

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | (19) 대한민국특허청(KR)<br>(12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2014-0143152<br>(43) 공개일자 2014년12월15일                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 403/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4178</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 31/12</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7025969(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년10월12일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2013-7009554<br/>         원출원일자(국제) 2011년10월12일<br/>         심사청구일자 2014년09월04일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년09월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2011/056045</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/051361<br/>         국제공개일자 2012년04월19일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         12/903,822 2010년10월13일 미국(US)<br/>         (뒷면에 계속)</p> |                                    | <p>(71) 출원인<br/>         애브비 인코포레이티드<br/>         미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 위키건<br/>         로드 1</p> <p>(72) 발명자<br/>         데고이 데이비드 에이.<br/>         미국 위스콘신주 53168 세일럼 226쓰 애비뉴 8649<br/>         카터 워렌 엠.<br/>         미국 일리노이주 60031 거니 노브 힐 레인 152<br/>         (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>         장훈</p> |

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 항바이러스 화합물

# (57) 요약

C형 간염 바이러스(HCV)의 복제를 억제하는 데 효과적인 화합물들이 기술된다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조방법, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 및 HCV 감염을 치료하기 위한 상기 화합물의 사용 방법에 관한 것이기도 하다.

(72) 발명자

**허친스 찰스 더블유.**

미국 일리노이주 60048 그린 오크스 프레리 럿지  
로드 31005

**도너 파멜라 엘.**

미국 일리노이주 60060 먼텔린 맥레 레인 1901

**크루거 알란 씨.**

미국 일리노이주 60031 거니 프레지덴셜 드라이브  
7260

**랜돌프 존 티.**

미국 일리노이주 60048 리버티빌 브로드웨이 애비  
뉴 304

**모터 크리스토퍼 이.**

미국 위스콘신주 53154 오크 크리크 사우쓰 위워크  
드라이브 10135

**넬슨 리사 티.**

미국 일리노이주 60035 하일랜드 파크 브로드뷰 애  
비뉴 640

**파텔 사첼 브이.**

미국 일리노이주 60073 라운드 레이크 사우쓰 메도  
우 로드 1259

**매틀렌코 마르크 에이.**

미국 일리노이주 60048 리버티빌 컨트리사이드 드  
라이브 1875

**케디 라이언 쥬.**

미국 일리노이주 60087 비치 파크 웨스트 헨디 로  
드 10046

**진커슨 태미 케이.**

미국 위스콘신주 53158 플레즌트 프레리 10쓰 애비  
뉴 11129

**가오 이**

미국 일리노이주 60061 버논 힐즈 이스트 발터스쿨  
드라이브 210

**류 다춘**

미국 일리노이주 60061 버논 힐즈 조지타운 웨이  
1276

**프랫 존 케이.**

미국 위스콘신주 53142 케노샤 61스트 애비뉴 8210

**락웨이 토드 더블유.**

미국 일리노이주 60030 그레이스레이크 노쓰 라벤  
더 씨클 34136

**마링 클래런스 제이.**

미국 일리노이주 60067 팰러타인 웨스트 보더스 드  
라이브 1228

**허친슨 더글라스 케이.**

미국 일리노이주 60002 앤티오크 디포 스트리트  
160

**플렌지 찰스 에이.**

미국 위스콘신주 53168 세일럼 225쓰 애비뉴 8628

**와그너 롤프**

미국 일리노이주 60002 앤티오크 세리던 오크스 드  
라이브 42530

**터파노 마이클 디.**

미국 일리노이주 60645 시카고 노쓰 워시트노 6539

(30) 우선권주장

12/964,027 2010년12월09일 미국(US)

13/100,827 2011년05월04일 미국(US)

61/446,800 2011년02월25일 미국(US)

