2H$, $-CF_2CO_2H$, $-CH_2C(O)NHCH(CO_2H)(CH_2CO_2H)$, $-CH_2P(O)(OH)_2$, $-CH_2N(CH_3)(CH_2CO_2H)$, $-CH_2NHCH_2P(O)(OH)_2$, $-C(NH_2)(NOH)$, 시아노, 니트로, 히드록시, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NHC(O)C_2H_5$, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NH(C_2H_4NH_2)$, $-C(O)NHC_2H_4N^+(CH_3)_3$, $-C(O)NHCH(CO_2H)(CH_2CO_2H)$, $-C(O)NHCH(CO_2H)(C_2H_4CO_2H)$, $-C(O)NHCH_2CO_2H$, $-C(O)N(CH_2CO_2H)_2$, $-C(O)NHCH_2P(O)(OH)_2$, $-C(O)NHC(CH_2OH)_3$, 플루오로, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)(OC_2H_5)$, $-P(O)(OCH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)(OH)$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, 및 $-P(O)(OH)_2$ 로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 17

제13항에 있어서, R3이 $-OC_2H_5$, 히드록시, $-CO_2H$, $-OCH_2CO_2H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)NHCH(CO_2H)(CH_2CO_2H)$ 및 $-C(O)NHCH_2P(O)(OH)_2$ 로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 18

제12항에 있어서, R3이 임의로 치환된 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 또는 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸릴인 화합물 또는 그의 염.

청구항 19

제12항에 있어서, R3이 임의로 치환된 피리딜, 인다졸릴, 또는 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸릴인 화합물 또는 그의 염.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, R3이 $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CH_3$, $-P(O)(CH_3)(OC_2H_5)$, $-P(O)(OCH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)(OH)$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, 및 $-P(O)(OH)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 21

제18항 또는 제19항에 있어서, R3이 $-OCH_3$, $-CH_3$, 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 22

2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
 (R)-N-((3-시클로펜틸-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)프로판아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)-5-페닐펜탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-5-(3-시아노페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-히드록시페닐)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(5-메톡시피리딘-3-일)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-5-(4-시아노페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-술파모일페닐)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-5-(3-에톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(6-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-메틸 3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
 (R)-5-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(4-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸카르바모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드
 (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸술포닐)페닐)푸란-2-카르복스아미드

(R)-5-(3-(N,N-디메틸술파모일)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-메틸술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드

N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-이소프로포시페닐)푸란-2-카르복스아미드

(R)-메틸 3-에톡시-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트

(R)-5-(3-(디메틸아미노)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-프로피오닐술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드

(R)-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산

(R)-3-에톡시-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

에틸 (3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)(메틸)포스피네이트

N-(((R)-2-((S)-2-히드록시)-1-(N-히드록시포름아미도)에틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드

(R)-5-(3-((2-아미노에틸)카르바모일)-5-메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(R)-5-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(R)-디메틸 (3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트

(R)-5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드

3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

5-(3-((2-아미노에틸)카르바모일)-5-에톡시페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산

2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2-메틸프로판산

1-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실산

(S)-5-(tert-부톡시)-4-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)-5-옥소펜탄산

5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)니코틴산

(S)-4-(tert-부톡시)-3-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르

바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)-4-옥소부탄산

(S)-디메틸 2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)웬탄디오에이트

2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2,2-디플루오로아세트산

디메틸 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트

(R)-메틸 2-플루오로-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트

(R)-5-(3,5-디메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(R)-5-(2,5-디메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(R)-5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산

(R)-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산

(R)-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산

(R)-메틸 2-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트

(R)-메틸 4-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트

(R)-2-플루오로-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(R)-2-(3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산

(R)-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산

(R)-2-히드록시-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(R)-tert-부틸 3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트

(R)-2-아미노-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)-N,N,N-트리메틸에탄아미늄 히드록시드

5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산

2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2-메틸프로판산

5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산

N-((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-(3-프로폭시페닐)푸란-2-카르복스아미드

2-(2-플루오로-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산

4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산

5-(3-에톡시-5-히드록시페닐)-N-((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-

2-일)페닐)아세트아미도)숙신산

2-(3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)프로판산

(S)-2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤즈아미도)숙신산

(R)-2,6-디플루오로-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

3-에톡시-5-(5-(((3-(N-히드록시포름아미도)프로판아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

1-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프
로판카르복실산

5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-
2-일)벤조산

3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-프로록시벤조산

(S)-2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤즈아미도)숙신산

(R)-2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤즈아미도)숙신산

2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤즈아미도)아세트산

2,2'-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤조일)아자네디일)디아세트산

2,2'-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤조일)아자네디일)디아세트산

5-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)카르바모일)-5-에톡시페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록
시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(R)-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(R)-2-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(R)-2-플루오로-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(R)-4-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(S)-2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤즈아미도)펜탄디오산

(3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)(메틸)포스핀산

메틸 히드로겐 (3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페
닐)포스네이트

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페
닐)포스폰산

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)테트라히드로푸란-
2-일)페닐)포스폰산

(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페
닐)포스폰산

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤
질)포스폰산

((3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산

메틸 히드로겐 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트

(R)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸티오)페닐)푸란-2-카르복스아미드

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-니트로페닐)푸란-2-카르복스아미드

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메틸-2H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드

(R)-(3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

5-(3-((Z)-N'-히드록시카르bam이미도일)페닐)-N-((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드 및

N-((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-페닐테트라하이드로푸란-2-카르복스아미드
로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 23

(3-에톡시-2-플루오로-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

3-히드록시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
3-(카르복시메톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

2-(카르복시메틸)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페닐펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

5-(카르복시메톡시)-3-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시벤조산

(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)숙신산

5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

2,2'-(3-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조일)아자네디일)디아세트산

(S)-2-(4-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙신산

2,2'-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세트산

(S)-2-(3-(카르복시메톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

(S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

2-에톡시-6-히드록시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)프탈산

2-((3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질)(메틸)아미노)아세트산

3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(R)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

((R)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오산

(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오산

2,2'-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세트산

((3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질)아미노)메틸)포스폰산

((2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산

(3-에톡시)-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

(3-에톡시)-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

((2-히드록시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산

((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산

((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)메틸)포스폰산

2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-포스포노페

녹시)아세트산 및

2-히드록시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 24

2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵坦아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

3-에특시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵坦아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤즈아미도)숙신산

(S)-2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤즈아미도)숙신산

5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(3-에톡시-5-(5((((R)-2-((R)-1-(N-헵타드록시포름아미도)프로필)헵тан아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시 포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

3-(카르복시메톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-헵타드록시포름아미도)프로필)헵坦아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

(S)-2-(2-(카르복시페록시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)페틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)프탈산

(3-히드록시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

((2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵坦아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산 및

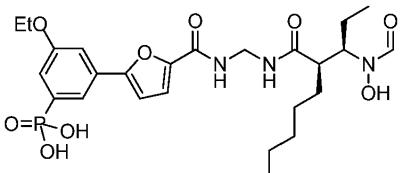
(3-에톡시-5-(5((((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 상기 화합물의 제약상 허용되는 염인 화합물 또는 그의 염.

청구항 26



화학식

의 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)포스폰산)인 화합물 또는 그의 염.

청구항 27

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-헵타드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산인화합물.

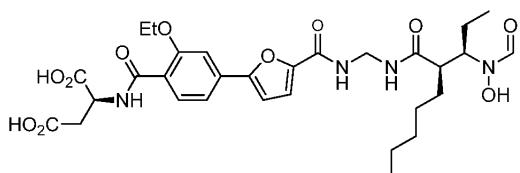
청구항 28

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 메글루민 염, 트리스 (Tris) 염, 또는 칼슘 염.

청구항 30



화학식

의 (S)-2-(2-에톡시)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-헵히드

록시포름아미도(프로필)헵坦아미도(메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산인 화합물 또는 그의 염.

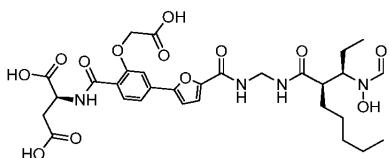
청구항 31

(S)-2-(2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵坦아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산인 화합물.

청구항 32

(S)-2-(2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵坦아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염.

청구항 33



화학식

의 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-헵타드록시

포름아미도(프로필)헵탄아미도(메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산인 화합물 또는 그의 염.

청구항 34

(S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-헵타드록시포름아미도)프로필)헵坦아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산인 화합물.

청구항 35

(S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-헵타드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염.

청구항 36

제25항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 37

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 38

(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 39

(S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 40

제25항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료학적 유효량을, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 상기 질환의 치료 방법.

청구항 41

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료학적 유효량을, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 상기 질환의 치료 방법.

청구항 42

(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료학적 유효량을, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 상기 질환의 치료 방법.

청구항 43

(S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료학적 유효량을, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 상기 질환의 치료 방법.

청구항 44

제25항에 있어서, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 45

제25항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 46

제44항	또는	제45항에	있어서,
(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.			

청구항 47

제44항 또는 제45항에 있어서, (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물 또는 그의 제약상 허

용되는 염.

청구항 48

제44항 또는 제45항에 있어서, (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 49

BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료용 의약의 제조에 있어서의 제25항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 50

BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료용 의약의 제조에 있어서의 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 51

BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료용 의약의 제조에 있어서의 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 52

BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료용 의약의 제조에 있어서의 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 53

제40항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환이 심장, 폐, 신장, 간, 눈, 피부, 골격근, 혈관, 또는 신경계의 병리학적 섬유화 상태와 연관된 질환으로부터 선택되는 것인 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 54

제53항에 있어서, 질환이 심근 경색, 심부전, 심장 부정맥, 비대성 심근병증, 만성 폐쇄성 폐 질환 ("COPD"), 특발성 폐 섬유증 ("IPF"), 당뇨병성 신장병증, 급성기후 신장 손상, 만성 신장 질환 ("CKD"), 이식후 지연된 이식 기능, 간 경변증, 비-알콜성 지방간염 ("NASH"), 녹내장, 각막 흉터형성, 근육 이영양증, 켈로이드, 상처 치유, 유착, 비대 흉터형성, 예를 들어, 화상, 수술 또는 다른 외상과 연관된 흉터형성, 졸중, 콜라겐 혈관 질환, 전신 흥반성 루푸스, 류마티스 관절염, 경피증, 척수 손상, 및 다발성 경화증으로부터 선택되는 것인 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 55

제40항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환이 감소된 근육 기능 및/또는 질량을 특징으로 하는 근육 질환으로부터 선택되는 것인 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 56

제55항에 있어서, 근육 질환이 예를 들어, 심부전, CKD, COPD, 암, 또는 노령과 연관된 근육 이영양증, 근육감 소증, 및 악액질로부터 선택되는 것인 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 57

a) 제25항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 조합 상대를 포함하는 조성물.

청구항 58

a)

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 b) 조합 상대를 포함하는 조성물.

청구항 59

a) (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 b) 조합 상대를 포함하는 조성물.

청구항 60

a) (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 b) 조합 상대를 포함하는 조성물.

청구항 61

a) 제25항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 조합 상대의 치료학적 유효량을, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 상기 질환 질환의 치료 방법.

청구항 62

a)

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 조합 상대의 치료학적 유효량을, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 상기 질환 질환의 치료 방법.

청구항 63

a) (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 조합 상대의 치료학적 유효량을, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 상기 질환 질환의 치료 방법.

청구항 64

a) (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 조합 상대의 치료학적 유효량을, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 상기 질환 질환의 치료 방법.

청구항 65

a) 제25항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 조합 상대를 포함하는 조합물.

청구항 66

a)

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 조합 상대를 포함하는 조합물.

청구항 67

a) (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 b) 조합 상대를 포함하는 조합물.

청구항 68

a) (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 b) 조합 상대를 포함하는 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 이소형, 특히 RNA 스플라이스 변이체에 의해 코딩되는 다수의 이소형을 포함한 BMP1 (또한 BMP-1, 골 형태형성 (morphogenic) 단백질 1, 골 형태형성 (morphogenetic) 단백질 1, 프로콜라겐 C-프로테이나제, 및 프로콜라겐 C-엔도펩티다제로 공지됨), 틀로이드 (Tolloid)-유사 1 (TLL1) 및/또는 틀로이드-유사 2 (TLL2) 메탈로프로테아제를 억제하는 화합물, 및 그의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 억제제로서의 역 히드록사메이트 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 섬유성 콜라겐은 조직의 완전성을 지지하며 정상적인 생리학적 기능에 대한 세포 미세환경을 유지하는 세포외 매트릭스의 통합 부분이다. 섬유성 콜라겐 단백질 패밀리의 주요한 이소형인 콜라겐 I 내지 III은 N-말단 및 C-말단 프로펩티드를 함유하는 프로콜라겐 전구체로서 합성된다. 프로콜라겐은 프롤린 히드록실화에 의해 번역 후 변형되고, 추가의 프로세싱을 위해 혈관-주위 공간 내로 분비된다. 콜라겐의 N-말단 프로펩티드는 이어서 ADAMTS (트롬보스폰딘 반복부를 갖는 디스인테그린 및 메탈로프로테이나제) 패밀리의 프로테이나제에 의해 절단되는 한편, C-말단 프로펩티드는 BMP1, TLL1 및 TLL2를 포함하는 메탈로프로테아제의 틀로이드 패밀리에 의해 프로세싱된다 (Hopkins, D.R. et al., *Matrix Biology*, 2007, 26, 508-523). N-말단 및 C-말단 프로펩티드 둘 다의 절단은 콜라겐의 추가적인 성숙을 허용하며, 이는 리신 잔기에서의 가교 및 불용성 원섬유성 구조의 형성을 초래한다 (Shoulders, M.D. et al., *Annual Review of Biochemistry*, 2009, 78, 929-958).

[0003] BMP1, TLL1 및 TLL2 단백질은 별개의 유전자에 의해 코딩되는 반면, 이 패밀리는 또한 동일한 유전자 생성물의 선택적 스플라이싱으로부터 초래되는 BMP1의 다수의 이소형을 비롯한 BMP1의 이소형을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Takahara, K., et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269: 32572-32578]; 및 [Cvetjeticanin, B. et al., *Medical Hypotheses*, 2014, 83: 656-658] 참조). BMP1의 최초에 발견된 형태는 BMP-1-1 또는 BMP-1-1로 명명된다. 스플라이스 변이체 RNA 전사체에 의해 코딩되는 다른 BMP1 이소형은 전사 수준에서 기재되었으며, 순차적인 접미사로, 예를 들어, BMP-1-2, BMP-1-3, BMP-1-4, BMP-1-5, BMP-1-6, 및 BMP-1-7로 명명되었다 (예를 들어, 문헌 [Wozney et al., *Science* (1988), 242: 1528-1534]; [Kessler et al., *Science*, (1996) 271: 360-362]; [Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1996), 93: 5127-5130]; [Janitz et al., *J. Mol. Med.* (1998), 76: 141-146]; [Takahara et al., *J. Biol. Chem.* (1994), 269: 32572-32578]; 및 [Ge and Greenspan, *Birth Defect Res.* (2006), 78: 47-68] 참조).

[0004] 다수의 BMP1 이소형은 또한 단백질 수준에서 다양한 질환을 갖는 환자의 혈액에서 및 건강한 인간에서 순환하는 것으로서 확인되었다 (예를 들어, 국제 특허 공개 번호 WO2008/011193 A2 및 WO2013/163479 A1, 및 문헌 [Grgurevic et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* (2011), 21:681-692] 참조). 또한, 섬유증 및 다양한 질환에서의 흉터 조직을 초래하는 프로콜라겐의 프로세싱에 있어서의 BMP1의 역할 뿐만 아니라 다양한 질환을 갖는 환자에서의 개별 BMP1 이소형을 포함하는 혈액 프로파일의 발견은 BMP1을 개발중인 새로운 요법에 대한 매력적인 표적으로 만들었다 (예를 들어 WO2008/011193 A2; WO2013/163479 A1; 문헌 [Grgurevic et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* (2011), 21:681-692], [Cvetjeticanin, B. et al., *Medical Hypotheses*, 2014, 83, 656-658]; 및 [Turtle et al., *Expert Opin. Ther. Patents* (2004), 14(8):1185-1197] 참조).

[0005] 콜라겐을 비롯한 세포외 매트릭스 (ECM) 단백질의 과도한 생성은 증가된 조직 강직성, 실질 대체, 이상 전기 전도성, 경화성 상처 치유 (예를 들어 경색 및 화상), 및/또는 비정상적 세포-세포 상호작용과 연관될 수 있는 다양한 기관 또는 조직에서의 섬유화 병리현상을 초래할 수 있다. 예를 들어, 증가된 섬유증 및 콜라겐 생성은 급성 및 만성 심장 질환, 예를 들어, 심부전, 부정맥, 비대성 심근병증, 및 심근 경색 (Lopez, B. et al., *Circulation*, 2010, 121, 1645-1654; Ho, C.Y., et al., *New England Journal of Medicine*, 2010, 363, 552-563; Kostin, S. et al., *Cardiovascular Research*, 2002, 54, 361-379; See, F., et al., *Current Pharmaceutical Design*, 2005, 11, 477-487; Cvetjeticanin, B. et al. *Medical Hypotheses*, 2014, 83, 656-658), 만성 폐쇄성 폐 질환 ("COPD") (Salazar, L.M., et al., *Lung*, 2011, 189, 101-109), 간 경변증 및 비알

콜성 지방간염 ("NASH") (Bataller, R., et al., *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115, 209-218), 특발성 폐 섬유증 (Chakraborty, S., et al., *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23, 893-910), 콜라겐 혈관 질환, 예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염 및 경피증 (Eckes, B., et al., *J Mol Med*, 2014, 92, 913-924), 근육 이영양증 (예를 들어, Serrano, A.C., et al., *Experimental Cell Research*, 2010, 316, 3050-3058; Klingler, W., et al., *Acta Myologica*, XXXI, 2012, 184-195), 만성 신장 질환 (Liu, Y., *Nature Reviews Nephrology*, 2011, 7, 684-696), 급성 신장 손상 (Molitoris, B., *The Journal of clinical Investigation*, 2014, 124, 2355-2363; Venkatachalam, M.A. et al., *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F1078-F1094, 2010), 당뇨병성 신장병증 (Sun, Y.M., et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 433, 359-361), 켈로이드, 상처 치유, 유착, 비대 및 예를 들어 화상, 수술 및 다른 외상과 연관된 다른 흉터형성 (Meier K., et al., *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2006, 11, 39-47; Maleczae, F., et al., *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2014, 55, 6712-6721; van der Weer, W. et al., *Burns*, 2009, 35, 15-29), 졸중, 다발성 경화증 및 척수 손상 (Fernandez-Klett, F. and Piller, J. *Brain Pathology*, 2014, 24, 404-13; Rimar, D. et al., *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 66, No. 3, March 2014, 726-730)을 갖는 환자에서 일관되게 관찰된다. 따라서, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 경로(들)의 표적화에 의한 과도한 콜라겐 생성 및 성숙의 감소는 이를 질환과 같은 섬유화 병리현상을 치료하기 위한 유효한 치료 전략일 수 있다. 이는 작은 동물에서의 심장 및 신장 질환 모델에서 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성을 억제하는 약물을 제제를 사용한 최근의 간행된 연구에 의해 지지된다 (Grgurevic, L., et al., *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, 21, 681-692; He, W., et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107, 21110-21115; Cvetjeticanin, B. et al., *Medical Hypotheses*, 2014, 83, 656-658; 국제 특허 공개 번호 WO2008/011193 A2 및 WO2013/163479 A1).

[0006] 메탈로프로테아제의 톨로이드 패밀리 (BMP1, TLL1 및 TLL2)는 또한 ECM 단백질 생성을 촉진시키는 데 있어서의 그의 역할에 기여할 수 있는 콜라겐을 넘어서는 추가의 기질을 갖는다. 예를 들어, 리실 옥시다제 1 (LOX1)의 프로-형태는 BMP1의 기질인 것으로 나타났으며, BMP1에 의한 절단은 LOX 효소 활성을 향상시키고, 그에 의해 콜라겐 가교를 유도한다 (Uzel, M.I., et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276, 22537-22543). 따라서, BMP1은 또한 이 메커니즘을 통해 병리학적 조직 경직의 발병에서, 예를 들어, 녹내장 (Tovar-Vidales, T., et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013, 54, 4741-4748) 및 심장의 확장기 기능장애 (Lopez, B., et al., *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2010, 299, H1-H9)에서 역할을 갖는다. TGF-베타 결합 단백질 (LTBP)은 또한 BMP1에 의해 절단되어 향상된 TGF-베타 작용이 추가의 콜라겐 생성을 유도하는 것을 허용하는 것으로 나타났다 (Ge, G., et al., *Journal of Cell Biology*, 2006, 175, 111-120). BMP1에 의한 TGF-베타의 조절은 또한 다른 병리현상, 예컨대 암 세포 전이 및 침습의 제어에서 역할을 할 수 있다 (Wu, X., et al. *Oncogene*, 2014, 33, 1506-1514). 유사하게, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2는 또한 상호작용하는 단백질을 단백질분해적으로 프로세싱함으로써 보다 넓은 범위의 다른 TGF-베타 유사 분자, 예컨대 BMP 2 및 4를 활성화시킨다 (Hopkins, D.R. et al., *Matrix Biology*, 2007, 26, 508-523). BMP1 및 그의 다양한 기질의 조합된 작용은 BMP1, TLL1 및 TLL2가 조직 ECM 생성/성숙의 중요한 조절제이며, 메탈로프로테아제의 톨로이드 패밀리의 구성원은 항-섬유증 치료적 개입에 대한 특히 유효한 표적임을 제안한다.

[0007] BMP1, TLL1 및 TLL2는 또한 추가의 기질 프로세싱을 통해 다른 생물학적 경로에 영향을 줄 수 있다. 특히, 이들은 미오스타틴의 활성화의 촉진을 통해 근육 생물학에 영향을 줄 수 있다. 미오스타틴은 근육 성장을 음성적으로 조절하는 호르몬이다 (Lee, S. J., 2004, *Annual Review of Cell & Developmental Biology*, 20, 61-86). BMP1은 미오스타틴의 억제성 프로-펩티드를 절단하고, 따라서 미오스타틴 활성을 향상시키는 것으로 입증되었다 (Wolfman N.M., et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100, 15842-15846). 마우스에서의 TLL2의 넉아웃은 향상된 근육 질량을 입증함으로써, 톨로이드 메탈로프로테아제 및 미오스타틴 사이의 연관성에 대한 지지를 제공한다 (Lee, S.J., *PLoS one*, 2008, 3, e1628). 따라서, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2의 억제제는 예를 들어, 심부전, CKD, COPD, 암 또는 노령과 연관된 근육 이영양증, 근육감소증, 및 악액질을 비롯한 근육 기능 또는 근육 질량이 감소되는 질환에 유익할 수 있다.

[0008] 종합하면, BMP1, TLL1 및 TLL2의 생물학은 조직의 완전성 및 적절한 세포 미세환경을 유지하는 원섬유성 콜라겐 네트워크의 형성을 유도하는 콜라겐 프로세싱, 어셈블리 및 가교에 있어서의 이들의 중요한 역할에 대한 강력한 지지를 제공한다. 이 단백질의 패밀리는 또한 예를 들어, 심장, 폐, 골격근, 신장, 간, 피부, 혈관, 신경계, 및 눈에서의 섬유화 상태의 병인에 있어서 중요한 역할을 할 수 있으며, 이들 메탈로프로테아제의 억제제는 섬유증과 연관된 질환, 예컨대 심근 경색, 심부전, 심장 부정맥, 비대성 심근병증, 만성 신장 질환 (CKD), 급성기

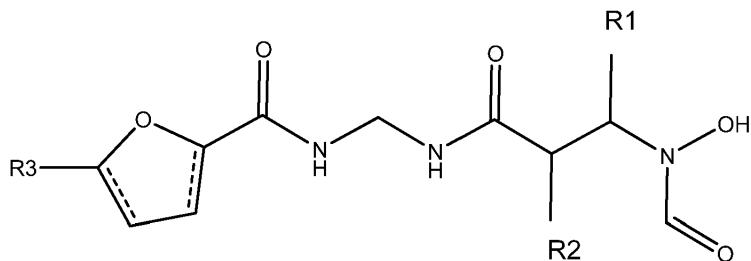
후 신장 손상, 당뇨병성 신장병증, 이식후 지연된 이식 기능, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 간 경변증, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 근육 이영양증 (예를 들어, 뒤시엔느 (Duchenne), 베커 (Becker), 지대, 선천성, 안면견갑상완, 근육긴장성, 눈인두, 원위, 및 에머리-드레이푸스 (Emery-Dreifuss)), 뇌내장, 각막 흉터형성, 켈로이드, 상처 치유, 유착, 비대 흉터형성, 예를 들어 화상, 수술 또는 다른 외상파 연관된 다른 흉터형성, 출중, 콜라겐 혈관 질환, 예컨대 전신 흥반성 루푸스, 류마티스 관절염 및 경피증, 척수 손상 및 다발성 경화증의 치료에 대한 항-섬유증제로서 폭넓은 이익을 제공할 수 있다. 또한, BMP1, TLL1 및 TLL2 억제제는 미오스타틴 생물학에 대한 이들의 영향에 기초한 근육 질환, 특히 예를 들어, 심부전, CKD, COPD, 암 또는 노령과 연관된 근육 이영양증 (예를 들어, 뒤시엔느, 베커, 지대, 선천성, 안면견갑상완, 근육긴장성, 눈인두, 원위, 및 에머리-드레이푸스), 근육감소증, 및 악액질에 있어서 추가의 치료적 적용을 가질 수 있다.

발명의 내용

[0009] 발명의 요약

[0010] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0011] <화학식 (I)>



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] R1은 H, (C_1-C_4) 직쇄 알킬, 및 히드록시기로 치환된 (C_1-C_4) 직쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0015]

R2는 H, (C_1-C_{11})알킬, (C_1-C_3)알킬-(C_3-C_6)시클로알킬, (C_1-C_3)알킬-페닐, (C_1-C_3)알킬-나프틸 및 (C_1-C_3)알킬-헵테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 헵테로시클릴은 1 내지 2개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 고리이고, 상기 (C_1-C_{11})알킬, 시클로알킬, 페닐, 나프틸 및 헵테로시클릴은 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로, 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0016]

R3은

[0017]

a) 플루오로 (예를 들어, $-CF_3$); $-CO_2H$; $-P(O)R^fR^g$; NR^aR^b (여기서, R^a 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 선택되고, R^b 는 $-CO_2H$ 또는 $-P(O)R^fR^g$ 로 치환된 (C_1-C_4)알킬로부터 선택됨); 및 $-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬 및 $-P(O)R^fR^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬;

[0018]

1개의 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 시클로프로필;

[0019]

$-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-P(O)R^fR^g$, NR^cR^d 및 $N^+ R^cR^dR^e$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

- [0020] 할로, 히드록시, $-CO_2H$, (C_3-C_6)시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시;
- [0021] 할로, 히드록시, 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알콕시;
- [0022] $-NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 옥소 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);
- [0023] $-SR^a$ (여기서, R^a 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 선택됨);
- [0024] $-CO_2H$; $-C(NOH)NH_2$; 시아노; $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬; $-C(O)CO_2H$; $-P(O)R^fR^g$; $-OP(O)R^fR^g$; 할로; 히드록시; 니트로; $-NHSO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_3H$; $-SO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_2NR^cR^d$; $-SO_2NHC(O)(C_1-C_2)$ 알킬; 및 $-B(OH)_2$
- [0025]로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 폐닐;
- [0026] 및
- [0027] b) (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 옥소, $-CO_2H$, $-P(O)R^fR^g$, 및 $-OP(O)R^fR^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴
- [0028]로부터 선택되고;
- [0029] 여기서, 각각의 경우: R^c , R^d 및 R^e 는 H 및 (C_1-C_2)알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^f 및 R^g 는 히드록시, (C_1-C_2)알킬 및 (C_1-C_2)알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0030] 이 발명은 또한
- [0031] R1이 H, (C_1-C_4)직쇄 알킬, 및 히드록시 기로 치환된 (C_1-C_4)직쇄 알킬로부터 선택되고;
- [0032] R2가 H, (C_1-C_{11})알킬, (C_1-C_3)알킬-(C_3-C_6)시클로알킬, (C_1-C_3)알킬-페닐, 및 (C_1-C_3)알킬-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 헤�테로시클릴은 1 내지 2개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 고리이고, 상기 (C_1-C_{11})알킬, 시클로알킬, 폐닐 및 헤�테로시클릴은 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로, 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0033] R3이
- [0034] a) 플루오로 (예를 들어, $-CF_3$); $-CO_2H$; $-P(O)R^fR^g$; 및 $-C(O)NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬 및 $-P(O)R^fR^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);
- [0035] 1개의 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 시클로프로필;
- [0036] $-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-P(O)R^fR^g$, NR^cR^d 및 $N^+ R^cR^dR^e$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);
- [0037] 할로, 히드록시, $-CO_2H$, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시;
- [0038] 할로, 히드록시, 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알콕시;

시;

[0039] $-NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 옥소 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

[0040] $-SR^a$ (여기서, R^a 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 선택됨);

[0041] $-CO_2H$; $-C(NOH)NH_2$; 시아노; $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬; $-C(O)CO_2H$; $-P(O)R^fR^g$; $-OP(O)R^fR^g$; 할로; 히드록시; 니트로; $-NHSO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_3H$; $-SO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_2NR^cR^d$; $-SO_2NHC(O)(C_1-C_2)$ 알킬; 및 $-B(OH)_2$

[0042]로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐;

[0043] 및

[0044] b) (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 옥소, $-CO_2H$, $-P(O)R^fR^g$, 및 $-OP(O)R^fR^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴

[0045]로부터 선택되고;

[0046] 여기서, 각각의 경우: R^c , R^d 및 R^e 가 H 및 (C_1-C_2)알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^f 및 R^g 가 히드록시, (C_1-C_2)알킬 및 (C_1-C_2)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 것인 상기 나타내어진 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0047] 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2의 억제제이다.

[0048] 따라서, 본 발명은 또한 단백질(들)을 포함하는 생물학적 물질을 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2의 억제 방법에 관한 것이다.

[0049] 본 발명은 추가로 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 예를 들어 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2의 억제가 치료적으로 유익한 질환의 치료를 비롯한, 이를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간 또는 다른 포유동물, 특히 인간)에서의 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한, 예를 들어 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 있어서의 활성 치료 물질로서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 또한 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 이 발명은 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

[0050] 일부 실시양태에서, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환은 신체 기관 또는 조직에서의 병리학적 섭유화 상태, 예를 들어, 심장 (예를 들어, 심근 경색 ("MI"), 심부전 (예를 들어, 감소된 박출 계수를 갖는 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전), 심장 부정맥 (예를 들어, 심방 세동), 비대성 심근병증), 폐 (예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질환 ("COPD"), 특발성 폐 섬유증 ("IPF")), 신장 (예를 들어 당뇨병성 신장병증, 급성기 후 신장 손상, 만성 신장 질환 ("CKD")), 이식후 지연된 이식 기능), 간 (예를 들어 간 경변증, 비-알콜성 지방간염 ("NASH")), 눈 (예를 들어 녹내장, 각막 흉터형성), 골격근 (예를 들어 뒤시엔느, 베커, 지대, 선천성, 안면견갑상완, 근육긴장성, 눈인두, 원위, 및 에머리-드레이퍼스를 비롯한 근육 이영양증), 피부 (예를 들어 켈로이드, 상처 치유, 유착, 비대 흉터형성 및 예를 들어, 화상, 수술 또는 다른 외상과 연관된 다른 흉터형성), 혈관 (예를 들어 졸중, 및 콜라겐 혈관 질환, 예컨대 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염 및 경피증), 및 신경계 (예를 들어 척수 손상, 다발성 경화증)의 이러한 상태와 연관된 것들로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환은 감소된 근육 기능 및/또는 질량을 특징으로 하는 근육 질환, 예를 들어, 예를 들어, 심부전, CKD, COPD, 암, 또는 노령과 연관된 근육 이영양증 (예를 들어, 뒤시엔느, 베커, 지대, 선천성, 안면견갑상완, 근육긴장성, 눈인두, 원위, 및 에머리-드레이퍼스), 근육감소증, 및 악액질로부터

선택된다.

[0051] 본 발명의 다른 측면은 본 개시내용의 관점에서 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 본 명세서 전반에 걸쳐 제공된 화학식 (I)의 다양한 기 및 치환기 기에 대한 대안적인 정의는 특히 개별적으로 본원에 개시된 각각의 화합물 종, 뿐만 아니라 1종 이상의 화합물 종의 기를 기재하는 것으로 의도된다. 이 발명의 범위는 이들 기 및 치환기 기 정의의 임의의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물은 단지 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것인 바와 같이 "화학적으로 안정한" 것으로 고려되는 것들이다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는다면 직쇄 또는 분지형일 수 있는 포화 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 용어 " C_1-C_2 알킬", " C_1-C_3 알킬", " C_1-C_4 알킬", " C_1-C_6 알킬", 및 " C_1-C_{11} 알킬"은 각각 1 내지 2개, 1 내지 3개, 1 내지 4개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 11개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기 또는 모이어티를 지칭한다. 예시적인 알킬로는 메틸 (Me), 에틸 (Et), n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소부틸, t-부틸, 웬틸 (또한 n-웬틸로 공지됨), 및 2-에틸부틸, 뿐만 아니라 헥실, 햅틸, 옥틸, 노닐, 데실 및 운데실 (이들 기의 분지형 이성질체를 포함함)을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0054] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 비-방향족 포화 시클릭 탄화수소 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "(C_3-C_6)시클로알킬"은 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리 모이어티를 지칭한다. 예시적인 "(C_3-C_6)시클로알킬" 기로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로웬틸, 및 시클로헥실을 들 수 있다.

[0055] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 지칭한다. 용어 "(C_1-C_4)알콕시" 및 "(C_1-C_6)알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 각각 1 내지 4개 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. "(C_1-C_4)알콕시" 및 "(C_1-C_6)알콕시"는 대안적으로 각각 -0(C_1-C_4 알킬) 및 -0(C_1-C_6 알킬)로 표기될 수 있다. 예시적인 알콕시 기로는 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 이소프로포록시, n-부톡시, s-부톡시, 이소부톡시, t-부톡시, 웬톡시, 및 헥속시 (이들 기의 분지형 이성질체를 포함함)를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0056] "시클로알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 시클로알킬 라디칼을 지칭한다. 용어 "(C_3-C_6)시클로알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼을 지칭한다. "(C_3-C_6)시클로알콕시"는 대안적으로 -0(C_3-C_6)시클로알킬로 표기될 수 있다. 예시적인 시클로알콕시 기로는 시클로프로포록시, 시클로부틸옥시, 시클로웬틸옥시, 및 시클로헥실옥시를 들 수 있다.

[0057] 헤테로시클릭 (대안적으로 헤테로시클릴로 지칭됨) 기 또는 모이어티는 고리 구성원 원자로서 적어도 2개의 상이한 원소 (탄소 및 질소, 산소 및/또는 황 중 하나 이상)를 갖는 모노- 또는 비-시클릭 기 또는 모이어티이다. 고리(들)는 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 (비-방향족), 완전히 불포화될 (방향족) 수 있다. 헤테로시클릭은 헤테로시클로알킬 및 헤�테로아릴을 포함한다. 예를 들어, 헤테로시클릴은 1 내지 4개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 (즉, "5 내지 10원") 시클릭 기 또는 모이어티, 예를 들어, 1 내지 2개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 헤�테로원자인 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 고리, 또는 1 내지 4개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 헤�테로원자인 9 내지 10개의 고리 원자를 갖는 비시클릭 고리일 수 있다.

[0058] "헤테로시클로알킬"은 1 내지 2개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 헤�테로원자인 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 비-방향족 모노시클릭 라디칼인 기 또는 모이어티를 나타낸다. 헤�테로시클로알킬 기의 예시적인 예로는 피페리딜 (또는 피페리디닐), 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸릴 (또는 테트라하이드로푸라닐), 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 및 티오모르폴리닐 (상기 모이어티의 다양한 위치 이성질체를 포함함)을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0059] "헤테로아릴"은 1 내지 4개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 헤�테로원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 적어도 하나의 고리가 방향족인 모노- 또는 비-시클릭 기 또는 모이어티를 지칭한다. 비시클릭 헤�테로아릴에서, 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 다른 고리는 방향족, 또는 포화 또는 불포화 비-방향족일 수 있고, 적어도 하나의 고리는 헤�테로시클릭이고, 다른 고리는 헤�테로시클릭 또는 카르보시클릭일 수 있다. 따라서, 이 용어는 적어도 하나의 방향족 카르보시클릭 또는 헤�테로시클릭 고리 모이어티, 예를 들어, 헤�테로시

클로알킬 고리 모이어티에 융합된 페닐 고리 모이어티를 함유하는 비시클릭 헤테로시클릭 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로아릴의 예시적인 예로는 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸릴 (또는 푸라닐), 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피리딜 (또는 피리디닐), 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 2,3-디히드로벤조이소티아졸릴, 및 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조이소티아졸릴 (예를 들어, 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸릴) (상기 모이어티의 다양한 위치 이성질체를 포함함)을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0060] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 질소 고리 원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노시클릭 헤�테로아릴 기, 예를 들어, 특히 본원에 개시된 것과 같은 기를 포함한다. 선택되는 5-원 헤�테로아릴 기는 1개의 질소를 함유하고, 임의로 1개의 산소 고리 원자 또는 1, 2 또는 3개의 추가의 질소 고리 원자를 함유한다. 선택되는 6-원 헤�테로아릴 기는 1, 2 또는 3개의 질소 고리 헤테로원자를 함유한다.

[0061] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 9-원 또는 10-원 비시클릭 헤�테로아릴 기, 예를 들어 특히 본원에 개시된 것과 같은 기를 포함한다. 선택되는 9 내지 10원 헤�테로아릴 기는 1개의 질소, 산소 또는 황 고리 헤테로원자를 함유하고, 임의로 1, 2 또는 3개의 추가의 질소 고리 원자를 함유한다.

[0062] 용어 헤테로시클릭, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 고리 질소 헤테로원자가 임의로 산화된 (예를 들어, N-옥시드를 함유하는 헤테로시클릭 기, 예를 들어, 피리딘-N-옥시드), 또는 고리 황 헤�테로원자가 임의로 산화된 (예를 들어, 술폰 또는 술폭시드 모이어티를 함유하는 헤�테로시클릭 기, 예를 들어, 테트라히드로티에닐-1-옥시드 [테트라하이드로티에닐 술폭시드], 테트라하이드로티에닐-1,1-디옥시드 [테트라하이드로티에닐 술폰], 또는 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조이소티아졸릴 [예를 들어, 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸릴]) 안정한 헤테로시클릭 기를 포함하는 것으로 의도됨이 이해되어야 한다.

[0063] 용어 "알킬"이 다른 기와 조합으로 사용되는, 예를 들어, "(C₁-C₃)알킬-(C₃-C₆)시클로알킬", "(C₁-C₃)알킬-페닐" 및 "(C₁-C₃)알킬-헤테로시클릴"의 경우, 알킬 모이어티는 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 포함하는 것으로 의도되며, 시클로알킬, 페닐, 및 헤�테로시클릴 모이어티는 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, "(C₁-C₃)알킬-페닐"에서, 그의 (C₁-C₃)알킬 모이어티는 아릴 기 페닐에 연결된 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼이며, 벤질 기 (-CH₂-페닐)에 존재하는 결합 배열에 의해 나타내어진다. 이러한 기의 특정 예로는 (시클로펜틸)메틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 및 2-나프틸에틸을 들 수 있다.

[0064] "옥소"는 이중-결합 산소 모이어티를 나타내며: 예를 들어, 탄소 원자에 직접적으로 부착되는 경우 카르보닐 모이어티 (C = O)를 형성한다. 용어 "할로겐" 및 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모 또는 아이오도 치환기를 나타낸다. "히드록시" 또는 "히드록실"은 라디칼 -OH를 의미하는 것으로 의도된다. "시아노"는 라디칼 -CN을 의미한다. "니트로"는 라디칼 -NO₂를 의미한다.

[0065] 수치 범위, 예를 들어, 탄소 수 범위 또는 헤�테로원자 수 범위가 지시되는 경우, 범위는 그 범위 내의 특정 정수, 뿐만 아니라 가장 넓게 언급된 범위 내의 임의의 범위의 정수에 상응하는 특정 실시양태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "본 발명의 화합물(들)" 또는 "이 발명의 화합물(들)"은 임의의 형태, 즉, 임의의 염 또는 비-염 형태 (예를 들어, 유리 산 또는 염기 형태로서, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염으로서) 및 그의 임의의 물리적 형태 (예를 들어, 비-고체 형태 (예를 들어, 액체 또는 반-고체 형태), 및 고체 형태 (예를 들어, 비정질 또는 결정질 형태, 특정 다형체 형태, 수화물 형태 (예를 들어, 모노-, 디- 및 반-수화물)를 비롯한 용매화물 형태)의 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 (보다 특정한 실시양태를 포함함), 및 다양한 형태의 혼합물을 의미한다.

[0067] 따라서, 본 발명 내에 임의의 염 또는 비-염 형태 및 그의 임의의 물리적 형태의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 (보다 특정한 실시양태를 포함함), 및 다양한 형태의 혼합물이 포함된다. 이러한 것은 본 발명 내에 포함되지만, 임의의 염 또는 비-염 형태의, 및 그의 임의의 물리적 형태의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물은 다양한 수준의 활성, 상이한 생체이용률 및 제제화 목적을 위한 상이한 취급 특성을 가질 수 있음이 이해될 것이다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된"은 기, 고리 또는 모이어티 (예컨대 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시클로알콕

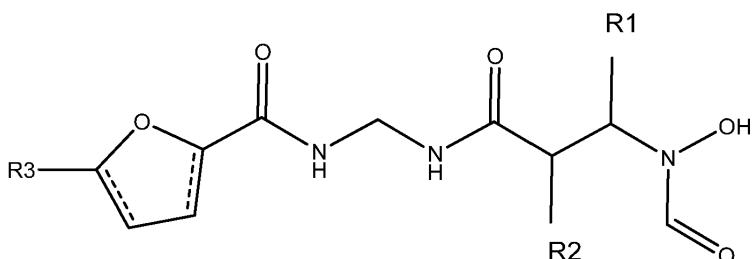
시, 헤테로시클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 카르보시클릭 기, 고리 또는 모이어티)가 비치환될 수 있거나, 기, 고리 또는 모이어티가 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환기(들)로 치환될 수 있음을 지시한다. 하나 초과의 기, 고리 또는 모이어티가 다수의 대안적인 치환기(들)로 치환될 수 있는 경우, 각각의 기, 고리 또는 모이어티에 대해 선택되는 치환기(들)는 동일하거나 상이할 수 있으며, 즉 치환기(들)는 각각의 기, 고리 또는 모이어티에 대해 독립적으로 선택된다. 하나 초과의 치환기가 다수의 가능한 치환기로부터 선택되는 경우, 이들 치환기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 즉 치환기는 독립적으로 선택된다.

[0069] 본원에 사용된 용어 부정관사 ("a" 및 "an")는 달리 지시되지 않는다면 하나 이상의 지시된 모이어티를 포함하는 것으로 의도된다.

[0070] 본원에 사용된 "BMP1, TLL1 및/또는 TLL2"는 그의 이소형을 비롯한 (특히 RNA 스플라이스 변이체에 의해 코딩되는 이소형을 비롯한) 하나 이상의 BMP1, TLL1 및 TLL2를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 본원에 사용된 BMP1은 하나 이상의 이소형 BMP-1-1, BMP-1-2, BMP-1-3, BMP-1-4, BMP-1-5, BMP-1-6, 및 BMP-1-7을 포함할 수 있다.

[0071] 모든 참고문헌/간행물은 그 전문이 본 개시내용에 참고로 포함된다.

[0072] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다.



[0073]

상기 식에서,

[0074] R1은 H, (C_1-C_4) 칙체 알킬, 및 히드록시기로 치환된 (C_1-C_4) 칙체 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0075] R2는 H, (C_1-C_{11})알킬, (C_1-C_3)알킬-(C_3-C_6)시클로알킬, (C_1-C_3)알킬-페닐, (C_1-C_3)알킬-나프틸 및 (C_1-C_3)알킬-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 1 내지 2개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 고리이고, 상기 (C_1-C_{11})알킬, 시클로알킬, 페닐, 나프틸 및 헤테로시클릴은 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로, 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0076]

R3은

[0077] c) 플루오로 (예를 들어, $-CF_3$); $-CO_2H$; $-P(O)R^fR^g$; NR^aR^b (여기서, R^a 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 선택되고, R^b 는 $-CO_2H$ 또는 $-P(O)R^fR^g$ 로 치환된 (C_1-C_4)알킬로부터 선택됨); 및 $-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬 및 $-P(O)R^fR^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬;

[0078]

1개의 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 시클로프로필;

[0079] $-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-P(O)R^fR^g$, NR^cR^d 및 $N^+R^cR^dR^e$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

[0080]

할로, 히드록시, $-CO_2H$, (C_3-C_6)시클로알킬, $-C(O)NH_2$ 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시;

- [0082] 할로, 히드록시, 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알콕시;
- [0083] $-NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 옥소 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);
- [0084] $-SR^a$ (여기서, R^a 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 선택됨);
- [0085] $-CO_2H$; $-C(NOH)NH_2$; 시아노; $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬; $-C(O)CO_2H$; $-P(O)R^fR^g$; $-OP(O)R^fR^g$; 할로; 히드록시; 니트로; $-NHSO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_3H$; $-SO_2(C_1-C_2)$ 알킬; $-SO_2NR^cR^d$; $-SO_2NHC(O)(C_1-C_2)$ 알킬; 및 $-B(OH)_2$
- [0086]로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐;
- [0087] 및
- [0088] d) (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 옥소, $-CO_2H$, $-P(O)R^fR^g$, 및 $-OP(O)R^fR^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴
- [0089]로부터 선택되고;
- [0090] 여기서, 각각의 경우: R^c , R^d 및 R^e 는 H 및 (C_1-C_2)알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0091] R^f 및 R^g 는 히드록시, (C_1-C_2)알킬 및 (C_1-C_2)알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0092] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서:
- [0093] R1은 H, (C_1-C_4)직쇄 알킬, 및 히드록시 기로 치환된 (C_1-C_4)직쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0094] R2는 H, (C_1-C_{11})알킬, (C_1-C_3)알킬-(C_3-C_6)시클로알킬, (C_1-C_3)알킬-페닐, 및 (C_1-C_3)알킬-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 헤�테로시클릴은 1 내지 2개의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 고리이고, 상기 (C_1-C_{11})알킬, 시클로알킬, 페닐, 및 헤�테로시클릴은 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로, 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0095] R3은
- [0096] a) 플루오로 (예를 들어, $-CF_3$); $-CO_2H$; $-P(O)R^fR^g$; 및 $-C(O)NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬 및 $-P(O)R^fR^g$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);
- [0097] 1개의 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 시클로프로필;
- [0098] $-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b 는 H 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택되고, (C_1-C_4)알킬은 히드록시, $-CO_2H$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-P(O)R^fR^g$, NR^cR^d 및 $N^+R^cR^dR^e$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);
- [0099] 할로, 히드록시, $-CO_2H$, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시;
- [0100] 할로, 히드록시, 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 (C_3-C_6)시클로알콕시;

[0101] $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ (여기서, R^{a} 및 R^{b} 는 H 및 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)알킬로부터 독립적으로 선택되고, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)알킬은 옥소 및 $-\text{CO}_2\text{H}$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

[0102] $-\text{SR}^{\text{a}}$ (여기서, R^{a} 는 H 및 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)알킬로부터 선택됨);

[0103] $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{C}(\text{NOH})\text{NH}_2$; 시아노; $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 알킬; $-\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$; 할로; 헤드록시; 니트로; $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 알킬; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 알킬; $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; $-\text{SO}_2\text{NHC(O)(C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 알킬; 및 $-\text{B}(\text{OH})_2$

[0104]로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐;

[0105] 및

[0106] b) ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)알킬, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)알콕시, 옥소, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$, 및 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴

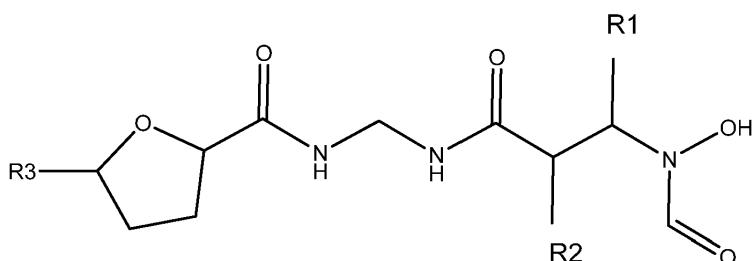
[0107]로부터 선택되고;

[0108] 여기서, 각각의 경우: R^{c} , R^{d} 및 R^{e} 는 H 및 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_2$)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0109] R^{f} 및 R^{g} 는 헤드록시, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_2$)알킬 및 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_2$)알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

[0110] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)에 따른 화합물은 하기 화학식 (I)(a)를 갖는다:

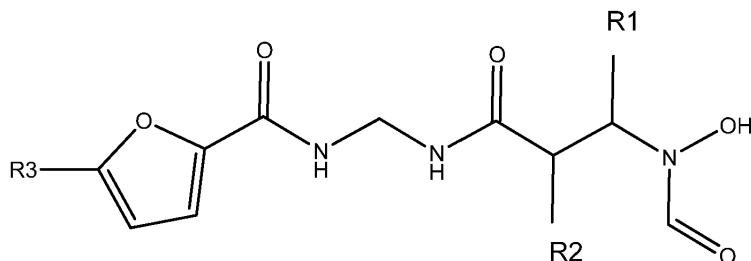
[0111] <화학식 (I)(a)>



[0112]

[0113] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)에 따른 화합물은 하기 화학식 (I)(b)를 갖는다:

[0114] <화학식 (I)(b)>



[0115]

[0116] 본 발명의 화합물 (예를 들어 화학식 (I)의 화합물)의 일부 실시양태에서, R1은 H, 메틸, 에틸, 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$; 보다 특정한 실시양태에서, H, 에틸 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, 보다 특히 H 또는 에틸, 특히 에틸이다. 일부 실시양태에서, R1은 1개의 헤드록시 기로 치환된 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)직쇄 알킬이다.

[0117]

본 발명의 화합물 (예를 들어 화학식 (I)의 화합물)의 일부 실시양태에서, R2는 H, n-펜틸, 2-에틸부틸, (시클로펜틸)메틸, 벤질, 2-페닐에틸, 또는 3-페닐프로필 (보다 특정한 실시양태에서, n-펜틸, (시클로펜틸)메틸, 2-페닐에틸, 또는 3-페닐프로필, 보다 특히 n-펜틸)이고, 여기서, 이러한 기는 화학식 (I)에 따라 상기 정의된 바

와 같이 임의로 치환된다. 본 발명의 화합물 (예를 들어 화학식 (I)의 화합물)의 일부 실시양태에서, R2는 화학식 (I)에 따라 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된 2-나프틸에틸이다. 일부 실시양태에서, 이러한 기는 비치환된다. 일부 실시양태에서, R2는 n-펜틸이다.

[0118] 본 발명의 화합물 (예를 들어 화학식 (I)의 화합물)의 일부 실시양태에서, R1 및 R2는 (R) 입체화학을 갖는다.

[0119] 본 발명의 화합물 (예를 들어 화학식 (I)의 화합물)의 일부 실시양태에서, R3은 폐닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 또는 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸릴 (보다 특정한 실시양태에서, 폐닐, 피리딜, 인다졸릴, 또는 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸릴) (그의 다양한 위치 이성질체를 포함함)이고, 여기서, 이러한 기는 화학식 (I)의 보다 특정한 실시양태를 비롯한 화학식 (I)에 따라 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0120] 보다 특정한 실시양태에서, R3은 화학식 (I)의 보다 특정한 실시양태를 비롯한 화학식 (I)의 정의에 따라 임의로 치환된 폐닐이다. 본 발명의 화합물 (예를 들어 화학식 (I)의 화합물)의 보다 특정한 실시양태에서, R3은 3,4- 또는 3,5-이치환된 폐닐이며, 여기서, 치환기 기는 화학식 (I)의 보다 특정한 실시양태를 비롯한 화학식 (I)의 정의에 따라 선택된다. 일부 실시양태에서, R3은 3-위치에서 에톡시로, 및 4- 또는 5-위치에서 -P(O)(OH)₂ 또는 -CO₂H로 치환된 폐닐이다 (상기 위치는 화학식 (I)의 화합물의 나머지에 대한 폐닐 고리의 부착점에 상대적임). 일부 실시양태에서, R3은 3-위치에서 에톡시로, 4- 또는 5-위치에서 -OCH₂CO₂H, 또는 -C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)로 치환된 폐닐이다 (상기 위치는 화학식 (I)의 화합물의 나머지에 대한 폐닐 고리의 부착점에 상대적임).

[0121] 본 발명의 화합물 (예를 들어 화학식 (I)의 화합물)의 일부 실시양태에서, R3은 -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OC₂H₄- 피롤리딘, -OCH₂CO₂H, -OCH₂C(O)NH₂, -CO₂H, -CH₃, 시클로프로판-1-카르복실산, -CH₂CO₂H, -C(CH₃)₂CO₂H, -CH(CH₃)CO₂H, -CF₂CO₂H, -CH₂C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H), -CH₂P(O)(OH)₂, -CH₂N(CH₃)(CH₂CO₂H), -CH₂NHCH₂P(O)(OH)₂, -C(NH₂)(NOH), 시아노, 니트로, 히드록시, -SO₂NH₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NH(CH₃), -SO₂CH₃, -SO₂NHC(O)C₂H₅, -SCH₃, -SC₂H₅, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NH(C₂H₄NH₂), -C(O)NHC₂H₄N⁺(CH₃)₃, -C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H), -C(O)NHCH(CO₂H)(C₂H₄CO₂H), -C(O)NHCH₂CO₂H, -C(O)N(CH₂CO₂H)₂, -C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂, -C(O)NHC(CH₂OH)₃, 플루오로, -NH₂, -N(CH₃)₂, -P(O)(CH₃)(OC₂H₅), -P(O)(OCH₃)₂, -P(O)(CH₃)(OH), -P(O)(OH)(OCH₃), 및 -P(O)(OH)₂로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 폐닐이다. 일부 실시양태에서, R3은 -OC₂H₅, 히드록시, -CO₂H, -OCH₂CO₂H, -P(O)(OH)₂, -C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H) 및 -C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 폐닐이다.

[0122] 본 발명의 화합물 (예를 들어 화학식 (I)의 화합물)의 일부 실시양태에서, R3은 임의로 치환된 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 또는 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R3은 임의로 치환된 피리딜, 인다졸릴, 또는 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸릴 (특히 피리딘-3-일, 피리딘-2-일, 1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일, 및 인다졸-6-일을 포함함)이다. 이를 실시양태에서, 이러한 R3 기는 화학식 (I)의 보다 특정한 실시양태를 비롯한 화학식 (I)에 따라 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 R3 기는 -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OCH(CH₃)₂, -CO₂H, -CH₃, -P(O)(CH₃)(OC₂H₅), -P(O)(OCH₃)₂, -P(O)(CH₃)(OH), -P(O)(OH)(OCH₃), 및 -P(O)(OH)₂로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 이러한 R3 기는 -OCH₃, -CH₃, 및 -CO₂H로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 치환된다.

[0123] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이 발명의 대표적인 화합물로는 본원에 기재된 구체적인 화합물, 예를 들어, 실시예의 화합물, 뿐만 아니라 적용가능한 바와 같은 그의 임의의 유리 산/염기 형태, 염 형태, 및 대안적인 염 형태 (특히 그의 제약상 허용되는 염 또는 대안적인 염 형태)를 들 수 있다.

[0124] 따라서, 일부 실시양태에서 본 발명의 화합물은

2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

- [0126] (R)-N-((3-시클로펜틸-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)프로판아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
- [0127] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)-5-페닐펜탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
- [0128] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
- [0129] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
- [0130] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0131] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0132] (R)-5-(3-시아노페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0133] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-히드록시페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0134] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(5-메톡시피리딘-3-일)푸란-2-카르복스아미드
- [0135] (R)-5-(4-시아노페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0136] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-술파모일페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0137] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0138] (R)-5-(3-에톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0139] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(6-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드
- [0140] (R)-메틸 3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
- [0141] (R)-5-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0142] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(4-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드
- [0143] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸카르바모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0144] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸술포닐)페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0145] (R)-5-(3-(N,N-디메틸술파모일)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0146] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-메틸술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0147] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0148] N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
- [0149] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-이소프로포시페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0150] (R)-메틸 3-에톡시-5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
- [0151] (R)-5-(3-(디메틸아미노)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0152] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-프로피오닐술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0153] (R)-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산
- [0154] (R)-3-에톡시-5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0155] 에틸 (3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)(메틸)포스피네이트
- [0156] N-(((R)-2-((S)-2-히드록시-1-(N-히드록시포름아미도)에틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
- [0157] (R)-5-(3-((2-아미노에틸)카르바모일)-5-메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란

-2-카르복스아미드

- [0158] (R)-5-(3-((2-아미노에틸)카르바모일)-5-에톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0159] (R)-5-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0160] (R)-디메틸 (3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트
- [0161] (R)-5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0162] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2-(파롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0163] 3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0164] 5-(3-((2-아미노에틸)카르바모일)-5-에톡시페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0165] 2-(2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산
- [0166] 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산
- [0167] 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2-메틸프로판산
- [0168] 1-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실산
- [0169] (S)-5-(tert-부톡시)-4-(3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)-5-옥소펜탄산
- [0170] 5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)니코틴산
- [0171] (S)-4-(tert-부톡시)-3-(3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)-4-옥소부탄산
- [0172] (S)-디메틸 2-(3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오에이트
- [0173] 2-(3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2,2-디플루오로아세트산
- [0174] 디메틸 (3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트
- [0175] (R)-메틸 2-플루오로-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
- [0176] (R)-5-(3,5-디메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0177] (R)-5-(2,5-디메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0178] (R)-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산
- [0179] (R)-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산
- [0180] (R)-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산
- [0181] (R)-메틸 2-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
- [0182] (R)-메틸 4-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
- [0183] (R)-2-플루오로-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

- [0184] (R)-2-(3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산
- [0185] (R)-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산
- [0186] (R)-2-히드록시-5-((5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0187] (R)-tert-부틸 3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
- [0188] (R)-2-아미노-5-((5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0189] 2-(3-에톡시)-5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)-N,N,N-트리메틸에탄아미늄 히드록시드
- [0190] 5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산
- [0191] 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2-메틸프로판산
- [0192] 5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산
- [0193] N-((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-(3-프로포시페닐)푸란-2-카르복스아미드
- [0194] 2-(2-플루오로-5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산
- [0195] 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0196] 2-(3-에톡시)-5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산
- [0197] 5-(3-에톡시)-5-히드록시페닐)-N-((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드
- [0198] (S)-2-(2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0199] (S)-2-(2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트아미도)숙신산
- [0200] 2-(3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)프로판산
- [0201] (S)-2-(3-에톡시)-5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0202] (R)-2,6-디플루오로-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0203] 3-에톡시-5-((5-((3-(N-히드록시포름아미도)프로판아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0204] 1-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실산
- [0205] 5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0206] 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-프로포시벤조산
- [0207] (S)-2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0208] (R)-2-(3-에톡시)-5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0209] 2-(3-에톡시)-5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)아세트산
- [0210] 2,2'-(2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)

벤조일)아자네디일)디아세트산

[0211] 2,2'-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤조일)아자네디일)디아세트산

[0212] 5-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)카르바모일)-5-에톡시페닐)-N-((R)-2-((R)-1-(N-히드록
시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

[0213] (R)-3-(5-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

[0214] (R)-2-(5-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

[0215] (R)-2-플루오로-5-(5-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

[0216] (R)-4-(5-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

[0217] (S)-2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)
벤즈아미도)페닐)페닐)페닐)포스핀산

[0218] (3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)(메틸)포스핀산

[0219] 메틸 히드로겐 (3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스
포네이트

[0220] (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페
닐)포스폰산

[0221] (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)테트라히드로푸란-
2-일)페닐)포스폰산

[0222] (2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페
닐)포스폰산

[0223] (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤
질)포스폰산

[0224] ((3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈
아미도)메틸)포스폰산

[0225] 메틸 히드로겐 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸
란-2-일)페닐)포스포네이트

[0226] (R)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스
아미드

[0227] (R)-5-(3-(에틸티오)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

[0228] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸티오)페닐)푸란-2-카르복스아미드

[0229] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-니트로페닐)푸란-2-카르복스아미드

[0230] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드

[0231] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메틸-2H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드

[0232] (R)-(3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

[0233] 5-(3-((Z)-N'-히드록시카르밤아미도일)페닐)-N-((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메
틸)푸란-2-카르복스아미드 및

[0234] N-((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-페닐테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

[0235] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 (보다 특정한 실시양태에서, 그의 제약상 허용되는 염)
이다.

[0236] 일부 실시양태에서 본 발명의 화합물은

- [0237] (3-에톡시-2-플루오로-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0238] 3-히드록시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0239] 3-(카르복시메톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0240] 2-(카르복시메틸)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0241] 5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0242] (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0243] 5-(카르복시메톡시)-3-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시벤조산
- [0244] (S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0245] (S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)숙신산
- [0246] 5-(카르복시메톡시)-2-히드록시-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0247] 2,2'-(3-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조일)아자네디일)디아세트산
- [0248] (S)-2-(4-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙신산
- [0249] 2,2'-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세트산
- [0250] (S)-2-(3-(카르복시메톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0251] (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0252] (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0253] 2-에톡시-6-히드록시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0254] 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)프탈산
- [0255] 2-((3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질)(메틸)아미노)아세트산
- [0256] 3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0257] (R)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0258] ((R)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산

- [0259] (S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오산
- [0260] (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오산
- [0261] 2,2'-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세트산
- [0262] (((3-에톡시-5-5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질)아미노)메틸)포스폰산
- [0263] (3-히드록시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산
- [0264] ((2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산
- [0265] (3-에톡시)-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산
- [0266] (3-에톡시)-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산
- [0267] ((2-히드록시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산
- [0268] ((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산
- [0269] ((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)메틸)포스폰산
- [0270] 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-포스포노페녹시)아세트산 및
- [0271] 2-히드록시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0272] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 (보다 특정한 실시양태에서, 그의 제약상 허용되는 염)이다.
- [0273] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은
- [0274] 2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0275] 3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0276] (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0277] (S)-2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0278] 5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
- [0279] (3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산
- [0280] (2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산
- [0281] 3-(카르복시메톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-

2-일) 벤조산

- [0282] (S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0283] (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산
- [0284] 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)프탈산
- [0285] (3-히드록시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산
- [0286] ((2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산 및
- [0287] (3-에톡시-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산
- [0288] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염 (보다 특정한 실시양태에서, 그의 제약상 허용되는 염)이다.
- [0289] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)이다.
- [0290] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)이다.
- [0291] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)이다.
- [0292] 일부 실시양태에서, 본 발명은 단백질(들)을 포함하는 생물학적 물질을 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2의 억제 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 접촉은 시험관내에서 이루어지며, 생물학적 물질은 예를 들어, 세포 배양물 또는 세포 조직이다. 다른 실시양태에서, 접촉은 생체내에서 이루어진다.
- [0293] 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 (특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간 또는 다른 포유동물)에서의 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 보다 추가로 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환을 치료하기 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물 (특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 요법에 사용하기 위한, 특히 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 있어서의 활성 치료 물질로서의 본 발명의 화합물 (특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 (특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 용도에 관한 것이다.
- [0294] 일부 실시양태에서, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환은 신체 기관 또는 조직에서의 병리학적 섬유화 상태와 연관된 것들, 예를 들어, 심장, 폐, 신장, 간, 눈, 골격근, 피부, 혈관, 및 신경계의 이러한 상태, 예를 들어, 심근 경색 ("MI"), 심부전 (예를 들어, 감소된 박출 계수를 갖는 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전), 심장 부정맥 (예를 들어, 심방 세동), 비대성 심근병증, 만성 폐쇄성 폐 질환 ("COPD"), 특발성 폐 섬유증 ("IPF"), 당뇨병성 신장병증, 급성기후 신장 손상, 만성 신장 질환 ("CKD"), 이식후 지연된 이식 기능, 간 경변증, 비-알콜성 지방간염 ("NASH"), 녹내장, 각막 흥터형성, 근육 이영양증 (뒤시엔느, 베커, 지대, 선천성,

안면견갑상완, 근육긴장성, 눈인두, 원위, 및 에머리-드레이푸스를 포함함), 켈로이드, 상처 치유, 유착, 비대 흉터형성 및 예를 들어, 화상, 수술 또는 다른 외상과 연관된 다른 흉터형성, 출중, 콜라겐 혈관 질환 (예컨대 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염 및 경피증), 척수 손상, 및 다발성 경화증으로부터 선택된다.