---

**베티페너 데이비드 에이.**

미국 일리노이주 60030 그레이스레이크 노쓰 포리

---

---

스트 드라이브 32329

**새리스 캐시**

미국 일리노이주 60060 먼텔라인 앤도버 드라이브  
1309

**올러 케빈 알.**

미국 일리노이주 60002 앤티오크 조이 코트 1072

**와가우 세벨 에이치.**

미국 일리노이주 60201 에반스톤 릿지웨이 2311

**캘리포노 진 씨.**

미국 위스콘신주 53217 화이트피쉬 베이 노쓰 베이  
릿지 6167

**리 원커**

미국 일리노이주 60031 거니 뷰캐넌 드라이브 7203

**카스피 다니엘 디.**

미국 일리노이주 60201 에반스톤 데이비스 스트리  
트 #912 807

**벨리지 메리 이.**

미국 일리노이주 60045 레이크 포레스트 노쓰 맥킨  
리 로드 771

**캐롤 윌리엄 에이.**

미국 일리노이주 60201 에반스톤 릿지웨이 애비뉴  
2325

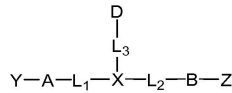
---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub> 또는 R<sub>F</sub>에 의해 임의로 치환되며;

L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 결합; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;

L<sub>3</sub>은 결합 또는 -L<sub>S</sub>-K-L<sub>S</sub>'-이고, 여기서 K는 결합, -O-, -S-, -N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)N(R<sub>B</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)N(R<sub>B</sub>')-, -N(R<sub>B</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>')- 또는 -N(R<sub>B</sub>)S(O)N(R<sub>B</sub>')-로부터 선택되며;

A 및 B는 각각 독립적으로 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며;

D는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되거나; D는 J에 의해 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 여기서 J는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되거나, J는 -SF<sub>5</sub>이거나; D는 수소 또는 R<sub>A</sub>이고;

Y는 -T'-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub>, -T'-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)C(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-T-R<sub>D</sub>, -L<sub>K</sub>-T-R<sub>D</sub> 또는 -L<sub>K</sub>-E로부터 선택되고;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>5</sub>는 R<sub>B</sub>이거나; R<sub>1</sub>은 R<sub>C</sub>이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이거나; R<sub>3</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>4</sub> 및 R<sub>7</sub>은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

Z는 -T'-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub>, -T'-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-T-R<sub>D</sub>, -L<sub>K</sub>-T-R<sub>D</sub> 또는 -L<sub>K</sub>-E로부터 선택되고;

R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>12</sub>는 R<sub>B</sub>이거나; R<sub>8</sub>은 R<sub>C</sub>이고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub>는 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이거나; R<sub>10</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>11</sub> 및 R<sub>14</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

T 및 T'는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합, -L<sub>S</sub>-, -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'- 또는 -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-로부터 선택되고, 여기서, M 및 M'는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합, -O-, -S-, -N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-,

$-\text{OS}(\text{O})-$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{B})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{B})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{B})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_\text{B})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{B}')-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{B}')-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{B}')-$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클로부터 선택되고, 여기서 상기  $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 카보사이클 및 3 내지 12원의 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $\text{R}_\text{A}$ 에 의해 임의로 치환되며;

$\text{L}_\text{K}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합,  $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-$  또는  $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{B})-\text{L}_\text{S}'-$ ; 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬렌,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알케닐렌 또는  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알킬닐렌(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $\text{R}_\text{L}$ 에 의해 임의로 치환된다); 또는  $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $\text{R}_\text{A}$ 에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;

$\text{E}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클로부터 선택되고, 이들은, 각각의 경우에, 독립적으로 하나 이상의  $\text{R}_\text{A}$ 에 의해 임의로 치환되며;

$\text{R}_\text{D}$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소 또는  $\text{R}_\text{A}$ 로부터 선택되고;

$\text{R}_\text{A}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는  $-\text{L}_\text{S}-\text{R}_\text{E}$ 로부터 선택되고; 여기서 2개의 인접한  $\text{R}_\text{A}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들 및 이들이 부착되어 있는 원자들 사이의 임의의 원자들과 함께, 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성할 수 있고;