[0295] 일부 실시양태에서, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환은 감소된 근육 기능 및/또는 질량을 특징으로 하는 근육 질환, 예를 들어, 예를 들어, 심부전, CKD, COPD, 암, 또는 노령과 연관된 근육 이영양증 (예를 들어, 뒤시엔느, 베커, 지대, 선천성, 안면견갑상완, 근육긴장성, 눈인두, 원위, 및 에머리-드레이푸스), 근육 감소증, 및 악액질로부터 선택된다.

[0296] 화학식 (I)에 따른 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심(들) (또한 키랄 중심(들)로 지칭됨)을 함유할 수 있으며, 따라서, 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 키랄 중심, 예컨대 키랄 탄소, 황 또는 인은 또한 이 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 이 발명의 화합물에 존재하는 (예를 들어, 화합물 명칭 또는 본원에 예시된 임의의 화학 구조에서) 키랄 중심의 입체화학이 특정되지 않는 경우, 화합물, 화합물 명칭, 또는 구조는 모든 개별 입체이성질체 및 이들의 모든 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 하나 이상의 키랄 중심(들)을 함유하는 화학식 (I)에 따른 화합물은 라세미 혼합물, 거울상이성질체적으로 풍부화된 혼합물, 또는 거울상이성질체적으로 순수한 개별 입체이성질체로서 존재할 수 있다.

[0297] 하나 이상의 비대칭 중심(들)을 함유하는 화학식 (I)에 따른 화합물의 개별 입체이성질체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 분할될 수 있다. 예를 들어, 이러한 분할은 (1) 부분입체이성질체 염, 복합체 또는 다른 유도체의 형성에 의해; (2) 입체이성질체-특이적 시약을 사용한 선택적 반응에 의해, 예를 들어 효소적 산화 또는 환원에 의해; 또는 (3) 키랄 환경에서의, 예를 들어, 키랄 지지체, 예컨대 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카 상에서의 또는 키랄 용매의 존재 하에서의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 통상의 기술자는 바람직한 입체이성질체가 상기 기재된 분리 절차 중 하나에 의해 또다른 화학적 실체로 전환되는 경우, 바람직한 형태를 유리시키기 위해 추가의 단계가 요구됨을 이해할 것이다. 대안적으로, 특정 입체이성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용한 비대칭 합성에 의해, 또는 비대칭 전환에 의해 하나의 거울상이성질체를 다른 것으로 전환시킴으로써 합성될 수 있다.

[0298] 본 발명의 화합물의 고체 형태는 결정질 형태, 비-결정질 형태 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있음이 이해되어야 한다. 이러한 결정질 형태는 또한 다형성 (즉, 상이한 결정질 형태로 발생하는 능력)을 나타낼 수 있다. 이를 상이한 결정질 형태는 전형적으로 "다형체"로 공지되어 있다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만 결정질 고체 상태의 패킹, 기하학적 배열, 및 다른 기재적 특징이 상이하다. 따라서, 다형체는 상이한 물리적 특성, 예컨대 형상, 밀도, 경도, 변형성, 안정성, 및 용해 특성을 가질 수 있다. 다형체는 전형적으로 상이한 융점, IR 스펙트럼, 및 X-선 분말 회절 패턴을 나타내며, 이는 확인에 사용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상이한 다형체가 예를 들어, 화합물의 결정화/재결정화에 사용되는 조건을 변화시키거나 조정함으로써 생성될 수 있음을 이해할 것이다.

[0299] 이들의 의학에서의 잠재적인 용도 때문에, 화학식 (I)의 화합물의 염은 바람직하게는 제약상 허용되는 염이다. 적합한 제약상 허용되는 염으로는 문헌 [Berge, S.M. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 기재된 것들을 들 수 있다.

[0300] 본 발명의 화합물이 염기인 (염기성 모이어티를 함유하는) 경우, 바람직한 염 형태는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 횡산, 질산, 인산 등을 사용한, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산 등을 사용한, 또는 피라노시딜 산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산을 사용한, 또는 알파-히드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산을 사용한, 또는 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산을 사용한, 또는 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산을 사용한, 또는 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산 등을 사용한 유리 염기의 처리를 비롯한, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0301] 적합한 산 부가 염으로는 아세테이트, p-아미노벤조에이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비스메틸렌살리실레이트, 비솔페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클라불라네이트, 시트레이트, 시클로헥실술파메이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드, 히드로푸마레이트, 히드로젠포스페이

트, 히드로아이오다이드, 히드로말레이트, 히드로숙시네이트, 히드록시나프토에이트, 이세티오네이트, 이타코네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸슬레이트, 모노모타슘 말레에이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민, 옥살레이트, 옥살로아세테이트, 파모에이트(엠보네이트), 팔메이트, 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 피루베이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 사카레이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수브아세테이트, 숙시네이트, 술레이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토에클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트 및 발레레이트를 들 수 있다.

[0302] 다른 예시적인 산 부가 염으로는 피로슬레이트, 술파이트, 비슬파이트, 테카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 수베레이트, 세바케이트, 부틸렌-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐프로파오네이트, 베틸부트레이트, 락테이트, γ-히드록시부티레이트, 만델레이트, 및 술포네이트, 예컨대 크실렌술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트 및 나프탈렌-2-술포네이트를 들 수 있다.

[0303] 본 발명 염기성 화합물이 염으로서 단리되는 경우, 그 화합물의 상응하는 유리 염기 형태는 무기 또는 유기 염기, 적합하게는 화합물의 유리 염기 형태보다 높은 pK_a 를 갖는 무기 또는 유기 염기를 사용한 염의 처리를 비롯한, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0304] 본 발명의 화합물이 산인(산성 모이어티를 함유하는) 경우, 바람직한 염은 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(1차, 2차, 3차 또는 4차), 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 히드록시드, 알콕시드(예를 들어 (C_{1-4})알콕시드), 알킬 에스테르(예를 들어, (C_{1-4})알킬 에스테르, 예를 들어 아세테이트) 등을 사용한 유리 산의 처리를 비롯한, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적인 예로는 아미노산, 예컨대 글리신, 리신, 및 아르기닌, 암모니아, 1차, 2차, 3차, 및 4차 아민, 시클릭 아민, 및 아미노 당, 예를 들어, 2-아미노-2-데옥시당, 예컨대 N-메틸-D-글루카민, 디에틸아민, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 에틸렌 디아민, 디시클로헥실아민, 에탄올아민, 콜린, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 트리스(Tris)(또한 THAM, 또는 트리스(히드록시메틸)아미노메탄으로 공지됨), 2-아미노-2-히드록시메틸-프로판-1,3-디올, 및 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올), 메글루민(또한 1-데옥시-1-(메틸아미노)-D-글루시톨로 공지됨), 갈락토스아민, 글루코스아민, 및 N-아세틸글루코스아민으로부터 유도된 유기 염, 뿐만 아니라 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄, 및 리튬으로부터 유도된 무기 염(예를 들어, 이러한 알칼리 및 알칼리 토금속의 히드록시드, (C_{1-4})알콕시드, 및 (C_{1-4})알킬 에스테르)을 들 수 있다.

[0305] 무기 또는 유기 염기와의 유리 산을 함유하는, 또는 산과의 유리 염기를 함유하는 화학식(I)의 화합물을 처리하여 화학식(I)의 화합물의 염을 형성하는 것은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 유리 산을 적합한 용매(예를 들어 유리 산이 가용성인)와 혼합하고, 교반하면서, 임의로 가열 및/또는 온도 사이클링하면서 염기로 처리할 수 있다. 유사하게, 유리 염기를 함유하는 화학식(I)의 화합물에 대해, 유리 염기를 적합한 용매(예를 들어 유리 염기가 가용성인)와 혼합하고, 교반하면서, 임의로 가열 및/또는 온도 사이클링하면서 산으로 처리할 수 있다. 특정 본 발명의 화합물은 1 이상의 당량의 산(화합물이 염기성 모이어티를 함유하는 경우) 또는 염기(화합물이 산성 모이어티를 함유하는 경우)와 염을 형성할 수 있다. 본 발명은 그의 범위 내에 모든 가능한 화학량론적 및 비-화학량론적 염 형태를 포함한다.

[0306] 염기성 및 산성 모이어티 둘 다를 갖는 본 발명의 화합물은 쓰비터이온, 즉 염기성 모이어티의 산-부가 염 또는 산성 모이어티의 염기 염의 형태일 수 있다.

[0307] 이 발명은 또한 이 발명의 화합물의 하나의 제약상 허용되는 염을 이 발명의 화합물의 또 다른 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 것을 제공한다.

[0308] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일(페닐)포스폰산의 염, 예를 들어, 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일(페닐)포스폰산의 메글루민 염, 트리스 염, 또는 칼슘 염(이러한 염의 모든 가능한 화학량론적 및 비-화학량론적 형태를 포함함)이다.

[0309] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (S)-2-(2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로

필) 헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 염, 예를 들어, 제약상 허용되는 염이다.

[0310] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 염, 예를 들어, 제약상 허용되는 염이다.

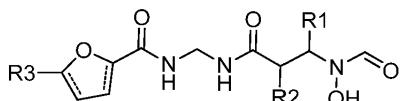
[0311] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 (제약상 허용되는 염을 포함함)은 용매화물의 형태일 수 있다. 결정질 형태인 화학식 (I)의 화합물의 염의 용매화물을 비롯한 화학식 (I)의 화합물의 용매화물에 대해, 통상의 기술자는 용매 분자가 결정화 동안 결정 격자 내로 혼입되는 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있음을 이해할 것이다. 용매화물은 비수성 용매, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 디메틸су 폴리시드, 아세트산, 에탄올아민, 및 에틸 아세테이트를 포함할 수 있거나, 이들은 결정 격자 내로 혼입된 용매로서 물을 포함할 수 있다. 결정 격자 내로 혼입되는 용매가 물인 용매화물은 전형적으로 "수화물"로 지칭된다. 용매화물은 화학량론적 용매 뿐만 아니라 다양한 양의 혼입되는 용매(들)를 함유하는 조성물을 포함하며, 예를 들어 수화물은 화학량론적 수화물 및 다양한 양의 물을 함유하는 조성물을 포함한다. 본 발명은 모든 이러한 용매화물, 특히 수화물을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 용어 "그의 염, 특히 제약상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물" 등은 화학식 (I)의 화합물의 염, 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염, 화학식 (I)의 화합물의 용매화물, 화학식 (I)의 화합물의 염의 용매화물, 및 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염의 용매화물 (예를 들어, 물이 혼입되는 용매인 경우, 상기 용매화물은 수화물임)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0312] 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물 (예를 들어, 수화물)은 제약 조성물에 사용하기 위해 의도되며, 이들은 각각 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태로, 예를 들어 적어도 60% 순수한, 보다 적합하게는 적어도 75% 순수한, 바람직하게는 적어도 85%, 특히 적어도 98% 순수한 (%는 중량 기준에 대한 중량임) 형태로 제공됨이 용이하게 이해될 것이다. 화합물의 불순한 제제는 제약 조성물에 사용되는 보다 순수한 형태를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0313] 일반적 제조 방법:

[0314] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식에 예시된 합성 절차를 사용함으로써 또는 숙련된 유기 화학자의 지식에 의지함으로써 얻어질 수 있다. 이를 반응식에 제공된 합성은 적절한 절차를 채용하여 다양한 상이한 R1, R2 및 R3 기를 갖는 본 발명의 화합물의 제조에 적용가능하다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 그의 염, 및/또는 그의 용매화물)의 제조에 있어서, 바람직하지 않은 부 반응을 방지하기 위해 분자 중의 하나 이상의 민감성 기 또는 적절한 중간체를 보호하는 것이 필요하고/거나 바람직할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 보호기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며, 통상적인 방식으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Protective groups in organic synthesis" by T.W. Green and P.G.M Wuts (Wiley & Sons, 1991)] 또는 ["Protecting Groups" by P.J.Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994)]을 참조한다. 필요할 경우 후속 탈보호는 일반적으로 개시된 성질의 화합물을 제공한다. 반응식은 화학식 (I)의 화합물로 나타내어지지만, 이들은 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 공정의 예시이다.

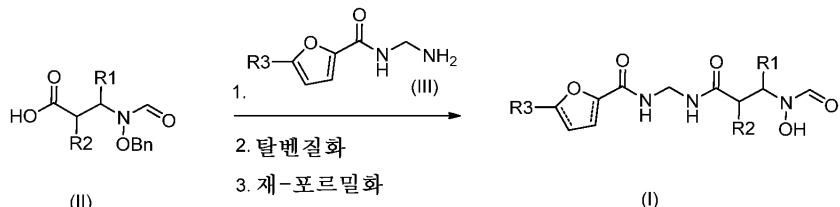
[0315] 화합물 명칭은 미국 02451 메사추세츠주 월텀 원터 스트리트 940에 소재하는 퍼킨 엘머 (Perkin Elmer) (<http://www.perkinelmer.com/>)로부터 이용가능한 소프트웨어 명명 프로그램 캠 드로우 올트라 (Chem Draw Ultra) v12.0을 사용하여 생성되었다.



[0316] 일반적 공정에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1, 2 또는 3에 따라 제조될 수 있다:

[0318]

반응식 1



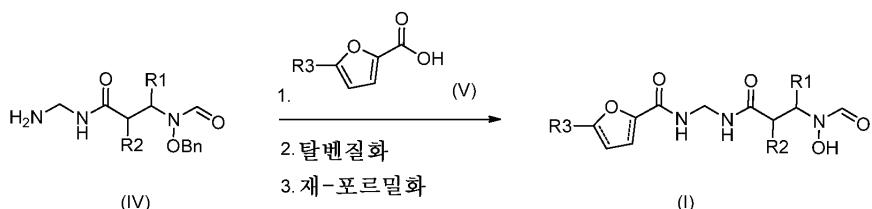
[0319]

[0320]

1. (II) 및 (III)을 아미드 커플링 시약 (예를 들어 EDC/HOBT, HATU 또는 HBTU)의 존재 하에서 염기 (예를 들어 트리에틸아민 또는 DIPEA)의 존재 하에서 용매, 예컨대 DCM, DMF 또는 THF 중에서 실온에서 또는 승온, 예컨대 50°C에서 반응시킨다. 2. 탈벤질화는 촉매, 예컨대 Pd/C 및 수소원 (예를 들어 수소 기체 또는 포름산암모늄)을 사용하여 대기 압력 및 온도에서 수소화를 통해 달성될 수 있다. 대안적으로, 탈보호는 BCl_3 를 사용하여 용매, 예컨대 DCM 중에서 0°C 내지 실온에서 달성될 수 있다. 3. 요구될 경우, 재-포르밀화는 용매, 예컨대 DCM 중 CDI/포름산의 예비-혼합된 용액을 이용하여 실온에서 달성될 수 있다. 대안적으로, 재-포르밀화는 용매, 예컨대 DCM 중에서 실온에서 5-메틸-2-티옥소-1,3,4-티아디아졸-3(2H)-카르보알데히드와의 반응 (Yazawa, H., et al., Tetrahedron Letters, 1985, 26(31), 3703-6)을 통해 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 합성 단계의 순서는 변경되거나 불필요할 경우 생략될 수 있다.

[0321]

방응식 2



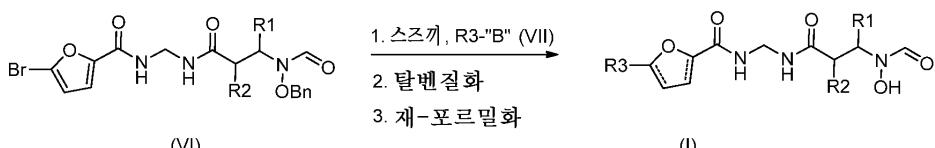
[0322]

[0323]

1. (IV) 및 (V)를 아미드 커플링 시약 (예를 들어 EDC/HOBT, HATU 또는 HBTU)의 존재 하에서 염기 (예를 들어 트리에틸아민, DIPEA 또는 NMO)의 존재 하에서 용매, 예컨대 DCM 또는 DMF 중에서 실온에서 또는 승온, 예컨대 50°C에서 반응시킨다. 2.-3. 탈벤질화 및 재-포르밀화 (요구될 경우)는 반응식 1의 단계 2 및 단계 3에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 합성 단계의 순서는 변경되거나 불필요할 경우 생략될 수 있다.

[0324]

발음식 3



[0325]

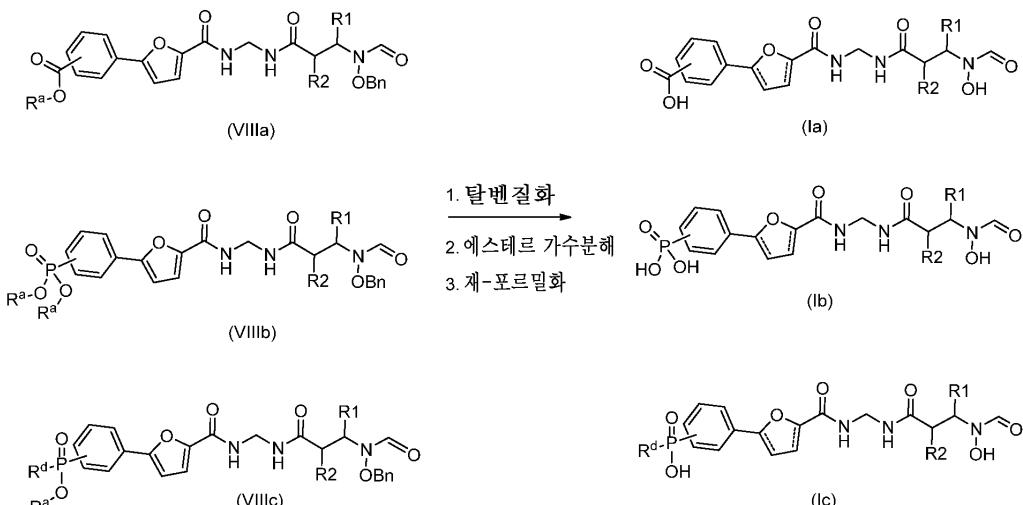
[0326]

1. (VI)을 촉매 (예를 들어 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 또는 $\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$)의 존재 하에서 무기 염기 (예를 들어 탄산칼륨 또는 수성 탄산나트륨)의 존재 하에서 적합한 용매 (예를 들어 1,4-디옥산 또는 DME/물) 중에서 승온 (50 내지 150°C)에서 마이크로웨이브 조사 하에서 또는 고전적인 가열에 의해 적절한 보론산 또는 보로네이트 에스테르 ($\text{R}_3\text{-B}^+$) 유도체 (VII)와 반응시킨다. 2.-3. 탈벤질화 및 재-포르밀화 (요구될 경우)는 반응식 1의 단계 2 및 단계 3에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 합성 단계의 순서는 변경되거나 불필요할 경우 생략될 수 있다.

[0327]

일반적 공정에서, R3이 카르복실산 (예를 들어, 화학식 (Ia)), 포스폰산 (예를 들어, 화학식 (Ib)) 또는 포스핀 산 (예를 들어, 화학식 (Ic))을 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1, 2, 3에 따라 또는 반응식 4에 개요된 바와 같이 그의 상응하는 에스테르 관능성 (VIIIa), (VIIb) 및 (VIIIc)으로부터 제조될 수 있다. 반응식 4의 변환은 페닐 고리 R3으로 예시되지만, 반응식 4는 본원에 개시된 R3의 모든 실시양태 (예를 들어, R3이 헤테로아릴이고/거나 임의로 더 치환되는 경우를 포함함)를 갖는 화학식 (1a-c)의 상응하는 분자의 제조에 유사하게 적용된다.

[0328]

반응식 4

[0329]

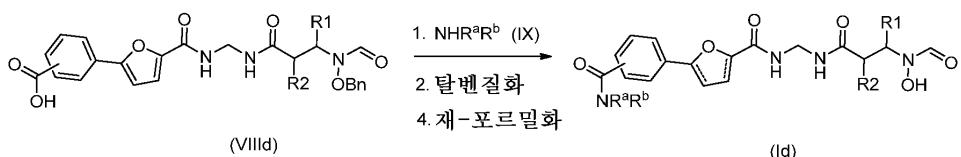
[0330]

1. 탈벤질화는 반응식 1의 단계 2에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 2. 에스테르 가수분해는 적합한 용매, 예컨대 THF/물 혼합물 또는 알콜성 용매 (예를 들어 에탄올 또는 메탄올/물 혼합물) 중에서 수산화리튬과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 화학식 (VIIIb) 및 (VIIIc)의 화합물에 대해, 가수분해는 대안적으로 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 0°C 내지 실온에서 TMS-Br과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 3. 요구될 경우, 채-포르밀화는 반응식 1의 단계 3에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 합성 단계의 순서는 변경되거나 불필요할 경우 생략될 수 있다.

[0331]

일반적 공정에서, R3이 아미드를 함유하는 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (1d))은 반응식 1, 2, 3에 따라 제조될 수 있거나, 반응식 5에 따라 제조될 수 있다. 반응식 5에서의 변환은 페닐 고리 R3으로 예시되지만, 반응식 5는 본원에 개시된 R3의 모든 실시양태 (예를 들어, R3이 헤테로아릴이고/거나 임의로 더 치환되는 경우를 포함함)를 갖는 화학식 (1d)의 상응하는 분자의 제조에 유사하게 적용된다.

[0332]

반응식 5

[0333]

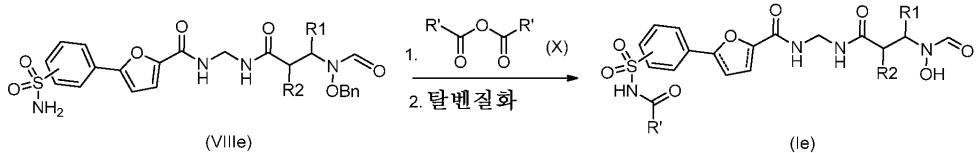
[0334]

1. 화학식 (VIIId)의 화합물 및 적절한 아민 NHR^aR^b (IX)를 아미드 커플링 시약 (예를 들어 EDC/HOBt, HATU, HBTU 또는 T3P®)의 존재 하에서 염기 (예를 들어 트리에틸아민, DIPEA 또는 NMO)의 존재 하에서 용매, 예컨대 DCM 또는 DMF 중에서 실온에서 반응시킨다. 2.-3. 탈벤질화 및 채-포르밀화 (요구될 경우)는 반응식 1의 단계 2 및 단계 3에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 합성 단계의 순서는 변경되거나 불필요할 경우 생략될 수 있다.

[0335]

일반적 공정에서, R3이 아실 술폰아미드를 함유하는 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (1e))은 반응식 6에 따라 R3이 1차 술폰아미드를 함유하는 화학식 (VIIIf)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 6에서의 변환은 페닐 고리 R3으로 예시되지만, 반응식 6은 본원에 개시된 R3의 모든 실시양태 (예를 들어, R3이 헤테로아릴이고/거나 임의로 더 치환되는 경우를 포함함)를 갖는 화학식 (1e)의 상응하는 분자의 제조에 유사하게 적용된다.

[0336]

반응식 6

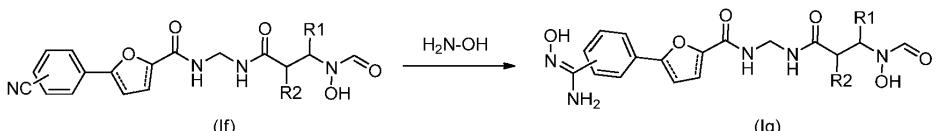
[0337]

1. 화학식 (VIIIe)의 화합물을 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 승온, 예컨대 50°C에서 R'가 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되는 적절하게 치환된 대칭적 무수물 (X)과 반응시킨다. 2. 탈벤질화는 반응식 1의 단계 2에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다.

[0339]

일반적 공정에서, R3이 아미드 옥심을 함유하는 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ig))은 반응식 7에 따라 R3이 니트릴을 함유하는 화학식 (If)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 7에서의 변환은 페닐 고리 R3으로 예시되지만, 반응식 7은 본원에 개시된 R3의 모든 실시양태 (예를 들어, R3이 헤테로아릴이고/거나 임의로 더 치환되는 경우를 포함함)를 갖는 화학식 (Ig)의 상응하는 분자의 제조에 유사하게 적용된다.

[0340]

반응식 7

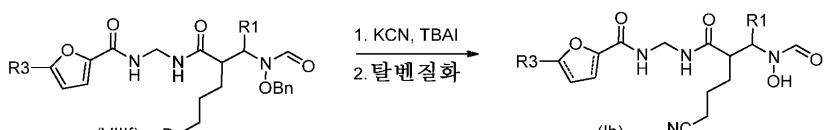
[0341]

화학식 (If)의 화합물을 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중에서 승온, 예컨대 75°C에서 히드록실아민과 반응시킨다.

[0343]

일반적 공정에서, R2가 니트릴 관능성을 함유하는 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ih))은 반응식 8에 따라 R2가 브로마이드를 함유하는 화학식 (VIIIf)의 화합물 (화학식 (VIIIf))로부터 제조될 수 있다. 반응식 8에서의 변환은 프로필 R2로 예시되지만, 반응식 8은 (C₁-C₁₁)알킬, (C₁-C₃)알킬-(C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₃)알킬-페닐 및 (C₁-C₃)알킬-헤테로시클릴 및/또는 임의로 더 치환되는 경우를 포함하는 본원에 개시된 R2의 모든 실시양태를 갖는 화학식 (Ih)의 상응하는 분자의 제조에 유사하게 적용된다.

[0344]

반응식 8

[0345]

1. 촉매 TBAI의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 아세토니트릴 중에서 승온, 예컨대 80°C에서 시안화칼륨과 반응시킨다. 2. 탈벤질화는 반응식 1의 단계 2에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다.

[0347]

상기 반응식 1 내지 8에 관하여:

[0348]

화학식 (II)의 화합물을 반응식 9 내지 14에 따라 제조될 수 있다.

[0349]

화학식 (III)의 화합물을 반응식 15 내지 17에 따라 제조될 수 있다.

[0350]

화학식 (IV)의 화합물을 반응식 18에 따라 제조될 수 있다.

[0351]

화학식 (VI)의 화합물은 (III) 또는 (V)의 R3이 브로마이드에 의해 대체된 반응식 1 또는 2에 따라 및 탈벤질화 단계를 생략함으로써 제조될 수 있다.

[0352]

화학식 (VIIa-c), (VIIId), 및 (VIIe)의 화합물, 및 다른 R3을 갖는 상응하는 화합물; 및 화학식 (VIIIf)의 화합물 및 다른 R2를 갖는 상응하는 화합물은 반응식 1, 2, 또는 3에 따라 탈벤질화 단계를 생략함으로써 제조될 수 있다.

[0353]

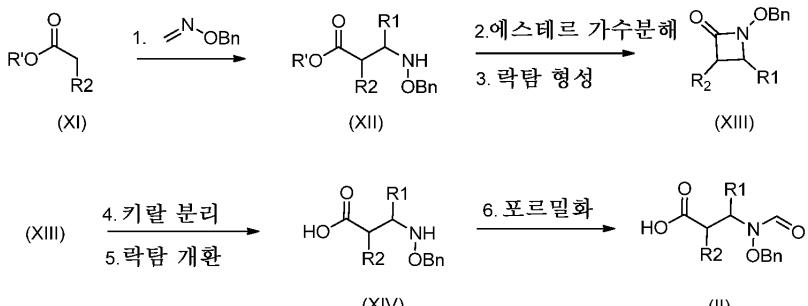
화학식 (If)의 화합물 및 다른 R3을 갖는 상응하는 화합물은 반응식 1, 2 또는 3에 따라 제조될 수 있다.

[0354] 화학식 (V), (VII), 및 (X)의 화합물은 상업적으로 공급될 수 있거나, 문헌에 공지된 방법에 의해 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0355] 화학식 (IX)의 화합물은 시판된다.

[0356] 일반적 공정에서, R1이 H인 화학식 (II)의 화합물은 하기 반응식 9, 10, 11 또는 14에 따라 제조될 수 있다. 일반적 공정에서, 화학식 (II)의 화합물은 대안적으로 하기 반응식 12 또는 13에 따라 제조될 수 있다.

반응식 9

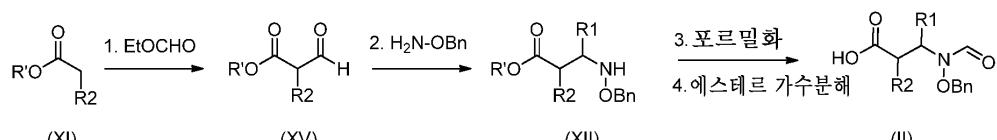


[0358]

[0359] 1. 포름알데히드 0-벤질 옥심을 NaI 및 TMS-Cl 또는 TMS-OTf의 예비-혼합된 용액과 반응시킨 후, 적합한 용매, 예컨대 아세토니트릴 또는 DCM 중에서 염기, 예컨대 트리에틸아민 및 화학식 (XI)의 화합물로 처리한다. 2. R'가 H가 아니라 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되는 예에서, 에스테르 가수분해는 적합한 용매, 예컨대 에탄올/물 혼합물 중에서 수산화리튬과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 3. 락탐 형성은 염기, 예컨대 2,6-디메틸피리딘의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 승온에서, 예컨대 50°C에서 포스포릴 트리클로라이드와의 반응에 의해 달성될 수 있다. 4. 키랄 분리는 이 단계에서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 5. 락탐 개환은 적합한 용매, 예컨대 THF/물 혼합물 중에서 수산화리튬과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 6. 포르밀화는 반응식 1의 단계 3에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 합성 단계는 불필요할 경우 생략될 수 있다.

[0360]

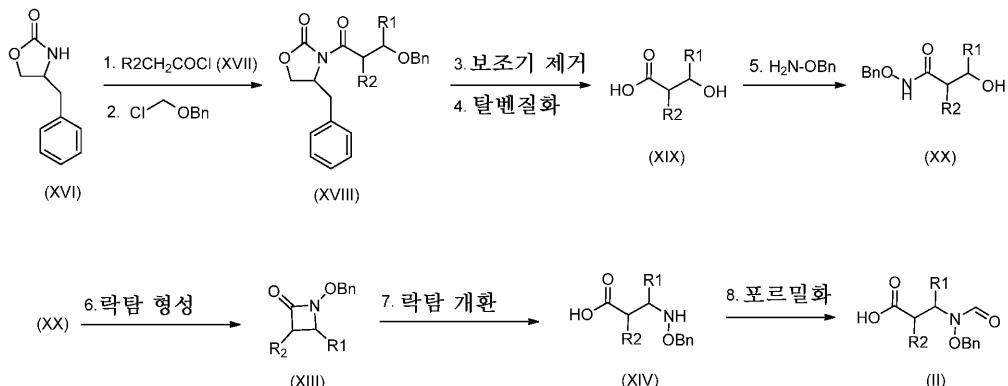
반응식 10



[0361]

[0362] 1. 화학식 (XI)의 화합물을 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 -78°C 내지 0°C에서 염기, 예컨대 LDA와 반응시킨 후, 에틸 포르메이트와 반응시킨다. 2. 환원제, 예컨대 소듐 트리아세톡시보로히드라이드의 존재 하에서 적합한 용매 시스템, 예컨대 DCM/아세트산 혼합물 중에서 0-벤질하드록실아민 히드로클로라이드로의 환원 아민화를 수행한다. 3. 포르밀화는 용매, 예컨대 DCM 중에서 실온에서 CDI/포름산의 혼합물을 이용하여 달성될 수 있다. 4. 에스테르 가수분해는 적합한 용매, 예컨대 THF/메탄올/물 혼합물 중에서 수산화리튬과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 합성 단계의 순서는 변경될 수 있다.

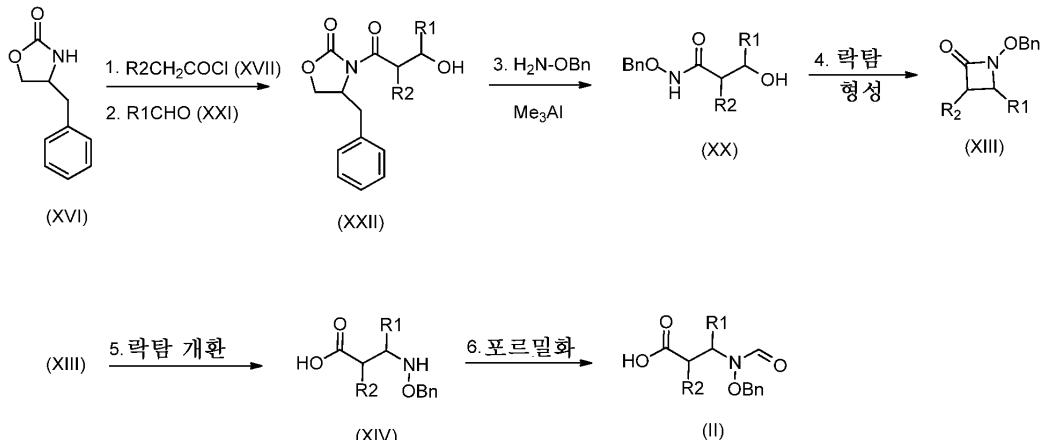
[0363]

반응식 11

[0364]

1. (XVI)의 적절한 거울상이성질체를 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 -78°C 내지 0°C 에서 염기, 예컨대 부틸리튬과, 그 후 적절한 아실 클로라이드 (XVII)와 반응시킨다. 2. 적합한 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 TiCl_4 와 반응시킨 후, ((클로로메톡시)메틸)벤젠과 반응시킨다. 3. 적합한 용매, 예컨대 THF 및 물의 혼합물 중에서 0°C 에서 과산화수소 및 수산화리튬과 반응시킨다. 4. 탈벤질화는 실온에서 Pd/C 촉매 및 수소원 (예를 들어 수소 기체 또는 포름산암모늄)을 사용한 수소화에 의해 달성될 수 있다. 5. 커플링제, 예컨대 EDC 및 DMAP의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 0-벤질히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시킨다. 6. 락탐 형성은 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 DIAD 및 트리페닐포스핀과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 7. 락탐 개환은 적합한 용매, 예컨대 메탄올/물 혼합물 중에서 수산화리튬과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 8. 포르밀화는 용매, 예컨대 DCM 중에서 실온에서 CDI/포름산의 혼합물을 이용하여 달성될 수 있다.

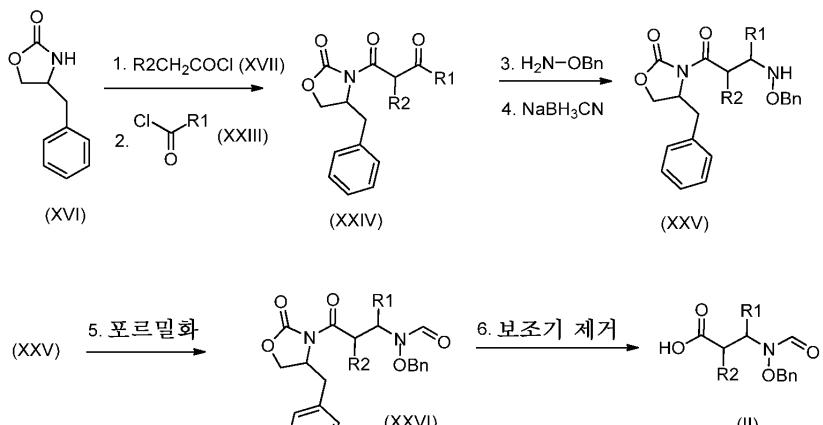
[0366]

반응식 12

[0367]

1. (XVI)의 적절한 거울상이성질체를 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 염기, 예컨대 부틸 리튬, 그 후 적절한 아실 클로라이드 (XVII)와 반응시킨다. 2. 적합한 첨가제, 예컨대 NMP를 갖는 적합한 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 TiCl_4 와 반응시킨 후, 적절한 알데히드 (XXI)와 반응시킨다. 3. 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 트리메틸알루미늄의 존재 하에서 0-벤질히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시킨다. 4. 용매로서 적합한 염기, 예컨대 피리딘을 사용하여 메탄술포닐 클로라이드와 반응시킨다. 5. 적합한 용매, 예컨대 2-메틸 테트라히드로푸란 중에서 테트라부틸암모늄 히드록시드와 반응시킨다. 6. 포르밀화는 용매, 예컨대 DCM 중에서 실온에서 CDI/포름산의 혼합물을 이용하여 달성될 수 있다.

[0369]

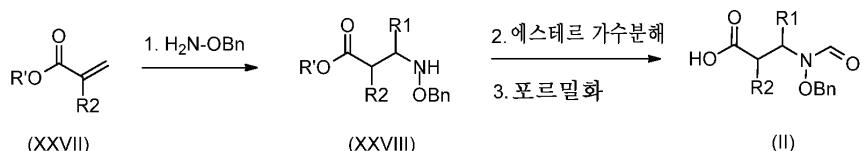
반응식 13

[0370]

[0371]

1. (XVI)의 적절한 거울상이성질체를 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 염기, 예컨대 부틸 리튬, 그 후 적절한 아실 클로라이드 (XVII)와 반응시킨다.
2. 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 -78°C 에서 적합한 염기, 예컨대 NaHMDS와, 그 후 적절한 아실 클로라이드 (XXIII)와 반응시킨다.
3. 아세트산나트륨의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 메탄올 중에서 0-벤질히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시킨다.
4. 적합한 용매 혼합물, 예컨대 디클로로에탄 및 아세트산 중에서 소듐 시아노보로히드라이드와 반응시킨다.
5. 포르밀화는 용매, 예컨대 DCM 중에서 실온에서 CDI/포름산의 혼합물을 이용하여 달성될 수 있다.
6. 적합한 용매, 예컨대 메탄올 및 물의 혼합물 중에서 0°C 에서 과산화수소 및 수산화리튬과 반응시킨다.

[0372]

반응식 14

[0373]

[0374]

1. R' 가 C_{1-2} 알킬인 화학식 (XXVII)의 화합물을 (a) 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중에서, 또는 (b) MgBr_2 의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 메탄올 중에서 승온, 예컨대 100°C 에서 0-벤질히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시킨다.
2. 에스테르 가수분해는 적합한 용매, 예컨대 THF/물 혼합물 중에서 수산화리튬과의 반응에 의해 달성될 수 있다.
3. 포르밀화는 용매, 예컨대 DCM 중에서 실온에서 CDI/포름산의 혼합물을 이용하여 달성될 수 있다.

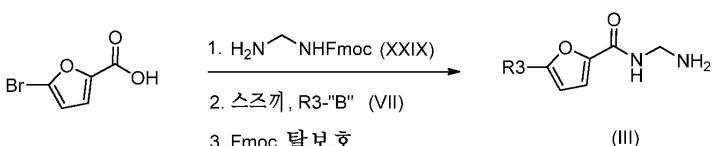
[0375]

- 상기 반응식 9 내지 14에 관하여, 화학식 (XI), (XVI), (XVII), (XXI), (XXIII), 및 (XXVII)의 화합물은 시판되거나, 문헌에 공지된 방법에 의해 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0376]

- 일반적 공정에서, 화학식 (III)의 화합물은 반응식 15, 16 또는 17에 따라 제조될 수 있다:

[0377]

반응식 15

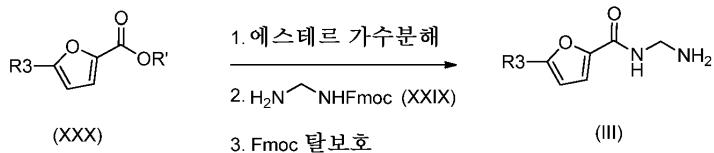
[0378]

[0379]

1. 5-브로모포란-2-카르복실산을 커플링 시약, 예컨대 HATU의 존재 하에서 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 (XXIX)와 반응시킨다.
2. 촉매 (예를 들어 $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$)의 존재 하에서 무기 염기 (예를 들어 수성 탄산나트륨)의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 1,4-디옥산 또는 DME 중에서 승온, 예컨대 100 내지 105°C 에서 마이크로웨이브 조사 하에서 적절한 보론산 또는 보로네이트 에스테르 ($\text{R}_3-\text{B}''$) 유도체

(VII)와 반응시킨다. 3. Fmoc 탈보호는 적합한 용매, 예컨대 DCM 또는 아세토니트릴 중에서 2차 아민, 예컨대 피페리딘, 또는 피롤리딘과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 합성 단계의 순서는 변경될 수 있다.

[0380] 반응식 16



[0381]

1. R'가 H가 아니라 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되는 예에서, 에스테르 가수분해는 적합한 용매, 예컨대 메탄올 및 물의 혼합물 중에서 화학식 (XXX)의 화합물과 수산화리튬의 반응에 의해 달성될 수 있다. 2. 아미드 형성은 적합한 용매, 예컨대 DMF 중에서 실온에서 옥살릴 클로라이드와의 반응 후, 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 화학식 (XXIX)의 화합물과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 대안적으로, 아미드 형성은 커플링 시약, 예컨대 HATU의 존재 하에서 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 (XXIX)의 반응에 의해 달성될 수 있다. 3. Fmoc 탈보호는 적합한 용매, 예컨대 DCM 또는 아세토니트릴 중에서 2차 아민, 예컨대 피롤리딘 또는 모르폴린과의 반응에 의해 달성될 수 있다.

[0383] 반응식 17

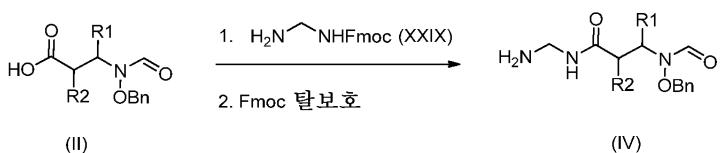


[0384]

1. (5-(메톡시카르보닐)푸란-2-일)보론산을 촉매 (예를 들어 Pd(dppf)Cl₂)의 존재 하에서 무기 염기 (예를 들어 수성 탄산나트륨)의 존재 하에서 적합한 용매 (예를 들어 1,4-디옥산) 중에서 승온 (예를 들어 100°C)에서 마이크로웨이브 조사 하에서 적절한 브로마이드, R³-Br (XXXI)과 반응시킨다. 2. 에스테르 가수분해는 적합한 용매, 예컨대 THF/물 혼합물 중에서 실온에서 수산화리튬과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 3. 커플링 시약, 예컨대 HBTU의 존재 하에서 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DMF 중에서 실온에서 (XXIX)와 반응시킨다. 4. Fmoc 탈보호는 적합한 용매, 예컨대 DCM 또는 아세토니트릴 중에서 2차 아민, 예컨대 피페리딘, 또는 피롤리딘과의 반응에 의해 달성될 수 있다.

[0386] 일반적 공정에서, 화학식 (IV)의 화합물은 반응식 18에 따라 제조될 수 있다.

[0387] 반응식 18



[0388]

1. 화학식 (II)의 화합물을 커플링 시약, 예컨대 HATU의 존재 하에서 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DMF 중에서 실온에서 (XXIX)와 반응시킨다. 2. Fmoc 탈보호는 적합한 용매, 예컨대 아세토니트릴 중에서 2차 아민, 예컨대 모르폴린과의 반응에 의해 달성될 수 있다.

[0390] 상기 반응식 15 내지 18에 관하여:

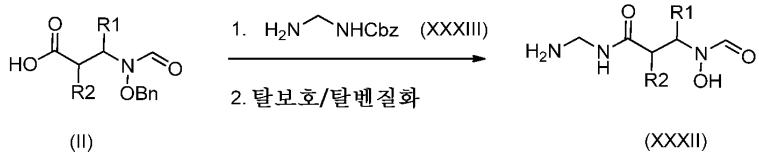
[0391] 화합물 (XXIX)는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0392] 화학식 (VII) 및 (XXX)의 화합물은 시판되거나, 문헌에 공지된 방법에 의해 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0393] 화학식 (XXXI)의 화합물은 상업적으로 공급되거나, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0394] 일반적 공정에서, 화학식 (XXXII)의 화합물은 반응식 19에 따라 제조될 수 있다.

반응식 19



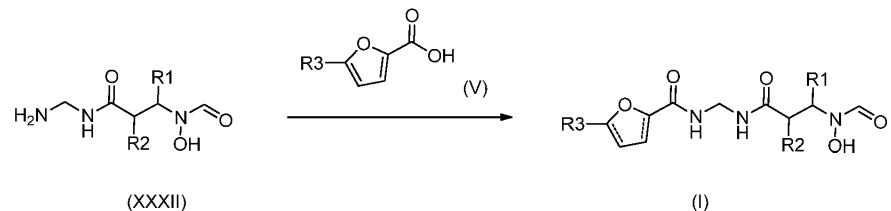
[0396]

1. 화학식 (II)의 화합물을 커플링 시약, 예컨대 HATU의 존재 하에서 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 적합한 용매, 예컨대 DMF 중에서 실온에서 (XXXIII)과 반응시킨다. 2. Cbz 기의 탈보호 및 탈벤질화는 반응식 1의 단계 2에 기재된 유사한 조건 하에서 달성되어 아민 (XXXII)을 수득할 수 있다.

[0398]

일반적 공정에서, 화학식 I)의 화합물은 반응식 20에 따라 제조될 수 있다.

반응식 20



[0400]

(XXXII) 및 (V)를 아미드 커플링 시약 (예를 들어 EDC/HOBt, HATU 또는 HBTU)의 존재 하에서 염기 (예를 들어 트리에틸아민, DIPEA 또는 NMO)의 존재 하에서 용매, 예컨대 DCM 또는 DMF 중에서 TMSCl의 존재 하에서 실온에서 또는 승온, 예컨대 50°C에서 반응시켜 최종 생성물 (I)을 수득한다.

[0402]

일반적 공정에서, R3이 페놀을 함유하는 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ii))은 반응식 21에 따라 R3이 벤질에테르를 함유하는 화학식 (XXXIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 21에서의 변환은 페닐 고리 R3으로 예시되지만, 반응식 21은 본원에 개시된 R3의 모든 실시양태 (예를 들어, R3이 헤テ로아릴이고/거나 임의로 더 치환되는 경우를 포함함)를 갖는 화학식 (Ii)의 상응하는 분자의 제조에 유사하게 적용된다.

반응식 21



[0404]

화학식 (XXXIV)의 화합물을 반응식 1의 단계 2에 기재된 것과 유사한 탈벤질화 조건 하에서 반응시켜 페놀 (Ii)을 수득한다.

[0405]

일반적 공정에서, R3이 아미드를 함유하는 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ij))은 반응식 22에 따라 R3이 페놀을 함유하는 화학식 (XXXV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 22의 변환은 페닐 고리 R3으로 예시되지만, 반응식 22는 본원에 개시된 R3의 모든 실시양태 (예를 들어, R3이 헤テ로아릴이고/거나 임의로 더 치환되는 경우를 포함함)를 갖는 화학식 (Ij)의 상응하는 분자의 제조에 유사하게 적용된다.

대안적인 제약상 허용되는 염 형태)를 투여하는 것을 포함한다.

[0427] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 방법은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 방법은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 메글루민 염, 트리스 염, 또는 칼슘 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0428] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 방법은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0429] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 방법은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0430] 이 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 이 발명은 구체적으로 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환, 예를 들어 본원에 인용된 질환의 치료에 있어서의 활성 치료 물질로서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0431] 일부 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한, 예를 들어 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물은 본원에 기재된 구체적인 화합물, 예를 들어 실시예의 화합물, 또는 적용 가능한 바와 같은 그의 임의의 유리 산/염기 형태, 염 형태, 또는 대안적인 염 형태 (특히 제약상 허용되는 염 또는 대안적인 제약상 허용되는 염 형태)이다.

[0432] 일부 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한 화합물은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산이다. 일부 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한 화합물은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한 화합물은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 메글루민 염, 트리스 염, 또는 칼슘 염이다.

[0433] 일부 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한 화합물은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산이다. 일부 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한 화합물은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염이다.

[0434] 일부 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한 화합물은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산이다. 일부 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한 화합물은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염이다.

[0435] 본 발명은 또한 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환, 예를 들어 본원에 인용된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0436] 일부 실시양태에서, 본 발명은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 구체적인 화합물, 예를 들어, 실시예의 화합물, 또는 적용 가능한 바와 같은 그의 임의의 유리 산/염기 형태, 염 형태, 또는 대안적인 염 형태 (특히 제약상 허용되는 염 또는 대안적인 제약상 허용되는 염 형태)의 용도를 제공한다.

[0437] 일부 실시양태에서, 본 발명은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸

란-2-일)페닐)포스폰산의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 메글루민 염, 트리스 염, 또는 칼슘 염의 용도를 제공한다.

[0438] 일부 실시양태에서, 본 발명은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0439] 일부 실시양태에서, 본 발명은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0440] BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료는 이 발명의 화합물을 단일요법으로서, 또는 이중 또는 다중 조합 요법으로 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 이 발명의 화합물은 항응고제, 안지오텐신-전환-효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB), 베타("β")-차단제, 알도스테론 길항제, 이뇨제, 혈관확장제, 콜레스테롤-저하 약물 (예를 들어, 스타틴, 피브레이트, 니아신, 레신), 스타틴, 혈소판 길항제, 항-부정맥제, 칼슘 채널 차단제, 적혈구생성-자극제 (ESA), 철, 베타 효능제, 흡입 또는 경구 스테로이드, 항콜린제, 테오필린, PDE4 억제제, 항생제, 다른 항섬유화제, PDE5 억제제, 면역 조절제, 네프릴리신 억제제, 및 디지탈리스 제제, 예를 들어, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 임의의 이러한 제제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치료학적 활성제와 조합으로 투여될 수 있다. 이들 부류의 특정 치료제로는 미국 약전 (United States Pharmacopeia (USP))의 것들을 들 수 있다. 특정 활성제는 하나 이상의 상기 부류 내에 해당될 수 있음이 이해될 것이다. 이러한 제제는 치료학적 유효량으로, 예를 들어, 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 또는 투여되는 양이 치료학적으로 유효하다면 관련 기술분야에 공지된 것보다 적거나 많은 양으로 투여될 수 있다.

[0441] 예를 들어, 심장 질환의 치료는 항응고제, ACE 억제제, ARB, β-차단제, 알도스테론 길항제, 이뇨제, 혈관확장제 (예를 들어 니트레이트), 콜레스테롤 저하 약물 (예를 들어, 스타틴, 피브레이트, 니아신, 레신), 혈소판 길항제, 항-부정맥제, 칼슘 채널 차단제, 네프릴리신 억제제, 디지탈리스 제제, 및 이들의 조합의 군으로부터 선택되는 1종 이상의 제제의 투여를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 심방 세동, 심부전, 또는 비대성 심근병증의 치료는 1종 이상의 이러한 제제의 투여를 포함할 수 있다.

[0442] 또다른 예로서, CKD의 치료는 ESA, 철, ACE 억제제, ARB, β-차단제, 이뇨제, 칼슘 채널 차단제, 스타틴, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 1종 이상의 제제의 투여를 포함할 수 있다.

[0443] 다른 예시적인 실시양태에서, COPD의 치료는 베타 효능제, 흡입 또는 경구 스테로이드, 항콜린제, 테오필린, PDE4 억제제, 항생제, 및 이들의 조합의 군으로부터 선택되는 1종 이상의 제제의 투여를 포함할 수 있다.

[0444] 예를 들어, 특발성 폐 섬유증은 항섬유화제, PDE5 억제제, 면역 조절제, 및 이들의 조합의 군으로부터 선택되는 1종 이상의 제제의 투여를 포함할 수 있다.

[0445] 예를 들어 심장 질환을 치료하기 위해 1종 이상의 본 발명의 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 다른 치료학적 활성제의 특정 예로는

[0446] 항응고제, 예컨대: 달테파린 (프라그민 (FRAGMIN)), 다나파로이드 (오르가란 (ORGARAN)), 에녹사파린 (로베녹스 (LOVENOX)), 헤파린, 텐자파린 (인노헤프 (INNOHEP)), 와르파린 (코우마딘 (COUMADIN)), 알테플라제, 아스피린, 아르데파린, 폰다파리뉴스, 레피루딘, 데시류딘, 비발리류딘, 우로키나제, 리바록사반, 아펙사반, 다비가트란, 아르가트로반;

- [0447] ACE 억제제, 예컨대 베나제프릴 (로텐신 (LOTENSIN)), 카포트릴 (카포텐 (CAPOTEN)), 에날라프릴 (바소텍 (VASOTEC)), 모시노프릴 (모노프릴 (MONOPRIL)), 리시노프릴 (프리니빌 (PRINIVIL), 제스트릴 (ZESTRIL)), 모엑시프릴 (우니바스크 (UNIVASC)), 페린도프릴 (아세온 (ACEON)), 퀴나프릴 (아쿠프릴 (ACCPURIL)), 라미프릴 (알타세 (ALTACE)), 트란돌라프릴 (마빅 (MAVIK)), 이미다프릴;
- [0448] ARB, 예컨대 칸데사르탄 (아타칸드 (ATACAND)), 에프로사르탄 (테베텐 (TEVETEN)), 이르베사르탄 (아바프로 (AVAPRO)), 로사르탄 (코자르 (COZAAR)), 텔미사르탄 (미카르디스 (MICARDIS)), 발사르탄 (디오반 (DIOVAN)), 올메사르탄, 아질사르탄;
- [0449] 베타-차단제, 예컨대 아세부톨롤 (섹트랄 (SECTRAL)), 아테놀롤 (테노르민 (TENORMIN)), 베타솔롤 (케를론 (KERLONE)), 비소프롤롤/히드로클로로티아지드 (지아크 (ZIAC)), 비소프롤롤 (제베타 (ZEBETA)), 카르테올롤 (카르트롤 (CARTROL)), 메토프롤롤 (로프레소르 (LOPRESSOR), 토프롤 (TOPROL) XL), 나돌롤 (코르가르드 (CORGARD)), 프로프라놀롤 (인데랄 (INDERAL)), 소틸롤 (베타파세 (BETAPACE)), 티몰롤 (블로카드렌 (BLOCADREN));
- [0450] 알도스테론 길항제, 예컨대 스피로놀락톤, 애플레레논, 칸레논 (Canrenone) (칸레노에이트 칼륨), 프로레논 (Prorenone) (프로레노에이트 칼륨), 멕스레논 (Mexrenone) (멕스레노에이트 칼륨);
- [0451] 이뇨제, 예컨대 아밀로리드 (미다모르 (MIDAMOR)), 부메타니드 (부멕스 (BUMEX)), 클로로티아지드 (디우릴 (DIURIL)), 클로르탈리돈 (히그로톤 (HYGROTON)), 푸로세미드 (라식스 (LASIX)), 히드로-클로로티아지드 (에시드릭스 (ESIDRIX), 히드로디우릴 (HYDRODIURIL)), 인다파미드 (로졸 (LOZOL)), 스피로놀락تون (알닥تون (ALDACTONE)), 메톨라존, 토르세미드, 트리암테伦;
- [0452] 혈관확장제, 예컨대 니트로글리세린, 이소소르비드 디니트레이트 (이소르딜 (ISORDIL)), 이소소르비드 모노니트레이트, 네시리티드 (나트레코르 (NATRECOR)), 히드랄라진 (아프레솔린 (APRESOLINE));
- [0453] 콜레스테롤-저하 약물, 예를 들어, 스타틴, 예컨대 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴 (조합 생성물 포함), 예컨대 아드비코르 (ADVICOR) (로바스타틴/니아신 확장된-방출), 심코르 (SIMCOR) (심바스타틴/니아신 확장된-방출), 및 비토린 (VYTORIN) (심바스타틴/에제티미브); 니코틴산 (니아신), 피브레이트, 예컨대 겹피브로질 (로피드 (LOPID)), 페노피브레이트 (트리코르 (TRICOR), 피브리코르 (FIBRICOR)), 클로피브레이트;
- [0454] 혈소판 길항제, 예컨대 아스피린, 티클로피딘, 클로피도그렐 (플라비스 (PLAVIX)), 디페리다몰;
- [0455] 항-부정맥제, 예컨대 퀴니딘, 프로카인아미드, 디소피라미드, 리도카인, 페니토인, 멕실레틴, 토카이니드, 엔카이니드, 플레카이니드, 프로파페논, 모리시진, 카르베딜롤, 프로프라놀롤, 에스몰롤, 티몰롤, 메토프롤롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 아미오다론, 소탈롤, 이부틸리드, 도페틸리드, 드로네다론, 베라파밀, 딜티아젬, 아데노신, 디곡신, 마그네슘 술페이트;
- [0456] 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀 (노르바스크 (NORVASC), 로트렐 (LOTREL)), 베프리딜 (바스코르 (VASCOR)), 딜티아젬 (카르디젬 (CARDIZEM), 티아작 (TIAZAC)), 펠로디핀 (플렌딜 (PLENDIL)), 니페디핀 (아달라트 (ADALAT), 프로카르디아 (PROCARDIA)), 니모디핀 (니모토프 (NIMOTOP)), 니솔디핀 (술라르 (SULAR)), 베라파밀 (칼란 (CALAN), 이소프틴 (ISOPTIN), 베렐란 (VERELAN)), 이스라디핀, 니카르디핀;
- [0457] 네프릴리신 억제제, 예컨대 사쿠비트릴 (예를 들어, 사쿠비트릴 및 발사르탄의 조합, 예컨대 LCZ696을 포함함);
- [0458] 디지탈리스 제제, 예컨대 디곡신, 디기톡신을 들 수 있다.
- [0459] 조합 요법은 별개의 투여 형태로 또는 단일 투여 형태로 함께 치료학적 활성제의 투여를 포함한다. 조합 요법은 실질적으로 동시 또는 실질적으로 별개 투여일 수 있는 치료학적 활성제의 동시 투여 또는 별개 투여를 포함할 수 있다. 전형적으로, 조합 요법은 각각의 제제의 치료학적 유효량이 대상체의 신체에 적어도 중복하는 기간으로 존재하도록 각각의 제제의 투여를 포함할 것이다.
- [0460] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 본원에 기재된 구체적인 화합물, 예를 들어, 실시예의 화합물, 또는 적용 가능한 바와 같은 그의 임의의 유리 산/염기 형태, 염 형태, 또는 대안적인 염 형태 (특히 제약상 허용되는 염 또는 대안적인 제약상 허용되는 염 형태), 및 1종 이상의 추가의 치료학적 활성제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0461] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, 및 1종 이상의 추가의 치료학적 활성제를 투여하는 것을 포함한다.

일부 실시양태에서, 조합 요법은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 추가의 치료학적 활성제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 메글루민 염, 트리스 염, 또는 칼슘 염, 및 1종 이상의 추가의 치료학적 활성제를 투여하는 것을 포함한다.

[0462] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산, 및 1종 이상의 추가의 치료학적 활성제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 추가의 치료학적 활성제를 투여하는 것을 포함한다.

[0463] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산, 및 1종 이상의 추가의 치료학적 활성제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 추가의 치료학적 활성제를 투여하는 것을 포함한다.

[0464] 따라서, 본 발명은 a) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 b) 조합 상대를 포함하는 조성물을 제공한다. 본원에 사용된 적합한 조합 상대는 1종 이상의 다른 치료학적 활성제, 예컨대 분류에 의해 또는 보다 특히 상기 기재된 것들을 포함한다.

[0465] 본 발명은 추가로 a) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 b) 조합 상대의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체 (예를 들어 인간 또는 다른 포유동물, 특히 인간)에서의 BMP1, TLL1 및/또는 TLL2 활성과 연관된 질환의 치료 방법을 제공한다. 조합물의 개별 성분은 순차적으로 또는 동시에 별개의 또는 조합된 제약 제제로 임의의 통상적인 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0466] 본 발명은 추가로 a) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 b) 조합 상대의 조합물을 제공한다.

[0467] 조합 상대를 포함하는 본 발명의 조성물, 방법 및 조합물에서, 적합한 조합 상대는 다른 치료학적 활성제, 예컨대 분류에 의해 또는 보다 특히 상기 기재된 것들을 포함한다.

[0468] 조합 상대를 포함하는 본 발명의 조성물, 방법 및 조합물의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 본원에 기재된 구체적인 화합물, 예를 들어, 실시예의 화합물, 또는 적용가능한 바와 같은 그의 임의의 유리 산/염기 형태, 제약상 허용되는 염 형태 또는 대안적인 제약상 허용되는 염 형태이고; 다양한 보다 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 메글루민 염, 트리스 염, 또는 칼슘 염이고; 다른 다양한 보다 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산, 또는 그의 제약상 허용되는 염이고; 다른 다양한 보다 특정한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0469] "치료학적 유효량"은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우, 본원에 정의된 바와 같은 치료를 실행하는 데 충분한 화합물의 양을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료학적 유효량은 이를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여되는 경우, BMP1, TLL1 및/또는 TLL2의 활성을, 상기 활성에 의해 조정되거나 억제되는 질환 상태가 감소되거나, 경감되거나 예방되도록 조절하거나 억제하는데 충분한 이러한 제제의 양이다. 이러한 양에 상응하는 주어진 화합물의 양은 특정 화합물 (예를 들어, 특정 화합물의 효능 (pIC_{50}) 및 생물학적 반감기), 질환 상태 및 그의 중증도, 및 치료를 필요로 하는 대상체의 정체성 (예를 들어, 연령, 크기 및 체중)과 같은 인자에 따라 다양할 것이지만, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다. 유사하게, 치료의 기간 및 화합물의 투여의 기간 (투여 사이의 기간 및 투여의 시기, 예를 들어, 식사

전/함께/후)은 치료를 필요로 하는 대상체의 정체성 (예를 들어, 체중), 특정 화합물 및 그의 특성 (예를 들어, 제약학적 특징), 질환 및 그의 중증도 및 사용되는 구체적인 조성물 및 방법에 따라 다양할 것이지만, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0470] 일부 실시양태에서, 0.1 mg 내지 1000 mg (예를 들어, 0.1 내지 500 mg, 또는 0.1 내지 100 mg)의 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 2회, 1일 1회, 1주 1회, 또는 그 사이의 빈도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 용량 당 100 mg 미만 (예를 들어, 용량 당 0.1 내지 <100 mg)의 양으로 피하로 투여된다.

[0471] "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에서의 질환의 적어도 완화를 의미하는 것으로 의도된다. 질환의 완화를 위한 치료 방법은 예를 들어 질환의 예방, 자연, 예방, 치료, 개선 또는 치유를 위한 임의의 통상적으로 허용되는 방식으로 이 발명의 화합물의 사용을 포함한다. 따라서, 치료는 질환의 하나 이상의 증상의 적어도 완화를 포함할 수 있다. 이 발명의 화합물을 사용한 치료에 특히 감수성이 있는 구체적인 질환으로는 본원에 기재된 것들을 들 수 있다.

[0472] 본 발명의 화합물은 전신적 투여 및 국소적 투여 둘 다를 비롯한 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 전신적 투여로는 경구 투여, 비경구 투여, 경피 투여, 직장 투여, 및 흡입에 의한 투여를 들 수 있다. 경구 투여로는 장용 (소화관) 및 협측 또는 설하 투여를 들 수 있다. 비경구 투여는 장용, 경피, 또는 흡입에 의한 것 이외의 투여 경로를 지칭하며, 전형적으로 조직 또는 혈액 내로의 주사 또는 주입에 의해서이다. 비경구 투여로는 정맥내, 근육내, 피하, 피내, 및 경피 이식 주사 또는 주입을 들 수 있다. 흡입은 입을 통해 또는 비강 통로를 통해 흡입되는 대상체의 폐 내로의 투여를 지칭한다. 국소적 투여로는 피부에의 도포를 들 수 있다.