$\text{R}_\text{B}$  및  $\text{R}_\text{B}'$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소; 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알케닐 또는  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서,  $\text{R}_\text{B}$  또는  $\text{R}_\text{B}'$ 에서 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알킬닐,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 할로알케닐 또는  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 할로알킬닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

$\text{R}_\text{C}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노; 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알케닐 또는  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서,  $\text{R}_\text{C}$ 에서의 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알킬닐,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 할로알케닐 또는  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 할로알킬닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

$\text{R}_\text{E}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ ,  $-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_\text{S}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}'\text{R}_\text{S}')$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{R}_\text{S}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}'\text{R}_\text{S}')$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}'\text{R}_\text{S}')$ ,  $-\text{OS}(\text{O})-\text{R}_\text{S}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}_\text{S}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_\text{S}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{S}(\text{O})-\text{R}_\text{S}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_\text{S})_2$  또는  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})-\text{R}_\text{S}'$ ; 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알케닐 또는  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $\text{C}_3-\text{C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알킬닐,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 할로알케닐,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 할로알킬닐,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$  또는

$-N(R_S R_{S'})$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;

$R_F$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $C_1-C_{10}$ 알킬,  $C_2-C_{10}$ 알케닐 또는  $C_2-C_{10}$ 알키닐(여기서, 이들은 각각 O, S 또는 N 으로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하고, 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다); 또는  $-(R_X-R_Y)_Q-(R_X-R_Y')$ (여기서, Q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 각각의  $R_X$ 는 독립적으로 O, S 또는  $N(R_B)$ 이고,  $R_Y$ 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌이고,  $R_Y'$ 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐이다)로부터 선택되고;

$R_L$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노,  $-OR_S$ ,  $-SR_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_{S'})$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_{S'})$  또는  $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ ; 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고; 여기서 2개의 인접한  $R_L$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들 및 이들이 부착되어 있는 원자들 사이의 임의의 원자들과 함께, 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성할 수 있으며;

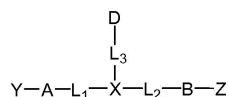
$L_S$ ,  $L_{S'}$  및  $L_{S''}$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합; 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;

$R_S$ ,  $R_{S'}$  및  $R_{S''}$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소;  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $-O-C_1-C_6$ 알킬,  $-O-C_1-C_6$ 알킬렌- $O-C_1-C_6$ 알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서,  $R_S$ ,  $R_{S'}$  또는  $R_{S''}$ 에서의 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

## 청구항 2

화학식 I<sub>E</sub>의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I<sub>E</sub>

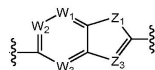


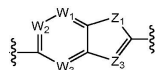
상기 화학식 I<sub>E</sub>에서,

X는 4 내지 8원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고;

$L_1$  및  $L_2$ 는 각각의 경우에, 독립적으로 하나 이상의 할로, 하이드록시,  $-O-C_1-C_6$ 알킬 또는  $-O-C_1-C_6$ 할로알킬에 의해 임의로 치환되는 결합 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

$L_3$ 은 결합 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고;



A 및 B는 각각 독립적으로 페닐, 피리디닐, 티아졸릴, 또는  이고, 여기서 Z<sub>1</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고, Z<sub>3</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> 및 W<sub>3</sub>은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 CH 또는 N<sub>2</sub>로부터 선택되고; A 및 B는 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고,

D는 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>카보사이클 또는 5 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이들은 각각 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고;

Y는 -T'-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub>이고;

Z는 -T'-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub>이고;

R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나; R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착된 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;

R<sub>8</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나; R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착된 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;

T는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합 또는 -C(O)-L<sub>S</sub>'-로부터 선택되고;

T'는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합, -C(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)- 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클로부터 선택되고, 여기서 상기 3 내지 12원의 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고;