[0473] 요법에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물은 통상적으로, 그러나 반드시 그렇지는 않지만, 대상체에게 투여하기 전에 제약 조성물로 제제화된다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0474] 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물의 유효량이 추출된 후, 대상체에게 예컨대 분말, 시럽, 및 주사용 용액으로 주어질 수 있는 벌크 형태로 제조되고 패키징될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 제약 조성물은 단위 투여 형태로 제조되고 패키징될 수 있다. 경구 적용을 위해, 예를 들어, 하나 이상의 정제 또는 캡슐이 투여될 수 있다. 제약 조성물의 용량은 이 발명의 화합물 (즉, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염)의 적어도 치료학적 유효량을 함유한다. 단위 투여 형태로 제조되는 경우, 제약 조성물은 0.1 mg 내지 1000 mg (예를 들어, 0.1 내지 500 mg, 또는 0.1 내지 100 mg)의 이 발명의 화합물을 함유할 수 있다.

[0475] 제약 조성물은 1종 이상의 본 발명의 화합물 및/또는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 전형적으로 1종의 본 발명의 화합물을 함유한다. 하지만, 특정 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 1종 초과의 본 발명의 화합물을 함유한다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 임의로 1종 이상의 추가의 제약상 활성 화합물, 예를 들어, 분류에 의해 또는 보다 특히 상기 기재된 치료학적 활성제를 더 포함할 수 있다.

[0476] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 a) 0.01 내지 100 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 b) 0.001 내지 900 mg의 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 a) 0.01 내지 100 mg/mL의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 b) 0.001 내지 900 mg/mL의 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0477] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 기재된 구체적인 화합물, 예를 들어, 실시예의 화합물, 또는 적용 가능한 바와 같은 그의 임의의 유리 산/염기 형태, 제약상 허용되는 염 형태, 또는 대안적인 제약상 허용되는 염 형태를 포함한다.

[0478] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산의 메글루민 염, 트리스 염, 또는 칼슘 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0479] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (S)-2-(2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄

아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0480] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0481] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 질환을 치료하기 위해 의도되는 제약상 활성 성분(들) (예를 들어, 본 발명의 화합물) 이외의 물질, 조성물 또는 비허클을 의미한다. 제약상 허용되는 부형제는 제약 조성물에 유용한 특성 또는 기능을 제공하는 데 관여되며, 예를 들어 부형제는 조성물의 물리적, 감각적, 안정성, 또는 약물-동력학적 특성을 개질하는 것, 예를 들어 조성물에 형태 또는 일관성을 부여하는 것, 활성 성분을 벌크 업하는 것 (예를 들어 편리하고 정확한 분산을 위해), 요법을 향상시키는 것 (예를 들어 약물 흡수 또는 가용성, 또는 다른 약물동력학적 특성을 용이하게 하는 것), 제조 공정에서 (예를 들어 취급 및 가공 보조로서), 조성물을 안정화하는 것, 또는 대상체 순응성을 향상시키는 것 (예를 들어, 조성물의 기호성 또는 외관을 향상시키는 것)에 관여될 수 있다. 각각의 부형제는 대상체에게 투여되는 경우 본 발명의 화합물 (또는 존재할 경우 임의의 다른 활성 성분)의 효능을 실질적으로 감소시키는 상호작용을 회피하고, 및 이를 제약학적으로 허용되게 하기 위한 충분히 높은 순도인 제약 조성물을 초래하는 상호작용이 되도록 혼합되는 경우 제약 조성물의 다른 성분과 혼화성이어야 한다.

[0482] 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제들은 전형적으로 바람직한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여하기 위해 적합화된 투여 형태로 제제화될 것이다. 통상적인 투여 형태로는 (1) 경구 투여, 예컨대 정제, 캡슐, 당의정, 환제, 로젠지, 트로키, 분말, 시럽, 엘릭시르, 혼탁액, 용액, 에멀젼, 사세, 및 카세; (2) 비경구 투여, 예컨대 멀균 용액, 혼탁액, 동결건조제, 미세입자, 나노담체, 임플란트, 예비형성된 임플란트 및 재구성용 분말; (3) 경피 투여, 예컨대 경피 패치; (4) 직장 투여, 예컨대 좌제; (5) 흡입, 예컨대 에어로졸 및 용액; 및 (6) 국소 투여, 예컨대 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 시럽, 밸포체, 젤, 피부 패치, 및 경피 패치 또는 시럽을 위해 적합화된 것들을 들 수 있다.

[0483] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 선택되는 특정 투여 형태에 따라 다양할 것이다. 또한, 적합한 제약상 허용되는 부형제는 이들이 조성물에서 기능할 수 있는 특정 작용을 위해 선택될 것이다. 예를 들어, 특정 제약상 허용되는 부형제는 단일 투여 형태의 생성을 용이하게 하고/거나, 안정한 투여 형태의 생성을 용이하게 하고/거나, 신체의 한 기관, 또는 부분으로부터 신체의 또다른 기관, 또는 부분으로 대상체에게 투여된 후 본 발명의 화합물 또는 화합물들의 운반 또는 수송을 용이하게 하고/거나, 대상체 순응성을 향상시키는 이들의 능력을 위해 선택될 수 있다.

[0484] 적합한 제약상 허용되는 부형제로는 하기 유형의 부형제를 들 수 있다: 희석제, 충전제, 결합제, 붕괴제, 윤활제, 활주제, 과립화제, 코팅제, 습윤화제, 용매, 공-용매, 혼탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 억제제, 착색제, 케이킹 방지제, 보습제, 퀼레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 담체 및 완충제. 통상의 기술자는 특정 제약상 허용되는 부형제가 하나 초과의 기능을 할 수 있으며, 얼마나 많은 부형제가 제제에 존재하는 지 및 어떤 다른 성분이 제제에 존재하는 지에 따라 대안적인 기능을 할 수 있음을 이해할 것이다.

[0485] 통상의 기술자는 적합한 제약상 허용되는 부형제를 본 발명에 사용하기 위해 적절한 양으로 선택할 수 있는 관련 기술분야의 지식 및 기술을 갖고 있다. 또한, 제약상 허용되는 부형제를 처방하는 통상의 기술자에게 이용 가능하고, 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는 데 유용할 수 있는 다수의 자원이 있다. 예로는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)], [The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)], 및 [The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)] (현재 및 과거 판을 포함함)을 들 수 있다.

[0486] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조된다. 관련 기술분야에 통상적으로 사용되는 일부 방법은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.

[0487]

한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량 및 희석제 또는 충전제, 및 임의로 결합제, 붕괴제, 및/또는 윤활제를 포함하는 고체 경구 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐에 관한 것이다. 적합한 희석제 및 충전제로는 락토스, 수크로스, 덱스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분 (예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 및 예비-젤라틴화된 전분), 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스), 황산칼슘, 및 이염기성 인산칼슘을 들 수 있다. 적합한 결합제로는 전분 (예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 및 예비-젤라틴화된 전분), 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 트라가칸트, 구아 검, 포비돈, 및 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스)를 들 수 있다. 적합한 붕괴제로는 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 들 수 있다. 적합한 윤활제로는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 및 탈크를 들 수 있다.

[0488]

또다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 계면활성제 및/또는 중합체성 담체 및/또는 가용화 부형제 및/또는 삼투질농도를 제어하기 위한 부형제를 포함하는 비경구 제제, 예를 들어, 계내 젤, 미소구, 나노구, 나노현탁액, 또는 피하 투여 후 화합물의 방출을 제어하기 위한 동결건조된 생성물에 관한 것이다. 적합한 계면활성제로는 폴리소르베이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈 및 이들의 조합을 들 수 있다. 적합한 중합체성 담체로는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리메타크릴레이트, 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체, 폴리글락チン, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리(락트산-코-글리콜산), 폴리(엡실론-카프로락톤), 폴리(p-디옥사논), 폴리(무수물 에스테르) 및 이들의 조합을 들 수 있다. 적합한 가용화 부형제로는 n-메틸 피롤리돈, 폴리에톡실화 피마자유 (예를 들어, 크레모포르 (CREMOPHOR), 예컨대 크레모포르 EL), 폴리소르베이트, 솔루톨 (Solutol)® (마크로골 (Macrogol) 15 히드록시스테아레이트 Ph.Eur; 폴리옥실 15 히드록시스테아레이트 USP), 에탄올 및 이들의 조합을 들 수 있다. 적합한 삼투질농도를 제어하기 위한 (및 동결건조제의 경우, 동결건조된 물질을 벌크화하기 위한) 부형제로는 만니톨, 수크로스, 글리신, 및 폴리비닐 피롤리돈을 들 수 있다.

[0489]

계내 젤은 본 발명의 화합물을 용매 상 및 수-불용성 중합체성 담체(들)에 가용화시킴으로써 제조될 수 있다. 그 후, 용액을 예를 들어, 감마 조사에 의해 멸균한다.

[0490]

나노현탁액은 본 발명의 화합물, 계면활성제, 중합체성 담체 및 삼투질농도를 제어하기 위한 부형제를 수성 상에서 배합한 후, 조합물을 수성 상 중에서 비드 분쇄 또는 미세유체화하여 100 nm 내지 1 μm 미만의 화합물의 입자를 전달함으로써 제조될 수 있다. 나노현탁액은 예를 들어, 말단 가열 멸균화 또는 감마 조사 기술을 이용함으로써 멸균된다.

[0491]

미소구 및 나노구는 본 발명의 화합물 및 약물 전달을 제어하는 중합체(들)의 포함을 포함하는 수/유/수 에멀젼 방법, 용매/유/수 에멀젼 방법, 유/수 에멀젼 방법, 유기 상 분리 또는 용융 압출/동결분쇄 기술을 비롯한 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 입자는 미소구에 대해 100 μm 미만으로 및 나노구에 대해 100 nm 내지 1 μm 미만으로 전달된다. 미소구 및 나노구는 동결건조를 비롯한 추가의 가공을 겪고, 예를 들어, 감마 조사를 통한 멸균을 요구할 수 있다.

[0492]

동결건조된 생성물은 적합하게는 0.01 내지 100 mg/mL 농도의 본 발명의 화합물, 계면활성제, 중합체성 담체, 및 가용화 부형제를 포함할 수 있다. 동결건조된 생성물을 제공하기 위한 일반적 조건은 생성물 성분의 용액을 형성하고, 용액을 유리 전이 미만으로 감소시키고, 차등적 압력을 제공하여 수성 및/또는 용매 상을 제거하고, 온도를 서서히 증가시켜 동결건조된 케이크를 형성하는 것을 포함한다.

[0493]

실시예

[0494]

하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 통상의 기술자에게 본 발명의 화합물, 조성물, 및 방법을 제조하고 사용하기 위한 지침을 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태가 기재되지만, 통상의 기술자는 다양한 변화 및 변형이 본 발명의 정신 및 범위로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0495]

하기 실험적 설명에서, 하기 약어가 사용될 수 있다.

약어	의미
AcOH	아세트산
aq.	수성
BBr ₃	삼브로민화붕소
BCl ₃	삼염화붕소
BH ₃	보란
Bn	벤질
brine	포화 수성 염화나트륨
BuLi	부틸 리튬
CDI	카르보닐디이미다졸
CH ₂ Cl ₂	메틸렌 클로라이드
CH ₃ CN	아세토니트릴
COCl ₂	옥살릴 클로라이드
DCC	디시클로헥실카르보디이미드
DCM	메틸렌 클로라이드
DEAD	디에틸 아조디카르복실레이트
DEAP	디에틸 아미노페리딘
DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노페리딘
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DME	디메톡시에탄
DMSO	디메틸су 폭시드
EDC	1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
Et	에틸
Et ₃ N (또한 TEA)	트리메틸아민

[0496]

Et ₂ O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
Fmoc	플루오레닐메틸옥시카르보닐
h	시간(들)
H ₂	수소
H ₂ O ₂	과산화수소
H ₂ O	물
H ₂ SO ₄	황산
HATU	(O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)
HBTU	2-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-1,1,3,3- 테트라메틸이소우로늄헥사플루오로포스페이트 (V)
HCl	염산
HCO ₂ H	포름산
HOBr	1-하드록시벤조트리아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
I ₂	아이오딘
JLR	자켓식 실협설 반응기
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
KHSO ₄	황산수소칼륨
KOAc	아세트산칼륨
LAH	수소화알루미늄리튬
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광법
LDA	리튬 디이소프로필 아미드
LiOH	수산화리튬
LHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
Me	메틸
MeOH	메탄올

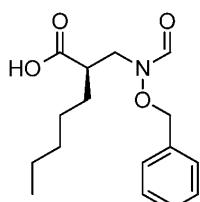
[0497]

MgBr ₂	브로민화마그네슘
MgSO ₄	황산마그네슘
min	분(들)
MS	질량 스펙트럼
MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
μw	마이크로웨이브
N ₂	질소
Na(CN)BH ₃	소듐 시아노보로히드라이드
NaCl	염화나트륨
Na ₂ CO ₃	탄산나트륨
NaHCO ₃	중탄산나트륨
NaHMDS	소듐 비스(트리 메틸실릴)아미드
NaHSO ₃	중아황산나트륨
NaH	수소화나트륨
Nal	아이오드화나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na ₂ SO ₃	아황산나트륨
Na ₂ SO ₄	황산나트륨
NH ₄ Cl	염화암모늄
HCO ₂ •NH ₄	포름산암모늄
NH ₄ OH	수산화암모늄
NMO	4-메틸모르폴린 N-옥시드
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
Pd/C	탄소 상 팔라듐
PdCl ₂ (dbpf)	1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 디클로로팔라듐
Pd(dppf)Cl ₂ /PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II)
Pd(Ph ₃) ₄	테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
Pd(OAc) ₂	아세트산팔라듐
Pd(OH) ₂	수산화팔라듐

Ph	페닐
PL HCO ₃ MP	거대다공성 폴리스티렌 지지된 카르보네이트
POCl ₃	포스포릴 클로라이드
PTFE	폴리 테트라플루오로에틸렌
rt	실온
sat.	포화
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
Si	실리카
SPE	고체 상 추출
T3P®	프로필포스폰산 무수물
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TBAI	테트라부틸암모늄 아이오다이드
TBDMSCI	tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
TBME	tert-부틸메틸 에테르
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TiCl ₄	사염화티타늄
TMS-Br	트리메틸실릴 브로마이드
TMS-Cl	트리메틸실릴 클로라이드
TMS-OTf	트리메틸실릴 트리플레이트
tR	체류 시간
UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피

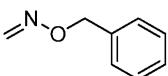
[0499]

[0500] 중간체 1: (R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄산



[0501]

[0502] 단계 1: 포름알데히드 O-벤질 옥심

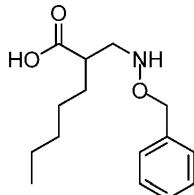


[0503]

[0504] t-부틸메틸 에테르 (1800 ml) 중 O-벤질히드록실아민, 히드로클로라이드 (308 g, 1930 mmol)의 혼탁액을 첨가 깔때기를 통해 물 (570 ml) 중 수산화나트륨 (93 g, 2316 mmol)의 용액에 첨가하였다. 깔때기를 물 (15 ml)로 세정하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. 그 후, 포름알데히드 (물 중 37 중량%, 150 ml, 2015 mmol)를 첨가 깔때기를 통해 약 20분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 깔때기를 물 (15 ml)로 세정하고, 반응 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 충을 분리하고, 유기 상을 0.2 N HCl (480 ml), 5 % NaHCO₃ 용액 (300 ml), 및 10 % 염수 용액 (480 ml)으로 세척하였다. 유기물을 분리하고, 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (247 g, 90 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 136.1 (M+H⁺)

[0505]

단계 2: 2-(((벤질옥시)아미노)메틸)헵탄산



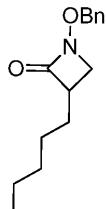
[0506]

[0507]

아세토니트릴 (1250 mL) 및 아이오드화나트륨 (931 g, 6213 mmol)을 질소 하에 실온에서 6 L 반응기 용기에 충전하였다. 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반한 후, 클로로트리메틸실란 (790 mL, 6224 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응물을 15°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (870 mL, 6242 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 헵탄산 (264 mL, 1864 mmol)을 온도를 35°C 미만으로 유지하면서 서서히 첨가하였다. 첨가 깔때기를 CH₃CN (50 mL)으로 세정하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 포름알데히드 0-벤질 옥심 (247 g, 1827 mmol)을 첨가하였다. 첨가 깔때기를 CH₃CN (120 mL)으로 세정하였다. 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 12°C로 냉각시키고, 온도를 30°C 미만으로 유지하면서 물 (2250 mL) 중 티오황산나트륨 (491 g, 3107 mmol)의 신선하게 제조된 용액으로 켄칭하였다. 반응물을 20분 동안 교반한 후, 반응 물의 pH를 6N HCl (330 mL, 1980 mmol)으로 pH 약 4로 조정하였다. 10분 동안 교반한 후, EtOAc (500 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (1750 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 용액을 물 (2 x 1250 mL) 및 5 % 염수 (1250 mL)로 세척한 후, 분리하고, 농축시켜 조 생성물 620 g을 황색 오일로서 얻었다. 조 잔류물을 실리카 상에 예비흡수시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 토렌트 (ISCO Torrent), 1.5 kg 레디셉 (RediSep) 컬럼, 1 내지 5 % CH₂Cl₂/MeOH (6 구동))에 의해 정제하여 표제 화합물의 3개의 배치를 무색 오일 (176 g, 35 % 수율)로서, 백색 고체 (206 g, 41 % 수율)로서 및 무색 오일 (8 g, 2 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 266.1 (M+H⁺)

[0508]

단계 3: 1-(벤질옥시)-3-펜틸아제티딘-2-온

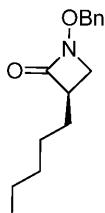


[0509]

[0510]

6 L 반응기를 질소의 스트림 하에서 톨루엔 (1750 mL) 및 2,6-디메틸피리딘 (232 mL, 1990 mmol)으로 충전하였다. 포스포릴 트리클로라이드 (99 mL, 1061 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50°C로 가열하였다. 톨루엔 (1050 mL) 중 2-(((벤질옥시)아미노)메틸)헵탄산 (176 g, 663 mmol)의 용액을 온도를 55°C 미만으로 유지하면서 40분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 깔때기를 톨루엔 (100 mL)으로 세정하였다. 그 후, 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 20°C로 냉각시킨 후, 배수시켰다. 반응기를 톨루엔 (400 mL)으로 세정하고, 반응 혼합물과 합하였다. 그 후, 반응기를 물 (1600 mL) 및 Na₂CO₃ (239 g, 2255 mmol)로 충전하였다. 반응 혼합물을 온도를 35°C 미만으로 유지하면서 Na₂CO₃ 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가 용기를 톨루엔 (400 mL)으로 세정하였다. 2상 혼합물을 35°C에서 30분 동안 교반하였다. 층이 분리되도록 방치하고, 수성 층을 배수시켰다. 유기 상을 3°C에서 밤새 유지하고, 다음날 35°C까지 가온한 후, 후처리로 진행하였다. 유기 상을 에멀젼 형성을 방지하기 위해 진한 HCl (123 mL) 및 10 % 염수 (1400 mL)의 혼합 용액, 10분 동안 교반하면서 10 % 염수 용액 (900 mL), 5 % NaHCO₃ 용액 (900 mL), 그 후 10 % 염수 용액 (900 mL)으로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 농축시켜 조 생성물을 황색 오일로서 얻었다. 조 잔류물을 실리카 상에 예비흡수시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 토렌트 1.5 kg 레디셉 컬럼, CH₂Cl₂/MeOH 0 내지 5 %)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (87 g, 52 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 248.1 (M+H⁺)

[0511] 단계 4: (R)-1-(벤질옥시)-3-펜틸아제티딘-2-온

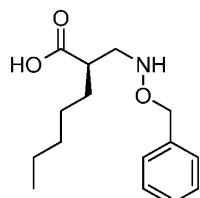


[0512]

[0513] 1-(벤질옥시)-3-펜틸아제티딘-2-온 (220 g, 889 mmol)을 SFC-70 타르 (Thar) 프렙 시스템을 이용하여 키랄 분리하였다. (키랄팩 (Chiraldak) AS-H 컬럼 실온에서, 15 % 이소프로판올, 50 g/분, 250 mg/ml의 농도에서 5분 구동 시간). 적절한 분획의 농축으로 표제 화합물의 2개의 배치 (13.5 g, 6.01 % 수율, >96 % ee) 및 (87 g, 38.8 % 수율, 96 % ee)를 수득하였다. MS (m/z) 248.1 ($M+H^+$)

[0514]

단계 5: (R)-2-((벤질옥시)아미노)메틸헵탄산



[0515]

[0516] 테트라하이드로푸란 (108 ml) 및 물 (53.9 ml) 중 (R)-1-(벤질옥시)-3-펜틸아제티딘-2-온 (10 g, 40.4 mmol)의 혼탁액에 물 (53.9 ml) 중 수산화리튬 (4.84 g, 202 mmol)의 신선하게 제조된 용액을 적가 방식으로 첨가하였다. 그 후, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 -5°C로 냉각시키고, 1 M HCl을 pH 5가 얻어질 때까지 적가하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 진한 투명 오일로서 얻고, 이를 추가의 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[0517]

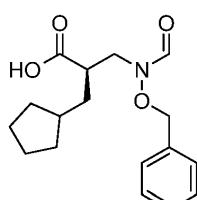
단계 6: (R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄산

[0518]

포름산 (4.65 ml, 121 mmol)을 디클로로메탄 (79 ml) 중 CDI (19.67 g, 121 mmol)의 용액에 적가하고, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 그 후, 디클로로메탄 (79 ml) 중 (R)-2-((벤질옥시)아미노)메틸헵탄산 (10.73 g, 40.4 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 M HCl로 분배시키고, 유기물을 소수성 프릿을 통해 수집하고, 농축시켜 진한 황색 오일을 얻고, 이를 최소량의 DCM에 용해시키고, Si 플러그 (250 g 실리카, DCM, 50:50 DCM: 에테르 및 250 ml 분획 중 에테르)를 통해 통과시켰다. 가장 투명한 분획의 농축으로 표제 화합물을 투명 오일 (3.65 g, 97 % ee)로서 수득하였다. 추가의 분획의 농축으로 오렌지색 오일 8 g을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 컴페니언 (ISCO Companion), 120 g, 15 내지 100 % 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물의 추가의 배치를 오렌지색 오일 (2.38 g, 97 % ee 및 1.38 g, 97 % ee)로서 얻었다. MS (m/z) 294.1 ($M+H^+$)

[0519]

중간체 2: (R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(시클로펜틸메틸)프로판산

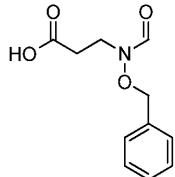


[0520]

[0521] 중간체 2는 WO2009061879, 제55면의 중간체 A에 대해 상세화된 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0522]

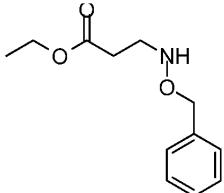
중간체 3: 3-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로판산



[0523]

[0524]

단계 1: 에틸 3-((벤질옥시)아미노)프로파노에이트



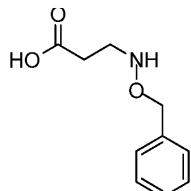
[0525]

[0526]

에탄올 (150 mL) 중 에틸 아크릴레이트 (13.67 mL, 125 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 에탄올 (150 mL) 중 0-벤질히드록실아민, 히드로클로라이드 (10.0 g, 62.7 mmol) 및 트리에틸아민 (10.48 mL, 75 mmol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 (ISCO Combiflash) Rf, 330 g 컬럼, 0 내지 100 % 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물의 2개의 배치 (4.67 g, 33 % 수율) 및 (6.27 g, 45 % 수율)를 얻었다. MS (*m/z*) 224.1 ($M+H^+$).

[0527]

단계 2: 3-((벤질옥시)아미노)프로판산



[0528]

[0529]

에틸 3-((벤질옥시)아미노)프로파노에이트 (6.27 g, 28.1 mmol, 44.8 % 수율)를 에탄올 (100 mL) 및 물 (25 mL)에 용해시키고, 수산화리튬 (3.00 g, 125 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 에탄올을 진공에서 제거하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 수성물을 6 N HCl의 첨가를 통해 약 pH 3 으로 조정하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 상 분리기를 통해 통과시키고, 농축시키고, 진공 하에서 4일 동안 건조시켜 표제 화합물 (609 mg)을 얻었다. 수성 층을 농축시키고, 제2 가수분해 반응 (4.67 g 규모, 동일한 절차를 이용하여 수행됨)으로부터 단리된 수성 층과 합하고, 에틸 아세테이트 (4 x 50 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 상 분리기를 통해 통과시키고, 농축시키고, 하우스 진공 하에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (6.91 g)을 얻었다. 그 후, 표제 화합물의 합한 배치를 에테르/DCM으로 연화처리하였다. 고체를 에테르로 세척하고, 수집하고, 진공 하에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (720 mg)을 얻었다. 여액 및 연화처리로부터의 잔류의 고체를 다시 합하여 표제 화합물의 추가의 배치를 황색 오일 (5.17 g, 70 % 순도)로서 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (*m/z*) 196.0 ($M+H^+$).

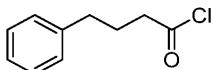
[0530]

단계 3: 3-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로판산

[0531]

디클로로메탄 (20 mL) 중 CDI (1.50 g mg, 9.23 mmol)의 용액에 포름산 (0.35 mL, 9.23 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 디클로로메탄 (5 mL) 중 3-((벤질옥시)아미노)프로판산 (721 mg, 3.69 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 수조에서 냉각시키고, 1 N HCl (15 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물로 세척하고, 소수성 프럿을 통해 수집하고, 농축시켜 표제 화합물 (570 mg, 69 % 수율)을 얻고, 이를 진공 하에서 밤새 건조시키고, 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (*m/z*) 224.0 ($M+H^+$).

[0532] 중간체 4: 4-페닐부타노일 클로라이드



[0533]

[0534] 옥살릴 클로라이드 (6 ml, 68.5 mmol)를 0°C의 디클로로메탄 (207 ml) 및 몇 방울의 DMF 중 4-페닐부탄산 (7 g, 42.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 밤새 가온한 후, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 얻고, 이를 추가의 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

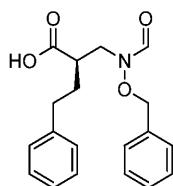
[0535]

중간체 5는 중간체 4에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 5-페닐펜тан산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)
5	5-페닐펜타노일 클로라이드		추가의 정제 또는 특징화 없이 사용함

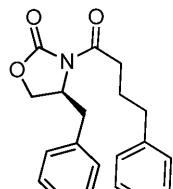
[0536]

[0537] 중간체 6: (R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-4-페닐부탄산



[0538]

[0539] 단계 1: (S)-4-벤질-3-(4-페닐부타노일)옥사졸리딘-2-온

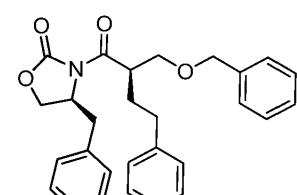


[0540]

[0541] -78°C의 N-부틸리튬 (헵탄 중 2.7 M, 16.73 ml, 45.2 mmol)을 테트라하이드로푸란 (91 ml) 중 (S)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (7.28 g, 41.1 mmol)의 용액에 N₂ 하에서 적가하였다. -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 4-페닐부타노일 클로라이드 (7.5 g, 41.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -78°C에서 1.5시간 동안, 그 후 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 수성 NH₄Cl (150 ml)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 결정 (13.15 g, 99 % 수율)으로서 얻었다. MS (m/z) 324.2 (M+H⁺).

[0542]

단계 2: (S)-4-벤질-3-((R)-2-((벤질옥시)메틸)-4-페닐부타노일)옥사졸리딘-2-온

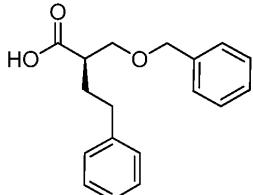


[0543]

[0544] DIPEA (8.28 ml, 47.4 mmol)를 0°C의 디클로로메탄 (122 ml) 중 (S)-4-벤질-3-(4-페닐부타노일)옥사졸리딘-2-온 (13.94 g, 43.1 mmol) 및 TiCl₄ (4.99 ml, 45.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 0°C에서 1.5시간 동안 교반한 후, ((클로로메톡시)메틸)벤젠 (11.99 ml, 86 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다.

그 후, 반응물을 H_2O (150 ml)로 켄칭하고, DCM (2 x)으로 추출하고, 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 320 g 컬럼, 헥산: 5분; 0 내지 10 % 헥산/EtOAc: 15분; 10 내지 30 %: EtOAc/DCM: 5분)를 통해 정제하여 표제 화합물을 투명 오일 (14.65 g, 77 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 444.2 ($M+H^+$).

[0545] 단계 3: (R)-2-((벤질옥시)메틸)-4-페닐부탄산

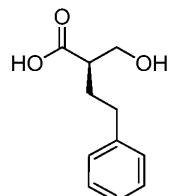


[0546]

[0547] 테트라하이드로푸란 (78 ml) 및 물 (25.9 ml) 중 (S)-4-벤질-3-((R)-2-((벤질옥시)메틸)-4-페닐부타노일)옥사졸리딘-2-온 (14.65 g, 33.0 mmol)의 혼합물을 $0^\circ C$ 에서 과산화수소 (H_2O 중 30 %, 27.0 ml, 264 mmol), 그 후 수산화리튬 (1.58 g, 66.1 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온으로 밤새 가온하였다. THF를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM으로 추출하였다. DCM 층을 H_2O (2 x)로 세척하였다. 그 후, 합한 수성 층을 6N HCl로의 첨가를 통해 pH 3으로 산성화시킨 후, EtOAc (4 x)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 투명 오일 (9.5 g)로서 얻었다. MS (m/z) 267.1 ($M-17^+$).

[0548]

단계 4: (R)-2-(히드록시메틸)-4-페닐부탄산

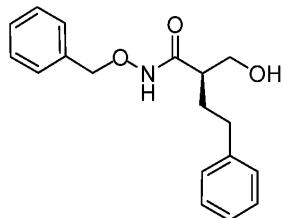


[0549]

[0550] 에탄올 (130 ml) 중 (R)-2-((벤질옥시)메틸)-4-페닐부탄산 (9.5 g, 33.4 mmol)의 용액을 N_2 하에서 Pd/C (2.94 g, 2.76 mmol)에 첨가하고, 반응물을 파르 (Parr) 진탕기에서 약 35 psi에서 실온에서 밤새 수소화시켰다. 그 후, 반응물을 셀라이트 (Celite)®의 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 투명 오일 (6.65 g)로서 얻었다. MS (m/z) 177.1 ($M-17^+$).

[0551]

단계 5: (R)-N-(벤질옥시)-2-(히드록시메틸)-4-페닐부탄아미드



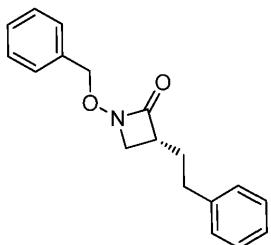
[0552]

[0553] EDC (6.56 g, 34.2 mmol)를 $0^\circ C$ 의 디클로로메탄 (143 ml) 중 (R)-2-(히드록시메틸)-4-페닐부탄산 (6.65 g, 34.2 mmol), O-벤질히드록실아민 히드로클로라이드 (5.46 g, 34.2 mmol), 및 DMAP (8.37 g, 68.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온으로 밤새 가온하였다. 그 후, 1 N HCl (55 ml)을 첨가하고, 반응물을 DCM (2 x)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (9.52 g, 93 % 수율)로서 얻었다.

MS (m/z) 300.1 ($M+H^+$).

[0554]

단계 6: (R)-1-(벤질옥시)-3-페닐아제티딘-2-온



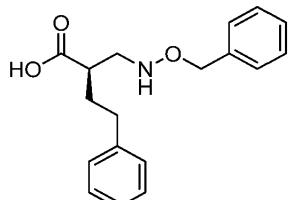
[0555]

[0556]

DIAD (7.42 mL, 38.2 mmol)를 0°C의 테트라하이드로푸란 (200 mL) 중 (R)-N-(벤질옥시)-2-(히드록시메틸)-4-페닐부탄아미드 (9.52 g, 31.8 mmol) 및 트리페닐포스핀 (10.01 g, 38.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온으로 3.5시간에 걸쳐 가온하였다. 그 후, 물 (100 mL)을 첨가하고, 반응물을 DCM (2 x)으로 추출하였다. 유기물을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 Et₂O (3 x)로 연화처리하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 220 g 컬럼, 0 내지 20 % EtOAc/헥산: 15분, 20 % EtOAc/헥산: 10분)를 통해 정제하여 표제 화합물을 투명 오일 (5.06 g, 57 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 282.1 (M+H⁺).

[0557]

단계 7: (R)-2-((벤질옥시)아미노)메틸)-4-페닐부탄산



[0558]

[0559]

테트라하이드로푸란 (54 mL), 메탄올 (18 mL) 및 물 (18 mL) 중 (R)-1-(벤질옥시)-3-페닐아제티딘-2-온 (5.06 g, 17.97 mmol)을 실온에서 1.5일 동안 수산화리튬 (4.30 g, 180 mmol)으로 처리하였다. 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 6 N HCl의 첨가를 통해 약 pH 5 내지 6으로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (2 x)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 투명 오일 (5.7 g)로서 얻었다. MS (m/z) 300.1 (M+H⁺).

[0560]

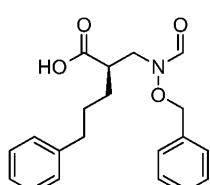
단계 8: (R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-4-페닐부탄산

[0561]

포름산 (1.5 mL, 39.1 mmol)을 디클로로메탄 (320 mL) 중 CDI (6.3 g, 38.9 mmol)의 용액에 적가하고, 반응물을 40분 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (40 mL) 중 (R)-2-((벤질옥시)아미노)메틸)-4-페닐부탄산 (5 g, 16.70 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 1 N HCl로 신속하게 세척하였다. 유기층을 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 점성 황색 오일 (5.8 g)로서 얻었다. MS (m/z) 328.1 (M+H⁺).

[0562]

중간체 7: (R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-5-페닐펜탄산



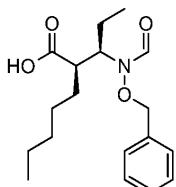
[0563]

[0564] 중간체 7은 중간체 6에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 5-페닐펜타노일 클로라이드로부터 제조하였다.

단계	명칭	MS (m/z)
1	(S)-4-벤질-3-(5-페닐펜타노일)옥사졸리딘-2-온	338.2 (M+H ⁺)
2	(S)-4-벤질-3-((R)-2-((벤질옥시)메틸)-5-페닐펜타노일)옥사졸리딘-2-온	458.2 (M+H ⁺)
3	(R)-2-((벤질옥시)메틸)-5-페닐펜탄산	281.1 (M-17 ⁺)
4	(R)-2-(히드록시메틸)-5-페닐펜탄산	191.1 (M-17 ⁺)
5	(R)-N-(벤질옥시)-2-(히드록시메틸)-5-페닐펜탄아미드	314.2 (M+H ⁺)
6	(R)-1-(벤질옥시)-3-(3-페닐프로필)아제티딘-2-온	296.1 (M+H ⁺)
7	(R)-2-(((벤질옥시)아미노)메틸)-5-페닐펜탄산	314.2 (M+H ⁺)
8	(R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-5-페닐펜탄산	342.2 (M+H ⁺)

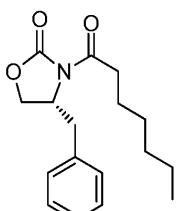
[0565]

[0566] 중간체 8: (R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄산



[0567]

[0568] 단계 1: (R)-4-벤질-3-헵타노일옥사졸리딘-2-온

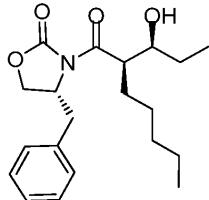


[0569]

[0570] (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (9.95 g, 56.2 mmol)을 건조 테트라하이드로푸란 (100 ml)에 용해시키고, 혼합물을 드라이-아이스 아세톤 조에서 냉각시켰다. BuLi (헥산 중 2.7 M, 20.80 ml, 56.2 mmol)를 5분에 걸쳐 질소 하에서 첨가하여 색상이 암황색으로 변화하였다. 색상을 디옥산 중 HCl의 첨가에 의해 적정한 후, 충분한 BuLi로 재처리하여 혼합물이 약간 황색으로 변하였다. 그 후, 헵타노일 클로라이드 (8.87 ml, 57.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 30분 동안 교반한 후, 추가의 헵타노일 클로라이드 (3 ml)를 첨가하였다. 그 후, 반응물을 물 (10 ml)의 느린 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체 형성을 주목하고, 추가의 물을 첨가하여 용액을 얻었다. EtOAc (300 ml)를 첨가하고, 충을 분리하였다. 유기물을 포화 수성 탄산나트륨으로 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵тан에 용해시킨 후, 농축시켜 진한 오일을 얻었다. 잔류

물을 헵탄 (100 ml)에 용해시키고, 혼합물을 아세톤/드라이 아이스 조에서 교반하면서 냉각시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (15.1 g, 93 % 수율)로서 얻었다.

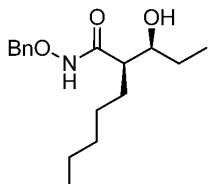
[0571] 단계 2: (R)-4-벤질-3-((R)-2-((S)-1-히드록시프로필)헵타노일)옥사졸리딘-2-온



[0572]

[0573] DCM (300 ml) 중 (R)-4-벤질-3-헵타노일옥사졸리딘-2-온 (15 g, 51.8 mmol)의 용액에 N₂ 하에서 열음-아세톤 조에서 TiCl₄ (6.00 ml, 54.4 mmol)를 첨가하였다. 그 후, DIPEA (9.96 ml, 57.0 mmol)를 서서히, 그 후 NMP (9.98 ml, 104 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 그 후, 프로피온알데히드 (7 ml, 95 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1.5시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 DCM (부피로 50:50 혼합물 15 ml) 중 AcOH의 용액의 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성 로셀 (Rochelles) 염, 그 후 수성 HCl (50 % v/v)을 첨가하여 임의의 고체를 용해시켰다. 그 후, 충을 분리하고, 수성물을 추가의 DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 수성 NaHSO₃로 30분 동안 처리한 후, 충을 분리 깔때기에서 밤새 가라앉혔다. 그 후, 유기물을 분리하고, 실리카의 플러그 (약 3 cm)를 통해 여과하였다. 여액을 합하고, 농축시키고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물 (19 g, 87 % 수율)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

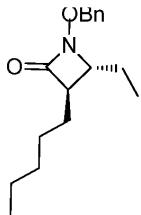
[0574] 단계 3: (R)-N-(벤질옥시)-2-((S)-1-히드록시프로필)헵탄아미드



[0575]

[0576] THF를 21 JLR로부터 비등시키고, 반응기를 실온으로 냉각시키면서 N₂로 페징하였다. 0-벤질히드록실아민, 히드로클로라이드 (15.96 g, 100 mmol)를 첨가하고, 용기를 N₂로 페징하였다. 그 후, THF (800 ml)를 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 트리메틸알루미늄 (50 ml, 톨루엔 중 2 M, 100 mmol)을 서서히 첨가하였다. 백색 슬러리를 15분 동안 교반하여 투명 용액을 얻었다. 그 후, THF (200 ml) 중 (R)-4-벤질-3-((R)-2-((S)-1-히드록시프로필)헵타노일)옥사졸리딘-2-온 (18 g, 51.8 mmol)의 용액을 카눌라를 통해 5분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5°C로 가온하였다. 별개로, 0-벤질히드록실아민, 히드로클로라이드 (5 g, 31 mmol)를 THF (100 ml)에 용해시키고, 0°C에서 트리메틸알루미늄 (17 ml, 톨루엔 중 2 M, 34 mmol)으로 처리하였다. 용액이 얻어질 때까지 혼합물을 교반한 후, 카눌라를 통해 1차 반응물에 첨가하였다. 그 후, 반응물을 포화 수성 KHSO₄의 첨가에 의해 켄칭하였다. HCl 용액 (500 ml 물, 500 ml 진한 HCl)을 첨가하고, 충을 분리하였다. 유기물을 진공에서 감소시키고, 수성물과 다시 합하고, 휘발물을 로토뱁을 통해 제거하고, 백색 침전물을 형성시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 10 % HCl, 그 후 물로 세척하였다. 그 후, 필터 케이크를 톨루엔 (2 x 100 ml)으로 세척하고, 공기 건조시켜 표제 화합물 (10.65 g, 70 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 294.3 (M+H⁺).

[0577] 단계 4: (3R,4R)-1-(벤질옥시)-4-에틸-3-펜틸아제티딘-2-온

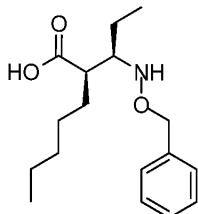


[0578]

[0579] (R)-N-(벤질옥시)-2-((S)-1-히드록시프로필)헵탄아미드 (4.61 g, 15.7 mmol)를 피리딘 (14 ml)에 용해시키고, 빙조에서 냉각시켰다. 그 후, 메탄술포닐 클로라이드 (2.45 ml, 31.4 mmol)를 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하면서 적가하였다. 그 후, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 TBME (23 ml)의 첨가에 의해 회석하고, 1 M HCl (46 ml)을 냉각을 적용하면서 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기물을 1 M HCl (23 ml), 포화 수성 NaHCO₃ (9 ml) 및 염수 (9 ml)로 세척한 후, 최소 부피로 농축시킨 후, 아세톤 (46 ml)에 용해시켰다. K₂CO₃ (6.51 g, 47.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 플라스크 및 필터 케이크를 아세톤 (2 x 23 ml)으로 세정하였다. 여액을 농축시켜 표제 화합물 (4.26 g)을 얻었다.

[0580]

단계 5: (R)-2-((R)-1-((벤질옥시)아미노)프로필)헵탄산



[0581]

[0582] (3R,4R)-1-(벤질옥시)-4-에틸-3-펜틸아제티딘-2-온 (356 g, 1.27 mol)을 2-메틸테트라하يد로푸란 (3560 ml)에 용해시켰다. 테트라부틸암모늄 히드록시드 (40 % 수용액, 1245 ml, 1.90 mol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C로 2시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 물 (1780 ml)로 회석하고, 6 M HCl (338 ml)로 pH 3 내지 4로 산성화시켰다. 상을 분리하고, 유기 상을 5 부피 (1780 ml)로 농축시키고, 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 322 (M+H⁺).

[0583]

단계 6: (R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄산

[0584]

카르보닐디이미다졸 (822 g, 5.07 mol)을 2-메틸테트라하يد로푸란 (5340 ml)에 혼탁시키고, 0°C로 냉각시켰다. 포름산 (88 %, 276 ml, 6.33 mol)을 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 반응물을 5°C에서 10분 동안 교반한 후, 추가의 30분 동안 실온으로 가온하였다. 반응물을 다시 5°C로 냉각시키고, 2-메틸테트라하يد로푸란 중 (R)-2-((R)-1-((벤질옥시)아미노)프로필)헵탄산 (이전의 단계로부터의 1780 ml 용액)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 40분 동안 교반하였다. 별개의 용기에서, 카르보닐디이미다졸 (279 g, 1.72 mol)을 2-메틸테트라하يد로푸란 (1500 ml)에 혼탁시키고, 0°C로 냉각시켰다. 포름산 (88 %, 93.8 ml, 2.16 mol)을 첨가 깔때기를 통해 적가하고, 5°C에서 10분 동안 교반한 후, 추가의 30분 동안 실온으로 가온하였다. 그 후, 이 혼합물을 5°C에서 첨가 깔때기를 통해 원래 반응물을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 60분 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 10°C로 냉각시키고, NaOH (4 M, 2122 ml)의 첨가에 의해 pH 9로 켄칭하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 6 M HCl 및 포화 수성 염수 (4561 ml)의 1:1 혼합물 (v/v)로 세척하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 3.5 부피 (1246 ml)로 농축시켜 표제 화합물을 2-메틸테트라하يد로푸란 중 30 중량% 용액 (1.15 kg, 조 표제 생성물 346 g과 동일)으로서 얻었다.

[0585]

단계 2 및 3을 365 g 규모로 반복하여 표제 화합물의 제2 배치를 2-메틸테트라하يد로푸란 중 36 중량% 용액 (1.09 kg, 조 표제 생성물 363 g과 동일)으로서 제공하고, 20 g 규모로 반복하여 표제 화합물을 2-메틸테트라하يد로푸란 중 30 중량% 용액 (66 g, 조 표제 생성물 19.8 g과 동일)으로서 제공하였다.

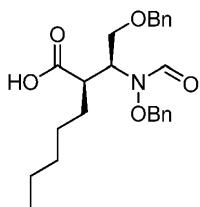
[0586]

2-메틸테트라하يد로푸란 중 조 표제 화합물의 30 중량% 용액 (1.15 kg, 346 g 조질)을 농축시키고, 헥산으로 3회 공비시킨 후, 헥산 (2500 ml)으로 회석하였다. 용액을 이전의 SFC 정제로부터 얻어진 결정으로 시딩하였다.

그 후, 질소를 용액 상으로 밤새 교반하면서 통과시켰다. 생성된 결정질 물질을 파쇄하고, 헥산으로 희석하고, 실온에서 30분 동안 교반한 후, 여과하여 표제 화합물을 밝은 황색 결정질 고체 (275 g)로서 얻었다.

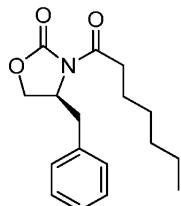
[0587] 조 표제 화합물의 36 중량% (1.09 kg, 363 g 조질) 및 30 중량% (66.04 g, 19.8 g 조질) 용액을 농축시키고, 메탄올로 3회 공비시키고, 초기 30 중량% 배치로부터의 여액과 합하였다. 잔류물을 메탄올로 200 mg/ml의 농도로 희석하고, SFC (타르 (Thar) SFC-70, DEAP 컬럼, 5 μ M, 30 x 250 mm, 내경, 35 % 등용매 메탄올 콩-용매로 용리함, 60 g/분, 7분 구동)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. 오일을 헥산 (2500 ml)으로 희석하고, 용액을 이전의 단리물로부터 얻어진 결정으로 시딩하였다. 질소를 용액 상으로 밤새 교반하면서 통과시켰다. 생성된 결정질 물질을 파쇄하고, 헥산으로 희석하고, 실온에서 30분 동안 교반한 후, 여과하여 표제 화합물을 밝은 황색 결정질 고체 (360 g)로서 얻었다. MS (m/z) 322.0 ($M+H^+$).

[0588] 중간체 9: (R)-2-((S)-2-(벤질옥시)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)에틸)헵탄산



[0589]

[0590] 단계 1: (S)-4-벤질-3-헵타노일옥사졸리딘-2-온

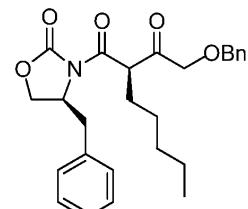


[0591]

[0592] -78°C의 건조 THF (60 ml) 중 (S)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (5.0 g, 28.2 mmol)의 용액에 n-BuLi (11.28 ml, 헥산 중 2.5 M, 28.2 mmol)를 적가하였다. -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 헵타노일 클로라이드 (4.34 ml, 28.2 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 그 후, 반응물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (1 내지 20 % EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.5 g, 51 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 290.1 ($M+H^+$).

[0593]

단계 2: (R)-1-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-4-(벤질옥시)-2-펜텔부탄-1,3-디온

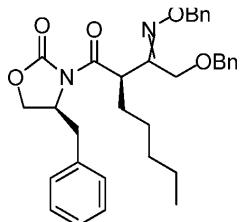


[0594]

[0595] 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (29.02 ml, THF 중 1 M)를 -78°C에서 THF (150 ml) 중 (S)-4-벤질-3-헵타노일옥사졸리딘-2-온 (7.0 g, 24.2 mmol)의 교반된 용액에 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 1-(벤질옥시)-3-클로로프로판-2-온 (5.72 ml, 36.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 염화암모늄 용액 (200 ml)으로 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, EtOAc (2 x 250 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (200 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (스냅 (SNAP) 340 g 컬럼, 5 내지 15 % EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (5.43 g, 약 40 % (S)-4-벤질-3-헵타노일옥사졸리딘-2-온을 함유함)로서 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 460.0 ($M+23^+$).

[0596]

단계 3: (S)-4-벤질-3-((R)-2-(2-(벤질옥시)-1-((벤질옥시)아미노)에틸)헵타노일)옥사졸리딘-2-온



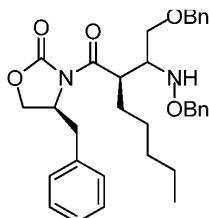
[0597]

[0598]

아세트산나트륨 (2.04 g, 24.8 mmol)을 MeOH (100 ml) 중 (R)-1-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-4-(벤질 옥시)-2-펜틸부탄-1,3-디온 (5.43 g, 12.4 mmol)의 교반된 용액, 그 후 0-벤질히드록실아민 히드로클로라이드 (3.96 g, 24.8 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 물 (200 ml) 및 EtOAc (300 ml) 사이에 분배시켰다. 상을 분리하고, 유기물을 탄산수소나트륨 용액 (100 ml) 및 염수 (100 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (스냅 340 g 컬럼, 5 내지 10 % EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 무색 오일로서 얻고, 이를 방치하여 고체화시켰다 (5.06 g). MS (m/z) 565.1 ($M+23$).

[0599]

단계 4: (4S)-4-벤질-3-((2R)-2-(2-(벤질옥시)-1-((벤질옥시)아미노)에틸)헵타노일)옥사졸리딘-2-온



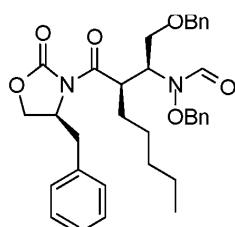
[0600]

[0601]

소듐 시아노보로히드라이드 (2.18 g, 34.5 mmol)를 1시간의 기간에 걸쳐 0°C의 디클로로에탄 (60 ml) 및 아세트산 (20 ml) 중 (S)-4-벤질-3-((R)-2-(2-(벤질옥시)-1-((벤질옥시)아미노)에틸)헵타노일)옥사졸리딘-2-온 (4.72 g, 8.7 mmol)의 교반된 용액에 일부분씩 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 추가의 소듐 시아노보로히드라이드 (1.09 g, 17.3 mmol)를 0°C에서 일부분씩 나누어 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 물 (300 ml)로 처리하고, 2 M NaOH 용액의 첨가에 의해 pH 9로 조정하였다. 수성물을 EtOAc (1 x 200 ml, 1 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 탄산수소나트륨 용액 (200 ml) 및 염수 (100 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (스냅 340 g 컬럼, 5 내지 10 % EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 약 3:1 혼합물로서 무색 오일 (4.48 g)로서 얻었다. MS (m/z) 545.1 ($M+H^+$).

[0602]

단계 5: N-((2S,3R)-3-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-카르보닐)-1-(벤질옥시)옥탄-2-일)-N-(벤질옥시)포름아미드



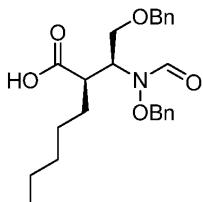
[0603]

[0604]

포름산 (0.46 ml, 12.3 mmol)을 0°C의 디클로로메탄 (75 ml) 중 CDI (1.99 g, 12.3 mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하여 투명 용액을 얻었다. 그 후, 이 혼합물을 0°C의 디클로로메탄 (25 ml) 중 (4S)-4-벤질-3-((2R)-2-(2-(벤질옥시)-1-((벤질옥시)아미노)에틸)헵타노일)옥사졸리딘-2-온 (4.47 g, 8.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안, 그 후 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 40°C로 4시간 동안 가온하였지만, 추가의 전환은 관찰되지 않았다. 별개의 플라스크에서, 포름산 (0.23 ml, 5 mmol)을 디클로로메탄 (25 ml) 중 CDI (0.99 g, 5 mmol)의 혼탁액에 적

가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 주 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 추가의 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 EtOAc (500 ml)로 희석하고, pH 3 완충 용액 (300 ml), 중탄산나트륨 용액 (300 ml), 및 염수 (300 ml)로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (스냅 340 g 컬럼, 5 내지 30 % EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하였다. 이 컬럼으로부터의 불순한 분획을 플래쉬 크로마토그래피 (스냅 25 g 컬럼, 10 내지 20 % EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하였다. 둘 다의 컬럼으로부터의 적절한 분획의 조합물을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (0.68 g)로서 얻었다. MS (m/z) 573.1 ($M+H^+$).

[0605] 단계 6: (R)-2-((S)-2-(벤질옥시)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)에틸)헵탄산

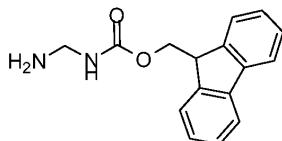


[0606]

[0607] THF (15 ml) 및 H₂O (5 ml)의 3:1 혼합물 중 N-((2S,3R)-3-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-카르보닐)-1-(벤질옥시)옥탄-2-일)-N-(벤질옥시)포름아미드 (680 mg, 1.2 mmol)의 용액을 0°C에서 H₂O₂ (30 %, 0.55 ml, 4.8 mmol), 그 후 LiOH (75 mg, 1.8 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아황산나트륨 수용액으로 켄칭하고, pH 3 완충액 (50 ml)으로 희석하고, 1 M HCl 용액의 첨가에 의해 pH 3으로 만들었다. 그 후, 수성 상을 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (스냅 50 g 컬럼, EtOAc/디클로로메탄의 25:75 혼합물 중 1 내지 4 % MeOH)에 의해 정제하여 불순한 생성물을 얻은 후, 이를 아이솔루트 (Isolute) NH₂ 카트리지 (2 g, 30 % EtOAc/디클로로메탄, 그 후 디클로로메탄 중 30 % EtOAc + 1 % 포름산으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물 (383 mg)을 무색 오일로서 얻었다. MS (m/z) 414.1 ($M+H^+$).

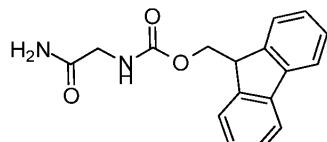
[0608]

중간체 10: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (아미노메틸)카르바메이트, 트리플루오로아세트산 염



[0609]

[0610] 단계 1: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-아미노-2-옥소에틸)카르바메이트

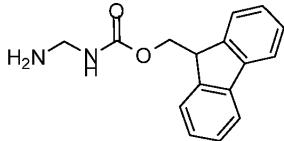


[0611]

[0612] 0°C의 DCM (4 l) 중 2-아미노아세트아미드, 히드로클로라이드 (231 g, 2.09 mol)의 혼합물을 DIPEA (1.1 l, 6.27 mol)로, 그 후 일부분씩 나누어 (9H-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트 (541 g, 2.09 mol)로 처리하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 실온으로 가온한 후, 물 (2 l)로 처리하였다. 백색 침전물을 여과에 의해 수집한 후, 물, DCM, 물 및 Et₂O로 철저하게 세척한 후, 공기 건조시켜 표제 화합물 (618 g, 80 % 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (m/z) 297.0 ($M+H^+$).

[0613]

단계 2: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (아미노메틸)카르바메이트, 트리플루오로아세트산 염



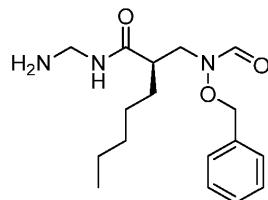
[0614]

[0615]

[비스(트리플루오로아세톡시)아이오도]벤젠 (109 g, 253 mmol), 물 (800 ml), 및 THF (800 ml)의 용액에 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-아미노-2-옥소에틸)카르바메이트 (50 g, 169 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60분 동안 오버헤드 교반기로 교반하였다. 디에틸 에테르 (1 l) 및 헥산 (250 ml)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 디에틸 에테르 (600 ml)로 세척하였다. 유기물을 수집하고, 350 ml의 총 부피로 농축시킨 후, 헥산 (600 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 혼합물을 추가의 1.5시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과를 통해 수집하여 표제 화합물을 회백색 고체 (32.8 g, 51 % 수율)로서 수득하였다. MS (m/z) 269.1 (M+H⁺).

[0616]

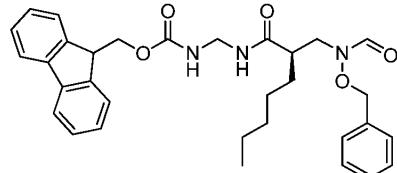
중간체 11: (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미드



[0617]

[0618]

단계 1: (R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 ((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바메이트



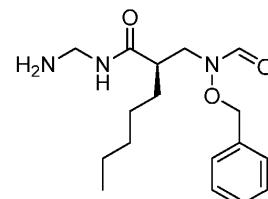
[0619]

[0620]

(R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄산 (1.13 g, 3.84 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (10.79 ml)에 용해시키고, HATU (1.46 g, 3.84 mmol)로 처리하였다. (9H-플루오렌-9-일)메틸 (아미노메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드 (1.17 g, 3.84 mmol), 그 후 DIPEA (2.01 ml, 11.52 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 EtOAc (100 ml) 및 물 (50 ml)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (50 ml)로 세척하였다. 합한 유기물을 염수 (1 x 20 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (120 g 실리카 젤 컬럼, 30 % EtOAc/헥산: 10분, 30 내지 50 % EtOAc/헥산: 3분, 50 % EtOAc/헥산: 15분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (1.4 g, 67.1 % 수율)로서 수득하였다. MS (m/z) 544.3 (M+H⁺).

[0621]

단계 2: (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미드



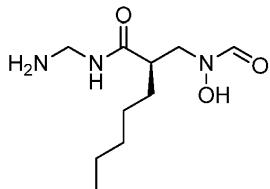
[0622]

[0623]

(R)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 ((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바메이트 (1.4 g, 2.6 mmol)를 아세토니트릴 (12 ml)에 혼탁시키고, 실온에서 모르폴린 (6 ml, 68.9 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 에테르로 세척하면서 여과하였다. 합한 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 컬럼, 100 % DCM: 5분, 0 내지 10 % MeOH/DCM: 12분, 10

% MeOH/DCM: 5분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 투명 무색 오일 (663 mg, 80 % 수율)로서 수득하였다.

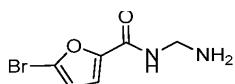
[0624] 중간체 12: (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미드



[0625]

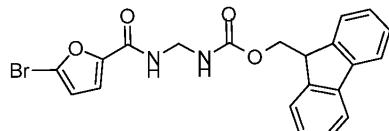
[0626] EtOH (10 ml) 중 (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미드 (55 mg, 0.17 mmol)의 용액에 Pd/C (10 중량%, 데구사 (Degussa) 습윤, 30 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, EtOH로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 회색 고체 (40 mg, 80 % 순도)로서 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0627] 중간체 13: N-(아미노메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드



[0628]

[0629] 단계 1: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((5-브로모푸란-2-카르복스아미도)메틸)카르바메이트



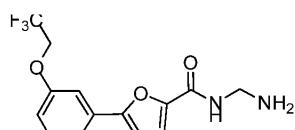
[0630]

[0631] DCM (367 ml) 중 5-브로모푸란-2-카르복실산 (25 g, 131 mmol)의 혼탁액에 HATU (54.7 g, 144 mmol), 그 후 DIPEA (68.5 ml, 392 mmol), 그 후 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (아미노메틸)카르바메이트, 트리플루오로아세트산 염 (50 g, 131 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 10분 동안 교반하였다. 그 후, 침전물을 여과를 통해 수집하여 표제 화합물을 회백색 고체 (40.8 g, 64 % 수율)로서 수득하였다. 추가의 침전물을 여과으로부터 얻어 표제 화합물의 추가의 배치 (8.8 g, 12 % 수율 및 1.1 g, 2 % 수율)를 수득할 수 있었다. MS (m/z) 443.0 ($M+2^+$).

[0632] 단계 2: N-(아미노메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드

[0633] 아세토니트릴 (198 ml) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸((5-브로모푸란-2-카르복스아미도)메틸)카르바메이트 (46.5 g, 84 mmol)의 혼탁액을 피페리딘 (83 ml, 843 mmol)으로 처리하고, 실온에서 교반하였다. 약 10분 후, 진한 침전물이 형성되고, 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴 (100 ml)에 혼탁시키고, 여과하였다. 여액을 수집하고, 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 ml)에 혼탁시키고, 백색 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (10.6 g, 57 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 191.9 ($M-28^+$). 여액을 합하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬, 330 g 컬럼, DCM 중 0 내지 20 % 메탄올)에 의해 정제하였다. 적절한 분획의 농축으로 황색 고체 (12.4 g)를 수득한 후, 이를 DCM에 혼탁시키고, 여과하여 표제 화합물의 추가의 배치를 백색 고체 (2.83 g, 15 % 수율)로서 수득하였다. MS (m/z) 191.9 ($M-28^+$).

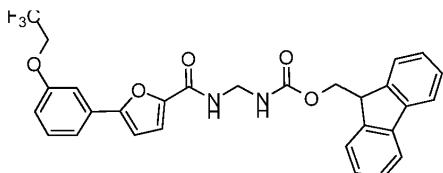
[0634] 중간체 14: N-(아미노메틸)-5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드



[0635]

[0636] 단계 1: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미도)메틸)카르바메

이트



[0637]

PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 첨가생성물 (278 mg, 0.34 mmol)을 탄산나트륨 (1 M, 6.80 ml, 6.80 mmol) 1,2-디메톡시에탄 (12 ml), (3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)보론산 (598 mg, 2.72 mmol), 및 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((5-브로모포란-2-카르복스아미도)메틸)카르바메이트 (1000 mg, 2.27 mmol)를 함유하는 마이크로웨이브 바이알에 첨가하고, 반응물을 105°C에서 5분 동안 바이오티지 이니시에이터 (Biotage Initiator)에서 조사하였다. 반응물을 염수에 붓고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (1 내지 1.5 % MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 적절한 분획의 농축으로 물질을 수득한 후, 이를 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 회백색 고체 (700 mg, 58 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 537.1 (M+H⁺).

[0639]

단계 2: N-(아미노메틸)-5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드

[0640]

피롤리딘 (2.16 ml, 26.1 mmol)을 아세토니트릴 (5 ml) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미도)메틸)카르바메이트 (700 mg, 1.31 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (1 내지 5 % MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 (350 mg, 85 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 315.0 (M+H⁺).

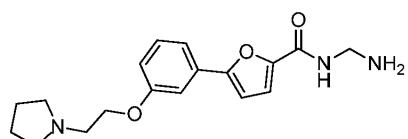
[0641]

중간체 15는 중간체 14에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((5-브로모포란-2-카르복스아미도)메틸)카르바메이트 및 (3-(메틸술포닐)페닐)보론산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z)	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
15	N-(아미노메틸)-5-(3-(메틸술포닐)페닐)푸란-2-카르복스아미드		560.1 (2M-28 ⁺)	(9H-플루오렌-9-일)메틸 ((5-(3-(메틸술포닐)페닐)푸란-2-카르복스아미도)메틸)카르바메이트	517.1

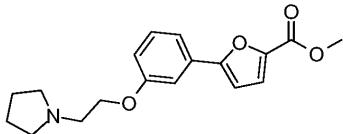
[0642]

중간체 16: N-(아미노메틸)-5-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드



[0644]

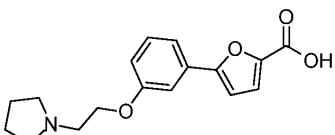
[0645] 단계 1: 메틸 5-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복실레이트



[0646]

[0647] 1,4-디옥산 (3.57 ml) 중 1-(2-(3-브로모페녹시)에틸)피롤리딘, 히드로클로라이드 (0.71 ml, 1.96 mmol), (5-(메톡시카르보닐)푸란-2-일)보론산 (0.40 g, 2.35 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 첨가생성물 (0.16 g, 0.20 mmol) 및 탄산나트륨 (1 M, 5.5 ml, 5.50 mmol)의 혼합물을 100°C에서 5분 동안 조사하였다. 반응물을 DCM (3 x)으로 추출하였다. 유기 추출물을 상 분리기를 통해 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 40 g 컬럼, 0 내지 100 % EtOAc/DCM: 15분, 100 % EtOAc: 15분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 진한 황색 오일 (331 mg, 54 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 316.2 (M+H⁺).

[0648] 단계 2: 5-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복실산



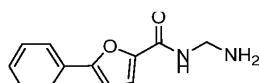
[0649]

[0650] 메탄올 (6.56 ml) 및 물 (3.94 ml) 중 메틸 5-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복실레이트 (331 mg, 1.05 mmol)를 실온에서 4시간 동안 수산화리튬 (101 mg, 4.20 mmol)으로 처리하였다. 회발물을 제거하고, 잔류물을 1 N HCl의 첨가에 의해 약 pH 4로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 수성 층을 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체 (316 mg, 99 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 302.1 (M+H⁺).

[0651] 단계 3: N-(아미노메틸)-5-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드

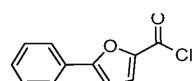
[0652] N,N-디메틸포름아미드 (5 ml) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (아미노메틸)카르바메이트, 트리플루오로아세트산 염 (381 mg, 1 mmol), 5-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복실산 (300 mg, 1 mmol), HBTU (453 mg, 1.2 mmol), DIPEA (0.52 ml, 3 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 물을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 회색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 고체를 아세토니트릴 (4 ml)에 혼탁시키고, 피롤리딘 (2.47 ml, 29.9 mmol)으로 1시간 동안 처리하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 젤 컬럼, 0 내지 5 % MeOH/DCM: 10분, 5 % MeOH/DCM: 10분, 5 내지 15 % MeOH/DCM: 5분, 15 % MeOH/DCM: 7분, 20 % MeOH (+0.1 % TEA)/DCM: 30분)를 통해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 34 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 330.1 (M+H⁺).

[0653] 중간체 17: N-(아미노메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드



[0654]

[0655] 단계 1: 5-페닐푸란-2-카르보닐 클로라이드

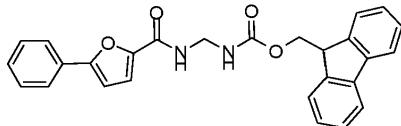


[0656]

[0657] 25°C의 디클로로메탄 (300 ml) 중 5-페닐푸란-2-카르복실산 (16 g, 85 mmol)의 혼합물을 DMF (0.07 ml, 0.85 mmol), 그 후 옥살릴 클로라이드 (11.16 ml, 128 mmol)로 처리하고, 밤새 교반한 후, 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체 (17.6 g, 100 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 206.9 (M)⁺

[0658]

단계 2: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((5-페닐푸란-2-카르복스아미도)메틸)카르바메이트



[0659]

[0660]

25°C의 디클로로메탄 (300 ml) 중 5-페닐푸란-2-카르보닐 클로라이드 (17.6 g, 85 mmol)의 혼합물에 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (아미노메틸)카르바메이트, 트리플루오로아세트산 염 (35.8 g, 94 mmol), 그 후 DIPEA (59.5 ml, 341 mmol)를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반한 후, 물로 처리하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 농축시켜 황갈색 고체를 얻고, 이를 물 및 Et_2O 로 연화처리한 후, 공기 건조시켜 표제 화합물을 황갈색 고체 (33 g, 88 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 439.1 ($M+\text{H}^+$).

[0661]

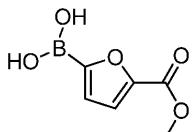
단계 3: N-(아미노메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드

[0662]

25°C의 아세토니트릴 (300 ml) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((5-페닐푸란-2-카르복스아미도)메틸)카르바메이트 (35 g, 80 mmol)의 혼합물을 모르폴린 (160 ml, 1836 mmol)으로 처리하고, 2시간 동안 교반한 후, 아세토니트릴로 세척하면서 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (2 대지 10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)에 의해 정제하여 순수한 생성물을 얻었다. 불순한 생성물을 또한 단리하고, 플래쉬 크로마토그래피 (2 대지 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)에 의해 정제하였다. 순수한 배치를 합하여 갈색 오일을 수득하고, 이를 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 감압 하에서 농축시킨 후, 고 진공 하에서 20시간 동안, 그 후 질소 스트림 하에서 24시간 동안 정착시켜 표제 화합물을 갈색 오일 (13.2 g, 69 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 188.1 ($M-28^+$).

[0663]

중간체 18: (5-(메톡시카르보닐)푸란-2-일)보론산



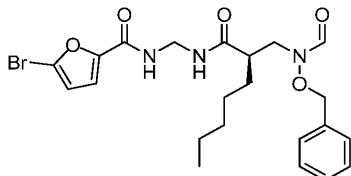
[0664]

[0665]

[이]소프로필마그네슘 클로라이드 (THF 중 2 M) (14.36 ml, 28.7 mmol)를 15°C의 테트라히드로푸란 (130 ml) 중 2,2'-옥시비스(N,N-디메틸에탄아민) (5.47 ml, 28.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 25분 동안 교반한 후, 메틸 5-브로모푸란-2-카르복실레이트 (3.27 g, 15.95 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 35분 동안 교반하였다. 반응물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, 트리메틸 보레이트 (8.91 ml, 80 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 1 N HCl로 약 pH 6로, 그 후 6 N HCl로 약 pH 2까지 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 갈색 고체를 헥산/ EtOAc 로 연화처리하여 표제 화합물을 베이지색 고체 (2.15 g, 79 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 171.1 ($M+\text{H}^+$).

[0666]

중간체 19: ((R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드



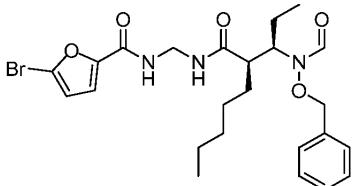
[0667]

[0668]

DCM (4.8 ml) 중 N-(아미노메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (0.75 g, 3.4 mmol)의 용액을 DCM (4.8 ml) 중 (R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄산 (1 g, 3.41 mmol), EDC (0.72 g, 3.75 mmol) 및 DIPEA (1.79 ml, 10.23 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 유기물을 소수성 프릿을 통해 수집하고, 농축시켰다. 그 후, 잔류물을 최소량의 DCM에 용해시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (20 g Si SPE, DCM으로 용리함, 50:50 DCM: 에테르, 에테르)에 의해 정제하고, 적절한 분획의 농축으로 표제 화합물을

백색 고체 (1.03 g, 61 % 수율)로서 수득하였다. MS (m/z) 496.0 ($M+2^+$).

[0669] 중간체 20: N-((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모포란-2-카르복스아미드

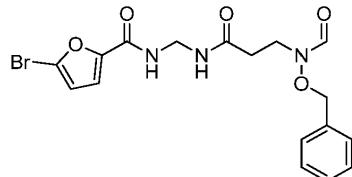


[0670]

[0671] (R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄산 (8.26 ml, 22.1 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (91 ml)에 용해시키고, N-(아미노메틸)-5-브로모포란-2-카르복스아미드 (4.84 g, 22.1 mmol), HBTU (8.80 g, 23.2 mmol) 및 DIPEA (11.57 ml, 66.3 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기물을 염수로 세척하고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 330 g 컬럼, 0 내지 100 % EtOAc/헥산, 30분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 밸포체 (9.9 g, 86 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 522.2 (M^+).

[0672]

중간체 21: N-((3-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로판아미도)메틸)-5-브로모포란-2-카르복스아미드

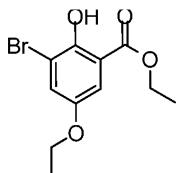


[0673]

[0674] 디클로로메탄 (4 ml) 중 N-(아미노메틸)-5-브로모포란-2-카르복스아미드, 히드로클로라이드 (200 mg, 0.78 mmol), 3-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로판산 (0.19 ml, 0.78 mmol), EDC (300 mg, 1.57 mmol), HOBT (144 mg, 0.94 mmol), 및 N-메틸모르폴린 (0.26 ml, 2.35 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 1 N HCl (10 ml) 및 DCM (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 그 후, 층을 분리하고, 유기물을 상 분리기를 통해 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 25 g 컬럼, 0 내지 100 % 에틸 아세테이트/디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (295 mg, 89 % 수율)을 얻고, 이를 진공 하에서 밤새 건조시킨 후, 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 424.0 (M^+).

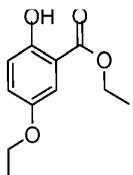
[0675]

중간체 22: 에틸 3-브로모-5-에톡시-2-히드록시벤조에이트



[0676]

[0677] 단계 1: 에틸 5-에톡시-2-히드록시벤조에이트



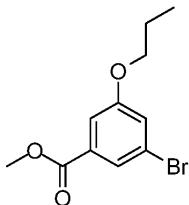
[0678]

[0679] EtOH (35 ml), 틀루엔 (11 ml) 및 진한 H_2SO_4 (0.88 ml) 중 5-에톡시-2-히드록시벤조산 (3.2 g, 17.6 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 가열 환류시켰다. 그 후, 반응물을 농축시켰다. 고체를 EtOAC (100 ml)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (2.75 g)로서 얻었다.

[0680] 단계 2: 에틸 3-브로모-5-에톡시-2-히드록시벤조에이트

[0681] 에틸 5-에톡시-2-히드록시벤조에이트 (500 mg, 2.4 mmol)를 빙초산 (2.5 ml)에 용해시키고, 아세트산나트륨 (213 mg, 2.6 ml)으로 처리하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. 그 후, 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 아세트산 (1 ml) 중 브로민 (125 μ l, 2.45 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 그 후, 물 (20 ml) 및 포화 NaHCO_3 수용액 (50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출하였다. 반응물을 동일한 조건 하에서 2 g 규모로 반복하고, 합한 에틸 아세테이트 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로부터 결정화하여 표제 화합물을 분홍색 고체 (2 g)로서 얻었다.

[0682] 중간체 23: 메틸 3-브로모-5-프로포시벤조에이트

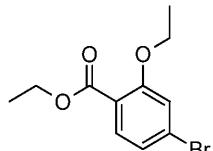


[0683]

[0684] 아세토니트릴 (8.54 ml) 중 메틸 3-브로모-5-히드록시벤조에이트 (200 mg, 0.87 mmol) 및 K_2CO_3 (598 mg, 4.33 mmol)의 혼합물을 1-아이오도프로판 (0.12 ml, 1.21 mmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 70°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 DCM (10 ml) 및 물 (5 ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, 농축시켜 표제 화합물 (203 mg, 86 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 274.9 ($M+2^+$).

[0685]

중간체 24: 에틸 4-브로모-2-에톡시벤조에이트

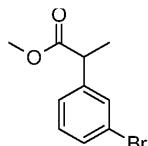


[0686]

[0687] 아이오도에탄 (17.20 ml, 213 mmol)을 아세토니트릴 (659 ml) 중 4-브로모-2-히드록시벤조산 (22 g, 101 mmol) 및 탄산칼륨 (70.1 g, 507 mmol)의 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 80°C로 가열하였다. 3.5시간 후, DMF (300 ml)를 첨가하였다. 온도를 50°C로 저하시키고, 반응물을 밤새 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 5 g 규모로 동일한 조건 (5 g 규모 반응을 40°C에서 밤새 교반한 것을 제외함)을 사용하여 수행된 또 다른 반응물과 합하고, 여과하였다. 휘발물을 진공에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (500 ml)를 첨가하였다. 유기 층을 물로 2회 세척하고, 분리하고, 농축시켜 표제 화합물 (34 g, 100 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 273.0 ($M+\text{H}^+$).

[0688]

중간체 25: 메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트

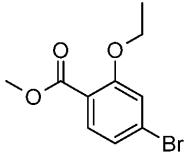


[0689]

[0690] 2-(3-브로모페닐)프로판산 (1 g, 4.36 mmol)을 메탄올 (50 ml)에 용해시키고, 진한 H_2SO_4 (0.1 ml)를 첨가하고, 용액을 주말에 걸쳐 교반하였다. 그 후, 반응물을 수성 NaHCO_3 의 첨가에 의해 중화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감

압 하에서 농축시켜 표제 화합물 (996 mg, 94 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 243.0 (M^+).

[0691] 중간체 26: 메틸 4-브로모-2-에톡시벤조에이트

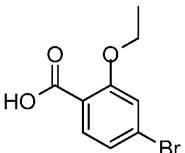


[0692]

[0693] 아이오도에탄 (6.12 ml, 76 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (80 ml) 중 메틸 4-브로모-2-히드록시벤조에이트 (5 g, 21.6 mmol) 및 탄산칼륨 (8.97 g, 64.9 mmol)의 혼합물을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고, EtOAc로 희석하고, 유기 층을 물로 2회 세척하였다. 유기 층을 분리한 후, 농축시켜 표제 화합물 (5.61 g, 100 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 261.0 ($M+2^+$).

[0694]

중간체 27: 4-브로모-2-에톡시벤조산

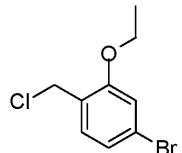


[0695]

[0696] 에탄올 (25 ml) 및 테트라하يد로푸란 (25 ml) 중 메틸 4-브로모-2-에톡시벤조에이트 (5.6 g, 21.6 mmol)의 혼합물에 NaOH (2 M, 10.25 ml, 20.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 유사하게, 에탄올 (146 ml) 및 테트라하يد로푸란 (146 ml) 중 에틸 4-브로모-2-에톡시벤조에이트 (33.9 g, 124 mmol)의 혼합물에 NaOH (2 M, 62.1 ml, 124 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 2개의 반응물을 후처리를 위해 합하고, 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔류의 수성물을 DCM으로 추출하였다. 그 후, 수성 층을 6 N HCl의 첨가를 통해 약 pH 4로 조정하였다. 그 후, 혼합물을 교반하고, 밝은 황색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 표제 화합물 (33 g, 92 % 수율)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 513.0 ($2M+23$).

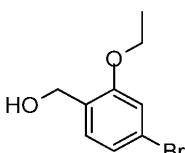
[0697]

중간체 28: 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-에톡시벤젠



[0698]

[0699] 단계 1: (4-브로모-2-에톡시페닐)메탄올



[0700]

[0701] 250 ml 플라스크에 4-브로모-2-에톡시벤조산 (10.25 g, 41.8 mmol) 및 테트라하يد로푸란 (50 ml)을 첨가하였다. 용액을 냉장에서 0°C로 냉각시킨 후, $BH_3 \cdot THF$ (1 M, 46.0 ml, 46.0 mmol)를 약 15분에 걸쳐 온도를 20°C 미만으로 유지하면서 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 포화 K_2CO_3 수용액 (50 ml)에 주의깊게 첨가하였다. 혼탁액을 물 (100 ml)로 희석하고, THF 층을 분리하고, 농축시켰다. 수성 층을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 농축된 THF 층으로부터의 잔류물을 유기 층과 합하고, 이를 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체 (9.68 g)로서 얻었다. MS (m/z) 213.0 ($M-17^+$).

[0702] 단계 2: 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-에톡시벤젠

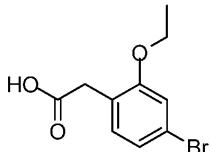
[0703] 100 ml 플라스크에 (4-브로모-2-에톡시페닐)메탄올 (9.68g, 41.9 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (13.76 ml, 189 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 가열 환류시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 그 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고, 충을 분리하였다. 수성 충을 추가의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체 (9.8 g)로서 얻었다. MS (m/z) 212.2 (염소의 소실에 상응하는 단편).

[0704] 중간체 29는 중간체 28에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 3-브로모-5-에톡시벤조산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) ($M+\text{H}^+$)	명칭 단계 1	단계 1 MS (m/z) ($M+\text{H}^+$)
29	1-브로모-3- (클로로메틸)- 5-에톡시벤젠			(3-브로모-5- 에톡시페닐) 메탄올	

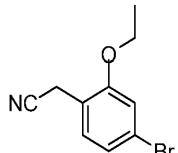
[0705]

[0706] 중간체 30: 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트산



[0707]

[0708] 단계 1: 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세토니트릴



[0709]

[0710] 100 ml 플라스크에 4-브로모-1-(클로로메틸)-2-에톡시벤젠 (6.01 ml, 39.3 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (33.3 ml) 및 시안화나트륨 (2.18 g, 43.2 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 질소 하에서 교반하였다. 그 후, 반응물을 NH_4Cl 및 EtOAc의 첨가에 의해 회석하였다. 2상 용액을 물로 회석하고, EtOAc 충을 분리하고, 수성물을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 충을 염수 (2 x)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 어두운 오일 (9.4 g)로서 얻고, 이를 추가의 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[0711]

단계 2: 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트산

[0712]

250 ml 플라스크에 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세토니트릴 (5.79 ml, 39.3 mmol), 그 후 물 (140 ml)에 용해된 NaOH (11.5 g, 288 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 5시간 동안 가열 환류시킨 후, 실온으로 냉각시키고, 7시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 추출하고, 급속하게 교반하면서 6 N HCl 의 첨가를 통해 산성화시켰다. 생성된 혼탁액을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 여과하였다. 고체를 감압 하에서 건조시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (8.9 g)로서 얻었다. MS (m/z) 278.0 ($M+18^+$).

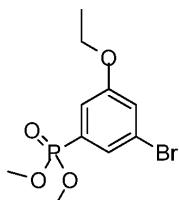
[0713]

중간체 31은 중간체 30에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 3-브로모-5-에톡시벤조산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z)	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
31	2-(3-브로모-5-에톡시페닐)아세트산		261.0 (M+2 ⁺)	2-(3-브로모-5-에톡시페닐)아세트산	

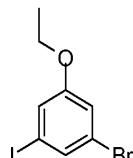
[0714]

[0715] 중간체 32: 디메틸 (3-브로모-5-에톡시페닐)포스포네이트



[0716]

[0717] 단계 1: 1-브로모-3-에톡시-5-아이오도벤젠



[0718]

250 ml 플라스크에 CH₃CN (158 ml), 3-브로모-5-아이오도페놀 (12.1 g, 40.5 mmol), 탄산칼륨 (28.0 g, 202 mmol), 및 아이오도에탄 (3.60 ml, 44.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 밤새 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 여과하고, 고체를 CH₃CN으로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 헥산과 함께 교반한 후, 여과하고, 고체를 헥산으로 세척하였다. 헥산을 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (13.2 g, 100 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 328.9 (M+2⁺).

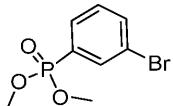
[0720]

단계 2: 디메틸 (3-브로모-5-에톡시페닐)포스포네이트

[0721]

250 ml 플라스크에 1-브로모-3-에톡시-5-아이오도벤젠 (13.24 g, 40.5 mmol), Pd(OAc)₂ (0.91 g, 4.05 mmol) 및 트리메틸 포스페이트 (10.77 ml, 92 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 105°C로 1시간 동안 가열하였다. 추가의 Pd(OAc)₂ (0.91 g, 4.05 mmol)를 첨가하였다. 추가의 1.5시간 후, Pd(OAc)₂ (0.91 g, 4.05 mmol)를 트리메틸 포스파이트 (4.79 ml, 40.5 mmol)와 함께 첨가하고, 반응 온도를 약 110°C로 증가시켰다. 추가의 트리메틸 포스파이트 (5.98 ml, 50.63 mmol)를 첨가하고, 1시간에 반응이 완료된 것을 관찰하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, Et₂O로 희석한 후, 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 헥산과 함께 교반하였다. 헥산을 경사분리하고, 공정을 추가의 헥산으로 2회 반복하였다. 합한 헥산 경사분리물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 오렌지색 오일 (7.56 g, 60 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 309.0 (M⁺).

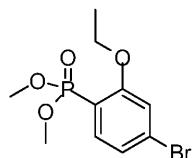
[0722] 중간체 33: 디메틸 (3-브로모페닐)포스포네이트



[0723]

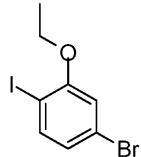
[0724] 1-브로모-3-아이오도벤젠 (5 g, 17.70 mmol), 트리메틸 포스파이트 (2.19 ml, 18.55 mmol) 및 아세트산팔라듐 (0.31 g, 1.38 mmol)의 혼합물을 밀봉된 바이알에서 90°C에서 밤새 교반하였다. 추가의 트리메틸 포스파이트 (1.4 ml, 11.86 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가의 5시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 디에틸 에테르를 첨가하고, 흑색 혼합물을 셀라이트® 상에서 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오티지 (Biotage) SP1, 스냅 실리카 컬럼, 0 내지 10 % 메탄올/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.68 g, 99.8 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 266.8 ($M+H^+$).

[0725] 중간체 34: 디메틸 (4-브로모-2-에톡시페닐)포스포네이트



[0726]

[0727] 단계 1: 4-브로모-2-에톡시-1-아이오도벤젠



[0728]

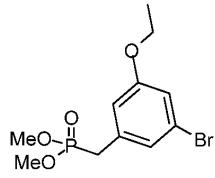
[0729] 0°C의 아세토니트릴 (105 ml) 중 4-브로모-2-에톡시아닐린 (8.78 g, 40.6 mmol)의 용액에 아세토니트릴 (400 ml) 중 I₂ (20.63 g, 81 mmol) 및 tert-부틸 니트라이트 (5.79 ml, 48.8 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 첨가하고, 반응물을 1.5시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 온도를 10°C 미만으로 유지하면서 수성 Na₂SO₃로 켄칭한 후, 헥산 (3 x 500 ml)으로 추출하였다. 합한 헥산 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 330 g 컬럼, 0 내지 5 % EtOAc/헥산, 30분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 투명 오일 (6 g, 45 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 327.2 ($M+H^+$).

[0730] 단계 2: 디메틸 (4-브로모-2-에톡시페닐)포스포네이트

[0731] 50 ml 플라스크에 4-브로모-2-에톡시-1-아이오도벤젠 (6 g, 18.35 mmol), Pd(OAc)₂ (1.03 g, 4.59 mmol) 및 트리메틸 포스파이트 (3.69 ml, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C로 가열하였다. 1시간 후, 추가의 Pd(OAc)₂ (1.03 g, 4.59 mmol)를 트리메틸 포스파이트 (1.08 ml, 9.2 mmol)와 함께 첨가하였다. 온도를 105°C로 증가시키고, 반응물을 이 온도에서 2.25시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, Et₂O를 첨가하고, 반응물을 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 120 g 컬럼, DCM 중 0 내지 100 % EtOAc, 30분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 오렌지색 오일 (5.1 g, 90 % 수율)로서 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 311.0 ($M+2^+$).

[0732]

중간체 35: 디메틸 3-브로모-5-에톡시벤질포스포네이트



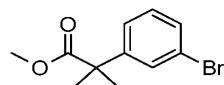
[0733]

[0734]

NaH (0.08 g, 2.1 mmol)를 0°C의 DMF (5 ml) 중 디메틸 포스포네이트 (0.23 g, 2.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반한 후, DMF (2 ml) 중 1-브로모-3-(클로로메틸)-5-에톡시벤젠 (0.5 g, 2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 80°C로 1시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 물에 부었다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 15 ml)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 25 g 컬럼, 0 내지 5 % MeOH/DCM: 15분, 5 내지 10 %: 10분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.25 g, 80 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 325.0 ($M+2^+$).

[0735]

중간체 36: 메틸 1-(3-브로모페닐)시클로프로판카르복실레이트



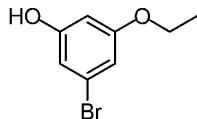
[0736]

[0737]

아세토나트릴 (10.3 ml) 중 1-(3-브로모페닐)시클로프로판카르복실산 (250 mg, 1.037 mmol) 및 K_2CO_3 (717 mg, 5.18 mmol)의 혼합물을 아이오도메탄 (0.08 ml, 1.24 mmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 DCM (10 ml) 및 물 (5 ml) 사이에 분배시켰다. 유기물을 소수성 프릿을 통해 수집하고, 잔류물을 진공 하에서 밤새 정치시켜 표제 화합물 (168 mg, 64 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 256.9 ($M+2^+$).

[0738]

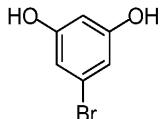
중간체 37: 3-브로모-5-에톡시페놀



[0739]

[0740]

단계 1: 5-브로모벤젠-1,3-디올



[0741]

[0742]

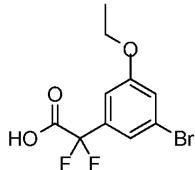
0°C의 디클로로메탄 (500 ml) 중 1-브로모-3,5-디메톡시벤젠 (15 g, 69.1 mmol)의 혼합물에 BBr_3 (14.37 ml, 152 mmol)를 0°C에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 5시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 0°C로 냉각시키고, BBr_3 (7.2 ml, 76 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 다시 0°C로 냉각시키고, BBr_3 (3.6 ml, 38 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온 까지 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 얼음 상에 서서히 부었다. 얼음이 용융될 때, DCM (200 ml)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성물을 EtOAc (500 ml)로 추출하고, 층을 분리하였다. 합한 유기물을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 220 g 컬럼, 0 내지 100 % 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (19.5 g, 70 % 순도)로서 얻었다. MS (m/z) 189.0 (M^+).

[0743]

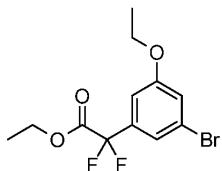
단계 2: 3-브로모-5-에톡시페놀

[0744] 아세토니트릴 (200 ml) 중 5-브로모벤젠-1,3-디올 (19.5 g, 69.1 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (11.46 g, 83 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 아이오도에탄 (5.58 ml, 69.1 mmol)을 반응물에 적가하고, 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 DCM (250 ml)에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기물을 상 분리기를 통해 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 220 g 컬럼, 0 내지 100 % 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물을 투명 오일 (6.2 g, 41 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 219.0 ($M+2^+$).

[0745] 중간체 38: 2-(3-브로모-5-에톡시페닐)-2,2-디플루오로아세트산



[0746] [0747] 단계 1: 에틸 2-(3-브로모-5-에톡시페닐)-2,2-디플루오로아세테이트

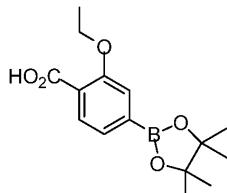


[0748] [0749] 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (0.87 g, 4.28 mmol)를 DMSO (7.14 ml) 중 구리 (0.54 g, 8.56 mmol)의 혼탁액에 N_2 하에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1-브로모-3-에톡시-5-아이오도 벤젠 (0.7 g, 2.14 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 그 후, 반응물을 포화 NH_4Cl 의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM (2 x)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 80 g 컬럼, 100 % 헥산: 4분, 0 내지 30 % DCM/헥산: 15분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 투명 오일 (540 mg, 78 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 296.1 (산에 상응하는 단편).

[0750] 단계 2: 2-(3-브로모-5-에톡시페닐)-2,2-디플루오로아세트산

[0751] 메탄올 (3.5 ml) 및 THF (3.5 ml) 중 에틸 2-(3-브로모-5-에톡시페닐)-2,2-디플루오로아세테이트 (0.6 g, 1.86 mmol)의 용액을 수산화나트륨 (1.02 ml, 2.04 mmol)으로 1.5시간 동안 처리하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 6 N HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (533 mg, 97 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 294.8 ($M+H^+$).

[0752] 중간체 39: 2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)벤조산



[0753] [0754] $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 첨가생성물 (0.53 g, 0.64 mmol)을 1,4-디옥산 (51.4 ml) 중 4-브로모-2-에톡시벤조산 (3.15 g, 12.85 mmol), 비스(피나콜레이토)디붕소 (4.90 g, 19.28 mmol), 및 아세트산칼륨 (6.31 g, 64.3 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응물을 100°C에서 4시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 EtOAc로 회석하고, NaOH (2 N, 50 ml)로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기물을 물 (2 x 50 ml)로 세척하였다. 그 후, 수성 층을 6 N HCl의 첨가를 통해 pH 4로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. EtOAc를 농축시켜 갈색 오일을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 Rf, 120 g 컬럼, 0 내지 100 % EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (2.5 g, 67 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 211.1 (보론산의 질량에 상응하는 단편).

[0755]

중간체 40 내지 55는 중간체 39에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 지시된 브로마이드로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z)	브로마이드
40	메틸 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트		291.1 (M+H ⁺)	메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트
41	2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산		263.1 (M+H ⁺)	3-브로모-2-메틸벤조산

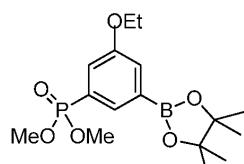
[0756]

42	2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산		264.1 (M+H ⁺)	2-아미노-5-브로모벤조산
43	2-히드록시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산		265.1 (M+H ⁺)	5-브로모-2-히드록시벤조산
44	2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란		271.1 (M+H ⁺)	1-브로모-3-(디플루오로메톡시)벤젠
45	에틸 5-에톡시-2-히드록시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트		337.1 (M+H ⁺)	에틸 3-브로모-5-에톡시-2-히드록시벤조에이트
46	메틸 3-프로포시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트		321.1 (M+H ⁺)	메틸 3-브로모-5-프로포시벤조에이트
47	2-(2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산		281.1 (M+H ⁺)	2-(5-브로모-2-플루오로페닐)아세트산

48	2-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산			2-(3-브로모-5-에톡시페닐)아세트산
49	디메틸 3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질포스포네이트		317.1 (M+H ⁺)	디메틸 3-브로모-5-에톡시 벤질포스포네이트
50	메틸 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트		303.1 (M+H ⁺)	메틸 1-(3-브로모페닐)시클로프로판카르복실레이트
51	3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀		265.2 (M+H ⁺)	3-브로모-5-에톡시페놀
52	2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산			2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세트산
53	2-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,2-디플루오로아세트산		360.0 (M+18 ⁺)	2-(3-브로모-5-에톡시페닐)-2,2-디플루오로아세트산

[0758]

[0759] 중간체 54: 디메틸 (3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스포네이트

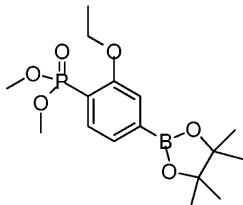


[0760]

[0761] $\text{PdCl}_2(\text{dpdpf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 첨가생성물 (1.00 g, 1.22 mmol)을 1,4-디옥сан (48.9 ml) 중 디메틸 (3-브로모-5-에톡시페닐)포스포네이트 (7.56 g, 24.46 mmol), 비스(피나콜레이토)디붕소 (9.32 g, 36.7 mmol), 및 아세트산칼륨 (9.60 g, 98 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응물을 105°C에서 3시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, Et_2O 및 물의 첨가에 의해 희석하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 에테르로 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 여과하고, 농축시켜 어두운 잔류물을 얻었다. 헥산을 잔류물에 첨가하고, 용액을 5분 동안 교반하였다. 헥산을 경사분리하고, 공정을 2회 더 반복하였다. 합한 헥산 경사분리물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 오일을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토

그래피 (이스코, 330 g 컬럼, 0 내지 100 % EtOAc/DCM 20분에 걸쳐, 그 후 0 내지 20 % MeOH/DCM, 20분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 방치하여 결정화된 오렌지색 오일 (6.5 g, 60 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 275.1 (보론산의 질량).

[0762] 중간체 55: 디메틸 (2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스포네이트

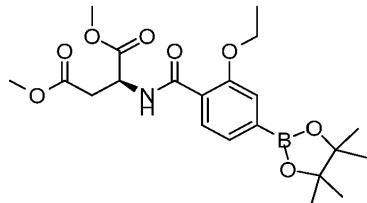


[0763]

[0764] 1,4-디옥산 (48 ml) 중 디메틸 (4-브로모-2-에톡시페닐)포스포네이트 (5 g, 16.18 mmol), 비스(피나콜레이토)디붕소 (6.16 g, 24.26 mmol), 및 아세트산칼륨 (7.94 g, 81 mmol)의 혼합물에 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 첨가생성물 (0.66 g, 0.81 mmol)을 첨가하고, 반응물을 105°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 교반하면서 실온으로 냉각시킨 후, 셀라이트® 상에서 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 Rf, 220 g 컬럼, 0 내지 100 % EtOAc/DCM 25분에 걸쳐, 0 내지 20 % MeOH/DCM, 15분에 걸쳐)를 통해 정제하여 약 3.4 g의 어두운 물질을 얻었다. Et_2O 를 혼합물에 첨가하여 고체를 침전시켰다. 에테르를 경사분리하고, 농축시켜 2.2 g의 어두운 오일을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 80 g 컬럼, 0 내지 20 % MeOH/DCM, 30분에 걸쳐)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.4 g, 24 % 수율)을 얻었다. 잔류의 고체를 EtOAc에 용해시킨 후, 농축시켜 1.2 g의 흑색 잔류물을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 80 g 컬럼, 0 내지 20 % MeOH/DCM, 30분에 걸쳐)를 통해 정제하여 표제 화합물의 추가의 배치 (1.2 g)를 얻었다. MS (m/z) 275.1 (보론산의 질량).

[0765]

중간체 56: (S)-디메틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트



[0766]

[0767] 디클로로메탄 (5.95 ml) 중 2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산 (500 mg, 1.71 mmol) 및 (S)-디메틸 2-아미노숙시네이트, 히드로클로라이드 (406 mg, 2.05 mmol)의 혼합물에 DIPEA (0.90 ml, 5.13 mmol)를 첨가하고, HATU (781 mg, 2.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 세척하고, 층을 분리하였다. DCM 층을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 80 g 컬럼, 20 내지 100 % 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (638 mg, 86 % 수율)로서 수득하였다. MS (m/z) 436.2 ($M+H^+$).

[0768]

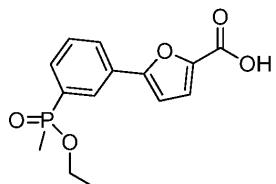
중간체 57 및 58은 중간체 56에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-아미노숙시네이트, 히드로클로라이드 및 지시된 산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (<i>m/z</i>) (M+H ⁺)	산
57	(S)-디메틸 2-(3-에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트		436.1	3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
58	(S)-디메틸 2-(2-(2-에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아미도)숙시네이트		450.2	2-(2-에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산

[0769]

[0770]

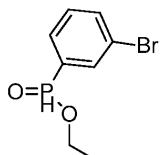
중간체 59: 5-(3-(에톡시)(메틸)포스포릴)페닐푸란-2-카르복실산



[0771]

[0772]

단계 1: 에틸 (3-브로모페닐)포스피네이트



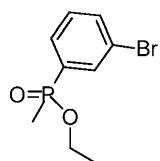
[0773]

[0774]

n-BuLi (2.65 ml, 헥산 중 1.6 M, 4.24 mmol)을 -78°C의 THF (15 ml) 중 1,3-디브로모벤젠 (0.51 ml, 4.24 mmol)의 용액에 적가하였다. -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -78°C의 THF (5 ml) 중 디에틸 클로로포스파이트 (0.61 ml, 8.48 mmol)의 교반된 용액 내로 카劬라삽입하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl 수용액 (20 ml)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (25 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (50 g 스냅 실리카 컬럼, 20 내지 100% EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (420 mg, 40 % 수율)로서 얻었다. MS (*m/z*) 250.8 (M+H⁺).

[0775]

단계 2: 에틸 (3-브로모페닐)(메틸)포스피네이트



[0776]

[0777]

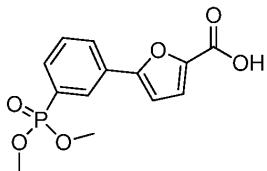
THF (5 ml) 중 에틸 (3-브로모페닐)포스피네이트 (0.41 g, 1.64 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, 진공 하

에서 5분 동안 교반함으로써 탈산소화시켰다. 그 후, 플라스크를 다시 질소로 충전하고, LHMDS (1.64 ml, 헥сан 중 1.0 M, 1.64 mmol)를 적가하였다. -78°C에서 10분 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (107 μ l, 1.72 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액 (10 ml) 및 염수 (10 ml)로 켄칭하고, EtOAc (40 ml)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (25 g 스냅 실리카 컬럼, 50 내지 100 % EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (268 mg, 62 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 264.9 ($M+H^+$).

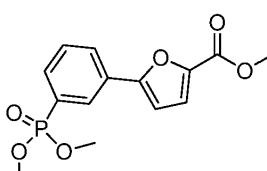
[0778] 단계 3: 5-(3-(에톡시(메틸)포스포릴)페닐)푸란-2-카르복실산

[0779] DME, 물 및 EtOH로 충전된 플라스크를 N₂로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 에틸 (3-브로모페닐)(메틸)포스파네이트 (263 mg, 1.00 mmol), 1염기성 인산칼륨 (136 mg, 1.00 mmol), 3염기성 인산칼륨 (212 mg, 1.00 mmol) 및 5-보로노푸란-2-카르복실산 (203 mg, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂로 탈기시킨 후, PdCl₂(dbpf) (24 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 PdCl₂(dbpf) (24 mg, 0.05 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 유기물을 증발시킨 후, 혼합물을 pH 3 완충 용액 (50 ml) 및 염수 (50 ml)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 ml) 및 디클로로메탄 (2 x 50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (30 g 스냅 C₁₈ 컬럼, 0.1 % 포름산으로 개질된 물 중 0-30 % CH₃CN)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 부분적으로 증발시켜 CH₃CN을 제거한 후, 고체 NaCl로 포화시키고, 디클로로메탄 (3 x 50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물을 밝은 갈색 겹 (164 mg, 56 % 수율)으로서 얻었다. MS (m/z) 295.0 ($M+H^+$).

[0780] 중간체 60: 5-(3-(디메톡시포스포릴)페닐)푸란-2-카르복실산



[0781] 단계 1: 메틸 5-(3-(디메톡시포스포릴)페닐)푸란-2-카르복실레이트



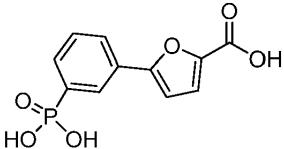
[0782] [0783] DME (25 ml) 및 물 (18.5 ml) 중 (5-(메톡시카르보닐)푸란-2-일)보론산 (1.5 g, 5.66 mmol, 문헌 [Ishiyama, T., et al., Organic Synthesis, 2005, 82, 126-133]에 따라 제조됨), 디메틸 (3-브로모페닐)포스파네이트 (1.25 g, 7.36 mmol), 1염기성 인산칼륨 (0.77 g, 5.66 mmol), 3염기성 인산칼륨 (1.2 g, 0.57 mmol) 및 1,1'-비스(디-tert-부틸포스파노)페로센 팔라듐 (134 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 N₂로 10분 동안 탈기시킨 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오티지 SP1, 스냅 실리카 컬럼, 50 내지 75 % EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일 (1.06 g, 60 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 311.0 ($M+H^+$).

[0784] 단계 2: 5-(3-(디메톡시포스포릴)페닐)푸란-2-카르복실산

[0785] [0786] 실온의 MeOH (13 ml) 및 물 (4 ml) 중 메틸 5-(3-(디메톡시포스포릴)페닐)푸란-2-카르복실레이트 (1.06 g, 3.42 mmol)의 용액을 LiOH 일수화물 (155 mg, 3.76 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 추가의 LiOH 일수화

물을 첨가하고 (60 mg, 1.46 mmol), 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 Et₂O에 흡수시키고, 1N HCl로 pH 2로 산성화시켰다. 수성물을 Et₂O (3 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오티지 SP1, 스냅 실리카 컬럼, 0 내지 5 % MeOH + 5 % AcOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.66 g, 65 % 수율)을 수득하였다. MS (m/z) 297.0 (M+H⁺).

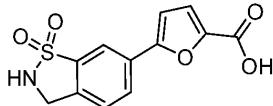
[0787] 중간체 61: 5-(3-포스포노페닐)푸란-2-카르복실산



[0788]

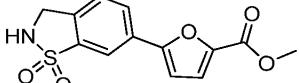
[0789] 디클로로메탄 (1.0 ml) 중 5-(3-(디메톡시포스포릴)페닐)푸란-2-카르복실산 (22 mg, 0.07 mmol)의 교반된 용액에 브로모트리메틸 실란 (0.1 ml, 0.74 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 M NaOH 용액 (1 ml)으로 켄칭하고, 물 (2 ml) 및 디클로로메탄 (5 ml)으로 회석하였다. 유기 상을 버리고, 수성 상을 3 M HCl 용액의 첨가를 통해 pH 1로 산성화시켰다. 그 후, 수성 상을 고체 NaCl로 포화시키고, 디클로로메탄 (5 ml)을 첨가하여 에멀젼을 형성시켰다. EtOAc (15 ml) 및 몇 방울의 MeOH의 첨가는 에멀젼을 분해시키지 못했다. 에멀젼을 여과하고, 고체를 수집하여 표제 화합물을 백색 고체 (14 mg, 71 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 269.0 (M+H⁺).

[0790] 중간체 62: 5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복실산



[0791]

[0792] 단계 1: 메틸 5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복실레이트



[0793]

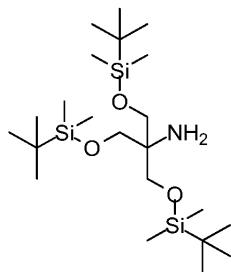
[0794] DME (5.5 ml), 물 (4 ml) 및 EtOH (1.4 ml) 중 6-브로모-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드 (300 mg, 1.21 mmol), (5-(메톡시카르보닐)푸란-2-일)보론산 (267 mg, 1.57 mmol, 문헌 [Ishiyama, T., et al., Organic Synthesis, 2005, 82, 126-133]에 따라 제조됨), 1염기성 인산칼륨 (164 mg, 1.21 mmol), 3염기성 인산칼륨 (256 mg, 1.21 mmol) 및 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 (29 mg, 0.06 mmol)의 혼합물을 N₂로 10분 동안 탈기시켰다. 그 후, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 회석하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오티지 SP1, 스냅 실리카 컬럼, 25 내지 50 % EtOAc/시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 65 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 293.9 (M+H⁺).

[0795] 단계 2: 5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복실산

[0796] MeOH (8 ml) 및 물 (2 ml) 중 메틸 5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복실레이트 (230 mg, 0.78 mmol)의 용액을 LiOH 일수화물 (39 mg, 0.940 mmol)로 처리하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 Et₂O에 흡수시키고, 1 N HCl의 첨가를 통해 pH 2로 산성화시켰다. 수성물을 Et₂O (3 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (210 mg, 97 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 280.1 (M+H⁺).

[0797] 중간체 63: 6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2,2,3,3,9,9,10,10-옥타메틸-4,8-디옥사-3,9-디실라운데칸-

6-아민

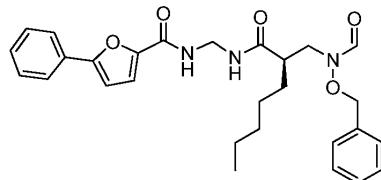


[0798]

[0799] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 2-아미노-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올 (100 mg, 0.83 mmol), TBDMSCl (622 mg, 4.13 mmol) 및 이미다졸 (562 mg, 8.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 반응물을 부피를 감소시키고, EtOAc (5 mL)로 희석하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 상 분리기를 통해 통과시키고, 농축시켜 표제 화합물 (491 mg)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0800]

중간체 64: (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드



[0801]

[0802] N,N-디메틸포름아미드 (40 mL) 중 N-(아미노메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드 (1.62 g, 7.50 mmol), (R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄산 (2 g, 6.82 mmol), HOEt (1.15 g, 7.50 mmol), 및 Et₃N (2.85 mL, 20.45 mmol)의 혼합물을 EDC (1.44 g, 7.50 mmol)로 처리하고, 25°C에서 4시간 동안 교반한 후, 물의 첨가로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 1 N HCl, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척한 후, 건조시키고 (황산나트륨), 농축시켰다. 이를 플래쉬 크로마토그래피 (50 내지 100 % EtOAc/헥산, CH₂Cl₂ 용액으로서 적하된 샘플)로 처리하여 무색 오일을 얻었고, 이는 Et₂O의 첨가 시 결정화되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, Et₂O로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (1.5 g, 41 % 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (m/z) 492.2 (M+H⁺).

[0803]

중간체 65는 염기로서 Et₃N 대신 DIPEA를 이용하여 중간체 64에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(아미노메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	산
65	N-((R)-2-((S)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-히드록시메틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		612.1	(R)-2-((S)-2-(벤질옥시)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄산

[0804]

[0805] 중간체 66 내지 68은 염기로서 Et₃N 대신 DIPEA를 사용하고, 반응을 실온에서 대신 50°C에서 수행하여 중간체 64에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(아미노메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 산으로부터

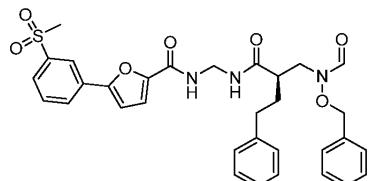
제조하였다. 중간체 67 및 68은 용매로서 DMF 대신 THF를 사용하였다.

	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	산
66	(R)-N-((3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(시클로펜틸메틸)프로판아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		504.0	(R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(시클로펜틸메틸)프로판산
67	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		526.2	(R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-4-페닐부탄산
68	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-5-페닐펜탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		540.3	(R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-5-페닐펜탄산

[0806]

[0807]

중간체 69: (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸술포닐)페닐)푸란-2-카르복스아미드



[0808]

[0809]

N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 N-(아미노메틸)-5-(3-(메틸술포닐)페닐)푸란-2-카르복스아미드 (0.11 g, 0.36 mmol), (R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)-4-페닐부탄산 (0.12 g, 0.36 mmol), HATU (0.16 g, 0.43 mmol), 및 DIPEA (0.19 mL, 1.07 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3 x)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 컬럼, 0 내지 60 % EtOAc/DCM: 15분, 60 % EtOAc: 6분, 60 내지 100 % EtOAc/DCM: 5분, 100 % EtOAc: 5분)를 통해 정제하여 표제 화합물을 첨성 백색 고체 (0.143 g, 66.4 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 604.2 (M+H⁺).

[0810]

중간체 70은 중간체 69에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(아미노메틸)-5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	산
70	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드		590.2	(R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄산

[0811]

[0812]

중간체 71은 커플링 시약으로서 HATU 대신 HBTU를, 용매로서 DMF 대신 DCM을 이용하여 중간체 69에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(아미노메틸)-5-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	산
71	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드		605.4	(R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄산

[0813]

[0814]

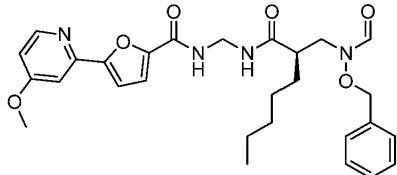
중간체 72는 커플링 시약으로서 HATU 대신 HBTU를 이용하여 중간체 69에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(아미노메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	산
72	N-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		520.3	(R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄산

[0815]

[0816]

중간체 73: (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(4-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드

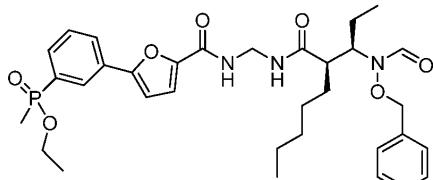


[0817]

디클로로메탄 (1 mL) 중 (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미드 (0.1 g, 0.31 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 5-(4-메톡시페리딘-2-일)푸란-2-카르복실산 (0.07 g, 0.31 mmol), HATU (0.13 g, 0.34 mmol), 및 DIPEA (0.16 mL, 0.93 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 반응물을 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (2 mL) 중 CDI (0.04 g, 0.23 mmol) 및 포름산 (0.01 mL, 0.31 mmol)의 예비-혼합된 용액으로 처리하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1N HCl로, 그 후 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (와터스 (Waters), 선파이어 (Sunfire) C₁₈ OBD 컬럼, 20 내지 60 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA), 16분 구배)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 포화 NaHCO₃로 중화시키고, DCM으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 진한 오일 (57 mg, 35 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 523.2 (M+H⁺).

[0819]

중간체 74: 에틸 (3-(5-(((R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐 (메틸)포스파네이트

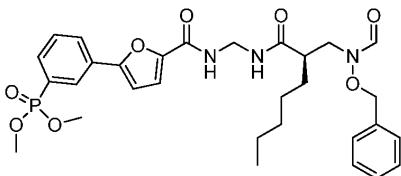


[0820]

DCM (5 mL) 중 5-(3-(에톡시(메틸)포스포릴)페닐)푸란-2-카르복실산 (160 mg, 0.54 mmol), DIPEA (0.19 mL, 1.09 mmol), HOEt (96 mg, 0.71 mmol) 및 (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미드 (175 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 EDC (135 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (50 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM (5 mL)에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 예비-교반된 DCM (2 mL) 중 CDI (31 mg, 0.19 mmol) 및 포름산 (8 μL)의 용액으로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, pH 3 완충 용액 (50 mL), 포화 NaHCO₃ 용액 (50 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (25 g 스냅 컬럼, 0 내지 15 % MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 담황색 발포체 (274 mg, 84 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 598.1 (M+H⁺).

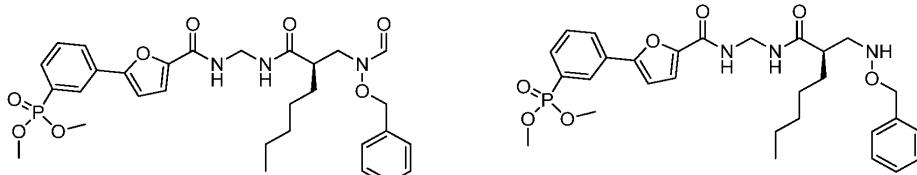
[0822]

중간체 75: (R)-디메틸 (3-(5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트



[0823]

단계 1: (R)-디메틸 (3-(5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트 및 (R)-디메틸 (3-(5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트



[0825]

[0826] 질소 하의 DCM (4 ml) 중 5-(3-(디메톡시포스포릴)페닐)푸란-2-카르복실산 (0.20 g, 0.68 mmol), DIPEA (0.22 ml, 1.24 mmol), HOBr (0.10 g, 0.75 mmol) 및 EDC (0.16 g, 0.81 mmol)의 혼합물에 DCM (4 ml) 중 (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미드 (0.20 g, 0.62 mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 추가의 (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미드 (0.05 g, DCM 1 ml 중 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 반응물을 DCM으로 회석하고, 포화 NaHCO_3 용액, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물의 혼합물 (440 mg)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 600.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) 및 572.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0827]

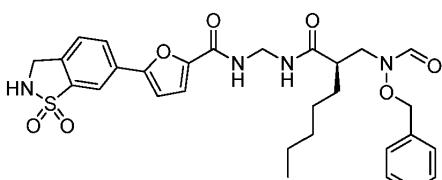
단계 2: (R)-디메틸 (3-(5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트

[0828]

0°C의 DCM (3 ml) 중 CDI (40 mg, 0.25 mmol)의 혼탁액에 포름산 (12 μl , 0.31 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 0°C의 DCM (6 ml) 중 (R)-디메틸 (3-(5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트 및 (R)-디메틸 (3-(5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트 (440 mg)의 용액에 적가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 DCM으로 회석하고, NaHCO_3 의 첨가에 의해 켄칭하였다. 유기 상을 소수성 프릿을 통해 분리하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (스냅 실리카 컬럼, 0 내지 6 % 메탄올/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (310 mg)을 얻었다. MS (m/z) 600.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

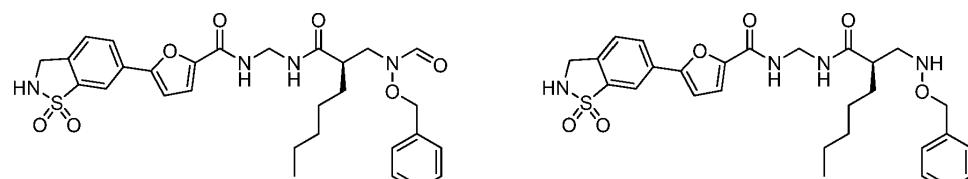
[0829]

중간체 76: (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드



[0830]

단계 1: (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드 및 (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드



[0832]

[0833]

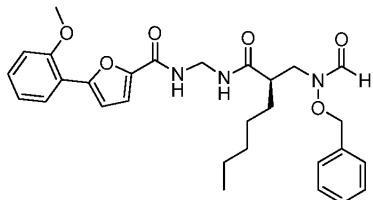
질소 하의 디클로로메탄 (4 ml) 중 5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복실산 (210 mg, 0.75 mmol), DIPEA (0.26 ml, 1.5 mmol), HOBr (122 mg, 0.9 mmol) 및 EDC.HCl (172 mg, 0.9 mmol)의 혼합물에 DCM (4 ml) 중 (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미드 (240 mg, 0.75 mmol)의 용액을 적가하였다. 1시간 후, DCM (1 ml)에 용해된 추가의 (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미드 (50 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 회석하고, 충을 분리하였다. 유기물을 포화 NaHCO_3 용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물의 혼합물 (400 mg)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS

(m/z) 583.0 ($M+H^+$) 및 555.0 ($M+H^+$).

[0834] 단계 2: (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드

[0835] 0°C의 DCM (2 ml) 중 CDI (36 mg, 0.22 mmol)의 혼탁액에 포름산 (9 μ l)을 첨가하고, 용액을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 0°C의 DCM (6 ml) 중 (R)-N-((2-(((벤질옥시)아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드 및 (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드 (400 mg)의 용액에 적가하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 의 첨가에 의해 켄칭하였다. 유기 상을 소수성 프릿을 통해 분리하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (스냅 실리카 카트리지, 0 내지 5 % MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (80 mg)을 얻었다. MS (m/z) 583.2 ($M+H^+$).

[0836] 중간체 77: (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드

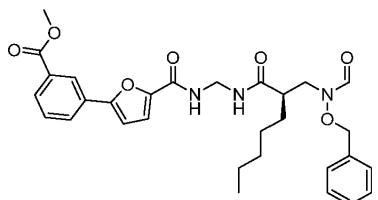


[0837]

[0838] 1,2-디메톡시에탄 (1 ml), 물 (0.1 ml), (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.30 mmol), K_2CO_3 (84 mg, 0.61 mmol), 및 (2-메톡시페닐)보론산 (69.2 mg, 0.46 mmol)으로 충전된 마이크로웨이브 바이알에 테트라카이스 (Tetrakis) (35.1 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고, 바이알을 150°C에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응기 (바이오티지 이니시에이터)에서 조사하였다. 그 후, 반응물을 물에 끓고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 수집하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (50 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 51 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 522.2 ($M+H^+$).

[0839]

중간체 78: (R)-메틸 3-(5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트



[0840]

[0841] (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.30 mmol) 및 (3-(메톡시카르보닐)페닐)보론산 (65.5 mg, 0.36 mmol) 및 1,4-디옥산 (1.75 ml)으로 충전된 마이크로웨이브 반응 용기에 $PdCl_2(dppf)$ - CH_2Cl_2 첨가생성물 (24.78 mg, 0.03 mmol) 및 탄산나트륨 (1M, 0.91 ml, 0.91 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기 (바이오티지 이니시에이터)에서 100 °C에서 5분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬, 24 g 컬럼, 0 내지 60 % EtOAc/DCM, 15분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물 (167 mg, 60 % 수율)을 수득하였다. (MS (m/z) 550.3 ($M+H^+$)).

[0842]

중간체 79 내지 118은 중간체 78에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 ((R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 보론산 또는 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보론산/ 보로네이트
79	(R)-메틸 3-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조에이트		594.2	메틸 3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)벤조에이트

[0843]

80	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(디메틸아미노)페닐)푸란-2-카르복스아미드		535.2	(3-(디메틸아미노)페닐)보론산
81	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸카르바모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드		549.3	(3-(메틸카르바모일)페닐)보론산
82	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N,N-디메틸술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드		599.2	(3-(N,N-디메틸술파모일)페닐)보론산
83	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-메틸술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드		585.3	(3-(N-메틸술파모일)페닐)보론산

[0844]

84	(R)-N-((2-((N- (벤질옥시)포름아미 도)메틸)헵탄아미도) 메틸)-5-(3- (트리플루오로메톡 시)페닐)푸란-2- 카르복스아미드		576.2	(3- (트리플루오로메 톡시)페닐)보론 산
85	(R)-N-((2-((N- (벤질옥시)포름아미 도)메틸)헵탄아미도) 메틸)-5-(3- 에톡시페닐)푸란-2- 카르복스아미드		536.3	(3- 에톡시페닐)보론 산
86	(R)-N-((2-((N- (벤질옥시)포름아미 도)메틸)헵탄아미도) 메틸)-5-(3- 이소프로록시페닐) 푸란-2- 카르복스아미드		550.3	(3- 이소프로록시페 닐)보론산
87	(R)-N-((2-((N- (벤질옥시)포름아미 도)메틸)헵탄아미도) 메틸)-5-(2- 히드록시페닐)푸란- 2-카르복스아미드		508.2	(2- 히드록시페닐)보 론산
88	(R)-N-((2-((N- (벤질옥시)포름아미 도)메틸)헵탄아미도) 메틸)-5-(3- 시아노페닐)푸란-2- 카르복스아미드		517.2	(3- 시아노페닐)보론 산

[0845]

89	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-술파모일페닐)푸란-2-카르복스아미드		571.2	(3-술파모일페닐)보론산
90	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(4-시아노페닐)푸란-2-카르복스아미드		517.3	(4-시아노페닐)보론산
91	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(4-플루오로-3-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드		540.3	(4-플루오로-3-메톡시페닐)보론산
92	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(6-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드		523.3	(6-메톡시피리딘-2-일)보론산
93	(R)-3-((5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산		566.2	3-보로노-5-메톡시벤조산

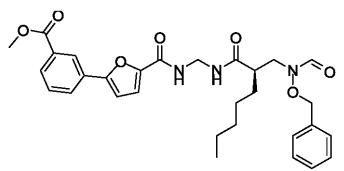
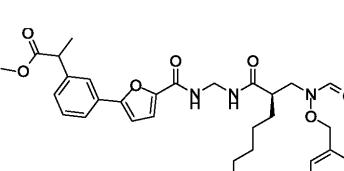
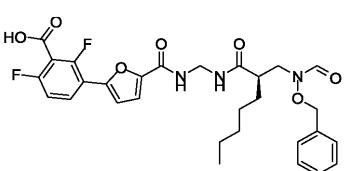
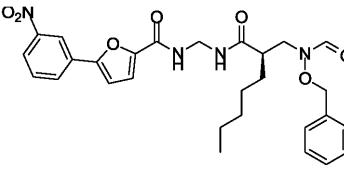
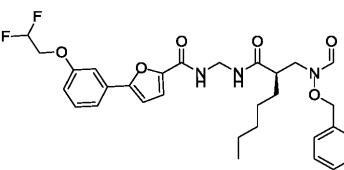
[0846]

94	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(5-메톡시피리딘-3-일)푸란-2-카르복스아미드		523.2	3-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피리딘
95	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드		522.3	(3-메톡시페닐)보론산
96	R)-메틸 5-(5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-플루오로벤조에이트		568.2	(4-플루오로-3-(메톡시카르보닐)페닐)보론산
97	(R)-메틸 2-(5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트		550.2	(2-(메톡시카르보닐)페닐)보론산
98	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2,5-디메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드		552.2	(2,5-디메톡시페닐)보론산

99	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3,5-디메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드		552.2	(3,5-디메톡시페닐)보론산
100	(R)-2-(3-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산		550.2	2-(3-보로노페닐)아세트산
101	(R)-5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산		550.2	5-보로노-2-메틸벤조산
102	(R)-3-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-플루오로벤조산		554.2	3-보로노-2-플루오로벤조산
103	(R)-5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산		566.2	5-보로노-2-메톡시벤조산
104	(R)-3-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-		566.2	3-보로노-2-메톡시벤조산

	메톡시벤조산			
105	(R)-메틸 4-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트		550.2	메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
106	(R)-3-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸 벤조산		550.2	2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
107	(R)-tert-부틸 3-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트		592.3	(3-(tert-부톡시카르보닐)페닐)보론산
108	(R)-2-아미노-5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		551.2	2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
109	(R)-5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시벤조산		552.2	2-히드록시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산

[0849]

110	(R)-메틸 3-(5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트		550.2	(3-(메톡시카르보닐)페닐)보론산
111	메틸 2-(3-((((R)-2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)프로파노에이트		578.3	메틸 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트
112	(R)-메틸 3-(5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2,6-디플루오로벤조에이트		586.2	(2,4-디플루오로-3-(메톡시카르보닐)페닐)보론산
113	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-니트로페닐)푸란-2-카르복스아미드		537.2	(3-니트로페닐)보론산
114	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드		572.2	2-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

115	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(에틸티오)페닐)푸란-2-카르복스아미드		552.2	(3-(에틸티오)페닐)보론산
116	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸티오)페닐)푸란-2-카르복스아미드		538.2	(3-(메틸티오)페닐)보론산
117	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드		546.2	(1-메틸-1H-인다졸-6-일)보론산
118	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메틸-2H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드		546.2	(2-메틸-2H-인다졸-6-일)보론산

[0851]

[0852]

중간체 119는 110°C에서 35분 동안, 115°C에서 15분 동안, 그 후 120°C에서 15분 동안 조사하여 중간체 78에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 지시된 보로네이트를 사용하여 ((R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드로부터 제조하였다.

	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
119	(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(디플루오로메톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드		558.3	2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[0853]

[0854]

중간체 120 내지 131은 중간체 78에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
120	에틸 3-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시-2-히드록시벤조에이트		652.2	에틸 5-에톡시-2-히드록시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
121	메틸 3-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-프로폭시벤조에이트		636.3	메틸 3-프로폭시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
122	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-보로노-2-메틸벤조산		578.3	5-보로노-2-메틸벤조산

[0855]

	도)메틸)카르바모일) 푸란-2-일)-2- 메틸벤조산			
123	N-((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미 도)프로필)헵탄아미 도)메틸)-5-(3- 프로포시페닐)푸란- 2-카르복스아미드		578.3	(3- 프로포시페닐)보 론산
124	2-(5-(5-(((R)-2-((R)- 1-(N- (벤질옥시)포름아미 도)프로필)헵탄아미 도)메틸)카르바모일) 푸란-2-일)-2- 플루오로페닐)아세 트산		596.3	2-(2-플루오로-5- (4,4,5,5- 테트라메틸- 1,3,2- 디옥사보롤란-2- 일)페닐)아세트 산
125	4-(5-(((R)-2-((R)-1- (N- (벤질옥시)포름아미 도)프로필)헵탄아미 도)메틸)카르바모일) 푸란-2-일)벤조산		564.3	4-보로노벤조산
126	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1- (N- (벤질옥시)포름아미 도)프로필)헵탄아미 도)메틸)카르바모일) 푸란-2-일)-5- 에톡시페닐)아세트 산		532.3	2-(3-에톡시-5- (4,4,5,5- 테트라메틸- 1,3,2- 디옥사보롤란-2- 일)페닐)아세트 산
127	3-(5-(((R)-2-((R)-1- (N- (벤질옥시)포름아미 도)프로필)헵탄아미		564.3	3-보로노벤조산

[0857]

[0858]

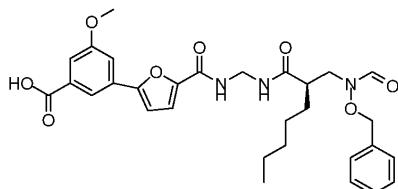
중간체 132는 중간체 78에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-((3-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로판아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
132	메틸 3-(((3-(N- (벤질옥시)포름아미 도)프로판아미도)메 틸)카르바모일)푸란- 2-일)-5- 에톡시벤조에이트		524.1	메틸 3-에톡시-5- (4,4,5,5- 테트라메틸- 1,3,2- 디옥사보롤란-2- 일)벤조에이트

[0859]

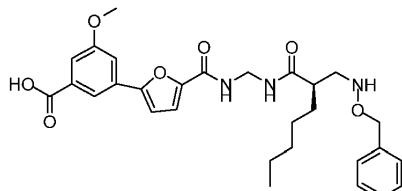
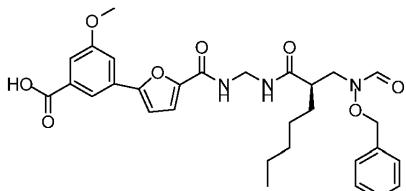
[0860]

조산



[0861]

단계 1: (R)-3-((5-(((2-((N-하드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산 및 (R)-3-((5-(((2-((N-벤질옥시)아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산



[0863]

[0864]

1,4-디옥산 (4.5 mL) 중 3-보로노-5-메톡시벤조산 (404 mg, 2.06 mmol), (R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (850 mg, 1.72 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 첨가생성물 (140 mg, 0.17 mmol) 및 Na_2CO_3 (1 M, 5.16 mL, 5.16 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 100°C에서 5분 동안 조사하였다. 물 및 DCM을 반응 혼합물에 첨가하고, 1 M HCl의 첨가에 의해 pH를 5로 조정하였다. DCM 층을 수집하고, 수성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 협한 유기물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬, 40 g 실리카 컬럼, 0 내지 20 % MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 고체를 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (20 g Si SPE, DCM, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세톤 및 10 % MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물의 혼합물 (531 mg)을 얻었다. MS (m/z) 566.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) 및 538.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0865]

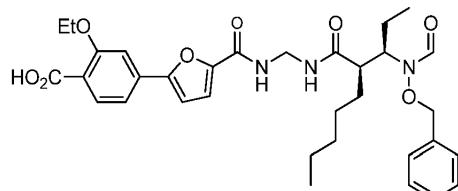
단계 2: (R)-3-((5-(((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산

[0866]

5-메틸-2-티옥소-1,3,4-티아디아졸-3(2H)-카르브알데히드 (예를 들어, 문헌 [Yazawa, H., et al., Tetrahedron Letters, 1985, 26 (31), 3703-3706]) (31.9 mg, 0.20 mmol)를 디클로로메탄 (2 mL) 중 ((R)-3-((5-(((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산 및 (R)-3-((5-(((2-((N-벤질옥시)아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산 (530 mg, 0.80 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 최소량의 DCM에 용해시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (10 g Si SPE, DCM, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세톤 및 10 % MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (482 mg)로서 얻었다. MS (m/z) 566.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0867]

중간체 134: 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤조산



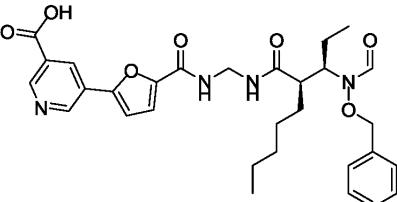
[0868]

[0869]

1,4-디옥산 (3.6 mL) 중 2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)벤조산 (151 mg, 0.52 mmol), N-((R)-2-((R)-1-(N-벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (250 mg, 0.47 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 첨가생성물 (28.7 mg, 0.04 mmol) 및 Na_2CO_3 (물 중 1 M, 1.4 mL, 1.4 mmol)의 혼합물을 70°C에서 60분 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (5 mL) 및

DCM (5 ml)으로 서서히 희석하고, HCl의 첨가를 통해 산성화시켰다. 층을 분리하고, DCM 층을 여과한 후, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. MS (*m/z*) 608.3 ($M+H^+$).