R<sub>D</sub>는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소 또는 R<sub>A</sub>로부터 선택되고;

R<sub>A</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는 -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>로부터 선택되고;

R<sub>B</sub> 및 R<sub>B</sub>'는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 R<sub>B</sub> 또는 R<sub>B</sub>'에서 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

$R_E$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-O-R_s$ ,  $-S-R_s$ ,  $-C(O)R_s$ ,  $-OC(O)R_s$ ,  $-C(O)OR_s$ ,  $-N(R_sR_s')$ ,  $-S(O)R_s$ ,  $-SO_2R_s$ ,  $-C(O)N(R_sR_s')$ ,  $-N(R_s)C(O)R_s'$ ,  $-N(R_s)C(O)N(R_s'R_s'')$ ,  $-N(R_s)SO_2R_s'$ ,  $-SO_2N(R_sR_s')$ ,  $-N(R_s)SO_2N(R_s'R_s'')$ ,  $-N(R_s)S(O)N(R_s'R_s'')$ ,  $-OS(O)-R_s$ ,  $-OS(O)_2-R_s$ ,  $-S(O)_2OR_s$ ,  $-S(O)OR_s$ ,  $-OC(O)OR_s$ ,  $-N(R_s)C(O)OR_s'$ ,  $-OC(O)N(R_sR_s')$ ,  $-N(R_s)S(O)-R_s'$ ,  $-S(O)N(R_sR_s')$ ,  $-C(O)N(R_s)C(O)-R_s'$  또는  $=C(R_sR_s')$ ; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;

$R_L$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노,  $-O-R_s$ ,  $-S-R_s$ ,  $-C(O)R_s$ ,  $-OC(O)R_s$ ,  $-C(O)OR_s$ ,  $-N(R_sR_s')$ ,  $-S(O)R_s$ ,  $-SO_2R_s$ ,  $-C(O)N(R_sR_s')$  또는  $-N(R_s)C(O)R_s'$ ; 또는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;

$L_s$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합; 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌(여기서, 이들은 각각 독립적으로 할로젠에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;

$L_s'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합; 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;

$R_s$ ,  $R_s'$  및  $R_s''$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소;  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $-O-C_1-C_6$ 알킬,  $-O-C_1-C_6$ 할로알킬, 또는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서,  $R_s$ ,  $R_s'$  또는  $R_s''$ 에서 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

$R_M$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로

할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노,  $SF_5$ ,  $-N(R_sR_s')$ ,  $-O-R_s$ ,  $-OC(O)R_s$ ,  $-OC(O)OR_s$ ,  $-OC(O)N(R_sR_s')$ ,  $-C(O)R_s$ ,  $-C(O)OR_s$ ,  $-C(O)N(R_sR_s')$ ,  $-N(R_s)C(O)R_s'$ ,  $-N(R_s)C(O)OR_s'$ ,  $-N(R_s)SO_2R_s'$ ,  $-S(O)R_s$ ,  $-SO_2R_s$ ,  $-S(O)N(R_sR_s')$ ,  $-SR_s$ ,  $-Si(R_s)_3$  또는  $-P(O)(OR_s)_2$ ;

$C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $-N(R_sR_s')$ ,  $-O-R_s$ ,  $-OC(O)R_s$ ,  $-OC(O)OR_s$ ,  $-OC(O)N(R_sR_s')$ ,  $-C(O)R_s$ ,  $-C(O)OR_s$ ,  $-C(O)N(R_sR_s')$ ,  $-N(R_s)C(O)R_s'$ ,  $-N(R_s)C(O)OR_s'$ ,  $-N(R_s)SO_2R_s'$ ,  $-S(O)R_s$ ,  $-SO_2R_s$ ,  $-S(O)N(R_sR_s')$ ,  $-SR_s$  또는  $-P(O)(OR_s)_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는

$G_2$ (여기서,  $G_2$ 는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_{G2}$ 에 의해 임의로 치환되고,  $R_{G2}$ 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$