[0870] 중간체 135 내지 146은 중간체 134에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄-2-카르복스아미드 및 지시된 보론산 또는 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (<i>m/z</i>) ($M+H^+$)	보로노산/ 보로네이트
135	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄-2-카르복스아미드)메틸)카르복스아미도)프로필)헵탄-2-일)니코틴산		565.2	5-보로노니코틴산

[0871]

136	(S)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트		751.4	(S)-디메틸 2-(2-에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트
137	(S)-디메틸 2-(2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시페닐)아세트아미도)숙시네이트		765.3	(S)-디메틸 2-(2-(2-에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아미도)숙시네이트
138	메틸-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조에이트		622.3	3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[0872]

139	N-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-(3-에톡시-5-히드록시페닐)푸란-2-카르복스아미드		580.4	3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀
140	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시페닐)아세트산		622.3	2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산
141	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산		578.3	2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산
142	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2-메틸프로판산		606.3	2-(4-보로노페닐)-2-메틸프로판산

143	1-(4-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실산		604.3	1-(4-보로노페닐)시클로프로판카르복실산
144	2-(3-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시페닐)-2,2-디플루오로아세트산		658.0	2-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,2-디플루오로아세트산
145	디메틸 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤질포스포네이트		686.3	디메틸 3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질포스포네이트

[0874]

[0875]

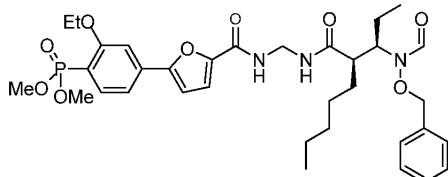
중간체 146은 중간체 134에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
146	(R)-메틸 3-(5-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조에이트		594.2	메틸 3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[0876]

[0877]

중간체 147: 디메틸 (4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시페닐)포스포네이트



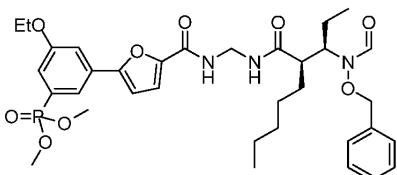
[0878]

[0879]

1,4-디옥산 (6.7 mL) 중 디메틸 (2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페닐)포스포네이트 (409 mg, 1.15 mmol), N-((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (500 mg, 0.96 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 첨가생성물 (19.6 mg, 0.02 mmol) 및 Na₂CO₃ (물 중 1 M, 2.87 mL, 2.87 mmol)의 혼합물을 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 DCM으로 서서히 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 합하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 120 g 실리카 컬럼, 0 내지 10 % MeOH/DCM, 30분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물 (600 mg, 93 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 672.3 (M+H⁺).

[0880]

중간체 148: 디메틸 (3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시페닐)포스포네이트



[0881]

[0882]

1,4-디옥산 (93 mL) 중 디메틸 (3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페닐)포스포네이트 (6.44 g, 14.65 mmol), N-((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (6.95 g, 13.30 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 첨가생성물 (0.38 g, 0.47 mmol) 및 Na₂CO₃ (물 중 1 M, 39.9 mL, 39.9 mmol)의 혼합물을 50°C에서 60분 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, Et₂O 및 물로 서서히 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O로 2회 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 어두운 잔류물을 얻었다. 이 잔류물에 Et₂O를 첨가하고 (이것이 흐려질 때까지), 용액을 교반하고, 추가의 에테르를 첨가하였다 (약 200 mL). 10분 후, 슬러리를 여과하였다. 여액을 농축시켜 불순한 물질 약 3 g을 얻었다. 회색 고체를 DCM으로 공비시켜 회색 물질 7.8 g을 얻었다.

[0883]

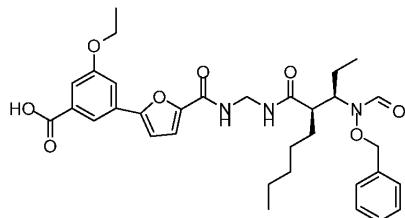
여액으로부터 얻어진 물질 3 g을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 330 g 컬럼, 0 내지 10 % MeOH/DCM, 30분에 걸쳐)를 통해 정제하여 일부 불순물을 함유하는 목적 생성물 1.6 g을 얻었다. 이 잔류물에 Et₂O를 첨가하고 (이것이 흐려질 때까지), 용액을 교반하고, 추가의 에테르를 첨가하였다 (약 200 mL). 10분 후, 슬러리를 여과하였다. 여액을 역상 HPLC (와터스, 선파이어, 30 x 150 mm, 30 내지 80 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA), 14분에 걸쳐)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 물을 총 3회 추출하고, 합한 추출물을 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (0.4 g, 5 % 수율)로서 얻었다.

[0884]

회색 고체 (7.8 g)를 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 220 g, 0 내지 10 % MeOH/DCM, 30분에 걸쳐)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 1.6 g 결정화로부터 얻어진 고체와 합하고, 물질을 EtOAc (3 x)로 공비시켰다. 그 후, 생성된 고체를 EtOAc (약 100 mL)에 혼탁시키고, 혼합물을 60°C로 가열한 후, 교반하면서 실온으로 냉각시키고, 이를 밤새 계속하였다. 그 후, 슬러리를 0°C로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 목적 생성물을 밝은 회색 고체로서 얻었다. 여액을 농축 건조시키고, Et₂O로부터 재결정화시키고, EtOAc 결정화로부터의 밝은 회색 고체와 합하여 표제 화합물의 추가의 배치 (7.25 g, 81 % 수율)를 얻었다. 에테르 여과로부터의 필터 깔때기를 DCM으로 세척하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물의 추가의 배치 (0.9 g, 10 % 수율)를 얻었다. MS (m/z) 672.3 (M+H⁺).

[0885]

중간체 149: 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산



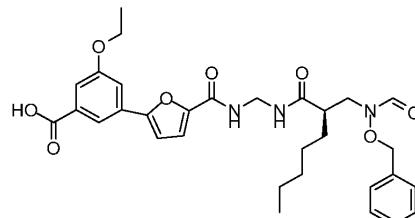
[0886]

[0887]

수산화리튬 히드레이트 (26.3 mg, 0.627 mmol)를 물 (0.84 ml) 및 테트라히드로푸란 (3.35 ml) 중 메틸 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조에이트 (260 mg, 0.314 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 소량의 CH₃CN으로 회석하고, 여과하고, 역상 HPLC (와터스, 엑스브리지 프렙 쉴드 (XBridge Prep Shield) RP C₁₈ 5 μm OBD 30 x 150 mm 컬럼, 20 내지 60 % CH₃CN/물 + 0.1 % NH₄OH, 14분에 걸쳐)를 통해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 물로 회석하고, HCl의 첨가에 의해 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. DCM을 상 분리기를 통해 통과시키고, 농축시켜 표제 화합물 (162 mg, 85 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 608.3 (M+H⁺).

[0888]

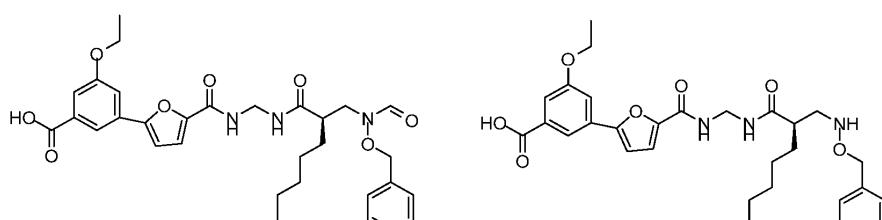
중간체 150: (R)-3-(5-(((2-(N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산



[0889]

[0890]

단계 1: (R)-3-(5-(((2-(N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산 및 (R)-3-(5-(((2-(N-(벤질옥시)아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산

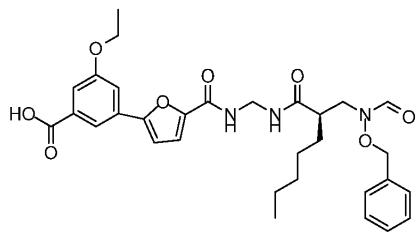


[0891]

[0892]

(R)-메틸 3-(5-(((2-(N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조에이트 (572 mg, 0.87 mmol)를 메탄올 (2.5 ml) 및 테트라히드로푸란 (2.5 ml)에 용해시키고, 수산화나트륨 (2 M, 2.17 ml, 4.34 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1 M HCl의 첨가를 통해 pH 5로 조정하고, EtOAc (2 x) 및 DCM (1 x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켜 표제 화합물의 혼합물을 담황색 고체 (424 mg)로서 얻었다. MS (m/z) 580.3 (M+H⁺) 및 552.3 (M+H⁺).

[0893] 단계 2: (R)-3-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산

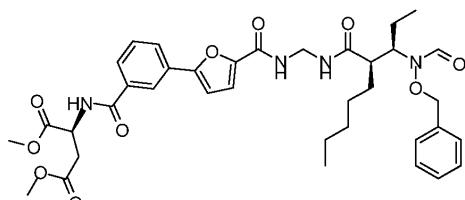


[0894]

[0895] 5-메틸-2-티옥소-1,3,4-티아디아졸-3(2H)-카르브알데히드 (103 mg, 0.646 mmol)를 디클로로메탄 (4 ml) 중 (R)-3-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산 및 (R)-3-(((2-((N-(벤질옥시)아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산 (312 mg, 0.538 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 풀래쉬 크로마토그래피 (10 g Si SPE, DCM, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세톤 및 10 % MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (402 mg, 80 % 수율)로서 수득하였다. MS (m/z) 580.2 ($M+H^+$).

[0896]

중간체 151: (S)-디메틸 2-(3-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트



[0897]

[0898] 디클로로메탄 (2.38 ml) 중 (S)-디메틸 2-아미노숙시네이트, 히드로클로라이드 (56.1 mg, 0.28 mmol), 3-(((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산 (160 mg, 0.28 mmol) 및 트리에틸아민 (0.12 ml, 0.85 mmol)의 혼합물에 TSP® (EtOAc 중 50 중량%, 0.34 ml, 0.57 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 DCM (7 ml) 및 물 (5 ml)의 첨가에 의해 흐석하였다. 충을 분리하고, 유기물을 물 (5 ml)로 세척하고, 추가의 물 (20 ml)을 형성된 에멀젼에 첨가하였다. 그 후, 유기물을 소수성 프럿을 통해 수집하고, 농축시켰다. 잔류물을 풀래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 25 g, 컬럼, 20 내지 100 % 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (98 mg, 49 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 707.3 ($M+H^+$).

[0899]

중간체 152는 중간체 151에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 3-(((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산 및 지시된 아민으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) ($M+H^+$)	아민
152	(R)-디메틸 2-(3-(((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)숙시네이트		751.3	(R)- 디메틸 2- 아미노숙 시네이트, 히드로클 로라이드

[0900]

[0901]

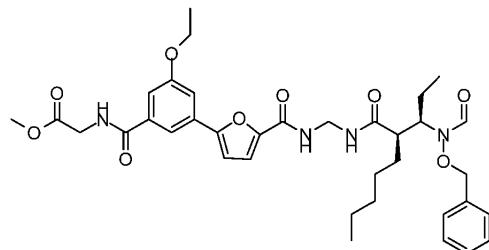
중간체 153은 중간체 151에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤조산 및 지시된 아민으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	아민
153	디메틸 2,2'-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤조일)아자네디일디아세테이트		751.4	디메틸 2,2'- 아자네 디일디 아세테 이트

[0902]

[0903]

중간체 154: 메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)아세테이트



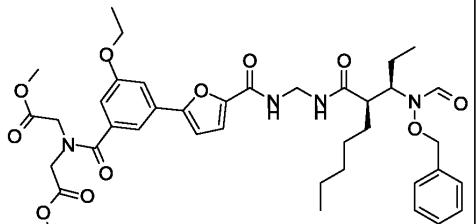
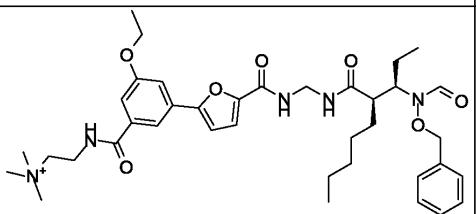
[0904]

[0905]

디클로로메탄 (1.55 ml) 중
3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산 (185 mg, 0.30 mmol), 글리신 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (38.2 mg, 0.30 mmol) 및 HATU (133 mg, 0.35 mmol)의 용액에 DIPEA (0.17 ml, 0.94 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 15분 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 농축시키고, 물 (10 ml) 및 DCM (10 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 유기물을 소수성 프럿을 통해 수집하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 25 g 컬럼, 20 내지 100 % 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물 (83.6 mg, 41 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 679.3 (M+H⁺).

[0906]

중간체 155 내지 158은 중간체 154에 대해 상세화된 것과 유사한 방법에 의해 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산 및 지시된 아민으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z)	아민
155	디메틸 2,2'-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트			디메틸 2,2'- 아자네디일 디아세테이트, 히드로클로라이드
156	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트		692.3 (M ⁺)	2-아미노- N,N,N- 트리메틸에 탄아미늄, 클로라이드

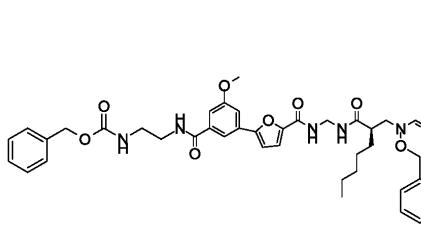
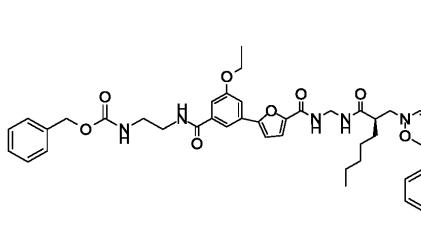
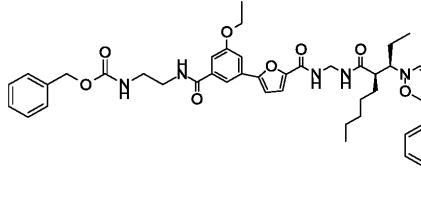
[0907]

	바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)-N,N,N-트리메틸에탄아미늄			히드로클로라이드
157	N-((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵тан아미도)메틸)-5-(3-에톡시-5-((6-(히드록시메틸)-2,2,3,3,9,9,10,10-옥타메틸-4,8-디옥사-3,9-디실라운데칸-6-일)카르바모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드		940.5 (M+H ⁺)	6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2,2,3,3,9,9,10,10-옥타메틸-4,8-디옥사-3,9-디실라운데칸-6-아민
158	디에틸((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵тан아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)메틸)포스포네이트		757.3 (M+H ⁺)	디에틸(아미노메틸)포스포네이트

[0908]

[0909]

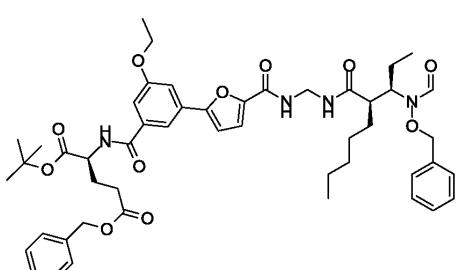
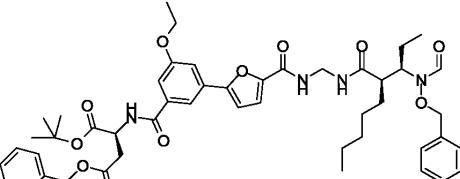
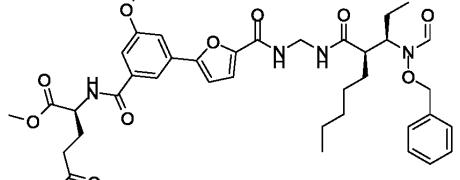
중간체 159 내지 161은 중간체 154에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 벤질(2-아미노에틸)카르바메이트, 히드로클로라이드 및 지시된 산으로부터 제조하였다. 중간체 159 및 161은 용매로서 DCM 대신 DMF를 사용하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	산
159	(R)-벤질 (2-(3-(5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤즈아미도)에틸)카르바메이트		742.3	(R)-3-((2-((N-phenylmethyl)formamido)methyl)heptanamido)methyl-5-((2-((N-phenylmethyl)formamido)methyl)carbamoyl)phenyl-2-oxazolylmethyl phenyl ether
160	(R)-벤질 (2-(3-(5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)에틸)카르바메이트		756.3	(R)-3-((2-((N-phenylmethyl)formamido)methyl)heptanamido)methyl-5-((2-((N-phenylmethyl)formamido)methyl)carbamoyl)phenyl-2-oxazolylmethyl phenyl ether with an ethoxy group
161	벤질 (2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)에틸)카르바메이트		784.3	3-((2-((N-phenylmethyl)formamido)methyl)heptanamido)methyl-5-((2-((N-phenylmethyl)formamido)methyl)carbamoyl)phenyl-2-oxazolylmethyl phenyl ether with an ethoxy group

[0910]

[0911]

중간체 162 내지 164는 염기로서 DIPEA 대신 트리에틸아민을 이용하여 중간체 154에 대해 상세화된 것과 유사한 방법에 의해 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산 및 지시된 아민으로부터 제조하였다.

	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	아민
162	(S)-5-벤질 1-tert-부틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)펜탄디오에이트		883.5	(S)-5-벤질 1-tert-부틸 2-아미노펜탄디오에이트, 히드로클로라이드
163	(S)-4-벤질 1-tert-부틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)숙시네이트		869.3	(S)-4-벤질 1-tert-부틸 2-아미노숙시네이트, 히드로클로라이드
164	(S)-디메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)펜탄디오에이트		765.3	(S)-디메틸 2-아미노펜탄디오에이트, 히드로클로라이드

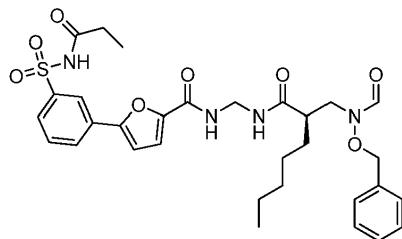
[0912]

카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)펜탄디오에이트			
----------------------------------	--	--	--

[0913]

[0914]

중간체 165: (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-프로피오닐술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드

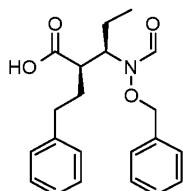


[0915]

DCM (723 μ l) 중 (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-술파모일페닐)푸란-2-카르복스아미드 (103 mg, 0.180 mmol)를 트리에틸아민 (75 μ l, 0.541 mmol)으로 20분 동안 처리하였다. 프로피온산 무수물 (69.4 μ l, 0.541 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50°C로 밤새 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 열음을 첨가하였다. 그 후, 반응물을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 상 분리기를 통해 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 젤 컬럼, 0 내지 100 % EtOAc/DCM: 10분, 100 % EtOAc: 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 점성 고체 (59 mg, 52.2 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 627.3 ($M+H^+$).

[0917]

중간체 166: (2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄산



[0918]

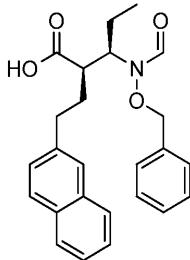
중간체 166은 중간체 8에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 4-페닐부타노일 클로라이드로부터 제조하였다.

단계	명칭	MS (m/z)
1	(R)-4-벤질-3-(4-페닐부타노일)옥사졸리딘-2-온	324.1
2	(R)-4-벤질-3-((2R,3S)-3-히드록시-2-페네틸펜타노일)옥사졸리딘-2-온	382.1
3	(2R,3S)-N-(벤질옥시)-3-히드록시-2-페네틸펜탄아미드	328.1
4	(3R,4R)-1-(벤질옥시)-4-에틸-3-페네틸아제티딘-2-온	310.1
5	(2R,3R)-3-((벤질옥시)아미노)-2-페네틸펜탄산	328.1
6	(2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄산	356.1

[0920]

[0921]

중간체 167: (2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄산



[0922]

[0923]

중간체 167은 하기 개요된 단계 4'에 대해서를 제외하고 중간체 8에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 4-(나프탈렌-2-일)부타노일 클로라이드로부터 제조하였다.

[0924]

단계 4': (3R,4R)-1-(벤질옥시)-4-에틸-3-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)아제티딘-2-온

[0925]

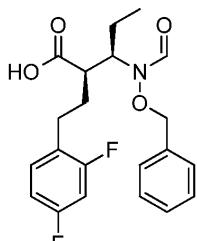
테트라히드로푸란 (THF) (150 mL) 중 (2R,3S)-N-(벤질옥시)-3-히드록시-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미드 (20 g, 28.1 mmol)의 0°C의 냉각된 용액에 트리페닐포스핀 (8.84 g, 33.7 mmol) 및 DEAD (5.34 mL, 33.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하면서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC (SiO_2)에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 물 (80 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (150 mL)로 세척하고, 진공에서 농축시켜 황색 오일을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/ 헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7 g, 55 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 360.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

단계	명칭	MS (m/z)
1	(R)-4-벤질-3-(4-(나프탈렌-2-일)부타노일)옥사졸리딘-2-온	374.1
2	(R)-4-벤질-3-((2S,3S)-3-히드록시-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜타노일)옥사졸리딘-2-온	N/A
3	(2R,3S)-N-(벤질옥시)-3-히드록시-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미드	378.3
4*	(3R,4R)-1-(벤질옥시)-4-에틸-3-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)아제티딘-2-온	360.2
5	(2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)아미노)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄산	N/A
6	(2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄산	406.1

[0926]

[0927]

중간체 168: (2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄산



[0928]

[0929]

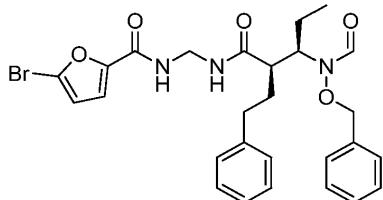
중간체 168은 중간체 167에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 4-(2,4-디플루오로페닐)부타노일 클로라이드로부터 제조하였다.

단계	명칭	MS (m/z)
1	(R)-4-벤질-3-(4-(2,4-디플루오로페닐)부타노일)옥사졸리딘-2-온	360.3
2	(R)-4-벤질-3-((2S,3S)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-히드록시펜타노일)옥사졸리딘-2-온	417.9
3	(2R,3S)-N-(벤질옥시)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-히드록시펜탄아미드	363.9
4	(3R,4R)-1-(벤질옥시)-3-(2,4-디플루오로페네틸)-4-에틸아제티딘-2-온	346.1
5	(2R,3R)-3-((벤질옥시)아미노)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄산	364.2
6	(2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄산	392.2

[0930]

[0931]

중간체 169: N-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드



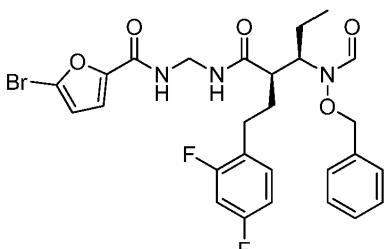
[0932]

[0933]

N-(아미노메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (0.600 g, 2.74 mmol)를 DCM (12.26 ml) 중 (2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄산 (0.97 g, 2.74 mmol), HATU (1.15 g, 3.01 mmol) 및 DIPEA (1.44 ml, 8.22 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기물을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 컴팩니언, 40 g 컬럼, 20 내지 80% 에틸아세테이트/헥산)에 의해 정제하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 물로 분배시키고, 3시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 유기물을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (1.23 g, 72.6 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 558.1 (M^+).

[0934]

중간체 170: N-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드



[0935]

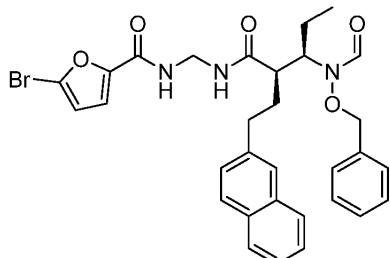
[0936]

(2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄산 (3.00 g, 7.67 mmol), N-(아미노메틸)-

5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (1.68 g, 7.67 mmol), EDC (2.06 g, 10.74 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (1.64 g, 10.74 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (3.37 ml, 30.7 mmol)을 DMF (40 ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 물 및 EtOAc로 회석하였다. 층을 분리하고, 유기 물을 물로 3회 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 80 g 컬럼, 0 내지 40% 헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (4.37 g, 91 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 594.1 (M^+).

[0937]

중간체 171: N-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드



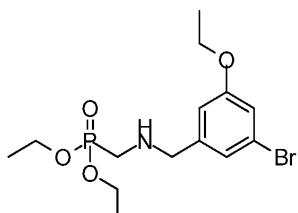
[0938]

[0939]

(2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄산 (3.56 g, 8.79 mmol), N-(아미노메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (2.75 g, 8.79 mmol), EDC (2.190 g, 11.43 mmol) 및 HOBr (1.750 g, 11.43 mmol)를 DCM (60 ml)에 N-메틸모르폴린 (3.86 ml, 35.2 mmol)과 함께 용해시켰다. 반응 혼합물을 25°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 끈끈한 잔류물이 플라스크의 모서리 상에 형성되었으며, 용액을 끈끈한 잔류물로부터 경사분리하였다. 용액을 물 (60 ml) 및 DCM (50 ml)으로 회석하고, 30분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 유기물을 염수로 세척하고, 소수성 프렛을 통해 통과시켰다. 끈끈한 잔류물을 MeOH에 용해시키고, 여과하였다. 여액을 용액 후처리로부터의 유기 층과 합하고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 80 g 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산, 40분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (2.28 g, 29.9 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 606.3 (M^+).

[0940]

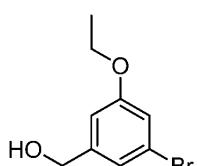
중간체 172: 디에틸 (((3-브로모-5-에톡시벤질)아미노)메틸)포스포네이트



[0941]

[0942]

단계 1: (3-브로모-5-에톡시페닐)메탄올

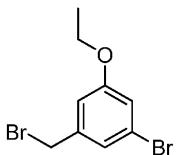


[0943]

[0944]

톨루엔 (108 ml) 중 메틸 3-브로모-5-에톡시벤조에이트 (5.6 g, 21.6 mmol)의 용액에 LAH (1.6 g, 43.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 65°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시킨 후, 1N HCl을 서서히 첨가하였다. 슬러리가 형성되었다. EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 100 ml)로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 생성물을 무색 오일로서 얻었다. MS (m/z) 230.9 ($M+H^+$).

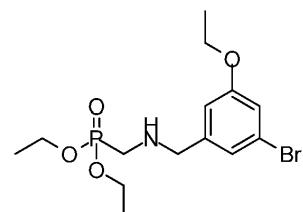
[0945] 단계 2: 1-브로모-3-(브로모메틸)-5-에톡시벤젠



[0946]

[0947] (3-브로모-5-에톡시페닐)메탄올 (4.6 g, 20 mmol)을 Et_2O (100 ml)에 용해시키고, 0°C로 냉각시킨 후, 삼염화인 (2.1 ml, 22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 이를 엎음물: 에테르 용액에 부었다. 수성 층을 에테르 ($3 \times 50 \text{ ml}$)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (0 내지 15% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$)를 통해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (4.52 g, 71 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 293.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0948] 단계 3: 디에틸 (((3-브로모-5-에톡시벤질)아미노)메틸)포스포네이트



[0949]

[0950] 디에틸(아미노메틸)포스포네이트, 옥살산 염 (1.1 g, 4.3 mmol), 및 TEA (1.35 ml, 9.7 mmol)의 용액을 DMF (5 ml)에서 15분 동안 교반하고, DMF (1 mL) 중 1-브로모-3-(브로모메틸)-5-에톡시벤젠 (1.14 g, 3.9 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, EtOAc ($3 \times 50 \text{ ml}$)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (0 내지 10% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.755 g, 51 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 380.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

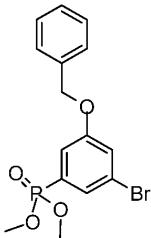
[0951]

중간체 173은 중간체 172에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 지시된 아민으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) ($\text{M}+\text{H}^+$)	아민
173	메틸 2-((3-브로모-5-에톡시벤질)(메틸)아미노)아세테이트		364.1	메틸 2-(메틸아미노)아세테이트

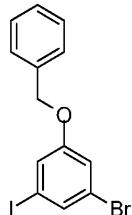
[0952]

[0953] 중간체 174: 디메틸 (3-(벤질옥시)-5-브로모페닐)포스포네이트



[0954]

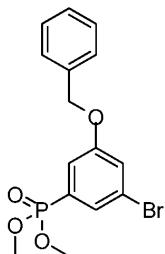
[0955] 단계 1: 1-(벤질옥시)-3-브로모-5-아이오도벤젠



[0956]

[0957] DMF (10 ml) 중 3-브로모-5-아이오도페놀 (1.5 g, 5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.83 g, 6 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 $50^{\circ}C$ 에서 30분 동안 가열한 후, KI (0.08 g, 0.5 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (0.93 g, 5.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 $65^{\circ}C$ 에서 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 물에 끓고, EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 x 50 ml), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (0 내지 10 % EtOAc:헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (1.3 g, 50 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 391.3 ($M+H^+$).

[0958] 단계 2: 디메틸 (3-(벤질옥시)-5-브로모페닐)포스포네이트

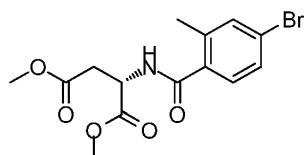


[0959]

[0960] 1,4-디옥산 (16 ml) 중 디메틸 (3-(벤질옥시)-5-브로모페닐)포스포네이트 (1.39 g, 3.57 mmol)의 용액에 트리메틸 포스파이트 (0.99 g, 8.04 mmol) 및 디아세톡시팔라듐 (0.12 g, 0.54 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 $105^{\circ}C$ 에서 5시간 동안 가열하였다. 반응을 LCMS를 통해 모니터링하여 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (0 내지 5 % MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (1.0 g, 75 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 371.9 ($M+H^+$).

[0961]

중간체 175: (S)-디메틸 2-(4-브로모-2-메틸벤즈아미도)숙시네이트

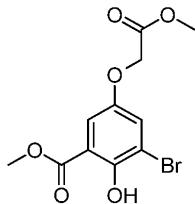


[0962]

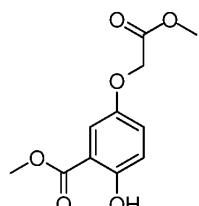
[0963] N,N-디메틸포름아미드 (100 ml) 중 (S)-디메틸 2-아미노숙시네이트 히드로클로라이드 (5.51 g, 27.9 mmol) 및 4-브로모-2-메틸벤조산 (5 g, 23.25 mmol)을 함유하는 용액에 HATU (10.61 g, 27.9 mmol), 그 후 DIPEA (12.18

ml, 69.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수용액으로 희석하고, 에틸 에테르 (3 x 100 ml)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, SiO₂ 상으로 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (0 내지 50% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (6.0 g, 74 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 360.0 (M+H⁺).

[0964] 중간체 176: 메틸 3-브로모-2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트

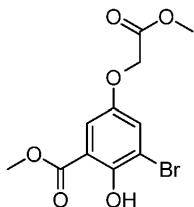


[0965] [0966] 단계 1: 메틸 2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트



[0966] 아세톤 (600 mL) 중 메틸 2,5-디히드록시벤조에이트 (25 g, 149 mmol)를 함유하는 용액에 탄산칼륨 (41.1 g, 297 mmol), 그 후 메틸 2-브로모아세테이트 (14.07 mL, 149 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 55°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, DCM에 재용해시킨 후, 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 소수성 프릿을 통해 통과시키고, SiO₂ 상으로 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 120 g 컬럼, 0 내지 2% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (16.2 g, 45.2 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 242.0 (M+H⁺).

[0967] [0969] 단계 2: 메틸 3-브로모-2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트



[0970] [0971] 아세트산 (50 mL) 중 메틸 2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트 (5 g, 20.82 mmol)를 함유하는 용액에 브로민 (1.180 mL, 22.90 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 추가의 브로민 (0.590 mL, 11.45 mmol)을 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 봇자, 침전물이 형성되었다. 침전물을 혼합물의 여과를 통해 수집하였다. 고체를 DCM에 용해시키고, SiO₂ 상으로 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 40 g 컬럼, 0 내지 30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 생성물을 황색 오일 (4.0 g, 63 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 320.9 (M+H⁺).

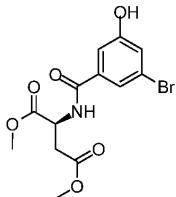
[0972]

중간체 177: (S)-디메틸 2-(3-브로모-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트



[0973]

[0974] 단계 1: (S)-디메틸 2-(3-브로모-5-히드록시벤즈아미도)숙시네이트

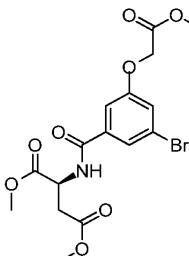


[0975]

[0976] N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 (S)-디메틸 2-아미노숙시네이트 히드로클로라이드 (5.46 g, 27.6 mmol) 및 3-브로모-5-히드록시벤조산 (5 g, 23.04 mmol)을 함유하는 용액에 DIPEA (12.07 mL, 69.1 mmol), 그 후 HATU (10.51 g, 27.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수용액으로 회색하고, 에틸 에테르 (3 x 50 mL)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, SiO₂ 상으로 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 80 g 컬럼, 0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 유리 (6.0 g, 79 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 361.9 (M+H⁺).

[0977]

단계 2: (S)-디메틸 2-(3-브로모-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트

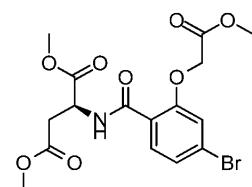


[0978]

[0979] 아세톤 (65 mL) 중 (S)-디메틸 2-(3-브로모-5-히드록시벤즈아미도)숙시네이트 (6.54 g, 18.16 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (5.02 g, 36.3 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 (1.891 mL, 19.97 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 회색하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, SiO₂ 상으로 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 80 g 컬럼, 0 내지 70% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 유리 (7.3 g, 93 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 432.0 (M+H⁺).

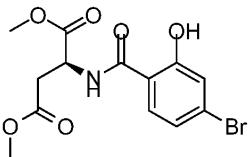
[0980]

중간체 178: (S)-디메틸 2-(4-브로모-2-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트



[0981]

[0982] 단계 1: (S)-디메틸 2-(4-브로모-2-히드록시벤즈아미도)숙시네이트

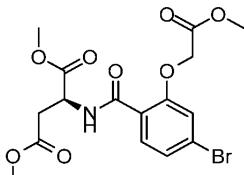


[0983]

[0984] N,N-디메틸포름아미드 (50 ml) 중 (S)-디메틸 2-아미노숙시네이트 히드로클로라이드 (5.46 g, 27.6 mmol) 및 4-브로모-2-히드록시벤조산 (5 g, 23.04 mmol)의 용액에 DIPEA (12.07 ml, 69.1 mmol), 그 후 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 (3.74 g, 27.6 mmol) 및 EDC (5.30 g, 27.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수용액으로 희석하고, 에틸 에테르 (3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기물을 수집하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, SiO₂ 상으로 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 80 g 컬럼, 0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 유리 (3.1 g, 37.2 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 362.0 (M+H⁺).

[0985]

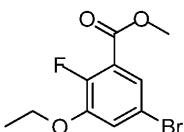
단계 2: (S)-디메틸 2-(4-브로모-2-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트



[0986]

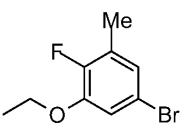
[0987] 아세톤 (40 ml) 중 (S)-디메틸 2-(4-브로모-2-히드록시벤즈아미도)숙시네이트 (3.09 g, 8.58 mmol)를 함유하는 용액에 메틸 2-브로모아세테이트 (0.893 ml, 9.44 mmol) 및 탄산칼륨 (2.371 g, 17.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, SiO₂ 상으로 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 40g 컬럼, 0 내지 70% 에틸 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 유리 (3.5 g, 95 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 434.1 (M+H⁺).

[0988] 중간체 179: 메틸 5-브로모-3-에톡시-2-플루오로벤조에이트



[0989]

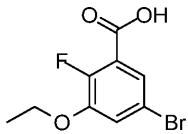
[0990] 단계 1: 5-브로모-1-에톡시-2-플루오로-3-메틸벤젠



[0991]

[0992] 5-브로모-2-플루오로-3-메틸페놀 (2 g, 9.75 mmol)을 테트라하이드로푸란 (31.6 ml)에 용해시키고, 실온에서 수소화나트륨 (0.429 g, 10.73 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 아이오도에탄 (0.867 ml, 10.73 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 55°C로 3일 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하고, 15분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)를 통해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (77 mg, 34 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 230.1(M+H⁺).

[0993] 단계 2: 5-브로모-3-에톡시-2-플루오로벤조산

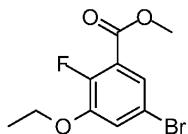


[0994]

[0995] 5-브로모-1-에톡시-2-플루오로-3-메틸벤젠 (777 mg, 3.33 mmol)을 피리딘 (3334 μl) 및 물 (3334 μl)에 용해시키고, 90°C에서 18시간 동안 과망간산칼륨 (2213 mg, 14.00 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, pH <4로 산성화시켰다. 형성된 백색 침전물을 여과를 통해 수집하였다. 백색 고체를 EtOAc에 용해시키고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (132 mg, 15 % 수율)로서 얻었다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 반응에 직접적으로 사용하였다.

[0996]

단계 3: 메틸 5-브로모-3-에톡시-2-플루오로벤조에이트

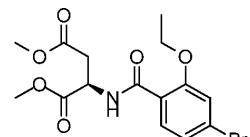


[0997]

[0998] 5-브로모-3-에톡시-2-플루오로벤조산 (132 mg, 0.50 mmol)을 아세토니트릴 (2.5 ml)에 용해시키고, 탄산칼륨 (208 mg, 1.51 mmol)으로 처리하고, 80°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에테르로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 잔류의 고체를 에테르로 세척하고, 여액을 합하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (10 내지 20% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (103 mg, 74 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 276.9 (M+H⁺).

[0999]

중간체 180: (R)-디메틸 2-(4-브로모-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트

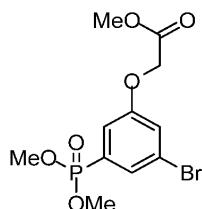


[1000]

[1001] 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥시드 (3.39 ml, 5.69 mmol)를 25°C의 DCM (15 ml) 중 (R)-디메틸 2-아미노숙시네이트 (0.61 g, 3.79 mmol), 4-브로모-2-에톡시벤조산 (0.93 g, 3.79 mmol) 및 트리에틸아민 (1.59 ml, 11.38 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 DCM으로 희석하고, 물, 1N HCl 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (12 g 컬럼, 0 내지 30% EtOAc:EtOH 3:1/헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.56 g, 34.2 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 388.0 (M+H⁺).

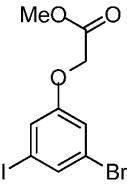
[1002]

중간체 181: 메틸 2-(3-브로모-5-(디메톡시포스포릴)페녹시)아세테이트



[1003]

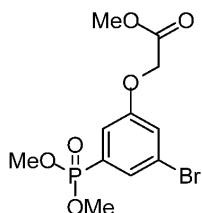
[1004] 단계 1: 메틸 2-(3-브로모-5-아이오도페녹시)아세테이트



[1005]

[1006] 테플론 교반 막대가 구비된 등근 바닥 플라스크에 3-브로모-5-아이오도페놀 (2.06 g, 6.89 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.979 mL, 10.34 mmol), 아세토니트릴 (15.0 mL), 및 K_2CO_3 (4.76 g, 34.5 mmol)를 첨가하였다. N_2 출구에 부착된 수 냉각된-응축기를 플라스크에 부착하고, 반응물을 80°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (40 mL)로 켄칭하였다. 용액을 EtOAc (2×40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (2.0 g, 78 % 수율 조절)을 얻었다. MS (m/z) 372.7 ($M+H^+$).

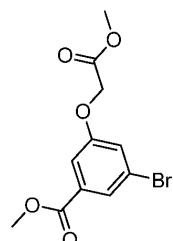
[1007] 단계 2: 메틸 2-(3-브로모-5-(디메톡시포스포릴)페녹시)아세테이트



[1008]

[1009] 테플론 교반 막대가 구비된 등근 바닥 플라스크에 메틸 2-(3-브로모-5-아이오도페녹시)아세테이트 (2.0 g, 5.39 mmol), 트리메틸 포스파이트 (1.4 mL, 13.47 mmol), 1,4-디옥산 (12.77 mL), 및 $Pd(OAc)_2$ (0.242 g, 1.08 mmol)를 첨가하였다. N_2 출구를 갖는 수 냉각된 응축기를 플라스크의 상부에 부착하고, 반응물을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 물에 붓고, EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오렌지색 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 80 g, 0% 내지 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (2.3 g, 109 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 354.9 ($M+H^+$).

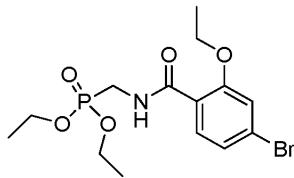
[1010] 중간체 182: 메틸 3-브로모-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트



[1011]

[1012] N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (340 mL) 중 메틸 3-브로모-5-히드록시벤조에이트 (34 g, 147 mmol), K_2CO_3 (61 g, 441 mmol)의 용액에 메틸 2-브로모아세테이트 (22.5 g, 147 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소 하에서 2시간 동안 교반하고, 반응물을 엎음물에 부었다. 형성된 백색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (36 g, 81 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 304.2 ($M+H^+$).

[1013] 중간체 183: 디에틸 ((4-브로모-2-에톡시벤즈아미도)메틸)포스포네이트

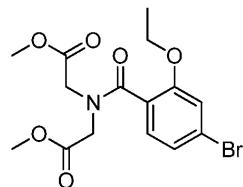


[1014]

[1015] 4-브로모-2-에톡시벤조산 (3 g, 12.24 mmol), EDC (2.82 g, 14.69 mmol), 디에틸(아미노메틸)포스포네이트, 옥살산 염 (3.15 g, 12.24 mmol), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (2.0 g, 14.69 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (5.38 ml, 49.0 mmol)을 DCM (76 ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 120 g 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산, 45분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (3.0 g, 62.2 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 395.9 (M^+).

[1016]

중간체 184: 디메틸 2,2'-(4-브로모-2-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트

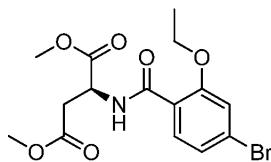


[1017]

[1018] 4-브로모-2-에톡시벤조산 (0.5 g, 2.040 mmol), 디메틸 2,2'-아자네디일디아세테이트 (0.33 g, 2.040 mmol), EDC (0.39 g, 2.040 mmol), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (0.31 g, 2.04 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (0.22 ml, 2.04 mmol)을 DMF에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 물에 끓고, 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (각각 50 ml)으로 2회 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.64 g, 81 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 390.3 (M^+).

[1019]

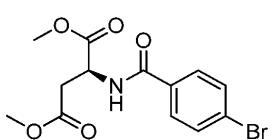
중간체 185: (S)-디메틸 2-(4-브로모-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트



[1020]

[1021] T3P, EtOAc 중 50종량% (150 ml, 252 mmol)를 가온을 방지하기 위해 수조에서 DCM (420 ml) 중 4-브로모-2-에톡시벤조산 (43.27 g, 177 mmol), (S)-디메틸 2-아미노숙시네이트, 히드로클로라이드 (36.6 g, 185 mmol), 및 트리에틸아민 (73.8 ml, 530 mmol)의 혼탁액에 적가하였다 (1시간 10분에). 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 DCM 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기물을 1N HCl, 그 후 포화 NaHCO₃로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 잔류물을 반으로 나누고, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 330 g 컬럼, 0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (62.7 g, 91 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 390.0 (M^+).

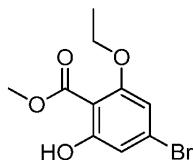
[1022] 중간체 186: (S)-디메틸 2-(4-브로모벤즈아미도)숙시네이트



[1023]

[1024] 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥시드 (4.40 ml, 7.39 mmol)를 가온을 방지하기 위해 수조에서 DCM (10 ml) 중 (S)-디메틸 2-아미노숙시네이트 (1.0 g, 4.92 mmol), 4-브로모벤조산 (1.0 g, 4.92 mmol) 및 TEA (2.06 ml, 14.77 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 1N HCl, 그 후 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (1.67 g, 98 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 344.0 (M⁺).

[1025] 중간체 187: 메틸 4-브로모-2-에톡시-6-히드록시벤조에이트



[1026]

[1027] 메틸 4-브로모-2-에톡시벤조에이트 (3.0 g, 11.58 mmol), 과황산칼륨 (3.44 g, 12.74 mmol), 및 디클로로(p-시멘)루테늄(II) 이량체 (177 mg, 0.29 mmol)를 TFA (20.26 ml) 및 트리플루오로아세트산 무수물 (8.68 ml)에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 질소 하에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 0°C로 냉각된 10% 탄산나트륨의 용액에 적가하였다. 중성 용액을 실온으로 가온하고, DCM (200 ml)으로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 다시 DCM (200 ml)으로 2회 더 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 반으로 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 5 내지 50% EtOAc/헥산, 35분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (250 mg, 7.85 % 수율)로서 얻었다.

[1028] 중간체 188 내지 200은 일반적으로 중간체 55에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 지시된 브로마이드로부터 제조하였다. 반응 시간은 3.5시간 내지 12시간으로 다양하다.

#	명칭	구조	MS (m/z)	브로마이드
188	디에틸(((3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)아미노)메틸)포스포네이트		428.1	디에틸(((3-브로모-5-에톡시벤질)아미노)메틸)포스포네이트
189	디메틸 (3-(벤질옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스포네이트		419.1	디메틸 (3-(벤질옥시)-5-브로모페닐)포스포네이트
190**	메틸 2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트		335.1	메틸 4-브로모-2-(2-에톡시-2-옥소에틸)벤조에이트

[1029]

191	(S)-디메틸 2-(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트		406.4	(S)-디메틸 2-(4-브로모-2-메틸벤즈아미도)숙시네이트
192	메틸 2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트		367.1	메틸 3-브로모-2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트
193	메틸 2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트		480.2	(S)-디메틸 2-(3-브로모-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트
194	(S)-디메틸 2-(2-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트		480.2	(S)-디메틸 2-(4-브로모-2-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트
195	메틸 2-((3-에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)(메틸)아미노아세테이트		364.1	메틸 2-((3-브로모-5-에톡시벤질)(메틸)아미노)아세테이트
196	메틸 3-에톡시-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트		325.1	메틸 5-브로모-3-에톡시-2-플루오로벤조에이트

[1030]

197	(R)-((4-((1,4-디메톡시-1,4-디옥소부탄-2-일)카르바모일)-3-에톡시페닐)보론산		436.2	(R)-디메틸 2-(4-브로모-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트
198	메틸 2-(3-(디메톡시포스포릴)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)아세테이트		401.1	메틸 2-(3-브로모-5-(디메톡시포스포릴)페녹시)아세테이트
199**	메틸 2-히드록시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트		279.0	메틸 4-브로모-2-히드록시벤조에이트
200	메틸 3-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트		351.2	메틸 3-브로모-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트

[1031]

** 바이오티지 마이크로웨이브 반응기에서 30분 동안 대 열적으로 수행된 반응.

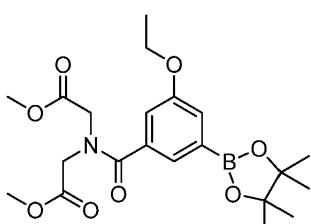
[1033]

중간체 201은 중간체 56에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-아미노숙시네이트, 히드로클로라이드 및 지시된 산으로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	산
201	(S)-디메틸 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트		392.4	3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산

[1034]

중간체 202: 디메틸 2,2'-(3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세테이트



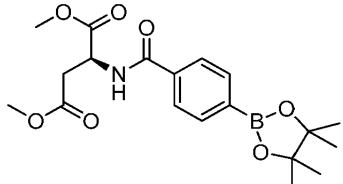
[1036]

3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산 (350 mg, 1.198 mmol), 디메틸 2,2'-아자네디일디아세테이트, 히드로클로라이드 (237 mg, 1.2 mmol), EDC (276 mg, 1.438 mmol), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (196 mg, 1.44 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (527 μl, 4.79 mmol)을 DMF (7.46 ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 차갑게 교반된 물에 서서히 끊고, 에틸 아세테이트로 희

석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 다시 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 12 g 컬럼, 10 내지 70% EtOAc/헥산, 15분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (216 mg, 41.4 % 수율)로서 얻었다. MS (*m/z*) 436.3 (M^+).

[1038]

중간체 203: (S)-디메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트



[1039]

[1040]

(S)-디메틸 2-(4-브로모벤즈아미도)숙시네이트 (1.67 g, 4.85 mmol)를 1,4-디옥сан (24.26 ml)에 용해시킨 후, 비스(피나콜레이토)디붕소 (1.51 g, 5.82 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 첨가생성물 (0.16 g, 0.19 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.91 g, 19.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 EtOAc 및 물로 희석한 후, 여과하였다. 여액의 층을 분리하고, 수성 층을 다시 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 흑색 오일 (0.53 g, 28 % 수율)로서 얻었다. MS (*m/z*) 392.1 (M^+).

[1041]

중간체 204 내지 208은 중간체 78에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
204	메틸 4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트		650.2	메틸 2-(2-메톡시-2-옥소에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
205	디메틸 4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)프탈레이트		634.2	(3,4-비스(메톡시카르보닐)페닐)보론산
206	메틸 3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-히드록시벤조에이트		594.2	메틸 3-히드록시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[1042]

207	메틸 2-(3-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-(디메톡시포스포릴)페녹시)아세테이트		716.2	메틸 2-(3-(디메톡시포스포릴)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)아세테이트
208	메틸 4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시벤조에이트		594.2	메틸 2-히드록시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트

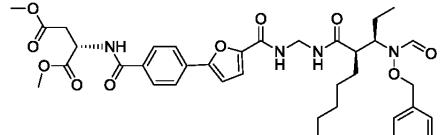
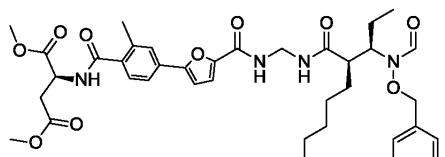
[1043]

[1044]

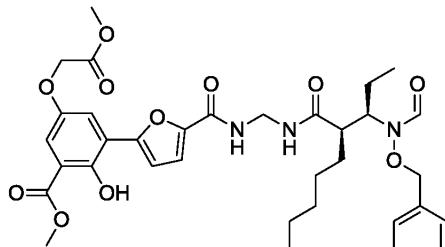
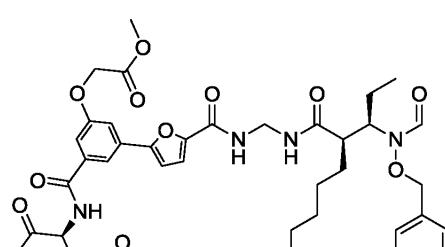
중간체 209 내지 218은 중간체 147에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
209	디에틸(((3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤질)아미노)메틸)포스포네이트		743.2	디에틸(((3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)아미노)메틸)포스포네이트
210	디메틸(3-(벤질옥시)-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트		N/A	디메틸(3-(벤질옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스포네이트

[1045]

211	(S)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트		707.4	(S)-디메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트
212	(S)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)숙시네이트		721.2	(S)-디메틸 2-(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트

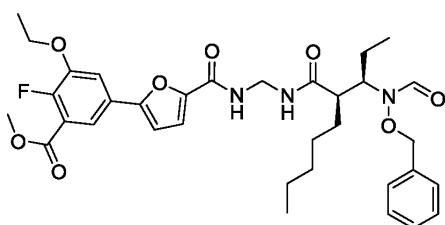
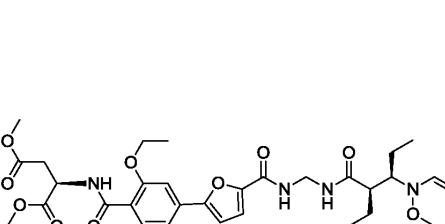
[1046]

213	메틸 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미do)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트		682.3	메틸 2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
214	(S)-디메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트		795.3	메틸 2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[1047]

215	(S)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-(2-에톡시)-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트		795.3	(S)-디메틸 2-(2-(2-에톡시)-2-옥소에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트
216	메틸 2-((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤질)(메틸)아미노)아세테이트		679.2	메틸 2-((3-에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)(메틸)아미노)아세테이트

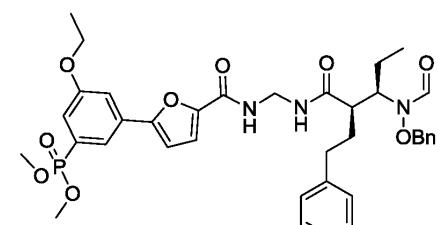
[1048]

217	메틸 5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-3-에톡시-2-플루오로벤조에이트		640.3	메틸 3-에톡시-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
218	(R)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤зо미도)숙시네이트		752.4	(R)-(4-((1,4-디메톡시-1,4-디옥소부탄-2-일)카르바모일)-3-에톡시페닐)보론산

[1049]

[1050]

중간체 219는 중간체 147에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸헵탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
219	디메틸 (3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시페닐)포스포네이트		706.4	디메틸 (3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스포네이트

[1051]

[1052]

중간체 220 내지 223은 중간체 147에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄아미도)메틸)-5-브로모포란-2-카르복스아미드 및 지시된 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
220	메틸 3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)포란-2-일)-2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트		752.4	(2-호)드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-3-(메톡시카르보닐)페닐)보론산

[1053]

221	디메틸 2,2'-((3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트		821.3	디메틸 2,2'-((3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세테이트
222	(S)-디메틸 2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트		821.3	(S)-디메틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트

223	메틸 3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트		736.3	메틸 3-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
-----	---	--	-------	--

[1055]

[1056]

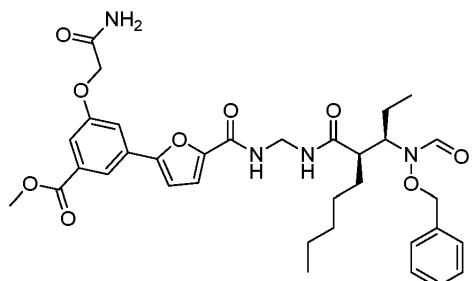
중간체 224 내지 225는 중간체 147에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 보로네이트로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
224	디메틸 (3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)페탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시페닐)포스포네이트		756.3	디메틸 (3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스포네이트
225	(S)-디메틸 2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)페탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트		835.4	(S)-디메틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트

[1057]

[1058]

중간체 226: 메틸 3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트



[1059]

[1060]

아세토나트릴 (1.50 ml) 중 메틸 3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-히드록시벤조에이트 (0.25 g, 0.42 mmol), 2-브로모아세트아미드 (0.116 g, 0.842 mmol),

및 K_2CO_3 (0.29 g, 2.106 mmol)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 H_2O 및 EtOAc 사이에 분배시키고, 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 백색 고체를 얻었다. 고체를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (20 내지 100% EtOAc:헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.22 g, 80 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 651.2 ($M+H^+$).

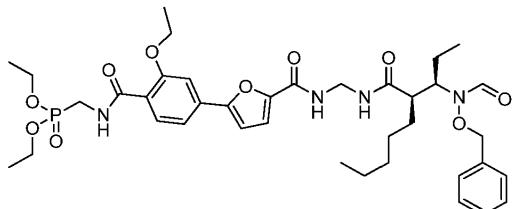
[1061]

중간체 227은 중간체 226에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(((R) -2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모포루란-2-카르복스아미드 및 지시된 브로마이드로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) ($M+H^+$)	브로마이드
227	메틸 3-(((R) -2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일포루란-2-일)-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트		666.3	메틸 2-브로모아세테이트

[1062]

중간체 228: 디에틸 ((4-(5-(((R) -2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)포루란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)메틸)포스포네이트



[1064]

디에틸 ((4-브로모-2-에톡시벤즈아미도)메틸)포스포네이트 (1.8 g, 4.57 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란 (1.39 g, 5.48 mmol), 아세트산칼륨 (1.79 g, 18.26 mmol), 및 $PdCl_2(dppf)$ - CH_2Cl_2 (0.15 g, 0.18 mmol)의 용액을 1,4-디옥산 (11.42 ml)에서 15시간 동안 질소 하에서 응축기로 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용액에 N-(((R) -2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모포루란-2-카르복스아미드 (2.39 g, 4.57 mmol), $PdCl_2(dppf)$ - CH_2Cl_2 첨가생성물 (0.37 g, 0.46 mmol), 및 2M Na_2CO_3 (11.42 ml)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 1시간 동안 응축기로 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물에 끊고, EtOAc (4 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 탄소를 탈색시키고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 오렌지색 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 재용해시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (120 g 컬럼, 0 내지 10 % MeOH/EtOAc, 45분에 걸쳐)를 통해 정제하여 회백색 고체를 표제 화합물 (2.0 g, 58 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 757.2 ($M+H^+$).

[1066]

중간체 229는 중간체 228에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(((R) -2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모포루란-2-카르복스아미드 및 지시된 브로마이드로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	브로마이드
229	메틸 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시-6-히드록시벤조에이트		638.2	메틸 4-브로모-2-에톡시-6-히드록시벤조에이트

[1067]

[1068]

중간체 230 내지 232는 중간체 228에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 및 지시된 브로마이드로부터 제조하였다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	브로마이드
230	에틸 3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시-2-히드록시벤조에이트		686.8	브로모-5-에톡시-2-히드록시벤조에이트
231	디메틸 2,2'-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트		785.7	(디메틸 2,2'-((4-브로모-2-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트)

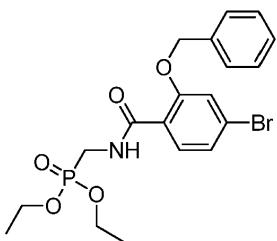
[1069]

232	<p>(S)-디 메틸 2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트</p>	785.4	<p>(S)-디 메틸 2-(4-브로모-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트</p>
-----	--	-------	---

[1070]

[1071]

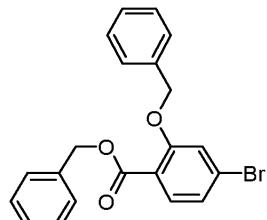
중간체 233: 디에틸 ((2-(벤질옥시)-4-브로모벤즈아미도)메틸)포스포네이트



[1072]

[1073]

단계 1: 벤질 2-(벤질옥시)-4-브로모벤조에이트



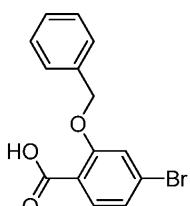
[1074]

[1075]

벤질 브로마이드 (6.03 ml, 50.7 mmol)를 DMF (23.04 ml) 중 4-브로모-2-히드록시벤조산 (5.00 g, 23.04 mmol) 및 탄산칼륨 (10.51 g, 76 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기 층을 염수 (3x)로 세척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 유기물을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (0 내지 40% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.24 g, 90 % 수율)을 얻었다. MS (*m/z*) 397.0 (M+H)⁺

[1076]

단계 2: 2-(벤질옥시)-4-브로모벤조산



[1077]

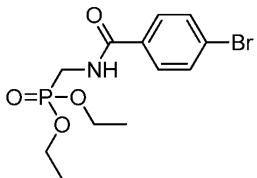
[1078]

수산화나트륨 (2 M, 31.3 ml, 62.5 mmol)을 MeOH (20.84 ml) 및 THF (20.84 ml) 중 벤질 2-(벤질옥시)-4-브로모벤조에이트 (8.28 g, 20.84 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하고, 수성 혼합물로 농축시켰다. 혼합물을 HCl (3.47 ml, 20.84 mmol)로 중화시킨 후, 농축 건조시켰다. 농축물을 1% MeOH/EtOAc 용액으로 연화처리하여 표제 화합물 (8.73 g, 28.4 mmol, 136 % 수율)을 얻었다. MS (*m/z*) 306.9 (M+H)⁺

[1079] 단계 3: 디에틸 ((2-(벤질옥시)-4-브로모벤즈아미도)메틸)포스포네이트

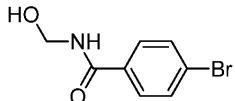
[1080] 디에틸 (아미노메틸)포스포네이트 옥살레이트 (2.51 g, 9.77 mmol)를 MeOH로 용리하는 실리사이클 (Silicycle) 카르보네이트 카트리지를 사용하여 유리 염기화시켰다. 용액을 농축 건조시킨 후, 이를 실온에서 DMF (24.42 ml), 2-(벤질옥시)-4-브로모벤조산 (1.50 g, 4.88 mmol), EDC (1.40 g, 7.33 mmol) 및 HOAt (0.80 g, 5.86 mmol)와 합하였다. 다음으로, N-메틸모르폴린 (1.611 ml, 14.65 mmol)을 이 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (3x)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (0 내지 5% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.55 g, 3.36 mmol, 68.9 % 수율)을 무색 고체로서 얻었다. MS (*m/z*) 456.1 (M+H)⁺

[1081] 중간체 234: 디에틸 ((4-브로모벤즈아미도)메틸)포스포네이트



[1082]

[1083] 단계 1: 4-브로모-N-(히드록시메틸)벤즈아미드



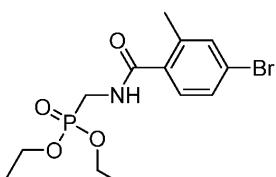
[1084]

[1085] 포름알데히드 (24.79 ml, 333 mmol)를 메탄올 (40.0 ml) 중 4-브로모벤즈아미드 (4.00 g, 20.00 mmol) 및 탄산칼륨 (0.50 g, 3.62 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 그 후, SiO₂를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 농축 건조시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (0 내지 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.5 g, 10.8 mmol, 54.0 % 수율)을 얻었다. MS (*m/z*) 251.9 (M+Na)⁺

[1086] 단계 2: 디에틸 ((4-브로모벤즈아미도)메틸)포스포네이트

[1087] 삼염화인 (0.64 ml, 7.28 mmol) 및 트리에틸 포스파이트 (19.01 ml, 109 mmol)를 환류 응축기가 구비된 N₂ 플러싱된 등근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 4-브로모-N-(히드록시메틸)벤즈아미드 (2.50 g, 10.87 mmol)를 반응 혼합물에 일부분씩 나누어 첨가하고, 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 증발시키고, 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물 (2.65 g, 7.49 mmol, 68.9 % 수율)을 무색 고체로서 얻었다. MS (*m/z*) 350.0 (M+H)⁺

[1088] 중간체 235: 디에틸 ((4-브로모-2-메틸벤즈아미도)메틸)포스포네이트

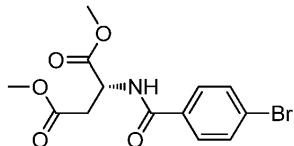


[1089]

[1090] 디에틸 (아미노메틸)포스포네이트 옥살레이트 (2.39 g, 9.30 mmol)를 MeOH로 용리하는 실리사이클 카르보네이트 카트리지를 사용하여 유리 염기화시켰다. 용액을 농축 건조시킨 후, 이를 실온에서 DMF (23.25 ml), EDC (1.34 g, 6.98 mmol), 및 HOAt (0.76 g, 5.58 mmol) 및 4-브로모-2-메틸벤조산 (1.00 g, 4.65 mmol)과 합하였다. 다음으로, N-메틸모르폴린 (1.53 ml, 13.95 mmol)을 교반 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 18시간 동안 교반하

였다. 물을 첨가하고, 유기물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (3x)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이스코 Rf (0 내지 5% MeOH/EtOAc)를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.62 g, 4.40 mmol, 95 % 수율)을 무색 고체로서 얻었다. MS (*m/z*) 364.0 (M+H)⁺

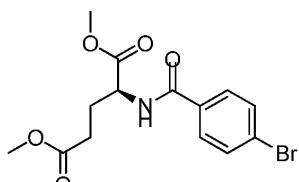
[1091] 중간체 236: (R)-디메틸 2-(4-브로모벤즈아미도)숙시네이트



[1092]

HATU (10.55 g, 27.8 mmol)를 실온의 DMF (46.3 ml) 중 4-브로모벤조산 (4.65 g, 23.13 mmol) 및 (R)-디메틸 2-아미노숙시네이트 히드로클로라이드 (5.49 g, 27.8 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 그 후, 트리에틸아민 (9.67 ml, 69.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. EtOAc 및 염수를 첨가하고, 유기 상을 염수 (2x)로 세척한 후, 합한 수성 층을 다시 EtOAc (1x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (0 내지 60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.66 g, 22.02 mmol, 95 % 수율)을 얻었다. MS (*m/z*) 344.0 (M+H)⁺

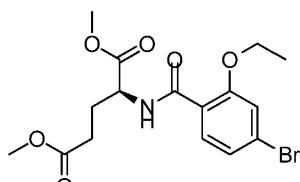
[1094] 중간체 237: (S)-디메틸 2-(4-브로모벤즈아미도)펜탄디오에이트



[1095]

DMF (75 ml) 중 (S)-디메틸 2-아미노펜탄디오에이트, 히드로클로라이드 (4.63 g, 21.89 mmol) 및 4-브로모벤조산 (4.0 g, 19.90 mmol)을 함유하는 용액에 HATU (7.45 g, 19.59 mmol), 그 후 DIPEA (8.55 ml, 49.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반한 후, NH₄Cl 수용액으로 희석하고, 에틸 에테르로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, SiO₂ 상으로 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.01g, 11.2 mmol, 56%)을 무색 고체로서 얻었다. MS (*m/z*) 357.9 (M+H)⁺

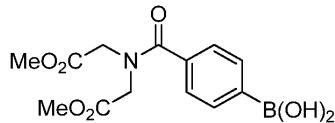
[1097] 중간체 238: (S)-디메틸 2-(4-브로모-2-에톡시벤즈아미도)펜탄디오에이트



[1098]

DMF (75 ml) 중 (S)-디메틸 2-아미노펜탄디오에이트, 히드로클로라이드 (3.80 g, 17.95 mmol) 및 4-브로모-2-에톡시벤조산 (4.0 g, 16.32 mmol)을 함유하는 용액에 HATU (7.45 g, 19.59 mmol), 그 후 DIPEA (8.55 ml, 49.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반한 후, NH₄Cl 수용액으로 희석하고, 에틸 에테르로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, SiO₂ 상으로 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.33 g, 13.3 mmol, 81 % 수율)을 무색 고체로서 얻었다. MS (*m/z*) 402.1 (M+H)⁺

[1100] 중간체 239: (4-(비스(2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)페닐)보론산



[1101]

[1102] 0°C의 4-보로노벤조산 (0.10 g, 0.603 mmol) 및 DMF (1.21 ml)의 혼합물에 HATU (0.25 g, 0.66 mmol) 및 DIPEA (0.316 ml, 1.81 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 디메틸 2,2'-아자네디일디아세테이트, 히드로클로라이드 (0.155 g, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 희석하고, EtOAc (4 X)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 상 분리기를 통해 통과시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 컬럼, 0 내지 40 % MeOH:EtOAc)를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.143 g, 66.4 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 310.0 ($M+H^+$).

[1103]

중간체 240 내지 245는 일반적으로 중간체 55에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 지시된 브로마이드로부터 제조하였다. 반응물을 90°C로 가열하였고, 반응 시간은 12시간 내지 18시간으로 다양하다.

#	명칭	구조	MS (m/z)	브로마이드
240	디에틸((2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트		412.2	디에틸((4-브로모-2-메틸벤즈아미도)메틸)포스포네이트
241	(R)-디메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트		392.2	(R)-디메틸 2-(4-브로모벤즈아미도)숙시네이트
242	(S)-디메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오에이트		406.4	(S)-디메틸 2-(4-브로모벤즈아미도)펜탄디오에이트
243	(S)-디메틸 2-(2-에톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오에이트		450.1	(S)-디메틸 2-(4-브로모-2-에톡시벤즈아미도)펜탄디오에이트

[1104]

244	디에틸((2-(벤질옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트		504.3	디에틸((2-(벤질옥시)-4-브로모벤즈아미도)메틸)포스포네이트
245	디에틸((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트		398.1	디에틸((4-브로모벤즈아미도)메틸)포스포네이트

[1105]

[1106]

중간체 246 내지 252는 중간체 147에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 N-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-브로모포란-2-카르복스아미드 및 지시된 보로네이트로부터 제조하였다. 중간체 246 내지 250 및 252에 대해, 반응 시간은 2시간 내지 4시간으로 다양하다. 중간체 251에 대해, 반응물을 80°C로 가열하였고, 반응 시간은 5분이었다.

#	명칭	구조	MS (m/z) (M+H ⁺)	보로네이트
246	디에틸((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트		713.4	디에틸((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트
247	디에틸((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)메틸)포스포네이트		727.4	디에틸((2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트

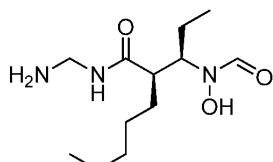
[1107]

248	(R)-디 메틸 2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트		707.3	(R)-디 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트
249	(S)-디 메틸 2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜坦디오에이트		721.5	(S)-디 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)펜坦디오에이트
250	(S)-디 메틸 2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시 벤즈아미도)펜坦디오에이트		765.7	(S)-디 메틸 2-(2-에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)펜坦디오에이트

251	디메틸 2,2'-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세테이트		707.3	(4-(¹ H)스(2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)페닐)보론산
252	디에틸((2-(벤질옥시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트		819.4	디에틸((2-(벤질옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트

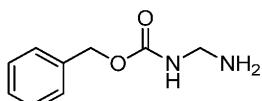
[1109]

중간체 253: (R)-N-(아미노메틸)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미드



[1111]

단계 1: 벤질 (아미노메틸)카르바메이트, 트리플루오로아세트산 염

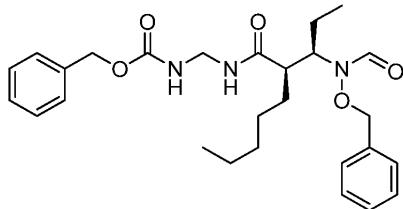


[1113]

질소 하의 4구 2-L 둑근 바닥 플라스크에, 벤질 (2-아미노-2-옥소에틸)카르바메이트 (300 g, 1442 mmol) 및 DCM (8400 mL), 그 후 물 (26 mL)을 충전하였다. 반응 혼합물에, PIFA (682 g, 1586 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 1시간 동안 유지하였다. 생성물 (2 중량%)의 시딩 물질을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 1시간 동안 유지하였다. 혼합물을 18 내지 20°C로 1시간 동안 냉각시킨 후, 혼탁액을 여과하고, 20% DCM:n-헵탄 (3000 mL)으로 세척한 후, 공기 건조시켜 표제 화합물 (389 g, 91 % 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1115]

단계 2: 벤질 (((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바메이트



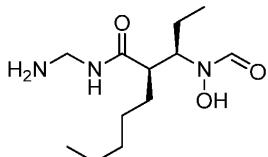
[1116]

[1117]

4구 둥근 바닥 플라스크에 (R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄산 (190 g, 592 mmol) 및 아세토니트릴 (1900 mL), 그 후 트리에틸아민 (175 mL, 1256 mmol)을 충전하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5°C로 냉각시키고, HATU (247 g, 650 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C로 가온하고, 1시간 동안 유지하여 HATU-산 첨가생성물을 형성하였다. 별개의 둥근 바닥 플라스크에서, 벤질(아미노메틸)카르바메이트, 트리플루오로아세트산 염 (365 g, 1184 mmol) 및 아세토니트릴 (3800 mL)을 합하고, 10 내지 15°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (963 mL, 6909 mmol)을 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 그 후, 제조된 HATU-산 첨가생성물 혼합물을 벤질(아미노메틸)카르바메이트 용액에 첨가하였다. 합한 혼합물을 23°C로 가온하고, 1시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. MTBE (3420 mL) 및 물 (2375 mL)을 잔류물에 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 60 내지 120 실리카 젤을 통해 통과시켰다. 여액을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 MTBE (950 mL)로 희석하고, 0 내지 5°C로 냉각시켰다. 슬리리를 1시간 동안 유지하고, 여과하여 표제화합물 (170 g, 65 % 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1118]

단계 3: (R)-N-(아미노메틸)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미드



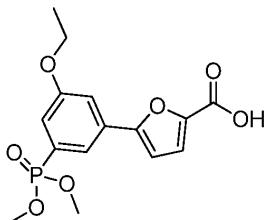
[1119]

[1120]

5L 압력 반응 용기에, 벤질 (((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바메이트 (180 g, 372 mmol) 및 에탄올 (3600 mL)을 충전하였다. 탄소 상 팔라듐, 10 중량% (18 g, 16.9 mmol)를 첨가하고, 반응 용기로 질소로 펌핑하고, 탈기시켰다. 반응 혼합물을 5.0 kg/cm^2 수소 기체로 20 내지 25°C에서 4시간 동안 가압하였다. 그 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 플러그를 에탄올 (900 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 40 내지 45°C에서 농축시켰다. 조 생성물을 n-헵탄 (900 mL)으로 슬러리화하고, 여과하고, 35 내지 40°C에서 6시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (89 g, 90% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1121]

중간체 254: 5-(3-(디메톡시포스포릴)-5-에톡시페닐)푸란-2-카르복실산



[1122]

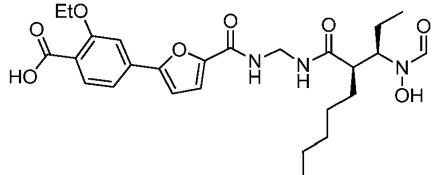
[1123]

500 mL 둥근 바탕 플라스크에 톨루엔 (35 mL) 중 디메틸 (3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스포네이트 (5.0 g, 14.04 mmol) 및 5-브로모-2-프로산 (2.68 g, 14.03 mmol), 그 후 THF (30 mL) 및 물 (35 mL)을 첨가하였다. 중탄산나트륨 (3.5 g, 41.7 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 질소로 페징하였다. $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0.32 g, 0.28 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60 내지 70°C로 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 45 내지 50°C로 냉각시키고, 감소 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물 (25 mL) 및 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 1N HCl을 사용하여 pH 3.0 내지 3.5로 조정하였다. 혼탁액을 여과하고, 물 (25 mL)로 세척하였다. 조고체를 플래쉬 크로마토그래피 (100% EtOAc, 그 후

2 내지 5% MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물 (5.5 g, 61%)을 갈색 고체로서 얻었다.

[1124] 실시예 1

2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산



[1126]

4-(5-(((R)-2-((N-벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤조산 (285 mg, 0.47 mmol)을 에탄올에 용해시키고, 반응물을 질소로 플러싱하였다. 그 후, Pd/C (125 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 (밸룬) 하에서 정지시키고, 5.5시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 PTFE 프릿을 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 역상 HPLC (와터스, 엑스 브리지 프렙쉴드 RP C₁₈, 5 μM, 30 x 150 mm, 10 내지 50 % CH₃CN/물 + 0.1 % NH₄OH, 14분에 걸쳐)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 약간 산성으로 만들고, DCM, 그 후 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (115 mg, 47 % 수율)로서 얻었다.

[1128]

실시예 2 내지 49는 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 지시된 중간체로부터 제조하였다. 실시예 5, 16, 21, 22, 25, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 35, 40, 47 및 48에 대해, 메탄올을 에탄올 대신 용매로서 사용하였다. 실시예 12 및 46에 대해, 메탄올 및 에탄올의 혼합물을 에탄올 대신 용매로서 사용하였다. 실시예 45에 대해, DCM 및 메탄올의 혼합물을 에탄올 대신 용매로서 사용하였다.

실시 예	명칭	구조	중간체
2	(R)-N-((3-시클로펜틸-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)프로판아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		R)-N-((3-(N-벤질옥시)포름아미도)-2-(시클로펜틸메틸)프로판아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드

[1129]

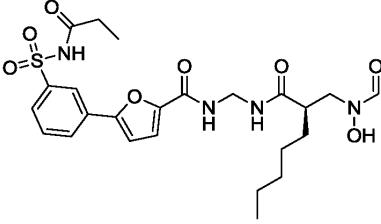
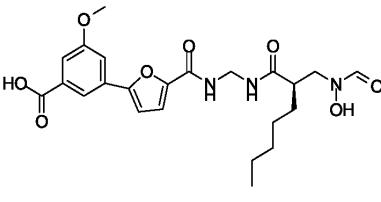
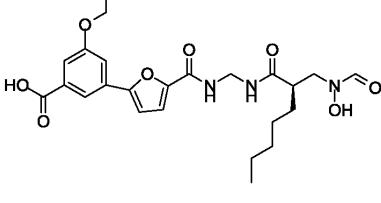
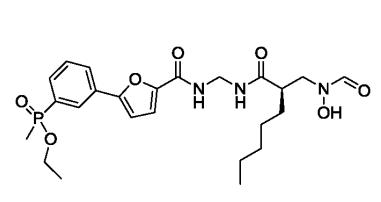
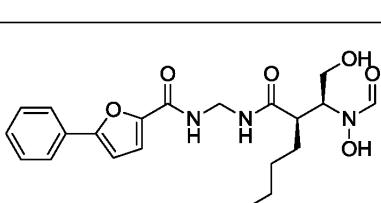
3	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)-5-페닐펜탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)-5-페닐펜탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
4	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
5	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
6	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드
7	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드

8	(R)-5-(3-시아노페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-시아노페닐)푸란-2-카르복스아미드
9	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-히드록시페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-히드록시페닐)푸란-2-카르복스아미드
10	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(5-메톡시피리딘-3-일)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(5-메톡시피리딘-3-일)푸란-2-카르복스아미드
11	(R)-5-(4-시아노페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(4-시아노페닐)푸란-2-카르복스아미드
12	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-술파모일페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-술파모일페닐)푸란-2-카르복스아미드

13	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드
14	(R)-5-(3-에톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-에톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드
15	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(6-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(6-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드
16	(R)-메틸 3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트		(R)-메틸 3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
17	(R)-5-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(4-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)propanoate)푸란-2-카르복스아미드

18	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(4-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(4-메톡시피리딘-2-일)푸란-2-카르복스아미드
19	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸카르바모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸카르바모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드
20	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸술포닐)페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)-4-페닐부탄아미도)메틸)-5-(3-(메틸술포닐)페닐)푸란-2-카르복스아미드
21	(R)-5-(3-(N,N-디메틸술파모일)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N,N-디메틸술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드
22	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-메틸술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-메틸술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드

23	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드
24	N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		N-(((R)-2-((R)-1-(N-벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드
25	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-이소프로포록시페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-이소프로포록시페닐)푸란-2-카르복스아미드
26	(R)-메틸 3-에톡시-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트		(R)-메틸 3-(5-(((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조에이트
27	(R)-5-(3-(디메틸아미노)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(디메틸아미노)페닐)푸란-2-카르복스아미드

28	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-프로파오닐술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(N-프로파오닐술파모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드
29	(R)-3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산		(R)-3-(5-(((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤조산
30	(R)-3-에톡시-5-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		(R)-3-에톡시-5-(5-(((2-((N-벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조산
31	에틸 (3-(5-((((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)(메틸)포스파네이트		에틸 (3-(5-((((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)(메틸)포스파네이트
32	N-(((R)-2-((S)-2-히드록시-1-(N-히드록시포름아미도)에틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드		N-(((R)-2-((S)-2-벤질옥시)-1-(N-벤질옥시)포름아미도)에틸)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드

33	(R)-5-(3-((2-아미노에틸)카르바모일)-5-메톡시페닐)-N-((2-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도메틸)카르바모일푸란-2-카르복스아미드		(R)-벤질 (2-(3-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-메톡시벤즈아미도에틸)카르바메이트
34	(R)-5-(3-((2-아미노에틸)카르바모일)-5-에톡시페닐)-N-((2-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도메틸)카르바모일푸란-2-카르복스아미드		(R)-벤질 (2-(3-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도에틸)카르바메이트
35	(R)-5-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(디플루오로메톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드
36	(R)-디메틸(3-(5-(((2-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐포스포네이트		(R)-디메틸(3-(5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트
37	(R)-5-(1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메		(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1,1-

	틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		디옥시도-2,3-디하드로벤조[d]օ]소티아졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드
38	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2-(파롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드		R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2-(파롤리딘-1-일)에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드
39	3-에톡시-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일) 푸란-2-일)벤조산		3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일) 푸란-2-일)-5-에톡시벤조산
40	5-(3-((2-아미노에틸)카르바모일)-5-에톡시페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸) 푸란-2-카르복스아미드		벤질(2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일) 푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)에틸)카르바메이트
41	2-(2-에톡시)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산		2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일) 푸란-2-일)-2-에톡시페닐)아세트산

42	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산
43	2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2-메틸프로판산		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2-메틸프로판산
44	1-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실산		1-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실산
45	(S)-5-(tert-부톡시)-4-(3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)-5-옥소펜탄산		(S)-5-벤질 1-tert-부틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)-5-옥소펜탄디오에이트

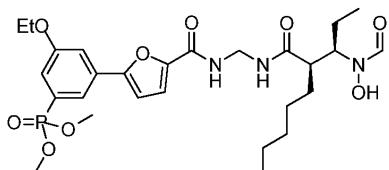
46	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸) 카르바모일)푸란-2-일)니코틴산		5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)니코틴산
47	(S)-4-(tert-부톡시)-3-(3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)-4-옥소부탄산		(S)-4-벤질 1-tert-부틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)숙시네이트
48	(S)-디 메틸 2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)헵탄디오에이트		(S)-디 메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)헵탄디오에이트
49	2-(3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)-2,2-디플루오로아세트산		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시페닐)-2,2-디플루오로아세트산

[1139]

실시예 50

[1141]

디메틸 (3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트



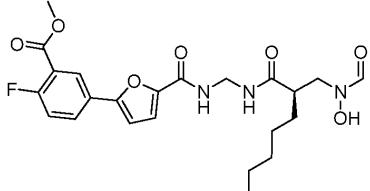
[1142]

디메틸 (3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시페닐)포스포네이트 (900 mg, 1.27 mmol)를 에탄올 (2.5 ml)에 용해시키고, 질소로 풀려상하였다. 그 후, Pd/C (271 mg, 0.26 mmol), 그 후 메탄올 (2.5 ml)을 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 (별론) 하에서 정차시켰

다. 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후, MeOH로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 80 g 컬럼, 0 내지 20 % MeOH/DCM, 30분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (645 mg, 87 % 수율)로서 얻었다.

[1144] 실시예 51

[1145] (R)-메틸 2-플루오로-5-(5-(((2-((N-하드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트



[1146]

[1147] 디클로로메탄 (0.25 ml), 그 후 메탄올 (2 ml) 중 (R)-메틸 2-(5-(((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트 (85 mg, 0.16 mmol)의 용액 및 포름산암모늄 (48.8 mg, 0.77 mmol)을 Pd/C (8.23 mg, 7.73 μmol)를 함유하는 질소 페징된 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 메탄올 (10 ml)로 세척하고, 여액을 수집하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 25 g 컬럼, 0 내지 15 % 메탄올/DCM)를 통해 정제하여 표제 화합물 (51 mg, 66 % 수율)을 얻었다.

[1148]

실시예 52 내지 73은 실시예 51에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 지시된 중간체로부터 제조하였다. 정제 방법은 다양할 수 있다.

실 시 예	명칭	구조	중간체
52	(R)-5-(3,5-디메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-히드록시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3,5-디메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드
53	(R)-5-(2,5-디메톡시페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-히드록시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2,5-디메톡시페닐)푸란-2-카르복스아미드
54	(R)-5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산		(R)-5-(((2-((N-히드록시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산
55	(R)-3-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산		(R)-3-(((2-((N-히드록시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산

56	(R)-5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산		(R)-5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메톡시벤조산
57	(R)-메틸 2-(5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트		(R)-메틸 2-(5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
58	(R)-메틸 4-(5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트		(R)-메틸 4-(5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
59	(R)-2-플루오로-3-(5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		(R)-3-(5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-플루오로벤조산
60	(R)-2-(3-(5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-		(R)-2-(3-(5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸

	2-(일)페닐)아세트산		란-2-(일)페닐)아세트산
61	(R)-3-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산		(R)-3-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤조산
62	(R)-2-히드록시-5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		(R)-5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시벤조산
63	(R)-tert-부틸 3-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트		(R)-tert-부틸 3-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
64	(R)-2-아민노-5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		(R)-2-아민노-5-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

65	2-(3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)-N,N,N-트리메틸에탄아미늄 히드록시드		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시 벤즈아미도)-N,N,N-트리메틸에탄아미늄
66	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시 벤조산		5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시 벤조산
67	2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸프로판산		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸프로판산
68	5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸		5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)

	란-2-일)-2-메틸벤조산		푸란-2-일)-2-메틸벤조산
69	N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-(3-프로폭시페닐)푸란-2-카르복스아미드		N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-(3-프로폭시페닐)푸란-2-카르복스아미드
70	2-(2-플루오로-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트산		2-(5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-플루오로페닐)아세트산
71	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산
72	2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸		2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸

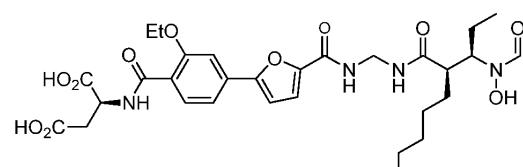
	란-2-일)페닐)아세트산		푸란-2-일)-5-에톡시페닐)아세트산
73	5-(3-에톡시-5-히드록시페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드		N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-(3-에톡시-5-히드록시페닐)푸란-2-카르복스아미드

[1154]

설시예 74

[1156]

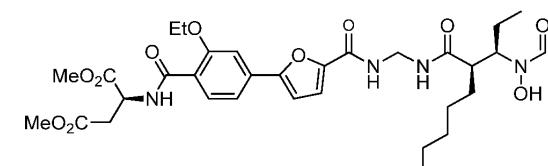
(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산



[1157]

[1158]

단계 1: (S)-디메틸 2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트



[1159]

[1160]

(S)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트 (418 mg, 0.56 mmol)를 에탄올 (20 ml)에 용해시키고, 반응물을 질소로 퍼징하였다. 그 후, Pd/C (118 mg, 0.11 mmol), 그 후 메탄올 (20 ml)을 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 하에서 정착시키고, 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 추가의 Pd/C (148 mg, 0.14 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가의 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 PTFE 프럿을 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 Rf, 80 g 컬럼, 0 내지 100 % EtOAc/DCM, 20분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물 (301 mg, 82 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 661.3 ($M+H^+$).

[1161]

단계 2: (S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트

[1162]

20 ml 바이알에 (S)-디메틸 2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트 (301 mg, 0.46 mmol), 메탄올 (6 ml) 및 물 (2 ml), 그 후 LiOH (70.3 mg, 2.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물 부피를 약 5 ml로 감소시킨 후, EtOAc로 추출하였다. 그 후, 수성물을 6 N HCl의 적가를 통해 산성 pH로 조정하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 생성된 고체를 EtOAc에 혼탁시키고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여과에 의해 수집하여 표

제 화합물을 밝은 갈색/오렌지색 고체 (200 mg, 70 % 수율)로서 얻었다.

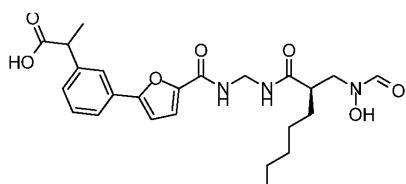
[1163] 실시예 75는 실시예 74에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시페닐)아세트아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
75	(S)-2-(2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트아미도)숙신산		(S)-디메틸 2-(2-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)아세트아미도)숙신산	675.3

[1164]

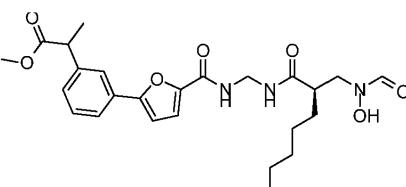
[1165] 실시예 76

[1166] 2-(3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)프로판산



[1167]

[1168] 단계 1: 메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)프로파노에이트



[1169]

[1170] 질소 페징된 바이알에 Pd/C (7.53 mg, 7.08 μmol) 및 디클로로메탄 (0.25 ml)을 첨가하였다. 메탄올 (2 ml) 중 메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)프로파노에이트 (161 mg, 0.28 mmol), 그 후 포름산암모늄 (44.6 mg, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 추가의 Pd/C (7.53 mg, 7.08 μmol) 및 포름산암모늄 (44.6 mg, 0.71 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 메탄올 (10 ml)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 25 g 컬럼, 0 내지 15 % 메탄올/DCM)를 통해 정제하여 불순한 생성물을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 12 g 컬럼, 0 내지 10 % 메탄올/DCM)를 통해 정제하여 표제 화합물 (64 mg)을 얻었다. MS (m/z) 488.2 (M+H⁺).

- [1171] 단계 2: 2-(3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)프로판산
- [1172] 메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)프로파노에이트 (64 mg, 0.13 mmol) 및 수산화리튬 (9.43 mg, 0.39 mmol)을 에탄올 (1 ml) 및 물 (0.33 ml)에서 합하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 에탄올을 진공에서 제거하고, 잔류의 용액을 DCM으로 추출하였다. 그 후, 수성 층을 1 N HCl의 첨가를 통해 약 pH 3으로 조정하고, EtOAc (2 x 5 ml)로 추출하였다. 유기물을 상분리기를 통해 통과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 12 g 컬럼, 0 내지 100 % 에틸 아세테이트/DCM)를 통해 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 36.2 % 수율)을 얻었다.
- [1173] 실시예 77은 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
77	(S)-2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(S)-디메틸 2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산	661.2

[1174]

- [1175] 실시예 78은 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (R)-메틸 3-(5-(((2-(N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2,6-디플루오로벤조에이트로부터 제조하였다.

실시예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
78	R)-2,6-디플루오로-3-(5-(((2-(N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		(R)-메틸 2,6-디플루오로-3-(5-(((2-(N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트	496.1

[1176]

- [1177] 실시예 79는 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 3-(5-((3-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로

판아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
79	3-에톡시]-5-(5-(((3-(N-히드록시포름아미도)프로판아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		메틸 3-에톡시]-5-(5-(((3-(N-히드록시포름아미도)프로판아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트	434.1

[1178]

실시예 80은 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 1-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트로부터 제조하였다. 단계 2에서, 메탄올 및 물의 혼합물을 에탄올 및 물의 혼합물 대신 용매로서 사용하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
80	1-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실산		메틸 1-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트	528.2

[1180]

실시예 81은 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 에틸 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시-2-히드록시벤조에이트로부터 제조하였다. 단계 2에서, 메탄올, THF 및 물의 혼합물을 에탄올 및 물의 혼합물 대신 용매로서 사용하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
81	5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		에틸 5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트	562.2

[1182]

[1183]

실시예 82는 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-프로폭시벤조에이트로부터 제조하였다. 단계 2에서, THF 및 물의 혼합물을 에탄올 및 물의 혼합물 대신 용매로서 사용하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
82	3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-프로폭시벤조산		메틸 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-프로폭시벤조에이트	546.3

[1184]

[1185]

실시예 83은 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다. 단계 2에서, THF 및 물의 혼합물을 에탄올 및 물의 혼합물 대신 용매로서 사용하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
83	(S)-2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(S)-디메틸 2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트	617.3

[1186]

[1187]

실시예 84는 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (R)-디메틸 2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
84	(R)-2-(3-에톡시)-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(R)-디메틸 2-(3-에톡시)-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트	661.2

[1188]

[1189]

실시예 85는 실시예 76에 예시된 것과 유사한 절차로 메틸 2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)아세테이트로부터 제조하였다. 단계 2에서, THF 및 물의 혼합물을 에탄올 및 물의 혼합물 대신 용매로서 사용하였다.

실시예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
85	2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일일)푸란-2-일)벤즈아미도)아세트산		메틸 2-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일일)푸란-2-일)벤즈아미도)아세트레이트	589.2

[1190]

[1191]

실시예 86은 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸 2,2'-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트로부터 제조하였다. 단계 2에서, THF 및 물의 혼합물을 에탄올 및 물의 혼합물 대신 용매로서 사용하였다.

실시예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
86	2,2'-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세트산		디메틸 2,2'-(2-에톡시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세테이트	661.3

[1192]

[1193]

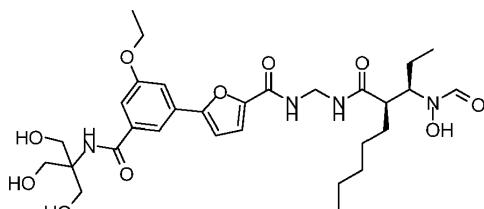
실시예 87은 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸 2,2'-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트로부터 제조하였다. 단계 2에서, 메탄올 및 물의 혼합물을 에탄올 및 물의 혼합물 대신 용매로서 사용하였다.

실 시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
87	2,2'-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세트산		디메틸 2,2'-(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세테이트	661.2

[1194]

[1195] 실시예 88

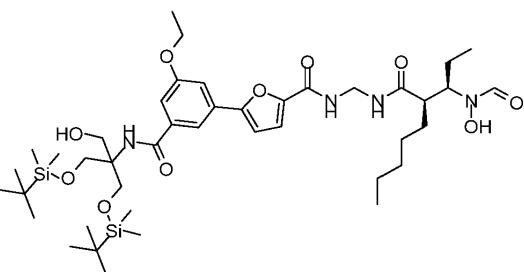
[1196] 5-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)카르바모일)-5-에톡시페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드



[1197]

[1198]

단계 1: 5-(3-에톡시-5-((6-(히드록시메틸)-2,2,3,3,9,9,10,10-옥타메틸-4,8-디옥사-3,9-디실라운데칸-6-일)카르바모일)페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드



[1199]

[1200]

디클로로메탄 (0.25 ml)을 질소 펴징된 바이알에서 Pd/C (10 중량%, 8.76 mg, 8.23 μmol)에 첨가하였다. 메탄올 (1 ml) 중 N-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-(3-에톡시-5-((6-(히드록시메틸)-2,2,3,3,9,9,10,10-옥타메틸-4,8-디옥사-3,9-디실라운데칸-6-일)카르바모일)페닐)푸란-2-카르복스아미드 (173 mg, 0.18 mmol)의 용액, 그 후 포름산암모늄 (51.9 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 추가의 Pd/C (10 중량%, 8.76 mg, 8.23 μmol) 및 포름산암모늄 (51.9 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 반응물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 이를 MeOH (10 ml)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, 여과한 후, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 Rf, 25 g 컬럼, 0 내지 20 % 메탄올/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일 (116 mg, 83 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 849.5 (M+H⁺).

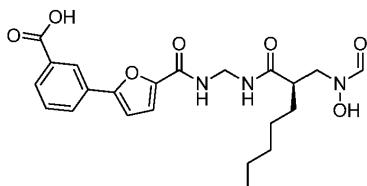
[1201]

단계 2: 5-(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)카르바모일)-5-에톡시페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

[1202] 0°C로 냉각된 THF (1 ml) 중 5-(3-에톡시)-5-((6-(히드록시메틸)-2,2,3,3,9,9,10,10-옥타메틸-4,8-디옥사-3,9-디실라운테칸-6-일)카르바모일)페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드 (116 mg, 0.14 mmol)의 용액에 TBAF (THF 중 1 M, 0.82 ml, 0.82 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 헥산을 반응 혼합물에 첨가하고, 헥산을 생성된 황색 오일로부터 경사분리하였다. 그 후, 오일을 DCM에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기물을 소수성 프릿을 통해 수집하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (와터스, 엑스브리지 프렙 월드 RP C₁₈ 5 μm OBD 30 X 150 mm 컬럼, 50 내지 90 % CH₃CN/물 + 0.1 % NH₄OH, 15분에 걸쳐)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (36 mg, 32 % 수율)로서 얻었다.

[1203] 실시예 89

[1204] (R)-3-((5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산



[1205]

[1206] 메탄올 (1 ml) 및 물 (0.3 ml) 중 (R)-메틸 3-((5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트 (50 mg, 0.11 mmol)를 수산화리튬 (7.82 mg, 0.33 mmol)으로 3일 동안 처리하였다. 반응물을 농축시키고, 1 N HCl의 첨가를 통해 약 pH 3으로 산성화시켰다. 반응물을 EtOAc (3 x)로, 그 후 DCM (2 x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코, 4 g 실리카 겔 컬럼, 0 내지 100 % EtOAc/DCM: 5분, 100 % EtOAc: 5분, 5 % MeOH/DCM: 5분, 5 내지 10 % MeOH/DCM: 5분, 10 % MeOH/DCM: 5분)를 통해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체 (41 mg, 95 % 수율)로서 얻었다.

[1207] 실시예 90 내지 93은 실시예 89에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 지시된 에스테르로부터 제조하였다. 실시예 90 내지 92에 대해, 에탄올 및 물의 혼합물을 메탄올 및 물의 혼합물 대신 용매로서 사용하였다.

실시 예	명칭	구조	에스테르
90	(R)-2-((5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		(R)-메틸 2-((5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
91	(R)-2-플루오로-5-((5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		(R)-메틸 2-플루오로-5-((5-(((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트

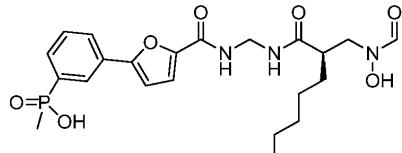
[1208]

92	(R)-4-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸) 카르바모일)푸란-2-일)벤조산		(R)-메틸 4-((2-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트
93	(S)-2-(3-에톡시-5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오산		(S)-디메틸 2-(3-에톡시-5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오에이트

[1209]

[1210] 실시예 94

[1211] (3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)(메틸)포스핀산



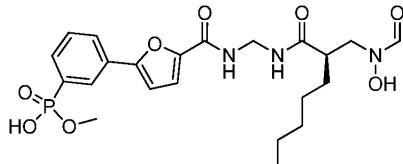
[1212]

[1213] THF (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 (3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)(메틸)포스피네이트 (100 mg, 0.20 mmol)의 용액에 0°C에서 LiOH 일수화물 (12 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 추가의 LiOH 일수화물 (6 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 1 M HCl 용액 (약 0.4 mL)의 첨가에 의해 pH 3으로 조정하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (12 g, C₁₈ 스냅 역상 실리카 젤 컬럼, 0.2 % 포름산으로 개질된 물 중 0 내지 50 % CH₃CN) 표제 화합물을 무색 오일 (79 mg, 74 % 수율)로서 얻었다.

[1214]

실시예 95

[1215] 메틸 히드로겐 (3-(5-(((R)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트



[1216]

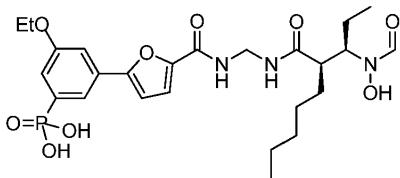
[1217] THF (1 ml) 및 물 (1 ml) 중 (R)-디메틸 (3-((2-((N-하드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트 (86 mg, 0.17 mmol)의 용액을 LiOH 일수화물 (15 mg, 0.36 mmol)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 추가의 LiOH 일수화물 (15 mg, 0.36 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 그 후, 반응물을 DCM으로 회석하고, 1 N HCl로 pH 2로 산성화시켰다. 수성물을 DCM (3 x)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (75 mg, 89.7 % 수율)로서 얻었다.

[1218]

실시예 96

[1219]

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-하드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

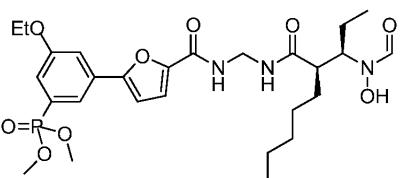


[1220]

제조 1:

[1222]

단계 1: 디메틸 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-하드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트



[1223]

[1224] 단계 1: 디메틸 (3-((2-((N-하드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시페닐)포스포네이트 (7.65 g, 11.39 mmol)를 에탄올 (207 ml)에 용해시키고, 질소로 풀러싱하였다. 그 후, Pd/C (2.42 g, 2.28 mmol), 그 후 메탄올 (20.71 ml)을 첨가한 후, 반응물을 수소 분위기 (별문) 하에서 정착시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 셀라이트®를 통해 여과하고, 셀라이트®를 MeOH 및 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시켜 오렌지색 잔류물을 얻고, 이를 EtOAc, 그 후 DCM으로 공비시켜 표제 화합물을 오렌지색 잔류물 (6.62 g)로서 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 582.3 (M+H⁺).

[1225]

단계 2:
(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-하드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

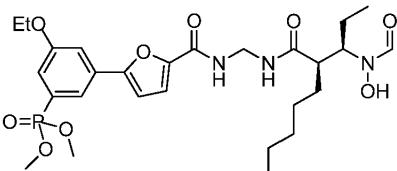
[1226]

디메틸 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-하드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트 (6.62 g, 11.38 mmol)를 디클로로메탄 (224 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, TMSBr (3.32 ml, 25.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 농축시키고, DCM, 그 후 MeOH/EtOAc로 공비시켰다. 잔류물을 고 진공 하에서 건조시킨 후, EtOAc 약 250 ml 및 최소량의 MeOH로 회석하여 고체의 용해를 도왔다. 이 용액에 물 약 200 ml + 0.1 % TFA를 첨가하였다. 용액을 진탕하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc 약 200 ml에 혼탁시키고, 초음파처리하고, 60°C에서 수조에서 회전 증발기 상에서 회전

시켰다. 생성된 혼탁액을 실온으로 냉각시키고, 교반하였다. 이 때, 유사하게 제조된 물질 400 mg을 첨가하였다. 밝은 분홍색 혼탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 고체를 건조시켜 밝은 분홍색 고체 약 6 g을 얻었다. 그 후, 이를 CH₃CN에서 교반하고, 60°C로 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 생성된 고체를 EtOAc/헥산에 혼탁시키고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 생성된 밝은 분홍색 고체를 감압 하에서 건조시켜 표제 화합물 (5.52 g, 85 % 수율)을 얻었다. 여액을 이용하여 실시예 97을 단리하였다.

[1227] 제조 2:

[1228] 단계 1: 디메틸 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트



[1229]

[1230] 4구 1L 등근 바닥 플라스크에, 5-(3-(디메톡시포스포릴)-5-에톡시페닐)푸란-2-카르복실산 (10 g, 29.4 mmol) 및 아세토니트릴 (200 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0 내지 5°C로 냉각시켰다. 반응 혼합물에, 트리에틸아민 (5.74 mL, 41.2 mmol), 그 후 HATU (10 g, 28.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 23 내지 25°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하여 HATU-산 첨가생성물을 형성하였다. 별개의 등근 바닥 플라스크에, (R)-N-(아미노메틸)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미드 (7.6 g, 29.3 mmol) 및 아세토니트릴 (200 mL)을 합하였다. 이 혼합물을 0 내지 5°C로 냉각시킨 후, 트리에틸아민 (5.74 mL, 41.2 mmol) 및 TMS-CI (7.5 mL, 59.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, HATU-산 첨가생성물을 제2 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 23 내지 25°C로 1시간에 걸쳐 가온하였다. 반응 혼합물을 감소 진공 하에서 35 내지 40°C에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하였다. 충을 분리하고, 유기 충을 5% 중탄산나트륨 용액, 그 후 물로 세척하였다. 유기 충을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (1 내지 3% MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물 (14 g, 82%)을 갈색 발포체로서 얻었다.

[1231]

단계 2:

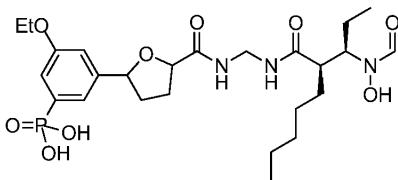
(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

[1232]

디메틸 (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트 (6.62 g, 11.38 mmol)를 디클로로메탄 (224 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, TMSBr (3.32 mL, 25.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 농축시키고, DCM, 그 후 MeOH/EtOAc로 공비시켰다. 잔류물을 고 진공 하에서 건조시킨 후, EtOAc 약 250 mL 및 최소량의 MeOH로 희석하여 고체의 용해를 도왔다. 이 용액에 물 약 200 mL + 0.1 % TFA를 첨가하였다. 용액을 진탕하고, 충을 분리하였다. 수성 충을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc 약 200 mL으로 혼탁시키고, 초음파처리하고, 60°C에서 수조에서 회전 증발기 상에서 회전시켰다. 생성된 혼탁액을 실온으로 냉각시킨 후, 교반하였다. 이 때, 유사하게 제조된 물질 400 mg을 첨가하였다. 밝은 분홍색 혼탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 고체를 건조시켜 밝은 분홍색 고체 약 6 g을 얻었다. 그 후, 이를 CH₃CN에서 교반하고, 60°C로 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 생성된 고체를 EtOAc/헥산에 혼탁시키고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 생성된 밝은 분홍색 고체를 감압 하에서 건조시켜 표제 화합물 (5.52 g, 85 % 수율)을 얻었다.

[1233] 실시예 97

[1234] (3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)테트라하이드로푸란-2-일)페닐)포스폰산

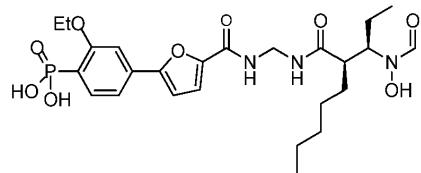


[1235]

[1236] 실시예 96으로부터의 여액을 농축시키고, 역상 HPLC (와터스, 스타라이즈 (Starise), 30 x 150 mm, 20 내지 60 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA), 14분에 걸쳐)에 의해 정제하였다. 분획을 EtOAc로 추출하고, 농축시켜 표제 화합물 (30 mg)을 얻었다.

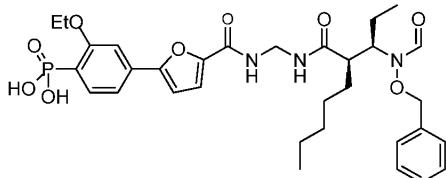
[1237] 실시예 98

[1238] (2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-헵타드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산



[1239]

[1240] 단계 1: (4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시페닐)포스폰산



[1241]

[1242] 디메틸 (4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시페닐)포스포네이트 (600 mg, 0.89 mmol)를 디클로로메탄 (8.6 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 브로모트리메틸실란 (290 μl, 2.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 2회 공비시켜 표제 화합물을 어두운 잔류물로서 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 672.3 (M+H⁺).

[1243]

단계 2:

(2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-헵타드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산

[1244]

(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시페닐)포스폰산 (575 mg, 0.89 mmol)을 에탄올 (20 ml)에 용해시켰고, 반응물을 질소로 풀러싱하였다. 그 후, Pd/C (238 mg, 0.22 mmol), 그 후 메탄올 (20 ml)을 첨가한 후, 반응물을 수소 분위기 (벌룬) 하에서 정치시켰다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, PTFE 필터를 통해 여과하고, 여액을 농축시키고, 역상 HPLC (와터스, 선파이어프렙 C₁₈ OBD, 5 μM 30 x 150 mm, 20 내지 60 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA), 14분에 걸쳐)를 통해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, EtOAc로 회석하고, 용액을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (245 mg, 50 % 수율)로서 얻었다.

[1245]

실시예 99는 실시예 98에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤질포스포네이트로부터 제조하였다. 단계 2에서, 메탄올을 메탄올 및 에탄올의 혼합물 대신 용매로서 사용하였다.

실시예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
99	(3-에톡시-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질)포스폰산		(3-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-((benzyloxy)phosphoryl)heptanoyl)amino)methyl)carbamoyl)pyran-2-일)-5-에톡시벤질)포스폰산	659.4

[1246]

[1247]

실시예 100은 실시예 98에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디에틸 ((3-((5-((((R)-2-((R)-1-(N-벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)메틸)포스포네이트로부터 제조하였다.

실시예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
100	((3-에톡시-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산		((3-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-((benzyloxy)phosphoryl)heptanoyl)amino)methyl)carbamoyl)pyran-2-일)-5-에톡시벤즈아미도)메틸)포스폰산	701.2

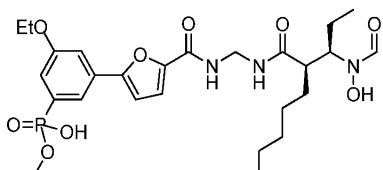
[1248]

[1249]

실시예 101

[1250]

메틸 히드로겐 (3-에톡시-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트

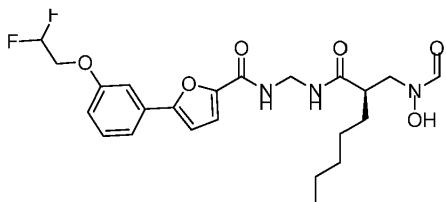


[1251]

[1252] 디메틸 ((3-에톡시-5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트 (115 mg, 0.2 mmol)를 디클로로메탄 (1.95 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 브로모트리메틸실란 (25.7 μl, 0.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (와터스, 스타라이즈 30 x1 50 mm, 20 내지 60 % CH₃CN/물 (+ 0.1% TFA))에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 스트라토스피어즈 (StratoSpheres) PL-HCO₃ MP SPE 카트리지 (500 mg/6 ml)를 통해 통과시킨 후, 50°C에서 질소 블로다운을 통해 농축 건조시켰다. 그 후, 잔류물을 아세토니트릴 (250 μl) 및 물 (600 μl)에 용해시키고, 밤새 동결건조시켜 표제 화합물 (19 mg, 17 % 수율)을 수득하였다.

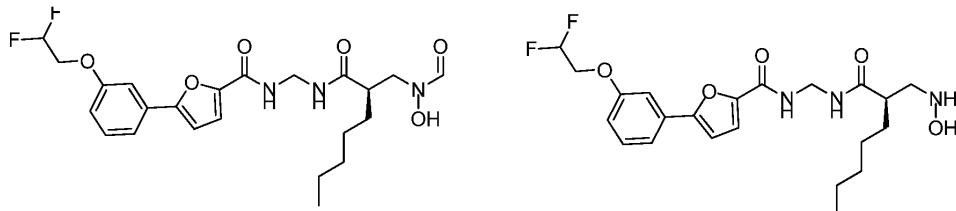
[1253] 실시예 102

[1254] (R)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드



[1255]

[1256] 단계 1: (R)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드 및 (R)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)-N-((2(히드록시아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드



[1257]

[1258] (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)푸란-2-카르복스아미드 (103.54 mg, 0.18 mmol)를 질소 하에서 메탄을 (0.91 ml)에 용해시켰다. Pd/C (19.28 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 하에서 정지시켰다. 반응물을 4시간 동안 교반한 후, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DMF에 용해시키고, 역상 HPLC (길슨 (Gilson), 선파이어 프렙 C₁₈ 컬럼, 5 μM, 30 x 150 mm, 20 내지 80 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA), 30분 구배에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물의 혼합물 (180 mg)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 482.1 (M+H⁺) 및 454.2 (M+H⁺).

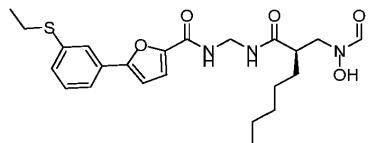
[1259] 단계 2: (R)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

[1260] CDI (96 mg, 0.6 mmol)를 DCM에 용해시키고, 포름산 (22.80 μl, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45분 동안 교반한 후, DCM 중 (R)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드 및 (R)-5-(3-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드 (180 mg, 0.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0.6 N HCl로 신속하게 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (76.8 mg, 46.3 % 수율)을 얻었다.

[1261] 실시예 103

[1262]

(R)-5-(3-(에틸티오)페닐)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드



[1263]

[1264]

(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(에틸티오)페닐)푸란-2-카르복스아미드

(152.4 mg, 0.28 mmol)를 디클로로메탄 (0.55 ml)에 용해시키고, 삼염화붕소 (1 M, 0.83 ml, 0.83 mmol)를 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 메탄올의 첨가에 의해 켄칭하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응물을 농축시켰다. 포름산 (20.57 μl, 0.54 mmol)을 디클로로메탄 (1.77 ml) 중 CDI (87 mg, 0.54 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 45분 동안 교반한 후, 단리된 잔류물을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 그 후, 반응물을 0.6 N HCl로 신속하게 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 질량 기반 역상 HPLC (와터스, 선파이어 30 x 150 mm, 30 내지 70 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA))에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 스트라토스 피어즈 PL-HCO₃ MP SPE 카트리지 (500 mg/6 ml)를 통해 통과시킨 후, 50°C에서 질소 불로다운을 통해 농축 건조시켰다. 그 후, 잔류물을 아세토니트릴 (250 μl) 및 물 (600 μl)에 용해시키고, 밤새 동결건조시켜 표제 화합물 (12.1 mg, 9.49 % 수율)을 수득하였다.

[1265]

실시예 104는 실시예 103에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 지시된 중간체로부터 제조하였다.

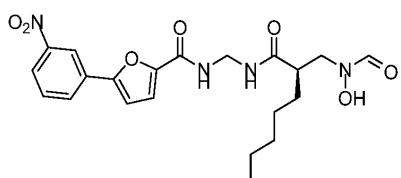
실시예	명칭	구조	중간체
104	(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(에틸티오)페닐)푸란-2-카르복스아미드		(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-(에틸티오)페닐)푸란-2-카르복스아미드

[1266]

[1267] 실시예 105

[1268]

(R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-나트로페닐)푸란-2-카르복스아미드



[1269]

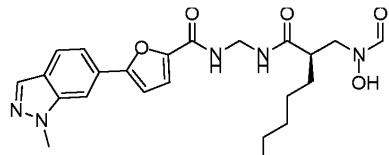
[1270]

디클로로메탄 (0.28 ml) 중 (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(3-나트로페닐)푸란-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.28 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 후, 삼염화붕소 (DCM 중 1 M, 0.84 ml, 0.84 mmol)로 처리하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가에 의해 희석하고, 유기물을 소수성 프렛을 통해 수집하고, 농축시켰다. 그 후, 잔류물을 디클로로메탄 (0.28 ml)에 용해시키고, 5-메틸-2-티옥소-1,3,4-티아디아졸-3(2H)-카르브알데히드 [Yazawa, H., et al., Tetrahedron Letters, 1985, 26 (31), 3703-3706] (44.8 mg, 0.28 mmol)로 처리하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였

다. 그 후, 반응물을 물의 첨가에 의해 희석하고, 유기물을 소수성 프릿을 통해 수집하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (10 g Si SPE, DCM, 에테르, 에틸 아세테이트, 아세톤)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 잔류물을 최소량의 DCM에 용해시키고, 에테르를 적가하여 침전을 형성시켰다. 그 후, 고체를 수집하여 표제 화합물을 황색 고체 (26 mg, 19.8 % 수율)로서 수득하였다.

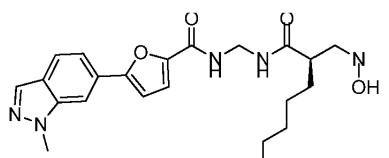
[1271] 실시예 106

[1272] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드



[1273]

[1274] 단계 1: (R)-N-((2-((N-히드록시아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드



[1275]

[1276] (R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드 (208.6 mg, 0.38 mmol)를 질소 하에서 메탄올 (0.38 ml)에 용해시켰다. Pd/C (2.03 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응물을 H₂ 분위기 하에서 정치시켰다. 반응물을 6시간 동안 교반하였지만, LCMS는 목적 둉어리의 형성을 지시하지 않았다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 디클로로메탄 (0.38 ml), 그 후 삼염화붕소 (1 M, 1.15 ml, 1.15 mmol)를 잔류물에 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반한 후, MeOH의 첨가에 의해 켄칭하고, 농축시켜 표제 화합물 (191.3 mg)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (m/z) 428.2 (M+H⁺).

[1277]

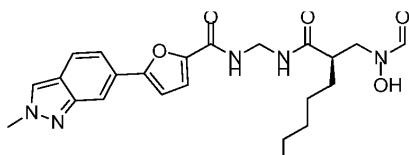
단계 2: (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드

[1278]

포름산 (17.16 μl, 0.45 mmol)을 DCM (2.22 ml) 중 CDI (72.6 mg, 0.45 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 45분 동안 교반한 후, DCM 중 (R)-N-((2-((N-히드록시아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드 (191.3 mg, 0.45 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0.6 N HCl로 신속하게 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 DMF에 용해시키고, 역상 HPLC (길슨, 선파이어 프렙 C₁₈ 컬럼, 5 μM, 30 x 150 mm, 20 내지 60 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA) 45 ml/분, 30분 구배에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물 (22.7 mg, 11.1 % 수율)을 수득하였다.

[1279] 실시예 107

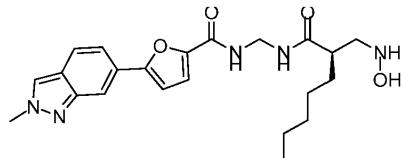
[1280] (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메틸-2H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드



[1281]

[1282]

단계 1: (R)-N-((2-((히드록시아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메틸-2H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드



[1283]

[1284]

(R)-N-((2-((N-(벤질옥시)포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메틸-2H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드 (276.3 mg, 0.51 mmol)를 디클로로메탄 (0.51 ml)에 용해시킨 후, 삼염화붕소 (1 M, 1.52 ml, 1.52 mmol)를 첨가하고, 반응물을 7시간 동안 교반하였다. 추가의 삼염화붕소 (1 M, 1.01 ml, 1.01 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 목적 덩어리의 형성을 지시하지 않았다. 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (0.51 ml)에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 정치시켰다. Pd/C (53.9 mg, 0.51 mmol)를 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 하에서 정치시키고, 6시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DMF에 용해시키고, 역상 HPLC (길슨, 선파이어 프렙 C₁₈ 컬럼, 5 μM, 30 x 150 mm, 0 내지 60 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA), 30분 구배에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물 (75.1 mg, 32.6 % 수율)을 얻었다. MS (m/z) 428.2 (M+H⁺).

[1285]

단계 2: (R)-N-((2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메틸-2H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드

[1286]

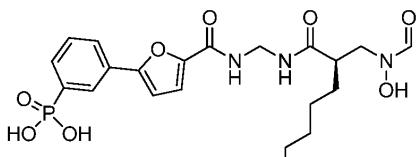
CDI (42.7 mg, 0.26 mmol)를 DCM에 용해시키고, 포름산 (10.11 μl, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45분 동안 교반한 후, DCM 중 (R)-N-((2-((히드록시아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)-5-(2-메틸-2H-인다졸-6-일)푸란-2-카르복스아미드 (75.1 mg, 0.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0.6 N HCl로 신속하게 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 질량 기반 역상 HPLC (와터스, 선파이어, 30 x 150 mm, 20 내지 60 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA))에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 스트라토스피어즈 PL-HCO₃ MP SPE 카트리지 (500 mg/6 ml)를 통해 통과시킨 후, 50°C에서 질소 블로다운을 통해 농축 건조시켰다. 그 후, 잔류물을 아세토니트릴 (250 μl) 및 물 (600 μl)에 용해시키고, 밤새 동결건조시켜 표제 화합물 (5.6 mg, 7 % 수율)을 얻었다.

[1287]

실시예 108

[1288]

(R)-(3-(5-(((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산



[1289]

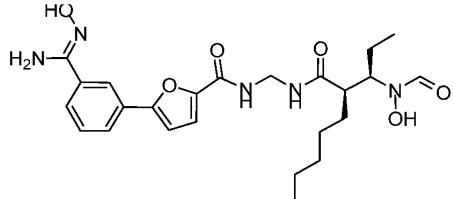
[1290]

디클로로메탄 (3 ml) 및 NMP (3 ml) 중 5-(3-포스포노페닐)푸란-2-카르복실산 (176 mg, 0.66 mmol), DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol), HOBr (116 mg, 0.86 mmol)의 혼합물에 EDC (164 mg, 0.86 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 그 후, 디클로로메탄 (3 ml) 및 NMP (3 ml) 중 (R)-N-(아미노메틸)-2-((N-히드록시포름아미도)메틸)헵탄아미드 (152 mg, 0.66 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 4일 밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (25 ml) 및 물 (25 ml)로 희석하고, 에멀젼을 형성하고, NaOH (100 mg)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 수성 NaOH (물 20 ml 중 100 mg)로 세척하였다. 그 후, 수성 상을 디클로로메탄 (7 x 50 ml)으로 세척한 후, 1 M HCl (2.5 ml)로 처리하였다. 수성 상을 30 g 스텝 C₁₈ 컬럼 상으로 직접적으로 적하하고, 0.1 % 포름산을 함유하는 물, 그 후 0.1 % 포름산을 함유하는 물 중 0 내지 95 % CH₃CN으로 용리시켰다. 생성물 함유 분획을 농축시켜 불순한 생성물 14 mg 및 59 mg를 얻은 후, 이를 다시 합하고, 질량 기반 역상 HPLC (와터스, 페노메넥스 루나 (Phenomenex Luna) C₁₈, 10 μm, 250 x 21.2 mm, 15 내지 80 % CH₃CN/물 + 0.1 % HCOOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 담분홍색 유리 (27 mg, 8 % 수율, 13 %의 (R)-(3-(5-

((2-((히드록시아미노)메틸)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산을 함유함)를 얻었다.

[1291] 실시예 109

5-(3-((Z)-N'-히드록시카르bam이미도일)페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드

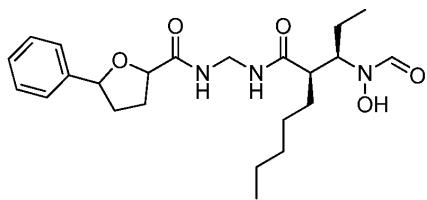


[1293]

5-(3-시아노페닐)-N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)푸란-2-카르복스아미드 (132 mg, 0.29 mmol)를 에탄올 (1.45 ml)에 용해시키고, 히드록실아민 (50 mg, 0.76 mmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 75°C에서 2시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 역상 HPLC (와터스, 스타라이즈 30 x 150 mm, 10 내지 50 % CH₃CN/물 (+ 0.1 % TFA), 50 ml/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 스트라토스피어즈 PL-HCO₃ MP SPE 카트리지 (500 mg/6 ml)를 통해 통과 시킨 후, 50°C에서 질소 블로다운을 통해 농축 건조시켰다. 그 후, 잔류물을 아세토니트릴 (250 μl) 및 물 (600 μl)에 용해시키고, 밤새 동결건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (76 mg, 54 % 수율)로서 얻었다.

[1295] 실시예 110

N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-페닐테트라하이드로푸란-2-카르복스아미드



[1297]

N-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)-5-페닐푸란-2-카르복스아미드의 컬럼 크로마토그래피 후, 표제 화합물 (400 mg)을 수소화 부산물로서 단리하였다.

[1299] 실시예 111은 단계 1에서 메탄올:에탄올의 4:1 비율 및 단계 2에서 THF:MeOH:H₂O의 3:1:1 비율을 사용하여 실시 예 74에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵 탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-3-에톡시-2-플루오로벤조에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
111	3-에톡시-2-플루오로-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		메틸 3-에톡시-2-플루오로-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트	551.2

[1300]

[1301]

실시예 112는 단계 1에서 Pd/C 대신 Pd(OH)₂를 사용하여 실시예 74에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 3-(5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-히드록시벤조에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
112	3-히드록시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		메틸 3-히드록시-5-(5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-히드록시벤조에이트	504.1

[1302]

[1303]

실시예 113은 단계 1에서 Pd/C 대신 Pd(OH)₂를 사용하여 실시예 74에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 3-(5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
113	3-(카르복시메톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		메틸 3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트	576.3

[1304]

[1305]

실시예 114는 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 CH₃CN을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트로부터 제조하였다. 추가적으로, 반응 시간 및 Pd/C의 양은 실시예 114 내지 132에서 약간 다양할 수 있다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
114	2-(카르복시메틸)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		메틸 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤조에이트	560.2

[1306]

[1307]

실시예 115는 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 에틸 3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시-2-히드록시벤조에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
115	5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)-메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		에틸 5-에톡시-2-히드록시-3-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)-메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트	596.4

[1308]

실시예 117은 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 THF 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)-메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
117	(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)-메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(S)-디메틸 2-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)-메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트	745.2

[1310]

실시예 118은 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 THF 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄아미도)-메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시-5-(2-에톡시-2-옥소에톡시)로부터 제조하였다.

[1312]

[1313]

실시예 119는 단계 1에서 MeOH 및 DCM 대신 MeOH를 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
119	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(S)-디 메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트	617.3

[1314]

[1315]

실시예 120은 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 MeOH 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
120	(S)-2-(4-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)숙신산		(S)-디메틸 2-(4-(((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)숙시네이트	631.8

[1316]

[1317]

실시예 121은 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 MeOH 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시-5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
121	5- (카르복시메톡시)- 2-히드록시-3-(5- ((((R)-2-((R)-1-(N- 히드록시포름아미 도)프로필)헵탄아 미도)메틸)카르바 모일)푸란-2- 일)벤조산		메틸 2-히드록시-3- (5-((((R)-2-((R)-1- (N- 히드록시포름아미 도)프로필)헵탄아미 도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-(2- 메톡시-2- 옥소에톡시)벤조에 이트	592.2

[1318]

[1319]

실시예 122는 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 THF 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸

2,2'-(3-(5-((((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
122	2,2'-(3-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조일)아자네디일)디아세트산		디메틸 2,2'-(3-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트	731.3

[1320]

실시예 123은 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 THF 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2,4-디플루오로페네틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
123	(S)-2-(4-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙신산		(S)-디메틸 2-(4-(5-(((2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페네틸)-3-(N-히드록시포름아미도)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트	731.3

[1322]

실시예 124는 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸 2,2'-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤조일)아자네디일)디아세테이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
124	2,2'-(2-에톡시)-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)-메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세트산		2,2'-(2-에톡시)-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)-메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세트산	667.2

[1324]

[1325]

실시예 125는 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 MeOH 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-(2-메톡시)-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
125	(S)-2-(3-(카르복시메톡시))-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(S)-디메틸 2-(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-(2-메톡시)-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트	705.3

[1326]

[1327]

실시예 126은 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 MeOH 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-(2-메톡시)-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
126	(S)-2-(2-(카르복시메톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(S)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-(2-메톡시)-2-옥소에톡시)벤즈아미도)숙시네이트	705.3

[1328]

[1329] 실시예 127는 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 MeOH 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (R)-디메틸 2-(4-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
127	(S)-2-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(S)-디메틸 2-(2-에톡시-4-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트	695.3

[1330]

[1331] 실시예 128은 단계 1에서 에탄올 및 물 대신 DCM 및 메탄올을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시-6-히드록시벤조에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
128	2-에톡시-6-히드록시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		메틸 2-에톡시-6-히드록시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트	548.3

[1332]

[1333]

실시예 129는 단계 1에서 MeOH 및 DCM 대신 MeOH를 사용하고, 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 아세토니트릴 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)프탈레이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
129	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)프탈산		디메틸 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)프탈레이트	546.1

[1334]

[1335]

실시예 130은 단계 1에서 MeOH 및 DCM 대신 MeOH를 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 2-((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤질)(메틸)아미노)아세테이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
130	2-((3-에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질(메틸)아미노)아세트산		메틸 2-((3-에톡시)-5-((5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질(메틸)아미노)아세트산	589.2

[1336]

[1337]

실시예 131은 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 메틸 3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
131	3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산		메틸 3-(2-아미노-2-옥소에톡시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조에이트	561.2

[1338]

[1339]

실시예 132는 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 THF 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (R)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
132	(R)-2-(2-에톡시]-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(R)-디메틸 2-(2-에톡시]-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트	561.2

[1340]

[1341]

실시예 133은 단계 2에서 에탄올/물 혼합물 및 고체 LiOH 대신 THF 및 LiOH의 1M 용액을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (R)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
133	((R)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙신산		(R)-디메틸 2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)숙시네이트	617.3

[1342]

[1343]

실시예 134는 단계 2에서 에탄올/물 혼합물 및 고체 LiOH 대신 MeOH/물 혼합물 및 LiOH의 1M 용액을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
134	(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오산		(S)-디메틸 2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오에이트	631.8

[1344]

[1345]

실시예 135는 단계 2에서 에탄올/물 혼합물 및 고체 LiOH 대신 MeOH/물 혼합물 및 LiOH의 1M 용액을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 (S)-디메틸 2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)펜탄디오에이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
135	(S)-2-(2-에톡시)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오산		(S)-디메틸 2-(2-에톡시)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)펜탄디오에이트	675.7

[1346]

[1347]

실시예 136은 단계 2에서 에탄올 및 물 대신 메탄올 및 물을 사용하여 실시예 76에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸 2,2'-((4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세테이트로부터 제조하였다.

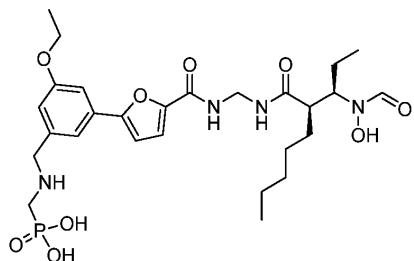
실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
136	2,2'-(4-((5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세트산		디메틸 2,2'-(4-((5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조일)아자네디일)디아세테이트	617.4

[1348]

[1349] 실시예 137

[1350]

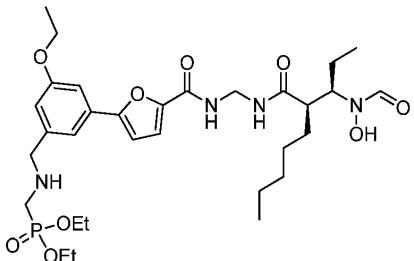
((3-에톡시-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질)아미노)메틸)포스폰산, 트리플루오로아세트산 염



[1351]

[1352]

단계 1: 디에틸 (((3-에톡시-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질)아미노)메틸)포스포네이트



[1353]

[1354]

디에틸 (((3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-벤질옥시)포름아미도)프로필)헥산아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시벤질)아미노)메틸)포스포네이트 (0.6 g, 0.8 mmol)를 MeOH에 용해시켰다. 10% Pd/C (0.09 g, 0.08 mmol), 그 후 포름산암모늄 (0.26 g, 4.12 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 후, Pd/C (0.09 g, 0.08 mmol) 및 포름산암모늄 (0.26 g, 4.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 세라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축시키고, DCM에 혼탁시키고, 여과하였다. 여액을 농축시킨 후, 이를 MeOH에 재용해시키고, 동일한 조건으로 재처리하였다. 반응 혼합물을 세라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물 (0.25 g, 46 %)을 황색 오일로서 얻었다. MS (m/z) 653.2 (M+H⁺).

[1355]

단계 2: (((3-에톡시-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질)아미노)메틸)포스폰산, 트리플루오로아세트산 염

[1356]

디에틸 (((3-에톡시-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤질)아미노)메틸)포스포네이트 (0.26 g, 0.4 mmol)를 DCM에 용해시키고, TMS-Br (154 ul, 1.2 mmol)로

처리하였다. 반응물을 4시간 동안 교반하고, 추가의 3 당량의 TMS-Br을 첨가하고, 반응물을 추가의 8시간 동안 교반하였다. 그 후, 물질을 역상 HPLC (선파이어 30x150mm 아세토니트릴:물 TFA 20 내지 60%, 유속 50 mL/분, 구배 16분)를 통해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.035 g, 12%)로서 얻었다. MS (*m/z*) 597.2 ($M+H^+$).

[1357]

실시예 138은 실시예 137에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸 (3-(벤질옥시)-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (<i>m/z</i>) ($M+H^+$) 단계 1
138	(3-히드록시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트 산		디메틸 (3-히드록시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트	554.2

[1358]

[1359]

실시예 139는 단계 1에서 MeOH 대신 DCM 및 MeOH를 사용하여 실시예 137에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디에틸 ((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-에톡시벤즈아미도)메틸)포스포네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (<i>m/z</i>) ($M+H^+$) 단계 1
139	((2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트		디에틸((2-에톡시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트	667.5 ($M+H$)

[1360]

[1361]

실시예 140은 단계 1에서 MeOH 대신 DCM 및 MeOH를 사용하고, 단계 2에서 DCM 대신 아세토니트릴을 사용하여 실시예 137에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸 (3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-페네틸헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시페닐)포스포네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
140	(3-에톡시-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산		디메틸 (3-에톡시-5-((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-페네틸펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트	616.3

[1362]

[1363]

실시예 141은 단계 1에서 MeOH 대신 DCM 및 MeOH를 사용하여 실시예 137에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디메틸 (3-(5-(((2R,3R)-3-(N-(벤질옥시)포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-에톡시페닐)포스포네이트로부터 제조하였다.

실 시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
141	(3-에톡시-5-(5-(((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산		디메틸 (3-에톡시-5-((2R,3R)-3-(N-히드록시포름아미도)-2-(2-(나프탈렌-2-일)에틸)펜탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스포네이트	666.1

[1364]

[1365]

실시예 142는 단계 1에서 MeOH 대신 DCM 및 MeOH를 사용하여 실시예 137에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디에틸 ((2-(벤질옥시))-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
142	((2-히드록시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산		디에틸((2-히드록시)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트	639.3

[1366]

[1367]

실시예 143은 단계 1에서 MeOH 대신 DCM 및 MeOH를 사용하여 실시예 137에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디에틸 ((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
143	((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스폰산		디에틸((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤즈아미도)메틸)포스포네이트	623.3

[1368]

[1369]

실시예 144는 단계 1에서 MeOH 대신 DCM 및 MeOH를 사용하여 실시예 137에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 디에틸 ((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)메틸)포스포네이트로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
144	((4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)메틸)포스폰산		디에틸((4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-메틸벤즈아미도)메틸)포스포네이트	637.3

[1370]

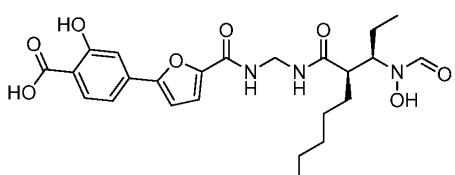
실시예 145는 단계 2에서 Pd/C 대신 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 및 에탄올/메탄올 혼합물 대신 에탄올을, 단계 1에서 DCM 대신 DCM 및 아세토니트릴 혼합물을 사용하여 실시예 98에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-(디메톡시포스포릴)페녹시)아세트산으로부터 제조하였다.

실시 예	명칭	구조	명칭 단계 1	MS (m/z) (M+H ⁺) 단계 1
145	2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-포스포노페녹시)아세트산		2-(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-5-포스포노페녹시)아세트산	674.1

[1372]

[1373] 실시예 146

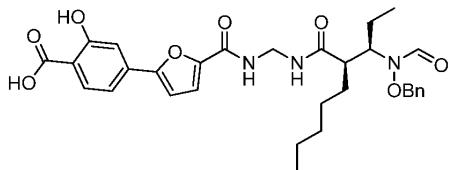
[1374] 2-히드록시-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산



[1375]

[1376]

단계 1: 4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시벤조산



[1377]

[1378] 테플론 교반 막대가 구비된 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 메틸 4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(벤질옥시)포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)-2-히드록시벤조에이트 (300 mg, 0.51 mmol), 1,1,1-트리플루오로-2-아이오도에탄 (125 μL, 1.26 mmol), 및 K₂CO₃ (349 mg, 2.53 mmol)를 25°C에서 순차적으로 첨가하였다. 아세토니트릴 (2402 μL)을 첨가하고, 반응물을 마이크로웨이브에서 150°C에서 1/2시간 동안 교반하였다. 그 후, 물질을 DCM에 재용해시키고, 물질을 -20°C에서 5일 동안 냉각시켰다. 유기 용매를 진공에서 증발시켰다. 유기 층을 2M NaOH (2 X 10 mL)로 추출하였다. 수성 층을 합하고, 열음으로 0°C로 냉각시킨 후, HCl (2.0 M)로 pH < 4로 켄칭하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 조물질 (300 mg)을 수집하고, HPLC (와터스 선파이어 30x150mm 아세토니트릴:물 TFA 50 내지 100%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (55 mg, 0.090 mmol, 17.84 % 수율)로서 얻었다. MS (m/z) 580.2 (M+H⁺).

[1379]

단계 2: 2-히드록시-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)벤조산

[1380]

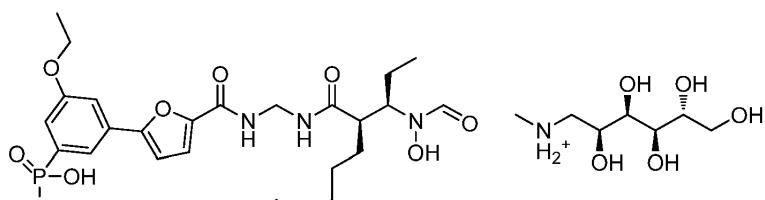
테플론 교반 막대가 구비된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 Pd(OH)₂ (6.66 mg, 9.49 μmol)를 첨가하였다. 에탄올 (1.9 mL)을 첨가하고, 반응물을 25°C에서 5시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 용리하는 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 조물질을 제공하고, 이를 동결기에서 약 48시간 정치시켰다. 반-순수한 고체를 EtOAc 20 mL에 용해시켰다. 2N NaOH 20 mL을 MeOH 약 1 mL과 함께 첨가하여 용해를 도왔다. 고체가 충분히 용해된 후, 유기 용매를 회전 증발기에 의해 제거하였다. 수성 층을 DCM (3 X 5 mL)으로 추출하였다. 수성 층을 분리하고, 0°C로 냉각시키고, < 4.0의 pH로 만들고, 수성 층을 EtOAc 20 mL로 추출하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물 (30 mg, 0.058 mmol, 61.4 % 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다.

[1381]

실시예 147

[1382]

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, (-)-1-데옥시-1-(메틸아미노)-D-글루시톨 염



[1383]

[1384] 단계 1:
(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, (-)-1-데옥시-1-(메틸아미노)-D-글루시톨 염

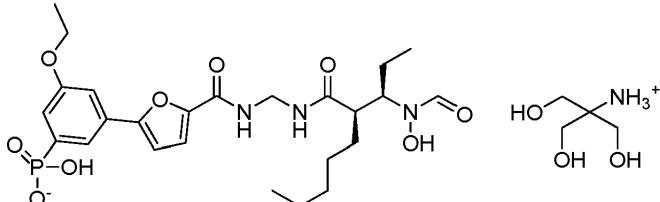
[1385]

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산 (265 mg, 0.479 mmol)을 에틸 아세테이트 (2.65 mL) 및 테트라하이드로푸란 (27 mL)에 슬러리화시켰다. (2R,3R,4R,5S)-6-(메틸아미노)헥산-1,2,3,4,5-펜타올 (93 mg, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 23°C에서 15분 동안 교반하고, 슬러리를 표제 화합물의 시드 결정으로 시딩한 후, 40°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 23°C에서 18시간 온도 사이클링하였다. 그 후, 슬러리를 40°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 23°C에서 18시간 온도 사이클링한 후, 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 23°C에서 18시간 온도 사이클링한 후, 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그

후 23°C에서 18시간 온도 사이클링한 후, 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 23°C에서 18시간 온도 사이클링한 후, 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안 온도 사이클링하였다. 마지막 5°C 사이클 후, 슬러리를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하고, 고체를 수집하고, 진공 하에서 72시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (330 mg, 0.44 mmol, 92 % 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1386] 실시예 148

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 염



[1388]

단계

1:

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 염

[1389]

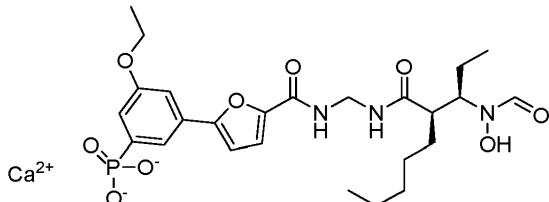
(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산 (390 mg, 0.71 mmol)을 에틸 아세테이트 (7.82 ml)에 슬러리화시켰다. 2-아미노-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올 (86 mg, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 23°C에서 15분 동안 교반하고, 슬러리를 표제 화합물의 시드 결정으로 시딩한 후, 40°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후, 23°C에서 18시간 온도 사이클링하였다. 그 후, 슬러리를 40°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 23°C에서 18시간 온도 사이클링한 후 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 23°C에서 18시간 온도 사이클링한 후, 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 23°C에서 18시간 온도 사이클링한 후, 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안 온도 사이클링하였다. 마지막 5°C 사이클 후, 슬러리를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하고, 고체를 수집하고, 진공 하에서 72시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (375 mg, 0.56 mmol, 79 % 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1391]

실시예 149

[1392]

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, 칼슘 염



[1393]

단계

1:

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페닐)포스폰산, 칼슘 염

[1394]

(3-에톡시-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-히드록시포름아미도)프로필)헵탄아미도)메틸)카르바모일)푸란-2-일)페

닐)포스폰산 (381 mg, 0.688 mmol)을 에틸 아세테이트 (7.6 ml)에 슬러리화시켰다. 아세트산칼슘 (110 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 23°C에서 15분 동안 교반한 후, 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 -20°C에서 88시간 온도 사이클링하였다. 그 후, 슬러리를 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 -20°C에서 18시간 온도 사이클링한 후, 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 -20°C에서 186시간 온도 사이클링한 후, 45°C에서 5°C로 1시간 증분으로 6시간 동안, 그 후 23°C에서 18시간 온도 사이클링하였다. 슬러리를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하고, 고체를 수집하고, 진공 하에서 72시간 동안 건조시켜 표제 화

합물 (478 mg, 0.77 mmol)을 백색 고체로서 얻었다.

[1396] 실시예 1 내지 149에 대한 분광학 데이터를 표로 나타내었다:

실시 예	¹ H NMR	tR (분)	MS (m/z)
1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.64 (br. s., 1H), 9.60 (s, 0.3H), 9.28 (s, 0.7H), 9.11 - 9.22 (m, 0.3H), 8.98 - 9.09 (m, 0.7H), 8.71 - 8.83 (m, 0.3H), 8.46 - 8.59 (m, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.76 (s, 0.7H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.28 (br. s., 2H), 4.47 - 4.79 (m, 2H), 4.13 - 4.30 (m, J = 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 2.3H), 3.48 - 3.66 (m, 0.7H), 2.55 - 2.67 (m, 1H), 1.46 - 1.60 (m, 2H), 1.30 - 1.46 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.78 (br. s., 6H)	6.23 ^a	518.3 (M+H ⁺)
2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.96 (br. s., 0.4H), 9.56 (br. s., 0.6H), 9.08 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.82 (s, 0.6H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.47 - 3.64 (m, 2H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 1.20 - 1.80 (m, 9H), 1.00 (br. s., 2H).	6.42 ^a	414.0 (M+H ⁺)
3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.11 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.19 (s, 0.4H), 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 0.6H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.04 - 7.18 (m, 7H), 4.52 - 4.74 (m, 2H), 3.43 - 3.65 (m, 2H), 3.22 - 3.31 (m, 1H), 2.64 - 2.87 (m, 1H), 2.41 - 2.48 (m, 1H), 1.21 - 1.60 (m, 4H)	7.38 ^a	450.2 (M+H ⁺)
4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.15 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.20 (s, 0.5H), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.80 (s, 0.5H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.07 - 7.15 (m, 4H), 4.54 - 4.80 (m, 2H), 3.48 - 3.70 (m, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 2.64 - 2.92 (m, 1H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 1.53 - 1.80 (m, 2H)	6.37 ^a	436.1 (M+H ⁺)
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.95 (br.s., 0.3H), 9.50 - 9.57 (m, 0.5H), 9.04 - 9.13 (m, 1H), 8.55 - 8.62 (m, 1H), 8.23 (s, 0.3H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.83 (s, 0.6H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.70 (m, 2H), 3.52 - 3.68 (m, 1H), 3.34 (1H 용매에 의한 제외됨), 2.59 - 2.76 (m, 1H), 1.27 - 1.45 (m, 2H), 1.07 - 1.25 (m, 6H), 0.69 - 0.81 (m, 3H)	2.48 ^b	402.1 (M+H ⁺)

[1397]

6	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.13 (s, 0.4H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 0.6H), 7.50 - 7.59 (m, 0.6H), 7.47 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 0.4H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 7.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.98 (m, 2H), 4.62 - 4.70 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 14.2, 8.9 Hz, 1H), 3.56 - 3.62 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.73 (dt, J = 9.0, 4.4 Hz, 0.6H), 2.57 (d, J = 8.0 Hz, 0.4H), 1.39 - 1.54 (m, 1H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.06 - 1.26 (m, 6H), 0.68 (d, J = 4.3 Hz, 3H)	2.54 ^b	432.2 (M+H ⁺)
7	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.22 - 8.32 (m, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.45 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.74 - 4.82 (m, 2H), 4.63 (br. s., 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 - 3.81 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.90 (m, 1H), 2.62 - 2.75 (m, 0.5H), 2.10 - 2.23 (m, 0.5H), 1.50 - 1.68 (m, 1H), 1.39 - 1.51 (m, 1H), 1.28 (m, 6H), 0.73 - 0.98 (m, 3H)	2.53 ^b	432.2 (M+H ⁺)
8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.56 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.40 - 8.51 (m, 1H), 8.17 - 8.29 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 4.52 - 4.76 (m, 2H), 3.22 - 3.58 (m, 2H), 2.61 - 2.89 (m, 1H), 1.34 - 1.55 (m, 2H), 0.99 - 1.32 (m, 6H), 0.65 - 0.82 (m, 3H)	6.89 ^a	427.2 (M+H ⁺)
9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8.86 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.20 (s, 0.5H), 7.81 - 7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 0.5H), 7.08 - 7.24 (m, 2H), 6.99 - 7.08 (m, 1H), 6.77 - 6.88 (m, 1H), 6.54 - 6.67 (m, 1H), 4.47 - 4.73 (m, 2H), 3.43 - 3.62 (m, 1H), 3.26 - 3.38 (m, 1H), 2.62 - 2.84 (m, 1H), 1.26 - 1.52 (m, 2H), 1.00 - 1.26 (m, 6H), 0.66 - 0.87 (m, 3H)	6.30 ^a	418.2 (M+H ⁺)
10	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.66 (br. s., 1H), 8.27 (s, 0.6H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 0.4H), 7.29 (br. s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 4.72 - 4.87 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.39 - 3.87 (m, 2H), 2.62 - 2.96 (m, 1H), 1.36 - 1.68 (m, 2H), 1.14 - 1.35 (m, 6H), 0.81 (m, 3H)	2.03 ^b	433.3 (M+H ⁺)
11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.28 - 9.35 (m, 0.5H), 9.17 - 9.27 (m, 0.5H), 8.84 - 8.93 (m, 0.5H), 8.74 - 8.84 (m, 0.5H), 8.19 (s, 0.5H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (s, 0.5H), 7.36 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.76 (m, 2H), 3.43 - 3.64 (m, 2H), 2.61 - 2.80 (m, 1H), 1.25 - 1.52 (m, 2H), 1.05 - 1.25 (m, 6H), 0.65 - 0.81 (m, 3H)	6.83 ^a	449.1 (M+23) (M+H ⁺)

12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.10 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.23 - 8.31 (m, 1H), 8.15 (s, 0.4H), 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 1.6H), 7.59 - 7.67 (m, 1H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 1H), 4.51 - 4.71 (m, 2H), 3.23 - 3.65 (m, 2H), 2.55 - 2.83 (m, 1H), 1.22 - 1.52 (m, 2H), 0.98 - 1.22 (m, 6H), 0.60 - 0.88 (m, 3H)	5.93 ^a	961.3 (2M+H ⁺)
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8.90 - 9.37 (m, 2H), 8.14 (s, 0.4H), 7.90 - 8.03 (m, 2H), 7.70 (s, 0.6H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 4.52 - 4.75 (m, 2H), 3.20 - 3.64 (m, 2H), 2.60 - 2.84 (m, 1H), 1.22 - 1.52 (m, 2H), 0.94 - 1.22 (m, 6H), 0.63 - 0.85 (m, 3H)	8.09 ^a	486.2 (M+H ⁺)
14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8.99 - 9.26 (m, 1H), 8.66 - 8.87 (m, 1H), 8.19 (s, 0.4H), 7.79 (s, 0.6H), 7.43 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.45 - 3.63 (m, 1H), 3.19 - 3.33 (m, 1H), 2.58 - 2.80 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.25 - 1.49 (m, 2H), 1.06 - 1.26 (m, 6H), 0.65 - 0.89 (m, 3H)	7.67 ^a	446.2 (M+H ⁺)
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.25 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.10 (s, 0.4H), 7.82 (m, 0.6H), 7.76 - 7.85 (m, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.07 - 7.15 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.75 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 2.59 - 2.85 (m, 1H), 1.33 - 1.55 (m, 1H), 1.01 - 1.31 (m, 7H), 0.68 - 0.89 (m, 3H)	7.09 ^a	433.2 (M+H ⁺)
16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.03 - 9.29 (m, 1H), 8.69 - 9.01 (m, 1H), 8.33 - 8.47 (m, 1H), 8.10 - 8.27 (m, 1.3H), 7.90 - 8.02 (m, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 0.7H), 7.56 - 7.66 (m, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 4.52 - 4.80 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.22 - 3.61 (m, 2H), 2.55 - 2.85 (m, 1H), 1.23 - 1.52 (m, 1H), 1.01 - 1.23 (m, 7H), 0.75 (d, J = 3.5 Hz, 3H)	7.14 ^a	460.2 (M+H ⁺)
17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8.79 - 9.22 (m, 2H), 8.15 (s, 0.4H), 7.72 (s, 0.6H), 7.57 - 7.69 (m, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 4.52 - 4.73 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47 - 3.60 (m, 1H), 3.22 - 3.47 (m, 1H), 2.58 - 2.83 (m, 1H), 1.34 - 1.55 (m, 1H), 1.05 - 1.34 (m, 7H), 0.76 (m, 3H)	7.31 ^a	472.2 (M+23)
18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.85 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H), 8.33 - 8.47 (m, 1H), 8.04 (s, 0.5H), 7.71 (s, 0.5H), 7.60 - 7.67	5.15 ^a	433.2 (M+H ⁺)

	(m, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.21 - 7.32 (m, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 6.88 - 7.01 (m, 1H), 4.45 - 4.80 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 - 3.52 (m, 2H), 2.59 - 2.87 (m, 1H), 1.34 - 1.55 (m, 1H), 0.99 - 1.31 (m, 7H), 0.61 - 0.88 (m, 3H)		
19	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.34 - 8.39 (m, 1H), 8.15 (s, 0.3H), 8.00 - 8.08 (m, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 1H), 7.69 (s, 0.7H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 4.74 - 4.88 (m, 2H), 3.35 - 3.86 (m, 2H), 2.96 - 3.00 (m, 3H), 2.88 - 2.96 (m, 1H), 1.35 - 1.71 (m, 2H), 1.11 - 1.35 (m, 6H), 0.81 (m, 3H)	5.52 ^a	459.2 (M+H ⁺)
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.75 (br. s., 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.35 - 8.44 (m, 1H), 8.21 - 8.32 (m, 1H), 8.09 (s, 0.3H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 1H), 7.64 (s, 0.7H), 7.24 - 7.35 (m, 2H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.03 - 7.15 (m, 3H), 4.67 (m, 2H), 3.2 - 3.75 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.71 - 2.98 (m, 1H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 1.48 - 1.85 (m, 2H)	6.29 ^a	514.2 (M+H ⁺)
21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.20 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.22 - 8.30 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1.6H), 7.69 - 7.79 (m, 3H), 7.29 - 7.37 (m, 2.3H), 4.53 - 4.74 (m, 2H), 3.40 - 3.62 (m, 2H), 2.71 - 2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 6H), 1.34 - 1.50 (m, 1H), 1.22 - 1.34 (m, 1H), 1.09 - 1.22 (m, 6H), 0.74 (m, 3H)	6.87 ^a	509.2 (M+H ⁺)
22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.16 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.12 - 8.26 (m, 2.4H), 7.66 - 7.78 (m, 2.6H), 7.21 - 7.36 (m, 2H), 4.50 - 4.77 (m, 2H), 3.24 - 3.64 (m, 2H), 2.57 - 2.83 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.24 - 1.51 (m, 2H), 1.08 - 1.24 (m, 6H), 0.75 (d, J = 5.0 Hz, 3H)	6.35 ^a	495.2 (M+H ⁺)
23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.96 (br. s., 0.4H), 9.55 (br. s., 0.6H), 9.10 - 9.20 (m, 1H), 8.55 - 8.64 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.82 (br. s., 0.6H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 2H), 4.36 - 4.50 (m, 1H), 3.49 - 3.67 (m, 1H), 2.72 (br. s., 1H), 1.27 - 1.46 (m, 2H), 1.10 - 1.26 (m, 6H), 0.67 - 0.88 (m, 3H)	2.73 ^b	500.2 (M+H ⁺)
24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.61 (s, 0.3H), 9.30 (s, 0.7H), 9.15 (t, J = 5.9 Hz, 0.3H), 9.00 (t, J = 5.9 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J = 5.5 Hz, 0.3H), 8.53 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 1H), 4.47 - 4.73 (m, 0.2H), 4.22	7.79 ^a	430.2 (M+H ⁺)

	(q, J = 7.3 Hz, 0.3H), 3.58 (td, J = 9.3, 4.8 Hz, 0.7H), 3.41 - 3.49 (m, 0.2H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 1.46 - 1.57 (m, 2H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.08 - 1.23 (m, 6H), 0.66 - 0.82 (m, 6H)		
25	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.26 (s, 0.4H), 7.90 (s, 0.6H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.98 (m, 2H), 4.61 - 4.85 (m, 3H), 3.39 - 3.89 (m, 2H), 2.62 - 2.97 (m, 1H), 1.40 - 1.70 (m, 2H), 1.35 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 1.15 - 1.33 (m, 6H), 0.72 - 0.88 (m, 3H)	7.98 ^a	460.2 (M+H ⁺)
26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.94 - 9.98 (m, 0.3H), 9.53 - 9.58 (m, 0.5H), 9.19 - 9.27 (m, 1H), 8.56 - 8.62 (m, 1H), 8.23 - 8.25 (m, 0.4H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 7.83 - 7.85 (m, 0.6H), 7.78 - 7.80 (m, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.69 (m, 2H), 4.14 - 4.20 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (1H 용매에 의해 제외됨), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.29 - 1.35 (m, 2H), 1.13 - 1.21 (m, 6H), 0.72 - 0.77 (m, 3H)	2.64 ^b	504.2 (M+H ⁺)
27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.95 (s, 0.4H), 8.94 - 9.06 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 3H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.72 (m, 1H), 4.51 - 4.62 (m, 1H), 3.53 - 3.67 (m, 1H), 3.28 - 3.44 (m, 1H), 2.59 - 2.77 (m, 1H), 1.26 - 1.46 (m, 2H), 1.17 (br. s., 6H), 0.67 - 0.84 (m, 3H)	1.42 ^c	445.3 (M+H ⁺)
28	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.40 (br. s., 1H), 8.24 (s, 0.3H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.7H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.88 (m, 2H), 3.40 - 3.88 (m, 2H), 2.61 - 2.99 (m, 1H), 2.17 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37 - 1.70 (m, 2H), 1.21 - 1.37 (m, 6H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.69 - 0.86 (m, 3H)	6.45 ^a	537.3 (M+H ⁺)
29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.54 (br. s., 0.3H), 9.14 - 9.24 (m, 1H), 8.53 - 8.62 (m, 1H), 8.23 (s, 0.3H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.53 - 4.71 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (1H 용매에 의해 제외됨) 2.59 - 2.76 (m, 1H), 1.27 - 1.45 (m, 2H), 1.11 - 1.25 (m, 6H), 0.71 - 0.79 (m, 3H)	1.74 ^c	476.2 (M+H ⁺)

[1401]

30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.12 (m, 0.5H), 8.91 - 8.98 (m, 0.3H), 8.62 (m, 1H), 8.22 (s, 0.3H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.55 (br. s., 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.62 (br. s., 2H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.53 - 3.68 (m, 1H), 3.4 (1H 용-매이) 의해 제외됨) 2.61 - 2.76 (m, 1H), 1.28 - 1.42 (m, 5H), 1.13 - 1.22 (m, 6H), 0.72 - 0.79 (m, 3H)	2.36 ^b	490.1 (M+H ⁺)
31	¹ H NMR (클로로포름-d) δ ppm: 8.33 - 8.56 (m, 1H), 8.07 - 8.18 (m, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.61 (br. s., 0.4H), 6.47 (br. s., 0.6H), 5.07 (m, 1H), 4.65 - 4.95 (m, 1H), 3.67 - 4.29 (m, 4H), 3.50 (dt, 3.5, 14.5 Hz, 1H), 2.87 (m, 0.6H), 2.59 (m, 0.4H), 2.05 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 1.65 - 1.80 (m, 3H), 1.43 (t, J = 14.5 Hz, 1.5H), 1.27 - 1.37 (m, 6H), 1.22 (t, J = 14.5 Hz, 1.5H), 0.90 (m, 3H)	0.77 ^d	508.1 (M+H ⁺)
32	¹ H NMR (클로로포름-d) δ ppm: 9.58 (br.s., 0.5H), 9.07-9.12 (t, 0.1 H), 8.98-9.04 (t, J= 2 Hz, 0.9H), 8.67-8.72 (t, 0.2 H), 8.50-8.56 (t, J= 2 Hz, 0.8H), 8.28 (s, 0.2H), 7.90-7.95 (d, J = 4 Hz, 2 H), 7.76 (s, 0.8H), 7.45-7.51 (t, J= 4 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.24-7.26 (d, J= 1 Hz, 1H), 7.09-7.12 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.61-4.73 (m, 2H), 4.50-4.58 (m, 0.7H), 4.32-4.39 (m, 0.3H), 3.63-3.70 (m, 1 H), 3.48-3.54 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 1 H), 1.37 - 1.46 (m, 6H), 1.08-1.22 (m, 6H), 0.69-0.77 (m, 3H)	0.86 ^d	432.2 (M+H ⁺)
33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.07 - 9.15 (m, 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.21 - 8.25 (m, 0.4H), 7.91 (s, 1H), 7.81 - 7.85 (m, 0.5H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.71 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (3H 용-매이 의해 제외됨), 2.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 - 2.68 (m, 1H), 1.28 - 1.44 (m, 2H), 1.13 - 1.23 (m, 6H), 0.72 - 0.80 (m, 3H)	1.89 ^b	518.2 (M+H ⁺)
34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.14 (br. s., 1H), 8.55 - 8.63 (m, 1H), 8.46 - 8.53 (m, 1H), 8.24 (s, 0.3H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.70 (m, 2H), 4.16 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (3H 용-매이 의해 제외됨), 2.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.60 - 2.67 (m, 1H), 1.29 - 1.44 (m, 5H), 1.18 (br. s., 6H), 0.70 - 0.81 (m, 3H)	1.95 ^b	532.3 (M+H ⁺)

35	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.85 - 8.93 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 1H), 8.13 (s, 0.4H), 7.78 (s, 0.6H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 6.82 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 4.66 (br. s., 2H), 3.56 - 3.70 (m, 1.4H), 3.34 (d, J = 10.3 Hz, 0.6H), 2.75 (m, 0.6H), 2.58 (m, 0.4H), 1.28 - 1.56 (m, 2H), 1.09 - 1.22 (m, 6H), 0.54 - 0.74 (m, 3H)	2.58 ^b	468.1 (M+H ⁺)
36	¹ H NMR (클로로포름-d) δ ppm: 8.23 - 8.37 (m, 2H), 7.99 (s, 0.7H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 0.3H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 0.3H), 7.03 (d, J = 3.5 Hz, 0.7H), 6.81 (d, J = 3.5 Hz, 0.3H), 6.68 (d, J = 3.5 Hz, 0.7H), 4.77 - 5.03 (m, 2H), 3.89 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.76 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.83 (m, 0.7H), 2.64 (m, 0.3H), 1.71 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 0.87 (m, 3H)	0.77 ^d	510.0 (M+H ⁺)
37	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 0.4H), 8.15 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 0.6H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.69 - 3.82 (m, 1.4H), 3.45 (dd, J = 4.8, 14.0 Hz, 0.6H), 2.84 (m, 0.6H), 2.68 (m, 0.4H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 6H), 0.80 (m, 3H)	0.72 ^d	493.0 (M+H ⁺)
38	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.26 (s, 0.4H), 7.90 (s, 0.6H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 6.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.84 (m, 2H), 4.15 - 4.40 (m, 2H), 3.41 - 3.87 (m, 2H), 3.18 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.89 - 3.03 (m, 4H), 2.64 - 2.91 (m, 1H), 1.80 - 2.05 (m, 4H), 1.37 - 1.64 (m, 2H), 1.12 - 1.35 (m, 6H), 0.71 - 0.91 (m, 3H)	5.69 ^a	515.3 (M+H ⁺)
39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13.24 (br. s., 1H), 9.62 (s, 0.3H), 9.23 - 9.32 (m, 1H), 9.14 (t, J = 5.9 Hz, 0.7H), 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 0.3H), 8.52 (t, J = 5.5 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5.8 Hz, 1.7H), 7.41 (br. s., 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 4.47 - 4.74 (m, 2H), 4.09 - 4.27 (m, 2.3H), 3.53 - 3.63 (m, 0.7H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 1.46 - 1.57 (m, 2H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 1.07 - 1.22 (m, 6H), 0.66 - 0.82 (m, 6H)	7.29 ^a	518.3 (M+H ⁺)

40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.20 (br. s., 0.3H), 8.99 (br. s., 1H), 8.75 - 8.82 (m, 0.3H), 8.51 (br. s., 2H), 8.29 (s, 0.3H), 7.90 (br. s., 1H), 7.77 (s, 0.6H), 7.64 (br. s., 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.49 - 4.73 (m, 2H), 4.09 - 4.22 (m, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48 - 3.63 (m, 1H), 3.4 (2H 용매에 의해 제외됨) 2.66 - 2.76 (m, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 1.46 - 1.58 (m, 2H), 1.34 - 1.44 (m, 5H), 1.07 - 1.23 (m, 6H), 0.67 - 0.83 (m, 6H)	2.05 ^b	560.2 (M+H ⁺)
41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.19 (s, 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.03 - 9.14 (m, 0.3H), 8.88 - 9.00 (m, 0.7H), 8.70 - 8.82 (m, 0.3H), 8.45 - 8.57 (m, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.77 (s, 0.7H), 7.38 - 7.52 (m, 2H), 7.20 - 7.33 (m, 2H), 7.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.80 (m, 2H), 4.19 - 4.30 (m, 0.5H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.71 (m, 0.9H), 2.54 - 2.76 (m, 1.5H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 8H), 1.15 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 0.59 - 0.93 (m, 6H)	6.29 ^a	532.3 (M+H ⁺)
42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.39 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (br. s., 0.7H), 9.07 - 9.18 (m, 0.3H), 8.91 - 9.03 (m, 0.7H), 8.74 - 8.83 (m, 0.3H), 8.45 - 8.57 (m, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 0.7H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.76 (m, 2H), 4.14 - 4.29 (m, 0.3H), 3.60 - 3.71 (1H, 용매 파크 하에서 은폐됨), 3.53 - 3.59 (m, 0.7H), 3.37 (none, 0.3H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 2.53 - 2.56 (m, 0.3H), 1.28 - 1.62 (m, 4H), 1.01 - 1.28 (m, 6H), 0.57 - 0.89 (m, 6H)	5.90 ^a	488.3 (M+H ⁺)
43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.39 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.04 - 9.18 (m, 0.3H), 8.89 - 9.03 (m, 0.7H), 8.72 - 8.84 (m, 0.3H), 8.46 - 8.60 (m, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.77 (m, 2H), 4.15 - 4.29 (m, 0.3H), 3.96 - 4.11 (m, 0.8H), 3.51 - 3.67 (m, 0.7H), 2.53 - 2.66 (m, 1.4H), 2.00 (s, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.29 - 1.45 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.78 (br. s., 6H)	6.47 ^a	516.3 (M+H ⁺)
44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.51 - 9.73 (m, 0.2H), 9.07 - 9.20 (m, 0.3H), 8.91 - 9.06 (m, 0.7H), 8.71 - 8.84 (m, 0.3H), 8.45 - 8.60 (m, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.79 (m, 2H), 4.14 - 4.31 (m, 0.3H), 3.46 - 3.67 (m, 0.7H), 3.21 - 3.29 (m, 0.2H), 2.53 - 2.67 (m, 1.5H), 1.47 (br. s., 6H), 1.18 (br. s., 7H), 0.55 - 0.92 (m, 6H)	6.31 ^a	514.3 (M+H ⁺)

45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.04 - 12.21 (m, 0.5H), 9.35 - 9.49 (m, 0.4H), 9.17 (t, J = 5.1 Hz, 0.3H), 9.07 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.83 - 8.99 (m, 0.7H), 8.57 - 8.68 (m, 0.5H), 8.27 - 8.31 (m, 0.3H), 7.93 - 7.99 (m, 1H), 7.76 (s, 0.6H), 7.67 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 4.68 - 4.80 (m, 1H), 4.45 - 4.61 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.61 (m, 1H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.04 - 2.15 (m, 1H), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 1.48 - 1.57 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 1.10 - 1.21 (m, 6H), 0.69 - 0.81 (m, 6H)	2.78 ^b	703.3 (M+H ⁺)
46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.60 - 9.72 (m, 0.3H), 9.34 - 9.51 (m, 1.7H), 9.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.80 - 8.86 (m, 0.3H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.35 (s, 0.3H), 7.82 (s, 0.7H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 4.50 - 4.82 (m, 2H), 4.21 - 4.34 (m, 0.3H), 3.57 - 3.72 (m, 0.7H), 2.59 - 2.71 (m, 1H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.37 - 1.51 (m, 2H), 1.10 - 1.27 (m, 6H), 0.80 - 0.87 (m, 3H), 0.70 - 0.80 (m, 3H)	5.88 ^a	475.0 (M+H ⁺)
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.45 (br. s., 0.7H), 9.58 - 9.65 (m, 0.2H), 9.25 - 9.33 (m, 0.5H), 9.17 - 9.22 (m, 0.3H), 9.02 - 9.08 (m, 0.6H), 8.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.75 - 8.80 (m, 0.3H), 8.48 - 8.55 (m, 0.6H), 8.29 - 8.33 (m, 0.3H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 0.6H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 4.64 - 4.76 (m, 2H), 4.50 - 4.59 (m, 1H), 4.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 - 3.62 (m, 1H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.77 (m, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 1.49 - 1.58 (m, 2H), 1.36 - 1.47 (m, 14H), 1.10 - 1.23 (m, 6H), 0.67 - 0.84 (m, 6H)	2.69 ^b	689.3 (M+H ⁺)
48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.60 (s, 0.3H), 9.28 (s, 0.7H), 9.20 (d, J = 12.5 Hz, 0.3H), 9.05 (t, J = 5.6 Hz, 0.6H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.73 - 8.79 (m, 0.3H), 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 0.6H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 4.64 - 4.73 (m, 1H), 4.46 - 4.58 (m, 2H), 4.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.53 - 3.64 (m, 4H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 2.5 (2H 용매에 의해 제외됨) 2.10 - 2.21 (m, 1H), 1.99 - 2.10 (m, 1H), 1.47 - 1.58 (m, 2H), 1.35 - 1.44 (m, 5H), 1.11 - 1.22 (m, 6H), 0.68 - 0.83 (m, 6H)	2.65 ^b	675.3 (M+H ⁺)
49	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.98 - 9.23 (m, 0.3H), 8.72 - 8.95 (m, 0.7H), 8.26 - 8.37 (m, 0.3H), 7.81 - 7.93 (m, 0.7H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 1H), 6.94 - 7.08 (m, 1H), 4.63 - 4.87 (m, 2H), 4.15 - 4.22 (q, J =	7.43 ^a	568.0 (M+H ⁺)

	8 Hz, 2H), 3.51 - 3.75 (m, 1H), 2.51 - 2.82 (m, 1H), 1.49 - 1.77 (m, 4H), 1.47 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.13 - 1.34 (m, 6H), 0.84 - 0.97 (m, 3H), 0.78 (m, 3H)		
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.60 (s, 0.3H), 9.27 (s, 0.7H), 9.20 - 9.26 (m, 0.3H), 9.10 (t, J = 6.0 Hz, 0.7H), 8.76 (t, J = 5.9 Hz, 0.3H), 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.70 - 7.79 (m, J = 5.3 Hz, 2.7H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.78 (m, 2H), 4.21 - 4.27 (m, 0.3H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53 - 3.63 (m, 0.8H), 2.54 - 2.66 (m, 1H), 1.47 - 1.59 (m, 2H), 1.38 (t, 5H), 1.04 - 1.27 (m, 6H), 0.64 - 0.85 (m, 6H)	6.55 ^a	582.3 (M+H ⁺)
51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.99 (br. s., 0.4H), 9.55 (br. s., 0.5H), 9.09 - 9.30 (m, 1H), 8.51 - 8.70 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.27 (m, 1.3H), 7.83 (s, 0.6H), 7.51 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.76 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.47 - 3.72 (m, 1H), 3.29 - 3.45 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.59 - 2.82 (m, 1H), 1.26 - 1.49 (m, 2H), 1.07 - 1.25 (m, 6H), 0.69 - 0.80 (m, 3H)	2.46 ^b	478.1 (M+H ⁺)
52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.99 (br. s., 0.3H), 9.55 (br. s., 0.5H), 8.97 - 9.20 (m, 1H), 8.58 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.83 (s, 0.6H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.53 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.75 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.48 - 3.70 (m, 1H), 3.29 - 3.46 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.59 - 2.78 (m, 1H), 1.26 - 1.53 (m, 2H), 1.11 - 1.22 (6H, 에틸 아세테이트에 의해 제외됨), 0.71 - 0.80 (m, 3H)	2.52 ^b	462.2 (M+H ⁺)
53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.01 (s, 0.4H), 9.56 (br. s., 0.6H), 8.99 - 9.28 (m, J = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.83 (s, 0.6H), 7.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 3.0 Hz, 0.6H), 6.95 (d, J = 3.3 Hz, 0.4H), 4.48 - 4.76 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.49 - 3.68 (m, 1H), 3.28 - 3.45 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.57 - 2.79 (m, 1H), 1.25 - 1.47 (m, 2H), 1.08 - 1.25 (m, 6H), 0.68 - 0.81 (m, J = 2.3 Hz, 3H)	2.52 ^b	462.1 (M+H ⁺)

54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.11 (t, J = 6.5 Hz, 0.6H), 9.04 (t, J = 6.7 Hz, 0.4H), 8.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 0.5H), 8.22 (s, 0.4H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.7H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.75 (m, 2H), 3.28 - 3.67 (2H, 용매에 의해 제외됨), 3.17 (s, 3H), 2.58 - 2.79 (m, 1H), 1.27 - 1.48 (m, 2H), 1.08 - 1.22 (m, 6H), 0.75 (t, J = 5.5 Hz, 3H)	2.29 ^b	460.2 (M+H ⁺)
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13.05 - 13.82 (m, 1H), 10.00 (s, 0.2H), 9.55 (br. s., 0.4H), 9.06 - 9.23 (m, 1H), 8.48 - 8.67 (m, 1H), 8.20 - 8.31 (m, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 0.5H), 7.79 - 7.86 (m, 0.5H), 7.67 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 - 3.69 (m, 1H), 3.07 - 3.45 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.58 - 2.80 (m, 1H), 1.26 - 1.47 (m, 2H), 1.07 - 1.23 (m, 6H), 0.69 - 0.80 (m, 3H)	2.16 ^b	476.2 (M+H ⁺)
56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.10 (t, J = 6.0 Hz, 0.6H), 8.99 - 9.07 (m, J = 5.8 Hz, 0.4H), 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.30 (m, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (br. s., 0.3H), 7.96 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.74 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28 - 3.68 (2H, 용매에 의해 제외됨), 2.58 - 2.80 (m, 1H), 1.26 - 1.50 (m, 2H), 1.17 (br. s., 6H), 0.75 (t, J = 5.5 Hz, 3H)	2.16 ^b	476.1 (M+H ⁺)
57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.99 (br. s., 0.4H), 9.55 (br. s., 0.6H), 8.79 - 9.00 (m, 1H), 8.56 - 8.73 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.61 - 7.70 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.56 (m, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.70 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 - 3.70 (m, 1H), 3.29 - 3.44 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.58 - 2.78 (m, 1H), 1.26 - 1.49 (m, 2H), 1.08 - 1.23 (m, 6H), 0.76 (t, 3H)	2.42 ^b	460.1 (M+H ⁺)
58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.01 (m, 0.3H), 9.52 - 9.60 (m, 0.5H), 9.17 - 9.27 (m, 1H), 8.58 - 8.66 (m, 1H), 8.24 (s, 0.4H), 8.01 - 8.10 (m, 4H), 7.83 (s, 0.5H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 4.55 - 4.71 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 2.60 - 2.75 (m, 1H), 1.28 - 1.44 (m, 2H), 1.11 - 1.25 (m, 6H), 0.70 - 0.79 (m, 3H)	2.49 ^b	460.2 (M+H ⁺)

59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.15 - 9.23 (m, 0.5H), 9.12 (t, J = 6.0 Hz, 0.5H), 8.59 - 8.72 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 0.4H), 8.04 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 0.6H), 7.48 - 7.59 (m, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 4.50 - 4.76 (m, 2H), 3.29 - 3.63 (2H, 용매에 의해 제외됨), 2.60 - 2.81 (m, 1H), 1.27 - 1.53 (m, 2H), 1.17 (br. s., 6H), 0.75 (t, 3H)	2.17 ^b	464.2 (M+H ⁺)
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.48 (s, 0.9H), 9.57 (br. s., 0.5H), 8.97 - 9.21 (m, 1H), 8.50 - 8.65 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1.6H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.75 (m, 2H), 3.62 - 3.69 (m, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 3.29 - 3.44 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.58 - 2.80 (m, 1H), 1.26 - 1.49 (m, 2H), 1.08 - 1.26 (m, 6H), 0.76 (t, 3H)	2.22 ^b	460.2 (M+H ⁺)
61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13.10 (br. s., 0.7H), 10.00 (s, 0.2H), 9.56 (br. s., 0.5H), 8.91 - 9.12 (m, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 - 8.67 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.74 (m, 2H), 3.49 - 3.72 (m, 1H), 3.28 - 3.44 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.58 - 2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.16 (br. s., 6H), 0.70 - 0.81 (m, 3H)	2.21 ^b	460.1 (M+H ⁺)
62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.99 (s, 0.4H), 9.56 (s, 0.6H), 8.84 - 8.99 (m, 1H), 8.45 - 8.62 (m, 1H), 8.24 (s, 0.4H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.74 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.73 (m, 2H), 3.49 - 3.74 (m, 1H), 3.23 - 3.44 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.58 - 2.78 (m, 1H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.08 - 1.23 (m, 6H), 0.76 (t, 3H)	2.27 ^b	462.1 (M+H ⁺)
63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.97 (br. s., 0.4H), 9.55 (br. s., 0.6H), 9.17 (dt, J = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 - 8.27 (m, 0.5H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.73 (m, 2H), 3.51 - 3.70 (m, 1H), 3.30 - 3.40 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.59 - 2.79 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.09 - 1.25 (m, 6H), 0.69 - 0.79 (m, 3H)	2.82 ^b	502.2 (M+H ⁺)

64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.08 (s, 0.1H), 9.38 - 9.77 (m, 0.6H), 8.89 - 8.98 (m, J = 5.3, 5.3 Hz, 0.6H), 8.82 - 8.90 (m, 0.4H), 8.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.73 (m, 2H), 3.50 - 3.73 (m, 1H), 3.24 - 3.45 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.58 - 2.79 (m, 1H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.09 - 1.23 (m, 6H), 0.76 (t, 3H)	2.14 ^b	461.1 (M+H ⁺)
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.35 - 9.82 (m, 0.9H), 8.49 - 8.76 (m, 0.6H), 8.13 - 8.29 (m, 0.6H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (br. s., 0.7H), 7.40 (br. s., 1H), 7.17 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.33 - 4.86 (m, 2H), 4.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.87 (m, 2H), 3.59 (br. s., 2H), 3.23 - 3.49 (m, 2H), 3.17 (br. s., 9H), 2.56 - 2.70 (m, 0.8H), 1.53 - 1.84 (m, 1H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 5H), 0.94 - 1.29 (m, 6H), 0.55 - 0.89 (m, 6H)	2.07 ^b	602.3 (M ⁺)
66	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.02 - 9.10 (m, 0.3H), 8.91 - 8.99 (m, 0.7H), 8.84 - 8.91 (m, 0.3H), 8.52 - 8.66 (m, 0.7H), 8.23 - 8.33 (m, 0.3H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.21 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.99 (m, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.73 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 - 3.64 (m, 1H), 2.55 - 2.66 (m, 1H), 1.30 - 1.61 (m, 4H), 1.03 - 1.28 (m, 6H), 0.65 - 0.85 (m, 6H)	2.32 ^b	504.1 (M+H ⁺)
67	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.33 (s, 0.2H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (s, 0.7H), 7.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.48 (m, 2H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.87 (m, 2H), 4.29 - 4.41 (m, 0.3H), 3.57 - 3.72 (m, 0.7H), 2.57 - 2.79 (m, 1H), 1.66 - 1.78 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.45 - 1.57 (m, 2H), 1.14 - 1.37 (m, 6H), 0.84 - 1.00 (m, 3H), 0.77 (none, 3H)	2.56 ^b	516.2 (M+H ⁺)
68	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.33 (s, 0.3H), 8.15 (br. s., 1H), 7.87 (s, 0.7H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 4.67 - 4.86 (m, J = 13.1 Hz, 2H), 4.27 - 4.42 (m, 0.3H), 3.56 - 3.72 (m, 0.8H), 2.60 - 2.78 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.43 - 1.79 (m, 4H), 1.27 (br. s., 6H), 0.69 - 0.97 (m, 6H)	2.46 ^b	488.2 (M+H ⁺)

[1409]

69	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.23 - 9.80 (m, 0.8H), 9.11 - 9.24 (m, 0.3H), 9.03 (br. s., 0.6H), 8.73 - 8.89 (m, 0.2H), 8.43 - 8.69 (m, 0.6H), 8.29 (s, 0.3H), 7.76 (br. s., 0.7H), 7.43 - 7.57 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 6.90 - 7.00 (m, J = 7.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.78 (m, 2H), 4.14 - 4.31 (m, 0.3H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.49 - 3.66 (m, 0.7H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 1.68 - 1.86 (m, 2H), 1.51 (br. s., 2H), 1.39 (br. s., 2H), 1.06 - 1.27 (m, J = 6.0 Hz, 6H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.62 - 0.84 (m, 6H)	2.99 ^b	488.3 (M+H ⁺)
70	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.20 (s, 0.3H), 7.71 - 7.80 (m, J = 2.0 Hz, 1.7H), 7.57 - 7.68 (m, 1H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.80 (m, 1H), 4.55 - 4.72 (m, J = 10.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.30 (m, 0.3H), 3.44 - 3.58 (m, 2.7H), 2.44 - 2.66 (m, 1H), 1.33 - 1.67 (m, 4H), 1.04 - 1.23 (m, 6H), 0.73 - 0.85 (m, 3H), 0.60 - 0.72 (m, 3H)	2.50 ^b	506.2 (M+H ⁺)
71	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.40 - 8.41 (m, 0.1H), 8.20 - 8.22 (m, 0.2H), 8.00 - 8.05 (m, 0.1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 0.5H), 7.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 4.58 - 4.72 (m, J = 9.0 Hz, 2H), 4.18 - 4.27 (m, 0.2H), 3.86 - 3.93 (m, 0.11H), 3.48 - 3.57 (m, 0.6H), 2.56 - 2.65 (m, 0.7H), 2.48 - 2.55 (m, 0.3H), 2.33 (m, 0.2H), 1.35 - 1.63 (m, 4H), 1.06 - 1.20 (m, 6H), 0.75 - 0.83 (m, 3H), 0.59 - 0.72 (m, 3H)	2.42 ^b	474.2 (M+H ⁺)
72	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.20 (s, 0.3H), 7.74 (s, 0.7H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.53 - 4.72 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.56 (m, 3H), 2.42 - 2.64 (m, 1H), 1.33 - 1.64 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 - 1.21 (m, 6H), 0.71 - 0.82 (m, J = 7.0, 7.0 Hz, 3H), 0.60 - 0.71 (m, 3H)	2.57 ^b	532.3 (M+H ⁺)
73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.64 (s, 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.12 (t, J = 5.9 Hz, 0.3H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 0.7H), 8.77 (t, J = 5.6 Hz, 0.3H), 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.76 (s, 0.7H), 7.19 - 7.25 (m, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.91 - 6.97 (m, 1H), 6.84 - 6.89 (m, J = 1.5 Hz, 1H), 6.34 (q, J = 2.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.72 (m, J = 11.9, 11.9, 5.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.28 (m, 0.3H), 3.95 - 4.10 (m, 2H), 3.57 (td, J = 9.3, 5.0 Hz, 0.7H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 1.36 - 1.59 (m, 4H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 - 1.23 (m, 6H), 0.67 - 0.83 (m, 6H)	2.54 ^b	490.0 (M+H ⁺)

74	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.32 - 13.17 (m, 1H), 9.60 (s, 0.3H), 9.20 - 9.40 (m, 0.6H), 9.10 - 9.19 (m, 0.3H), 8.95 - 9.06 (m, 0.7H), 8.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.72 - 8.80 (m, 0.3H), 8.46 - 8.57 (m, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 0.7H), 7.56 - 7.70 (m, 2H), 7.23 - 7.38 (m, 2H), 4.77 - 4.92 (m, 1H), 4.49 - 4.77 (m, 2H), 4.33 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.17 - 4.28 (m, 0.3H), 3.52 - 3.66 (m, 0.7H), 2.74 - 3.01 (m, 2H), 2.54 - 2.67 (m, 1H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.19 (s, 7H), 0.62 - 0.85 (m, 6H)	5.56 ^a	633.3 (M+H ⁺)
75	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.21 (s, 0.2H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 0.7H), 7.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.72 (m, J = 9.0 Hz, 2H), 4.16 - 4.30 (m, 0.3H), 3.46 - 3.59 (m, 0.7H), 2.47 - 2.66 (m, 1H), 1.34 - 1.64 (m, J = 7.3 Hz, 4H), 1.03 - 1.22 (m, 6H), 0.73 - 0.85 (m, 3H), 0.60 - 0.72 (m, 3H)	5.66 ^a	647.3 (M+H ⁺)
76	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.39 (br. s., 1H), 9.97 (s, 0.2H), 9.55 (br. s., 0.6H), 8.96 - 9.16 (m, 1H), 8.51 - 8.66 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1.6H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.76 (m, 2H), 3.69 - 3.81 (m, 1H), 3.50 - 3.69 (m, 1H), 3.27 - 3.45 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.57 - 2.79 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.76 (t, 3H)	2.31 ^b	474.1 (M+H ⁺)
77	¹ H NMR (400 MHz, 산화증수소) δ ppm: 7.83 (s, 0.1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 0.9H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.83 (1H, 용매 파크 하에서 은폐됨), 4.44 - 4.56 (m, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.26 - 3.37 (m, 1H), 2.46 - 2.73 (m, 3H), 1.36 - 1.63 (m, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 0.80 - 1.12 (m, 6H), 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.37 - 0.49 (m, 3H)	2.33 ^b	633.3 (M+H ⁺)
78	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.02 (s, 0.4H), 9.56 (s, 0.6H), 9.08 - 9.23 (m, 1H), 8.59 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 7.86 - 7.98 (m, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.77 (m, 2H), 3.50 - 3.73 (m, 1H), 3.26 - 3.44 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.59 - 2.82 (m, 1H), 1.26 - 1.48 (m, 2H), 1.09 - 1.26 (m, 6H), 0.75 (t, 3H)	2.20 ^b	482.1 (M+H ⁺)
79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13.18 (br. s., 1H), 10.02 (br. s., 0.3H), 9.54 (br. s., 0.5H), 9.14 - 9.31 (m, 1H), 8.50 - 8.65 (m, 1H), 8.21 (s, 0.4H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 0.6H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz,	2.23 ^b	420.1

	2H), 3.65 (dt, J = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 2.37 - 2.48 (m, 2H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H)		
80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8.86 (br. s., 1H), 7.69 - 7.94 (m, 1H), 7.60 (br. s., 2H), 7.21 (br. s., 3H), 6.98 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 2H), 4.13 (br. s., 1H), 1.61 - 1.89 (m, 1H), 1.30 - 1.59 (m, 4H), 1.20 (d, J = 13.8 Hz, 8H), 0.77 (br. s., 8H)	2.50 ^b	514.2 (M+H ⁺)
81	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.47 (s, 0.3H), 8.34 (s, 0.2H), 7.87 (s, 0.8H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.24 (br. s., 0.8H), 4.68 - 4.87 (m, 2H), 4.29 - 4.41 (m, 0.3H), 4.09 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.56 - 3.74 (m, 0.8H), 3.37 (s, 0.8H), 2.58 - 2.78 (m, 1H), 1.46 - 1.81 (m, 4H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 - 1.35 (m, 6H), 0.85 - 1.00 (m, J = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 0.72 - 0.85 (m, 3H)	2.57 ^b	534.2 (M+H ⁺)
82	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11.06 - 11.71 (m, 0.6H), 8.70 - 8.96 (m, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.40 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (br. s., 1H), 4.62 (br. s., 2H), 3.98 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.18 (br. s., 1H), 2.38 - 2.48 (m, 1H), 1.71 - 1.85 (m, J = 6.0 Hz, 2H), 1.31 - 1.64 (m, 4H), 1.21 (br. s., 6H), 0.96 - 1.09 (m, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.3 Hz, 6H)	2.72 ^b	532.2 (M+H ⁺)
83	¹ H NMR (400 MHz, 산화중수소) δ ppm: 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 2H), 7.49 - 7.59 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.63 (m, 2H), 4.09 - 4.28 (m, 0.2H), 3.56 (t, J = 8.7 Hz, 0.8H), 2.53 - 2.83 (m, 3H), 1.31 - 1.75 (m, 4H), 0.99 - 1.19 (m, 4H), 0.86 - 0.99 (m, 2H), 0.69 - 0.82 (m, 3H), 0.50 (t, 3H)	2.27 ^b	589.2 (M+H ⁺)
84	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.17 - 12.93 (m, 2H), 9.59 (s, 0.3H), 9.25 (s, 0.7H), 9.17 (t, J = 5.5 Hz, 0.3H), 9.02 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.74 (t, J = 5.5 Hz, 0.3H), 8.47 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.27 (s, 0.3H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 0.7H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.70 (m, 2H), 4.17 - 4.25 (m, 0.3H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 0.7H), 2.79 - 2.91 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 16.6, 8.3 Hz, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 1.42 - 1.58 (m, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 1.03 - 1.23 (m, J = 13.1, 7.3 Hz, 6H), 0.63 - 0.81 (m, 6H)	2.33 ^b	633.2 (M+H ⁺)
85	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.32 (s, 0.2H), 7.91 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (s, 0.7H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 4.72 - 4.82 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.5	2.38 ^b	575.2 (M+H ⁺)

	Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.51 - 2.80 (m, 1H), 1.50 - 1.77 (m, 4H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 1.15 - 1.35 (m, 6H), 0.85 - 0.97 (m, 3H), 0.74 - 0.85 (m, 3H)		
86	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.68 (br. s., 2H), 9.22 - 9.75 (m, 0.6H), 9.11 - 9.21 (m, 0.4H), 9.02 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.73 - 8.86 (m, 0.3H), 8.55 (t, J = 5.5 Hz, 0.7H), 8.35 (s, 0.3H), 7.82 (s, 0.7H), 7.51 - 7.66 (m, 2H), 7.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.85 (m, 2H), 4.14 - 4.43 (m, 4H), 4.04 - 4.14 (m, 0.3H), 3.96 (s, 2H), 3.54 - 3.73 (m, 0.5H), 2.60 - 2.75 (m, 1H), 1.52 - 1.67 (m, 2H), 1.42 - 1.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.10 - 1.28 (m, 6H), 0.68 - 0.89 (m, 6H)	2.26 ^b	633.3 (M+H ⁺)
87	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.19 (s, 0.3H), 7.75 (s, 0.7H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.39 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.90 (m, 2H), 4.56 - 4.73 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.01 - 4.07 (m, 4H), 3.97 - 4.01 (m, 0.3H), 3.46 - 3.59 (m, 0.8H), 2.44 - 2.66 (m, 1H), 1.37 - 1.67 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.01 - 1.22 (m, 6H), 0.73 - 0.85 (m, 3H), 0.65 (s, 3H)	2.30 ^b	633.3 (M+H ⁺)
88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.17 - 9.26 (m, 0.4H), 8.99 - 9.15 (m, 0.7H), 8.72 - 8.88 (m, 0.3H), 8.55 (br. s., 0.7H), 8.29 (s, 0.2H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 0.8H), 7.66 (br. s., 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 4.75 (br. s., 2H), 4.45 - 4.72 (m, 1H), 4.17 (br. s., 2H), 3.72 (br. s., 6H), 3.49 - 3.64 (m, 1H), 2.55 - 2.69 (m, 1H), 1.46 - 1.63 (m, 2H), 1.39 (br. s., 4H), 1.16 (br. s., 6H), 0.61 - 0.90 (m, 6H)	2.28 ^b	621.3 (M+H ⁺)
89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.03 - 9.14 (m, 0.5H), 8.87 - 8.98 (m, 0.5H), 8.66 - 8.80 (m, 1H), 8.29 - 8.38 (m, 1H), 8.22 (s, 0.4H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 0.6H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.81 (m, 2H), 3.19 - 3.70 (m, 2H), 2.53 - 2.80 (m, 1H), 1.26 - 1.49 (m, 2H), 0.90 - 1.26 (m, 6H), 0.63 - 0.79 (m, 3H)	6.17 ^a	446.1 (M+H ⁺)
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8.83 (br. s., 0.4H), 8.54 - 8.69 (m, 1H), 8.47 (br. s., 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 7.73 - 7.88 (m, 1.6H), 7.26 - 7.45 (m, 3.4H), 7.18 (dd, J = 8.4, 3.4 Hz, 1.3H), 6.87 - 6.99 (m, 1H), 4.47 - 4.73 (m, 2H), 3.51 - 3.77 (m, 1H), 3.29 - 3.49 (1H, 용-매-에 의해 제외됨), 2.54 - 2.76 (m, 1H), 1.28 - 1.55 (m, 2H), 1.12 - 1.23 (m, 6H), 0.78 (q, 3H)	2.27 ^b	446.3 (M+H ⁺)
91	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.18 (br. s., 0.3H), 9.60 (br. s., 0.5H), 9.11 (d, J = 1.3 Hz, 0.5H), 9.03 (t, J = 5.8 Hz, 0.5H), 8.61	2.22 ^b	464.1 (M+H ⁺)

	(t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.27 (m, 0.4H), 8.14 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.19 - 7.29 (m, J = 3.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.74 (m, 2H), 3.50 - 3.70 (m, 1H), 3.24 - 3.45 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.58 - 2.81 (m, 1H), 1.27 - 1.48 (m, 2H), 1.08 - 1.22 (m, 6H), 0.74 (t, 3H)		
92	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13.10 (br. s., 1H), 9.96 (br. s., 0.3H), 9.55 (br. s., 0.6H), 9.11 - 9.27 (m, 1H), 8.54 - 8.66 (m, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 8.03 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 7.84 (s, 0.6H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 4.51 - 4.76 (m, 2H), 3.49 - 3.71 (m, 1H), 3.28 - 3.44 (1H, 용매에 의해 제외됨), 2.59 - 2.78 (m, 1H), 1.26 - 1.47 (m, 2H), 1.10 - 1.23 (m, 6H), 0.75 (t, 3H)	2.22 ^b	446.2 (M+H ⁺)
93	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12.45 (br.s., 1.6H), 9.58 - 9.64 (m, 0.3H), 9.28 (s, 0.6H), 9.17 - 9.23 (m, 0.3H), 9.02 - 9.09 (m, 0.6H), 8.75 - 8.80 (m, 0.3H), 8.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.47 - 8.54 (m, 0.6H), 8.28 - 8.33 (m, 0.3H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 0.6H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.49 - 4.74 (m, 2H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 4.13 - 4.24 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07 - 2.19 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 1.47 - 1.59 (m, 2H), 1.34 - 1.46 (m, 5H), 1.11 - 1.23 (m, 6H), 0.67 - 0.84 (m, 6H)	2.42 ^b	647.3 (M+H ⁺)
94	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.11 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.20 (m, 1.4H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 0.6H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (dt, J = 3.0, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.62 - 2.74 (m, 1H), 1.57 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.14 - 1.24 (m, 6H), 0.77 (m, 3H)	0.65 ^d	480.1 (M+H ⁺)
95	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.26 (s, 0.4H), 8.23 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 0.6H), 7.76 (dd, J = 7.4, 12.6 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.69 - 3.81 (m, 1.4H), 3.50 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 3.46 (m, 0.6H), 2.84 (m, 0.6H), 2.69 (m, 0.4H), 1.57 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 6H), 0.81 (m, 3H)	0.61 ^d	496.0 (M+H ⁺)
96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11.18 (br. s., 1.7H), 9.57 (br. s., 0.2H), 9.26 (br. s., 0.5H), 9.09 - 9.18 (m, 0.3H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 0.7H), 8.72 (t, J = 5.4 Hz, 0.3H), 8.47 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.26 (s, 0.3H), 7.72 (s, 0.7H), 7.65 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.17 (m, 2H), 4.43 - 4.70 (m, 2H), 4.14 - 4.24 (m, 0.3H), 4.09 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.48 - 3.59 (m,	6.04 ^a	554.0 (M+H ⁺)

	0.8H), 2.50 - 2.61 (m, 1H), 1.42 - 1.55 (m, 2H), 1.28 - 1.41 (m, 5H), 1.01 - 1.21 (m, 6H), 0.63 - 0.81 (m, 6H)		
97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.75 (br. s., 0.3H), 9.44 (br. s., 0.4H), 8.96 - 9.11 (m, 0.3H), 8.73 - 8.88 (m, 0.7H), 8.40 - 8.54 (m, 0.5H), 8.32 (t, J = 6.3 Hz, 0.7H), 7.88 - 7.93 (m, 0.7H), 7.37 - 7.51 (m, 2H), 7.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.05 - 5.16 (m, 1H), 4.49 - 4.74 (m, 3H), 4.35 - 4.45 (m, 0.3H), 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.80 (m, 0.8H), 2.72 - 2.79 (m, 1H), 2.35 - 2.54 (m, 2H), 2.10 - 2.26 (m, 1H), 1.77 - 1.92 (m, 1H), 1.63 - 1.78 (m, 2H), 1.53 (s, 5H), 1.24 - 1.45 (m, 6H), 0.82 - 1.04 (m, 6H)	1.70 ^c	558.0 (M+H ⁺)
98	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.60 (s, 0.3H), 9.27 (br. s., 0.5H), 9.12 (t, J = 6.3 Hz, 0.3H), 8.98 (t, J = 5.9 Hz, 0.7H), 8.76 (t, J = 5.4 Hz, 0.3H), 8.51 (t, J = 5.4 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.77 (s, 0.7H), 7.71 (dd, J = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.56 (m, J = 5.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 4.47 - 4.79 (m, 2H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2.2H), 3.51 - 3.65 (m, 0.7H), 2.55 - 2.67 (m, 1H), 1.47 - 1.61 (m, 2H), 1.38 (t, 5H), 1.07 - 1.29 (m, 6H), 0.64 - 0.85 (m, 6H)	5.62 ^a	554.3 (M+H ⁺)
99	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.19 (s, 0.3H), 7.75 (s, 0.7H), 7.29 (br. s., 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.75 - 6.87 (m, J = 3.5 Hz, 2H), 4.56 - 4.72 (m, 2H), 4.16 - 4.28 (m, 0.3H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44 - 3.58 (m, 0.7H), 3.07 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.54 - 2.66 (m, 0.7H), 2.44 - 2.54 (m, 0.3H), 1.35 - 1.65 (m, 4H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 - 1.22 (m, 6H), 0.72 - 0.84 (m, J = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 0.61 - 0.72 (m, 3H)	2.41 ^b	568.2
100	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.16 - 9.35 (m, 0.7H), 9.03 - 9.16 (m, 0.3H), 8.84 - 8.94 (m, 0.6H), 8.64 - 8.72 (m, 0.4H), 8.55 - 8.64 (m, 1H), 8.39 - 8.48 (m, 0.7H), 8.22 (s, 0.3H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.66 (m, 2H), 4.04 - 4.13 (m, 2H), 3.44 - 3.59 (m, 3H), 2.47 - 2.57 (m, 1H), 1.36 - 1.51 (m, 3H), 1.31 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.01 - 1.15 (m, 6H), 0.60 - 0.75 (m, 6H)	6.06 ^a	610.8 (M+H ⁺)

101	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.62 (br. s., 0.3H), 9.30 (br. s., 0.5H), 9.21 (t, J = 5.9 Hz, 0.3H), 9.05 (t, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.76 (t, J = 5.6 Hz, 0.3H), 8.51 (t, J = 5.5 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.77 (s, 0.7H), 7.65 - 7.75 (m, J = 13.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.77 (m, 2H), 4.19 - 4.28 (m, 0.4H), 4.15 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52 - 3.62 (m, J = 11.0 Hz, 3.7H), 2.55 - 2.66 (m, 1H), 1.48 - 1.59 (m, 2H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 1.05 - 1.25 (m, 6H), 0.66 - 0.84 (m, 6H)	1.84 ^c	568.0 (M+H ⁺)
102	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.14 (s, 0.4H), 7.78 (s, 0.6H), 7.41 (br. s., 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (br. s., 1H), 6.10 (tt, J = 3.6, 56.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.72 (m, 2H), 4.21 (td, J = 13.6, 3.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.74 (m, 1.4H), 3.34 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 0.6H), 2.73 (m, 0.6H), 2.58 (m, 0.4H), 1.38 - 1.54 (m, 1H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.00 - 1.26 (m, 6H), 0.68 (br. s., 3H)	2.57 ^b	482.1 (M+H ⁺)
103	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.95 (s, 0.4H), 9.55 (s, 0.6H), 9.08 - 9.20 (m, 1H), 8.51 - 8.64 (m, 1H), 8.24 (s, 0.4H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 0.6H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 1H), 4.52 - 4.71 (m, 2H), 3.52 - 3.68 (m, 2H), 2.72 (br. s., 0.6H), 2.64 (br. s., 0.4H), 1.30 - 1.46 (m, 2H), 1.17 (br. s., 6H), 0.69 - 0.81 (m, 3H)	2.17 ^b	462.2 (M+H ⁺)
104	¹ H NMR (400 MHz, 폐탄올-d4) δ ppm: 8.14 (s, 0.4H), 7.78 (s, 0.6H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.69 (m, 2H), 3.53 - 3.72 (m, 1.4H), 3.34 (dd, J = 14.1, 4.8 Hz, 0.6H), 2.65 - 2.79 (m, 0.4H), 2.52 - 2.65 (m, 0.6H), 2.44 (s, 3H), 1.25 - 1.50 (m, 2H), 1.11 - 1.18 (m, 6H), 0.68 (d, J = 2.0 Hz, 3H)	2.61 ^b	448.2 (M+H ⁺)
105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.95 (br.s., 0.3H), 9.50 - 9.57 (m, 0.5H), 9.26 - 9.36 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 - 8.65 (m, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.26 (m, 1.4H), 7.84 (s, 0.6H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.72 (m, 2H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.4 (1H 용매에 의한 제외됨), 2.60 - 2.76 (m, 1H), 1.28 - 1.44 (m, 2H), 1.13 - 1.23 (m, 6H), 0.70 - 0.77 (m, 3H)	2.47 ^b	447.1 (M+H ⁺)
106	¹ H NMR (클로로포름-d) δ ppm: 8.22 (br. s., 0.6H), 7.97 (s, 0.4H), 7.94 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 0.6H), 7.65 - 7.82 (m, 3H), 7.35 - 7.47 (m, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 4.80 (m, 2H), 3.67 - 3.82 (m, 1H), 3.26 - 3.46 (m, 1H), 2.70 - 2.81 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.65 (br. s., 2H),	2.34 ^b	456.1 (M+H ⁺)

	1.17 (br. s., 6H), 0.82 (br. s., 3H)		
107	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.27 (s, 0.4H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 0.6H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.87 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.70 - 3.84 (m, 1.4H), 3.47 (dd, J = 14.2, 5.1 Hz, 0.6H), 2.81 - 2.92 (m, 0.6H), 2.70 (m, 0.4H), 1.51 - 1.67 (m, 1H), 1.38 - 1.51 (m, 1H), 1.18 - 1.38 (m, 6H), 0.64 - 0.86 (m, 3H)	1.70 ^c	456.3 (M+H ⁺)
108	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.26 (m, 1.5H), 8.06 (m, 1.5H), 7.91 (s, 0.5H), 7.80 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 0.5H), 4.80 (m, 2H), 3.70 - 3.83 (m, 1.5H), 3.47 (dd, J = 5.2, 14.5 Hz, 0.5H), 2.86 (m, 0.5H), 2.71 (m, 0.5H), 1.58 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.21 - 1.36 (m, 6H), 0.82 (m, 3H)	0.58 ^d	482.0 (M+H ⁺)
109	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm: 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 - 8.06 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 1H), 4.69 - 4.81 (m, 2H), 3.57 - 3.67 (m, 1H), 2.65 - 2.76 (m, 1H), 1.44 - 1.74 (m, 6H), 1.13 - 1.33 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 6.5 Hz, 3H)	5.60 ^a	488.0 (M+H ⁺)
110	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.54 - 9.64 (m, 0.3H), 9.24 - 9.32 (m, 0.7H), 8.81 - 8.95 (m, 0.3H), 8.64 (t, J = 5.8 Hz, 0.7H), 8.27 - 8.33 (m, 0.3H), 8.22 (t, J = 6.0 Hz, 0.3H), 8.08 (t, J = 6.3 Hz, 0.7H), 7.64 - 7.78 (m, 0.7H), 7.14 - 7.52 (m, 5H), 4.80 - 4.98 (m, 1H), 4.27 - 4.59 (m, 3H), 4.15 - 4.27 (m, 0.3H), 3.47 - 3.63 (m, 0.7H), 2.18 - 2.36 (m, 2H), 1.92 - 2.08 (m, 1H), 1.28 - 1.76 (m, 5.2H), 0.94 - 1.28 (m, 6.4H), 0.51 - 0.92 (m, 6.4H)	2.64 ^b	434.2
111	1H NMR (메탄올-d4) δ ppm: 8.32 (s, 0.3H), 7.90 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 0.7H), 7.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.69-4.84 (m, 2H), 4.35 (br. s., 0.3H), 4.21-4.31 (m, 2H), 3.56-3.69 (m, 0.7H), 2.67-2.77 (m, 0.7H), 2.62 (br. s., 0.3H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.50 (t, J=6.9 Hz, 5H), 1.13-1.36 (m, 6H), 0.84-0.97 (m, 3H), 0.71-0.84 (m, 3H)	7.15 ^a	536.0 (M+H ⁺)
112	1H NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10.01 (br. s., 0.1H), 9.67 (br. s., 0.1H), 9.33 (br. s., 0.5H), 9.14-9.23 (m, 0.3H), 9.05 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J=5.5 Hz, 0.3H), 8.53 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.51 (br. s., 1H), 7.35 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 4.43-4.75 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.8 Hz, 0.3H), 3.57 (td, J=9.2, 4.9 Hz, 0.7H), 2.54-2.70 (m, 1H),	5.41 ^g	490.2 (M+H ⁺)

	1.31-1.62 (m, 4H), 1.03-1.28 (m, 6H), 0.59-0.87 (m, 6H)		
113	1H NMR (DMSO-d6) ◊] 풍: 9.61 (s, 0.2H), 9.22-9.37 (m, 0.7H), 9.13 (t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.78 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 8.52 (t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.30 (s, 0.3H), 7.99-8.09 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 1.7H), 7.38 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.43-4.74 (m, 2H), 4.15-4.29 (m, 0.3H), 3.57 (td, J=9.4, 4.8 Hz, 0.7H), 2.54-2.67 (m, 1H), 1.32-1.62 (m, 4H), 1.00-1.29 (m, 6H), 0.59-0.84 (m, 6H)	5.39 ^g	548.3 (M+H ⁺)
114	1H NMR (DMSO-d6) ◊] 풍: 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.20 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.06 (t, J=6.1 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J=5.8 Hz, 0.3H), 8.54 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.95-8.02 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 4.47-4.78 (m, 2H), 4.22 (q, J=7.3 Hz, 0.3H), 3.99 (s, 2H), 3.58 (td, J=9.5, 4.6 Hz, 0.7H), 2.54-2.67 (m, 1H), 1.30-1.60 (m, 4H), 1.05-1.21 (m, 6H), 0.59-0.86 (m, 6H)	2.26 ^b	532.1 (M+H ⁺)
115	1H NMR (DMSO-d6) ◊] 풍: 9.61 (s, 0.3H), 9.26-9.43 (m, 0.8H), 8.76 (t, J=5.6 Hz, 0.2H), 8.53 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.96-8.08 (m, 1H), 7.79 (s, 0.7H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.04-7.21 (m, 6H), 4.50-4.88 (m, 2H), 4.29 (d, J=6.8 Hz, 0.1H), 4.06 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.49-3.76 (m, 0.6H), 2.58-2.75 (m, 1H), 2.39-2.54 (2H, 용매 피크 하에 서), 1.63-1.87 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.25-1.39 (m, 3H), 0.58-0.87 (m, 3H)	0.89 ^e	568.5 (M+H ⁺)
117	1H NMR (DMSO-d6) ◊] 풍: 9.58 (s, 0.3H), 9.28 (s, 0.7H), 9.21 (t, J=5.8 Hz, 0.5H), 8.83 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.58 (t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.30 (s, 0.3H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1.4H), 7.51-7.86 (m, 7H), 7.24-7.46 (m, 5H), 4.97 (dt, J=7.7, 5.3 Hz, 1.2H), 4.28 (dd, J=7.2, 2.1 Hz, 0.6H), 4.11 (q, J=5.1 Hz, 0.7H), 3.69 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.17 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.97 (dd, J=8.0, 5.3 Hz, 2H), 2.58-2.75 (m, 2H), 1.32-1.51 (m, 3H), 0.64-0.86 (m, 3H)	1.21 ^h	717.2 (M+H ⁺)
118	1H NMR (메탄올-d4) ◊] 풍: 8.27 (s, 0.3H), 7.82-8.00 (m, 1.6H), 7.44 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.10-7.33 (m, 3H), 6.72-6.88 (m, 2H), 4.60-4.88 (m, 4H), 4.35-4.50 (m, 0.3H), 3.63-3.82 (m, 0.7H), 2.69-2.92 (m, 1H), 2.47-2.66 (m, 2H), 1.56-2.00 (m, 4H), 0.69-1.03 (m, 3H)	6.57 ^a	634.2 (M+H ⁺)

119	1H NMR (메탄올-d4) ◎동: 9.11 (t, J=6.0 Hz, 0.2H), 9.01 (t, J=6.0 Hz, 0.5H), 8.91 (t, J=5.9 Hz, 0.2H), 8.84 (t, J=6.0 Hz, 0.5H), 8.74 (d, J=7.8 Hz, 0.3H), 8.32 (s, 0.2H), 7.91-8.05 (m, 4H), 7.87 (s, 0.7H), 7.28 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 4.66-4.88 (m, 2H), 4.35 (ddd, J=10.0, 7.2, 5.1 Hz, 0.2H), 3.55-3.75 (m, 0.8H), 2.86-3.13 (m, 2H), 2.52-2.81 (m, 1H), 1.43-1.81 (m, 4H), 1.11-1.37 (m, 6H), 0.66-1.01 (m, 6H)	5.40 ^a	589.3 (M+H ⁺)
120	1H NMR (DMSO-d6) ◎동: 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.17 (t, J=6.0 Hz, 0.2H), 9.03 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.78 (t, J=5.5 Hz, 0.2H), 8.64 (br. s., 0.6H), 8.53 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.72-7.86 (m, 2.8H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 4.46-4.78 (m, 3H), 4.22 (q, J=7.4 Hz, 0.2H), 3.58 (td, J=9.5, 4.8 Hz, 0.7H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.55-2.73 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.33-1.62 (m, 4H), 1.05-1.25 (m, 6H), 0.60-0.85 (m, 6H)	5.46 ^a	603.3 (M+H ⁺)
121	1H NMR (DMSO-d6) ◎동: 9.62 (s, 0.3H), 9.26-9.41 (m, 0.7H), 9.21 (t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.79 (t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.52 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.97-8.07 (m, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.45-4.71 (m, 2H), 4.14-4.29 (m, 0.2H), 3.58 (td, J=9.5, 5.1 Hz, 0.7H), 2.54-2.68 (m, 1H), 1.31-1.63 (m, 4H), 1.03-1.26 (m, 6H), 0.57-0.86 (m, 6H)	5.29 ⁱ	564.1 (M+H ⁺)
122	1H NMR (메탄올-d4) ◎동: 8.32 (s, 0.3H), 7.89 (s, 0.6H), 7.52 (d, J=18.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 2H), 6.70-6.86 (m, 2H), 4.65-4.89 (m, 2H), 4.28-4.47 (m, 2.2H), 4.03-4.22 (m, 4H), 3.59-3.77 (m, 0.7H), 2.47-2.89 (m, 3H), 1.52-1.97 (m, 4H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.77-1.00 (m, 3H)	6.56 ^a	703.2 (M+H ⁺)
123	1H NMR (메탄올-d4) ◎동: 9.27 (d, J=7.5 Hz, 0.6H), 9.13 (t, J=6.0 Hz, 0.1H), 8.27 (s, 0.3H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 0.6H), 7.58-7.68 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 1H), 6.70-6.89 (m, 2H), 4.66-4.86 (m, 2H), 4.26-4.50 (m, 2.3H), 3.60-3.82 (m, 0.6H), 2.88-3.21 (m, 2H), 2.67-2.86 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 2H), 1.77-1.96 (m, 2H), 1.51-1.76 (m, 5H), 0.76-1.02 (m, 3H)	6.40 ^a	703.2 (M+H ⁺)
124	1H NMR (DMSO-d6) ◎동: 9.63 (s, 0.3H), 9.31 (s, 0.6H), 9.20 (t, J=6.1 Hz, 0.3H), 9.12 (t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.78 (t, J=5.8 Hz, 0.3H), 8.56 (t, J=5.8 Hz, 0.6H), 8.30 (s, 0.3H), 7.79 (s, 0.7H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.07-7.20 (m, 6H), 4.48-	5.47 ^a	667.4 (M+H ⁺)

	4.87 (m, 2H), 4.28 (d, J=6.3 Hz, 0.1H), 4.13 (br. s., 2H), 3.89 (s, 2H), 3.57-3.73 (m, 0.7H), 3.26-3.46 (2H, 용매 퍼크 하에서), 2.56-2.76 (m, 1H), 2.40-2.54 (2H, 용매 퍼크 하에서), 1.63-1.83 (m, 2H), 1.43-1.60 (m, 2H), 1.17-1.38 (m, 3H), 0.65-0.85 (m, 3H)		
125	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 9.62 (s, 0.2H), 9.21-9.40 (m, 0.4H), 9.07 (br. s., 0.6H), 8.72-8.89 (m, 0.3H), 8.53 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.46-4.78 (m, 2H), 4.13-4.31 (m, 0.2H), 3.58 (td, J=9.5, 4.6 Hz, 0.7H), 3.28-3.42 (2H, 용매 퍼크 하에서), 2.79-2.96 (m, 1H), 2.56-2.75 (m, 0.8H), 1.33-1.62 (m, 4H), 0.96-1.26 (m, 6H), 0.61-0.85 (m, 6H)	5.27 ^a	663.3 (M+H ⁺)
126	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 9.63 (br. s., 0.1H), 9.13-9.26 (m, 1H), 8.99 (t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.78 (t, J=5.8 Hz, 0.2H), 8.54 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.90-8.07 (m, 1H), 7.77 (s, 0.7H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.17-7.37 (m, 2H), 4.88-5.06 (m, 2H), 4.49-4.84 (m, 3H), 4.22 (q, J=7.4 Hz, 0.2H), 3.57 (td, J=9.6, 4.4 Hz, 0.7H), 2.71-2.92 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 1H), 1.32-1.64 (m, 4H), 1.00-1.24 (m, 6H), 0.64-0.83 (m, 6H)	5.38 ^a	663.3 (M+H ⁺)
127	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 9.62 (s, 0.3H), 9.31 (s, 0.7H), 9.24 (t, J=5.8 Hz, 0.3H), 9.15 (t, J=6.1 Hz, 0.6H), 8.90 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.77 (t, J=5.5 Hz, 0.2H), 8.56 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 0.7H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.07-7.24 (m, 5H), 4.51-4.89 (m, 3H), 4.17-4.40 (m, 2.5H), 3.56-3.73 (m, 0.7H), 2.59-2.96 (m, 2H), 2.40-2.57 (2H, 용매 퍼크 하에서), 1.33-1.91 (m, 7H), 0.65-0.87 (m, 3H)	0.79 ^c	667.6 (M+H ⁺)
128	1H NMR (CDCl_3 -d4) δ [ppm]: 8.29-8.34 (m, 0.2H), 7.87 (s, 0.8H), 7.27 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, J=17.1, 1.5 Hz, 3H), 4.69-4.85 (m, 2H), 4.37 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.20-4.33 (m, J=5.8, 5.8 Hz, 0.2H), 3.57-3.69 (m, 0.7H), 2.72 (td, J=9.8, 4.8 Hz, 0.7H), 2.62 (ddd, J=10.4, 7.2, 4.5 Hz, 0.3H), 1.43-1.77 (m, 7H), 1.12-1.36 (m, 6H), 0.85-0.97 (m, J=7.2, 7.2 Hz, 3H), 0.73-0.84 (m, 3H)	0.97 ^c	534.1 (M+H ⁺)
129	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 9.61 (s, 0.3H), 9.26-9.36 (m, 0.6H), 9.20 (t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.72-8.82 (m, 0.1H), 8.53 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 4.45-4.77 (m, 2H), 4.14-4.29 (m, 0.1H), 3.58 (td, J=9.3, 4.9 Hz, 0.5H), 2.53-2.67 (m, 1H), 1.31-1.61 (m, 4H), 1.02-1.23 (m, 6H),	2.23 ^b	519.0 (M+H ⁺)

	0.56-0.83 (m, 6H)		
130	1H NMR (예탄올-d4) δ [ppm]: 9.06 (t, J=5.9 Hz, 0.1H), 8.89 (dt, J=16.5, 5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 8.10 (s, 0.1H), 7.83-7.93 (m, 0.8H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.27 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 4.71-4.85 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.56-3.73 (m, 0.8H), 2.93 (s, 3H), 2.55-2.81 (m, 1H), 1.37-1.80 (m, 4H), 1.12-1.35 (m, 6H), 0.65-1.03 (m, 6H)	5.87 ^a	575.2 (M+H ⁺)
131	1H NMR (예탄올-d4) δ [ppm]: 8.32 (s, 0.2H), 8.13-8.17 (m, 0.8H), 8.08-8.12 (m, 0.1H), 7.87 (s, 0.7H), 7.72-7.82 (m, 0.8H), 7.64 (t, J=1.9 Hz, 0.8H), 7.55-7.60 (m, 0.2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 4.70-4.81 (m, 2H), 4.65-4.68 (m, 2H), 4.26-4.42 (m, 0.2H), 3.56-3.73 (m, 0.7H), 2.55-2.80 (m, 1H), 1.46-1.83 (m, 3H), 1.14-1.36 (m, 7H), 0.63-1.00 (m, 6H)	5.65 ^a	547.3 (M+H ⁺)
132	1H NMR (예탄올-d4) δ [ppm]: 8.31 (s, 0.3H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 0.7H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 4.64-4.86 (m, 2H), 4.19-4.45 (m, 2.5H), 3.86-4.00 (m, 0.2H), 3.59-3.78 (m, 0.8H), 3.41-3.54 (m, 0.2H), 3.13 (dd, J=17.2, 4.4 Hz, 1H), 2.87-3.02 (m, 1H), 2.55-2.80 (m, 1H), 1.45-1.85 (m, 7H), 1.08-1.37 (m, 6H), 0.62-0.98 (m, 6H)	5.80 ^a	633.4 (M+H ⁺)
133	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 12.82 (br. s., 1H), 12.42 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.30 (br. s., 0.6H), 9.24 (t, J=6.5 Hz, 0.3H), 9.09 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 0.3H), 8.54 (t, J=5.4 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.93-8.06 (m, 4H), 7.77 (s, 0.7H), 7.24-7.30 (m, 2H), 4.74-4.80 (m, 1H), 4.49-4.72 (m, 2H), 4.19-4.26 (m, 0.3H), 3.54-3.68 (m, 0.7H), 2.87 (dd, J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=16.8, 7.8 Hz, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.04-1.22 (m, 6H), 0.63-0.81 (m, 6H)	2.15 ^b	589.2
134	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 12.50 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.30 (s, 0.7H), 9.24 (t, J=6.1 Hz, 0.3H), 9.09 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J=5.5 Hz, 0.3H), 8.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.54 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.96-8.06 (m, 4H), 7.77 (s, 0.7H), 7.24-7.31 (m, 2H), 4.49-4.72 (m, 2H), 4.43 (ddd, J=9.7, 7.8, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (d, J=7.5 Hz, 0.3H), 3.58 (td, J=9.6, 4.6 Hz, 0.7H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.32-	0.84 ^f	603.3

	2.43 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.06-1.23 (m, 6H), 0.66-0.82 (m, 6H)		
135	1H NMR (DMSO-d6) δ: 12.90 (br. s., 1H), 12.23 (br. s., 1H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.18 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.04 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.77 (t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.50-8.59 (m, 1.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 4.50-4.73 (m, 3H), 4.27-4.37 (m, 2H), 4.22 (q, J=6.6 Hz, 0.3H), 3.57 (td, J=9.6, 4.6 Hz, 0.7H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.35-1.56 (m, 7H), 1.07-1.23 (m, 6H), 0.66-0.82 (m, 6H)	5.773 ^a	647.4
136	1H NMR (DMSO-d6) δ: 12.77 (br. s., 2H), 9.61 (s, 0.3H), 9.29 (s, 0.7H), 9.24 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.09 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.79 (br. s., 0.3H), 8.54 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.93-8.06 (m, 2H), 7.76 (s, 0.7H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18-7.32 (m, 2H), 4.48-4.72 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 0.4H), 4.15 (s, 2H), 4.00-4.08 (m, 2H), 3.58 (td, J=9.3, 4.8 Hz, 0.7H), 2.55-2.65 (m, 1H), 1.33-1.56 (m, 4H), 1.07-1.26 (m, 6H), 0.66-0.86 (m, 6H)	5.283 ^a	589.3
137	1H NMR (산화증수소) δ: 7.75 (s, 0.7H), 7.42 (s, 0.9H), 7.33 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 4.48-4.63 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (q, J=7.0 Hz, 2.5H), 3.01 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3.4H), 0.92-1.14 (m, 0.6H), 0.64-0.81 (m, 3H), 0.37-0.53 (m, 2H)	5.64 ^a	597.2 (M+H ⁺)
138	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9.93 (br. s., 0.8H), 9.62 (br. s., 0.2H), 9.17 (t, J=6.0 Hz, 0.3H), 9.00 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.79 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 8.54 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.76 (s, 0.7H), 7.55 (dd, J=13.4, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.01-7.18 (m, 2H), 4.44-4.76 (m, 2H), 4.15-4.29 (m, 0.3H), 3.57 (td, J=9.5, 4.6 Hz, 0.7H), 2.53-2.68 (m, 1H), 1.31-1.61 (m, 4H), 1.04-1.26 (m, 6H), 0.62-0.86 (m, 6H)	4.93 ^a	526.3 (M+H ⁺)
139	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9.61 (s, 0.2H), 9.29 (br. s., 0.6H), 9.17 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.03 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.77 (t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.53 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.38 (q, J=5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 0.3H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.22-7.36 (m, 2H), 4.48-4.79 (m, 2H), 4.32 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.22 (q, J=7.4 Hz,	0.76 ^f	611.2 (M+H ⁺)

[1422]

	0.3H), 3.50-3.66 (m, 2.8H), 2.54-2.68 (m, 1H), 1.31-1.65 (m, 7H), 1.12 (dt, J=17.8, 6.7 Hz, 6H), 0.61-0.83 (m, 6H)		
140	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 9.62 (s, 0.2H), 9.27 (t, J=5.9 Hz, 0.2H), 9.17 (t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.77 (t, J=5.8 Hz, 0.3H), 8.55 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.79 (s, 0.7H), 7.56-7.75 (m, 2H), 7.29 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.02-7.24 (m, 7.4H), 4.50-4.88 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 0.2H), 4.12 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.65 (td, J=9.9, 3.9 Hz, 0.7H), 2.59-2.73 (m, 1H), 2.40-2.55 (2H, 용-매 퍼크 하에 시), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.44-1.61 (m, 2H), 1.28-1.41 (m, 3H), 0.69-0.83 (m, 3H)	5.61 ^a	588.2 (M+H ⁺)
141	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 9.58 (s, 0.3H), 9.21-9.35 (m, 1.5H), 8.74 (s, 0.2H), 8.57 (t, J=5.5 Hz, 0.6H), 8.30 (s, 0.3H), 7.68-7.88 (m, 5.6H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 4.71-4.82 (m, 1H), 4.54-4.65 (m, 1H), 4.31 (br. s., 0.3H), 4.11 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.64-3.71 (m, 0.8H), 2.60-2.71 (m, 3H), 1.74-1.92 (m, 2H), 1.47-1.67 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 3H), 0.71-0.81 (m, 3H)	6.17 ^a	638.3 (M+H ⁺)
142	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 11.70 (s, 1H), 9.04-9.20 (m, 1.7H), 8.79 (s, 0.3H), 8.55 (br. s., 0.7H), 8.27 (s, 0.3H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 0.7H), 7.59 (br. s., 0.7H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02-7.25 (m, 4H), 4.58-4.73 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 0.3H), 3.48-3.59 (m, 2.7H), 2.53-2.62 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.05-1.24 (m, 6H), 0.59-0.83 (m, 6H)	5.279 ^a	583.2
143	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 11.01 (s, 0.6H), 9.24 (s, 0.3H), 9.10 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.80 (s, 0.3H), 8.63 (br. s., 1H), 8.54 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.99 (s, 3.7H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.13 (d, J=3.5 Hz, 2H), 4.49-4.72 (m, 2H), 4.18-4.25 (m, 0.3H), 3.46-3.61 (m, 2.7H), 2.53-2.63 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.04-1.24 (m, 6H), 0.62-0.83 (m, 6H)	5.129 ^a	567.3
144	1H NMR (DMSO-d6) δ [ppm]: 11.04 (s, 0.8H), 9.17 (t, J=5.9 Hz, 0.3H), 9.03 (t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.77-8.81 (m, 0.3H), 8.53 (t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.39 (s, 0.3H), 8.29 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 2.7H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.02-7.26 (m, 4H), 4.48-4.72 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 0.3H), 3.54-3.61 (m, 0.7H), 3.47 (dd, J=12.3, 5.8 Hz, 2H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.05-1.23 (m, 6H), 0.64-0.83 (m, 6H)	5.173 ^a	581.3

[1423]

145	1H NMR (DMSO-d6) δ] 동: 7.99-8.12 (m, 0.4H), 7.53 (br. s., 0.3H), 6.99-7.14 (m, 2H), 6.90 (br. s., 1H), 6.40-6.62 (m, 2.5H), 6.23 (br. s., 1H), 3.86-4.08 (m, 4H), 3.56 (br. s., 0.3H), 2.84 (br. s., 0.9H), 1.79-1.97 (m, 1H), 0.70-0.94 (m, 4H), 0.35-0.56 (m, 6H), -0.06-0.16 (m, 6H)	4.95 ^a	584.1 (M+H ⁺)
146	1H NMR (DMSO-d6) δ] 동: 9.62 (s, 0.3H), 9.22-9.36 (m, 1H), 9.14 (t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.78 (t, J=5.4 Hz, 0.3H), 8.52 (t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29 (s, 0.3H), 7.71-7.85 (m, 1.7H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 2H), 4.43-4.78 (m, 2H), 4.14-4.29 (m, 0.3H), 3.58 (td, J=9.3, 4.6 Hz, 0.7H), 2.53-2.66 (m, 1H), 1.30-1.64 (m, 4H), 1.01-1.28 (m, 6H), 0.59-0.88 (m, 6H)	2.43 ^b	488.0 (M+H ⁺)
147	1H NMR (DMSO-d6) δ] 동: 7.68-8.16 (m, 1H), 7.62 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09-7.20 (m, 2H), 6.97 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.41-4.55 (1H, 용매 피크 하에서), 4.06 (q, J=6.6 Hz, 2H), 3.87 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.38-3.66 (m, 8H), 2.89-3.06 (m, 3H), 2.50-2.60 (1H, 용매 피크 하에서), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.90-1.08 (m, 1H), 0.64-0.77 (m, 3H), 0.46-0.60 (m, 3H)	5.68 ^a	554.2
148	1H NMR (DMSO-d6) δ] 동: 7.69-8.18 (m, 1H), 7.62 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 1H), 4.67 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.41-4.55 (1H, 용매 피크 하에서), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.38-3.58 (7H, 용매 피크 하에서), 2.53-2.59 (m, 1H), 1.23-1.62 (m, 7H), 0.88-1.16 (m, 6H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.45-0.63 (m, 3H)	5.67 ^a	554.3
149	1H NMR (DMSO-d6) δ] 동: 7.68-8.18 (m, 1H), 7.62 (d, J=13.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 6.97 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.39-4.58 (1H, 용매 피크 하에서), 4.07 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.39-2.50 (1H, 용매 피크 하에서), 1.29 (t, J=6.9 Hz, 6H), 0.64-0.77 (m, 3H), 0.52 (t, J=7.0 Hz, 4H)	5.63 ^a	554.3

[1424]

[1425] 분석 방법:

[1426]

^aLCMS 방법: 물 (용매 A) 중 0.05 % TFA 및 CH₃CN (용매 B) 중 0.05 % TFA로 용리하고, 하기 용리 구배: 10.0 분에 걸쳐 10 내지 100 % (용매 B)를 사용하고, 1.0 ml/분의 유속에서 1.6분 동안 100 %에서 유지하는, 조르박스 이클립스 (Xorbax Eclipse) XDB-C8 5.0 μm 컬럼 (4.6 mm x 150 mm, 내경)이 구비된 전기분사 양성 [M+H⁺]를 제공하는 ES+ve]를 사용한 아질런트 (Agilent) 1100 시리즈 (Series) LC/MSD SL 또는 VL.

[1427]

^bLCMS 방법: 물 (용매 A) 중 0.05 % TFA 및 CH₃CN (용매 B) 중 0.05 % TFA로 용리하고, 하기 용리 구배: 2.5 분에 걸쳐 10 내지 100 % (용매 B)를 사용하고, 1.0 ml/분의 유속에서 1.7분 동안 100 %에서 유지하는, 선파이어 C18 5.0 μm 컬럼 (3.0 mm x 50 mm, 내경)이 구비된 전기분사 양성 [M+H⁺]를 제공하는 ES+ve]를 사용한 아질런트 1100 시리즈 LC/MSD SL 또는 VL.

[1428]

^c LCMS 방법: 물 (용매 A) 중 0.1 % TFA 및 CH₃CN (용매 B) 중 0.1 % TFA로 용리하고, 하기 용리 구배: 2.5분에 걸쳐 10 내지 100 % (용매 B)를 사용하고, 1.0 ml/분의 유속에서 1.7분 동안 100 %에서 유지하는, 선파이어 C18 5.0 μm 컬럼 (3.0 mm x 50 mm, 내경)이 구비된 전기분사 양성 [M+H⁺]를 제공하는 ES+ve]를 사용한 아질런트 1200 시리즈 LC/MSD SL 또는 VL.

- [1429] ^d UPLC 방법: 물 (용매 A) 중 0.1 % 포름산 및 CH₃CN (용매 B) 중 0.1 % 포름산으로 용리하고, 하기 용리 구배: 1.5분에 걸쳐 3 내지 100 % (용매 B)를 사용하고, 1.0 ml/분의 유속에서 0.4분 동안 100 %에서 유지하는, BEH C18 1.7 μm 컬럼 (2.1 mm x 50 mm 내경)이 구비된 전기분사 양성 [M+H]⁺를 제공하는 ES+ve]를 사용한 SQD MSD를 갖는 애큐티 (Acquity) UPLC
- [1430] ^e LCMS 방법: 물 (용매 A) 중 0.02 % TFA 및 CH₃CN (용매 B) 중 0.02 % TFA로 용리하고, 하기 용리 구배: 1.88분에 걸쳐 4 내지 95 % (용매 B)를 사용하고, 1.4 ml/분의 유속에서 0.9분 동안 4 %에서 유지하는, 씨모 하이퍼실 골드 (Thermo Hypersil Gold) C18 1.9 μm 컬럼 (2.1 mm x 20 mm 내경)이 구비된 전기분사 양성 [M+H]⁺를 제공하는 ES+ve]를 사용한 세데어 세덱스 (Sedere Sedex) 75C 및 PE 시엑스 싱글 콰드루폴 (Sciex Single Quadrupole) 150EX를 갖는 시마즈 (Shimadzu) 10Avp.
- [1431] ^f LCMS 방법: 물 (용매 A) 중 0.02 % TFA 및 CH₃CN (용매 B) 중 0.02 % TFA로 용리하고, 하기 용리 구배: 1.88분에 걸쳐 4 내지 95 % (용매 B)를 사용하고, 1.4 ml/분의 유속에서 0.9분 동안 4 %에서 유지하는, 씨모 하이퍼실 골드 C18 1.9 μm 컬럼 (2.1 mm x 20 mm 내경)이 구비된 전기분사 양성 [M+H]⁺를 제공하는 ES+ve]를 사용한 세데어 세덱스 75C 및 와터스 ZQ 싱글 콰드루폴을 갖는 시마즈 10Avp.
- [1432] ^g LCMS 방법: 물 (용매 A) 중 0.1 % TFA 및 CH₃CN (용매 B) 중 0.1 % TFA로 용리하고, 하기 용리 구배: 12.5 분에 걸쳐 10 내지 100 % (용매 B)를 사용하고, 1.0 ml/분의 유속에서 1.8분 동안 100 %에서 유지하는, 조르 박스 (Zorbax) C18 5.0 μm 컬럼 (4.6 mm x 150 mm, 내경)이 구비된 전기분사 양성 [M+H]⁺를 제공하는 ES+ve]를 사용한 아질런트 1200 시리즈 LC/MSD SL 또는 VL.
- [1433] ^h LCMS 방법: 물 (용매 A) 중 0.05 % TFA 및 CH₃CN (용매 B) 중 0.05 % TFA로 용리하고, 하기 용리 구배: 2.5 분에 걸쳐 10 내지 100 % (용매 B)를 사용하고, 1.3 ml/분의 유속에서 0.2분 동안 100 %에서 유지하는, 선파 이어 C18 2.5 μm 컬럼 (2.1 mm x 20 mm, 내경)이 구비된 전기분사 양성 [M+H]⁺를 제공하는 ES+ve]를 사용한 아질런트 1200 시리즈 LC/MSD SL 또는 VL.
- [1434] ⁱ LCMS 방법: 물 (용매 A) 중 0.05 % TFA 및 CH₃CN (용매 B) 중 0.05 % TFA로 용리하고, 하기 용리 구배: 1.0 ml/분의 유속에서 10분에 걸쳐 1 내지 99 % (용매 B)를 사용하는, 아질런트 이클립스 XBD-C18 5.0 μm 컬럼 (4.6 mm x 250 mm, 내경)이 구비된 전기분사 양성 [M+H]⁺를 제공하는 ES+ve]를 사용한 아질런트 1200 시리즈 LC/MSD SL 또는 VL.
- [1435] 제약 조성물
- [1436] 실시예 A - 정제를 통상적인 방법을 사용하여 제조하고, 하기와 같이 제제화한다:
- | 성분 | 정제 당 양 |
|--------------|--------|
| 본 발명의 화합물 | 5 mg |
| 미세결정질 셀룰로스 | 100 mg |
| 락토스 | 100 mg |
| 소듐 전분 글리콜레이트 | 30 mg |
| 스테아르산마그네슘 | 2 mg |
| 총 | 237 mg |

[1437]

[1438]

실시예 B - 캡슐을 통상적인 방법을 사용하여 제조하고, 하기와 같이 제제화한다:

성분	정제 당 양
본 발명의 화합물	15 mg
건조 전분	178 mg
스테아르산마그네슘	2 mg
총	195 mg

[1439]

[1440]

실시예 C - 나노현탁액을 통상적인 수성 비드 분쇄 방법을 사용하여 제조하고, 하기와 같이 제제화한다:

성분	나노현탁액 당 양
본 발명의 화합물	50 mg
폴리소르베이트 20	10 mg
폴리에틸렌 글리콜 4000	20 mg
만니톨	30 mg
정제수	qs
총	110 mg

[1441]

[1442]

실시예 D - 용융 압출물을 하기와 같이 통상적인 용융 압출 기술을 사용하고, 적당한 입도를 달성하기 위해 냉동분쇄하여 제조한다:

성분	용융 압출물 당 양
본 발명의 화합물	67 mg
75:25 폴리(락트산-코-글리콜산)	34 mg
총	100 mg

[1443]

[1444]

실시예 E - 동결건조 생성물을 하기와 같이 제제화된 통상적인 방법에 의해 제조한다:

성분	동결건조 제제 당 양
본 발명의 화합물	20 mg
수산화나트륨	qs
글리신	30 mg
폴리에틸렌 글리콜	50 mg
폴리소르베이트	2.5 mg

[1445]

생물학적 검정

물질:

[1448]

완충액 성분은 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich) (미국 미주리주 세인트 루이스) 또는 동등한 공급자로부터 구입하였다. 프로미오스타틴 펩티드 기질은 아메리칸 펩티드 컴퍼니 (American Peptide Company) (미국 캘리포니아주 서니베일)에 의해 문헌 [Hopkins, D.R., et al., 2007 Matrix Biology, 26, 508-523]에서 검토된 절단 부위 주위의 미오스타틴 단백질 서열 (유니프로트 (Uniprot) 수탁 번호 014793)을 사용하여 주문 합성하였다. 고효소 BMP1 절단 검정에 사용된 프로콜라겐 펩티드 기질은 21세기 바이오케미컬즈 (21st Century Biochemicals) (미국 메시추세츠주 말보로)에 의해 문헌 [Hopkins, D.R., et al., 2007 Matrix Biology, 26, 508-523]에서 검

토된 절단 부위 주위의 프로콜라겐 I a 단백질 서열 (유니프로트 수탁 번호 P02452)을 사용하여 주문 합성하였다.

[1449] 인간 BMP1 단백질의 제조:

[1450] N-말단에 인간 RAGE 신호 서열 (NM_001136의 aa1 내지 22) 및 C-말단에 FLAG-6xHis 에피토프 태그를 갖는 인간 BMP1의 아미노산 23 내지 721을 코딩하는 DNA 서열 (NM_001190)을 PCR 기술을 사용하여 증폭시켰다. 생성된 Rgss-BMP1(23-721)-FLAG-6xHis 단편을 pCDN 내로 서브클로닝하고, CMV 프로모터에 의해 유도되고 DHFR 유전자를 함유하는 포유동물 발현 벡터를 뉴클레오시드-무함유 세포 배양 배지에서 선별하였다. 이 구축물을 CHOE1a 세포 내로 전기천공하였다. 선별 후, 개별 클론으로부터 컨디셔닝된 배지를 프로미오스타틴-유래된 웨პ티다제 활성을 대한 BMP1 검정 (하기 검정 참조)를 사용하여 분석하였다. 최고 활성을 갖는 몇몇 클론으로부터의 컨디셔닝된 배지를 웨스턴 블로트를 통해 분석하여 발현을 확인하였다. 최고 발현 및 웨პ티다제 활성을 갖는 클론을 단백질 발현에 사용하였다.

[1451] 안정하게 형질감염된 CHO 세포주로부터 분비된 인간 BMP1 (121 내지 721)의 성숙한 형태를 정제하였다. 모든 정제 단계는 4°C에서 수행하였다. 컨디셔닝된 배지 10 l를 10 kDa 컷 오프 카트리지를 사용하여 왓슨 말로우 (Watson Marlow) 투석여과 시스템 (A/G 테크놀로지 코포레이션 (A/G Technology Corporation), 모델 # UFP-10-C-55)으로 1.2 l로 농축시켰다. 후속의 완충액 교환을 동일한 시스템 상에서 0.5 M NaCl, 20% 글리세롤, 1 mM CHAPS, 5 mM CaCl₂, 10 μM ZnCl₂, 및 20 mM 이미다졸을 함유하는 pH 8.0의 50 mM 트리스 완충액 5 l로 수행하였다. 투석여과된 배지를 각각 4°C에서 밤새 50 ml, 30 ml, 및 15 ml 수지 부피를 사용하여 연속적 니켈 NTA 초유동 크로마토그래피 (퀴아젠 (Qiagen), 미국 캘리포니아주 발렌시아)로 처리하였으며, 대부분의 BMP1을 함유하는 비결합된 분획이 체류하였다. 이 비결합된 분획 100 ml을 20% 글리세롤, 10 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 10 μM ZnCl₂, 및 1 mM CHAPS를 함유하는 pH 8.0의 50 mM 트리스 완충액 1000 ml에 희석하고, Q 세파로스 패스트 플로우 (Q Sepharose Fast Flow) (GE 헬스케어 라이프 사이언시즈 (GE Healthcare Life Sciences)) 20 ml에 적용하였다. BMP1을 함유하는 Q 세파로스 비결합된 분획을 비바 스판 (Viva Spin), 10 kDa 컷 오프 카트리지 (비비 프로덕츠 (Viviproducts), 미국 메사추세츠주 리틀톤) 상에서 추가로 농축시켰다.

[1452] 인간 TLL1 단백질의 제조:

[1453] 3개의 아미노산 치환 I156V, N221S, V284A를 함유하는 전장 천연 인간 TLL1의 천연 변이체를 코딩하는 DNA 서열 (BD165892.1)을 인간 심장 및 뇌 cDNA로부터 증폭시키고, pCDN 발현 벡터 내로 서브클로닝하였다. 플라스미드를 CHOE1A 세포 내로 전기천공하였다. 선별 후, 고 수준의 TLL1을 발현하는 클론을 스캐일링하고, 단백질 정제에 사용하였다.

[1454] 모든 정제 단계는 4°C에서 수행하였다. CHO 컨디셔닝된 배지를 pH 8.4의 5 mM 트리스 완충액으로 3-배 희석하고, 인간 TLL1을 소스 (Source) 30 Q 수지 (GE 헬스케어 라이프 사이언시즈)로 캡처하였다. pH 8.0의 50 mM 트리스 완충액으로 광범위하게 세척한 후, 인간 TLL1을 pH 8.0의 50 mM 트리스 완충액 중 0 내지 0.5 M NaCl의 선형 구배로 용리시켰다. pH 7.4의 20 mM 트리스 완충액에 3.6-배 희석한 후, 소스 30Q 풀로부터의 인간 TLL1을 매크로-프렙 (Macro-prep) 세라믹 히드록시아파타이트 (HA) 유형 I 40 μm 수지 (바이오래드 (BioRad), 미국 캘리포니아주 허큘리스) 상에서 캡처하였다. HA 수지를 pH 7.4의 20 mM 트리스 완충액으로 세척하고, 인간 TLL1을 pH 7.4의 0.5 M 인산칼륨 완충액으로 세척 완충액으로부터 선형 구배로 용리시켰다. HA 풀로부터의 인간 TLL1을 40% 황산암모늄 포화액으로 염 분별하고, 0.25 M NaCl 및 7 mM CaCl₂를 함유하는 pH 7.0의 20 mM 트리스 완충액으로 재가용화하였다.

[1455] 인간 TLL2 단백질의 제조:

[1456] 인간 TLL2의 아미노산 26 내지 1015를 코딩하는 DNA 서열 (NM_0124565)을 N-말단에 인간 RAGE 신호 서열 및 C-말단에 Avi-6xHis 에피토프 태그 (GGLNDIFEAQKIEWHEHHHHHH)를 갖는 DNA 주형으로부터 PCR 증폭시켰다. Rgss-TLL2 Avi-6xHis 단편을 게이트웨이 (Gateway)TM 재조합 (라이프 테크놀로지스 (Life Technologies), 미국 뉴욕 주 그랜드 아일랜드)에 의해 pCDN 발현 벡터 내로 서브클로닝하였다. DHFR 결합성 CHOE1a 세포를 37°C에서 5% CO₂ 중 뉴클레오시드로 보충된 MR1 배지 (라이프 테크놀로지스)에서 유지하였다. 선형화된 플라스미드 DNA를 세포 내로 전기천공하고, 클론을 뉴클로오시드가 없는 배지에서 생성하였다. 클론을 최적 수준의 TLL2의 활성 형태를 발현한 클론의 확인을 허용하는 프로미오스타틴-유래된 웨პ티드 검정 (하기 참조)에서 TLL2 활성을 대해 스크리닝하였다.

[1457] 안정하게 발현하는 TLL2 CHO 세포 컨디셔닝된 배지를 BMP1에 대해 기재된 바와 같이 투석여과에 의해 농축시켰다. 농축된 배지 325 ml을 니켈 NTA 초유동 크로마토그래피 (20 ml Ni-NTA SF, 4°C에서 밤새)에 의해 정제하였다. 수지를 15 mM 내지 100 mM 이미다졸 선형 구배로 세척하고, 단백질을 완충액 A (50 mM 트리스, pH 8.0, 0.5 M NaCl, 20% 글리세롤, 1 mM CHAPS, 5 mM CaCl₂, 10 μM ZnCl₂) 중 0.3 M 이미다졸로 용리시켰다.

[1458] 인간 BMP1에 대한 효소 억제 검정:

[1459] (i) 저 효소 농도

[1460] 본 발명의 시험 화합물에 의한 BMP1 웨პ티다제 활성의 억제를 재조합 성숙 BMP1 단백질 (BMP1(121-721)-Flag-His)에 의한 프로미오스타틴 웨პ티드 기질의 절단을 모니터링함으로써 측정하였다. 이중-표지된 웨პ티드 ((5-FAM)-ELIDQYDVQRDDSSDGSLED-K(5,6 TAMRA)-CONH₂)의 FRET 켄칭은 BMP1-촉매화된 절단에 의해 완화된다. 이 검정을 반응물이 0.01% 브리지 (Brij)-35 세정제, 5 mM CaCl₂, 및 1 μM ZnCl₂를 함유하는 pH 7.5의 25 mM HEPES 완충액 중 0.5 nM BMP1 및 0.8 μM 프로미오스타틴 웨პ티드를 함유하는 384-웰 포맷의 10 μl 종점 검정으로서 시행하였다. 효소 용액 5 μl를, DMSO 중 시험 화합물 용액 100 nM로 예비-분배된 흑색 저 부피 검정 플레이트 (그레이너 (Greiner) 784076)에 첨가함으로써 검정을 시행하였다. 10분 후, 기질 5 μl를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 추가의 60분 동안 인큐베이션하였다. 반응물을 0.5 M EDTA 5 μl로 켄칭하고, 플레이트를 뷰룩스 (ViewLux) (퍼킨엘머) 멀티라벨 플레이트 판독기 상에서 480 nm 여기 필터 및 540 nm 발광 필터를 사용하여 판독하였다. 시험 화합물을 순수한 DMSO 중에서 10 mM의 농도로 제조하였다. 억제 곡선에 대해, 화합물을 3-배 연속 희석을 사용하여 DMSO에 희석하고, 11개의 농도 (100 μM 내지 1.7 nM, 최종 1% DMSO)에서 시험하였다. 반응을 각각의 플레이트 내의 비억제된 및 무-효소 대조군에 대해 정규화하였다. 용량-반응 곡선을 액티비티베이스 (ActivityBase)에서 4-파라미터 로지스틱 팅을 사용하여 분석하고, 결과를 pIC₅₀ 값으로서 표현한다.

[1461] 실시예 1 내지 115 및 117 내지 149의 화합물을 시험하였으며, 이 검정에 따라 pIC₅₀ > 6.9를 나타내었다.

[1462] (ii) 고 효소 농도

[1463] 고 효소 농도 검정의 사용은 예를 들어 문헌 [Habig, M., et al., Journal of Biomolecular Screening, 2009, 14, 679-689]에 논의된 바와 같이 유용할 수 있다.

[1464] 이 검정을 반응물이 0.01% 브리지-35 세정제, 5 mM CaCl₂, 및 1 μM ZnCl₂를 함유하는 pH 7.5의 25 mM HEPES 완충액 중 50 nM BMP1 효소 및 6 μM 프로콜라겐 I 웨პ티드 기질 ((5-FAM)-DGGRYYRADDANVVRD-K(5,6-TAMRA)-CONH₂)을 함유하는 384-웰 포맷의 10 μl 종점 검정으로서 시행하였다. 효소 용액 5 μl를, DMSO 중 시험 화합물 용액 100 nM로 예비-분배된 흑색 저 부피 검정 플레이트 (그레이너 784076)에 첨가함으로써 검정을 시행하였다. 10분 후, 기질 5 μl를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 추가의 30분 동안 인큐베이션하였다. 반응물을 0.5 M EDTA 5 μl로 켄칭하고, 플레이트를 뷰룩스 (퍼킨 엘머) 멀티라벨 플레이트 판독기 상에서 480 nm 여기 필터 및 540 nm 방출 필터를 사용하여 판독하였다. 데이터 피팅 및 화합물 제조를 저 효소 농도에 대해 상기 기재된 바와 같이 수행하였다.

[1465] 실시예 1 내지 115, 117 내지 146 및 149의 화합물을 시험하였으며, 이 검정에 따라 pIC₅₀ > 6.7을 나타내었다.

[1466] 인간 TLL1 및 TLL2에 대한 효소 억제 검정:

[1467] 인간 TLL1 및 TLL2 재조합 효소의 억제를 인간 BMP1에 대한 상기 효소 억제 검정에서 채용된 동일한 프로미오스타틴 웨პ티드 기질을 사용하여 384-웰 포맷의 10 μl 종점 검정에서 측정하였다. TLL1 반응물은 0.01% 브리지-35 세정제, 5 mM CaCl₂, 및 1 μM ZnCl₂를 함유하는 pH 7.5의 25 mM HEPES 완충액 중 2 nM TLL1 및 0.8 μM 프로미오스타틴 웨პ티드 기질을 함유하였다. 효소 용액 5 μl를 DMSO 중 시험 화합물 용액 100 nM로 예비-분배된 흑색 저 부피 검정 플레이트 (그레이너 784076)에 첨가함으로써 TLL1 검정을 시행하였다. 효소를 억제제와 함께 10분 예비인큐베이션한 후, 기질 용액 5 μl를 첨가하였다. TLL1 반응물을 주위 온도에서 추가의 60분 동안 인큐베이션하였다. TLL2 반응물은 0.01% 브리지-35 세정제, 5 mM CaCl₂, 및 1 μM ZnCl₂를 함유하는 pH 7.5의 25 mM HEPES 완충액 중 18 nM TLL2 및 5 μM 프로미오스타틴 웨პ티드를 함유하였다. 효소 5 μl 및 기질 용액 5 μl를 DMSO 중 화합물 용액 100 nM로 예비-분배된 흑색 저 부피 검정 플레이트 (그레이너 784076)에 첨가함으로써 TLL2 검정을 효소-억제제 예비인큐베이션 없이 시행하였다. TLL2 반응물을 주위 온도에서 60분 동안 인큐베

이션하였다. TLL1 및 TLL2 반응물을 0.5 M EDTA 5 μ l로 켄칭하고, 플레이트를 뷔록스 (퍼킨 엘머) 멀티라밸 플레이트 판독기 상에서 480 nm 여기 필터 및 540 nm 방출 필터를 사용하여 판독하였다. 데이터 피팅 및 화합물 제조를 인간 BMP1에 대한 효소 억제 검정에 대해 상기 기재된 바와 같이 수행하였다.

[1468] 실시예 1 내지 33, 35 내지 71, 73 내지 84, 86 내지 115, 117 내지 140, 및 142 내지 146의 화합물을 TLL1 효소 억제 검정에서 시험하였으며, 이 검정에 따라 $pIC_{50} > 6.4$ 를 나타내었다.

[1469] 실시예 1 내지 24, 26 내지 33, 35 내지 71, 73 내지 78, 80 내지 84, 86 내지 115, 117 내지 140, 및 142 내지 146의 화합물을 TLL2 효소 억제 검정에서 시험하였으며, 이 검정에 따라 $pIC_{50} > 6.1$ 을 나타내었다.

[1470] 상기 효소 검정 결과는 시험된 화합물이 BMP1, TLL1 및 TLL2 효소 활성 중 하나 이상의 강력한 억제제임을 나타낸다. 시험된 화합물은 단리된 효소 및 웨티드 기질을 사용한 생화학적 검정에서 하나 이상의 이들 메탈로프로테아제를 억제하였다.

[1471] 프로콜라겐 I C-말단 프로펩티드 (PICP) 및 성숙한 콜라겐의 생성의 세포-기반 억제 검정:

[1472] 문헌 [Chen, C.Z.C., et al., British Journal of Pharmacology, 2009, 158, 1196–1209]에 의해 기재된 콜라겐 침착 검정의 개조법을 사용하여 프로콜라겐 I 프로세싱 및 콜라겐 침착에 대한 화합물의 효과를 조사하였다. 개조된 검정법에서, 인간 심장 섬유모세포를 이용하였다. 프로콜라겐 I의 프로세싱은 PICP ELISA 검정에 의해 측정하였고, 성숙한 콜라겐의 침착은 면역염색에 의해 측정하였다.

[1473] 인간 심장 섬유모세포를 배양하고, 5% CO_2 를 갖는 37°C 가습 인큐베이터에서 FGM-3 배지 (론자 (Lonza), #CC-3132)에서 계대 6까지 유지하였다. 그 후, 이들을 10% 소 태아 혈청 (FBS, 라이프 테크놀로지즈 # 10082147), 1% 글루타맥스 (Glutamax) (라이프 테크놀로지즈 #35050061) 및 1% 페니실린 및 스트렙토마이신 (라이프 테크놀로지즈 # 15070063)을 함유하는 이글즈 최소 필수 배지 (EMEM, ATCC # 30-2003) 중 웰 당 10,000 내지 15,000 세포로 96-웰 흑색 벽 투명 바닥 플레이트에 시딩하였다. 이들 배양물을 37°C 인큐베이터에 정치시켰다. 다음날, 배지를 흡인에 의해 제거하고, 세포를 포스페이트 완충 염수로 세정하였다. 피콜70 112.5 mg/ml 및 피콜400 75 mg/ml (각각 GE 헬스케어 # 17-0310-10 및 17-0300-10), 100 μ M 아스코르브산, 1% 글루타맥스 및 1% 페니실린 및 스트렙토마이신을 EMEM 배지에 첨가함으로써 과밀 배지 (또한 피콜 배지로 지칭됨)를 제조하였다. 시험 화합물 (DMSO에 용해됨)을 과밀 배지에 희석한 후, 세포에 첨가하였다. 과밀 배지 중 DMSO의 최종 농도는 0.3% 미만이었다. 세포를 37°C 인큐베이터에서 24 내지 48시간 동안 처리하였다. 처리 기간의 마지막에, 세포 배지를 수집하였다. 배지 중 PICP의 수준을 PICP ELISA 검정 (콰이델 (Quidel) #8003)에 의해 제조자의 프로토콜에 따라 측정하였다. 시험 화합물의 효능을 비처리된 대조군에 대한 PICP 수준을 그레프패드 프리즘 (Graphpad Prism) 소프트웨어 5.0을 사용하여 로그 (억제제) 대 반응 방정식에 대해 피팅함으로써 계산하고, pIC_{50} 으로 표현하였다.

[1474] 일부 화합물에 대해, 성숙한 콜라겐의 침착을 PICP 수준 외에 면역염색에 의해 측정하였다. 처리 기간의 마지막에, 배양 플레이트 상의 세포를 100% 메탄올 (-20°C로 예비냉각됨)로 10분 동안 고정하였다. 그 후, 세포를 마우스 항-성숙 콜라겐 I 항체 (1:500 희석, 시그마 (Sigma)#C2456), 항-마우스 2차 항체 알렉사 (Alexa)647 (1:500 희석, 인비트로젠 (Invitrogen)#A21236) 및 흐히스트 (Hoechst) (핵에 대해, 2 μ g/ml, 인비트로젠 #H3596)로 면역염색하였다. 형광 화상 획득을 오퍼레타 하이 컨텐트 이미징 (Operetta High Content Imaging) 시스템 (퍼킨 엘머)을 사용하여 수행하였다. 각각의 화상 필드에 대해, 성숙 콜라겐 염색의 강도를 핵의 개수에 의해 정규화하였다. 정규화된 콜레간 수준을 사용하여 시험 화합물의 효능을 그레프패드 프리즘 소프트웨어로 상기 기재된 바와 같이 계산하였다.

[1475] 실시예 1, 5, 12 내지 14, 16, 18, 22 내지 30, 33 내지 35, 39 내지 45, 47 내지 53, 55, 59 내지 62, 64, 65, 67, 70 내지 78, 80 내지 89, 91 내지 106, 108, 111 내지 115, 및 117 내지 146의 화합물을 PICP 세포 억제 검정에서 시험하였으며, 이 검정에서 $pIC_{50} > 5.4$ 를 나타내었다.

[1476] 실시예 5, 24, 39, 47, 74, 75, 77, 80 내지 82, 86, 93, 96, 98, 99, 111 내지 113, 121 내지 124, 126 내지 128, 132, 및 139의 화합물을 성숙 콜라겐 세포 억제 검정에서 시험하였으며, 이 검정에서 $pIC_{50} > 6.0$ 을 나타내었다.

[1477] 상기 세포 검정 결과는 시험된 화합물이 생체내에서 섬유화를 유도하는 세포 유형인 섬유모세포에 의해 생성된 천연 효소에 의한 프로콜라겐 기질의 프로세싱을 억제함을 입증한다.

[1478]

상기 관점에서, 본 발명의 화합물은 병리학적 섬유증에 의해 유래된 폭넓게 다양한 질환, 및 예를 들어, 근육 기능 또는 근육 질량이 감소되는 이를 효소에 대한 다른 생체내 기질과 관련된 질환에 걸쳐 항-섬유증제로서 이익을 가질 것이다.