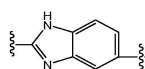
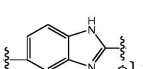
C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, -O-R<sub>s</sub>, -C(O)OR<sub>s</sub>, -C(O)R<sub>s</sub>, -N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>') 또는 -L<sub>4</sub>-G<sub>3</sub>으로부터 선택된다)로부터 선택되고;

L<sub>4</sub>는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌, -O-, -S-, -N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)N(R<sub>B</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)N(R<sub>B</sub>')-, -N(R<sub>B</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>')- 또는 -N(R<sub>B</sub>)S(O)N(R<sub>B</sub>')-이고;

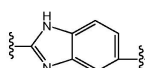
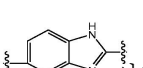
G<sub>3</sub>은 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>G3</sub>에 의해 임의로 치환되고;

R<sub>G3</sub>은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이다.

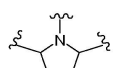
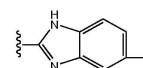
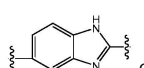
### 청구항 3

제2항에 있어서, A가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, B가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, D가 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>아릴 또는 5 내지 10원의 헤테로아릴이고 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 치환되는, 화합물 또는 염.

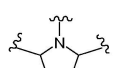
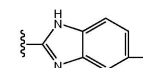
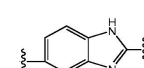
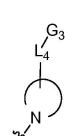
### 청구항 4

제2항에 있어서, A가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, B가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, D가 페닐 또는 피리딜이고 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 치환되며, 여기서 하나 이상의 R<sub>M</sub>은 L<sub>4</sub>-G<sub>3</sub>로 치환되고 하나 이상의 R<sub>G2</sub>에 의해 임의로 치환되는 G<sub>2</sub>인, 화합물 또는 염.

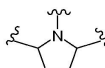
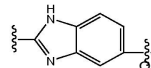
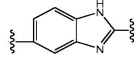
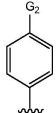
### 청구항 5

제2항에 있어서, X가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, A가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, B가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, D가 페닐 또는 피리딜이고 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 치환되며, 여기서 하나 이상의 R<sub>M</sub>은 하나 이상의 R<sub>G2</sub>에 의해 임의로 치환되는 모노사이클릭 4 내지 8원의 질소-함유 헤테로사이클인  인, 화합물 또는 염.

### 청구항 6

제2항에 있어서, X가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, A가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, B가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, D가 페닐 또는 피리딜이고 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 치환되며, 하나 이상의 R<sub>M</sub>이  이고, 여기서  는 하나 이상의 R<sub>G2</sub>에 의해 임의로 치환되는 모노사이클릭 4 내지 8원의 질소-함유 헤테로사이클인, 화합물 또는 염.

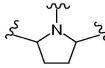
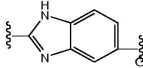
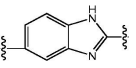
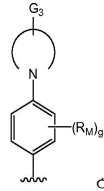
### 청구항 7

제2항에 있어서, X가  이고 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, A가  이고 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, B가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, D가  이고 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 임의로 치환되는, 화합물 또는 염.

### 청구항 8

제7항에 있어서, R<sub>1</sub>이 수소이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>가 이들이 부착된 원자들과 함께, 0, 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>A</sub>로 치환되  
는  를 형성하고, 여기서 R<sub>8</sub>이 수소이고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>가 이들이 부착된 원자들과 함께, 0, 1, 2, 3 또는 4  
개의 R<sub>A</sub>로 치환되는  를 형성하고, T'가 각각 결합인, 화합물 또는 염.

### 청구항 9

제2항에 있어서, X가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, A가  이고 하나 이상  
의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, B가  이고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, D가  이  
고, 여기서 G<sub>3</sub>은 하나 또는 두 개의 R<sub>G3</sub>에 의해 임의로 치환되는 페닐이고; g는 0, 1 또는 2이고; R<sub>M</sub>은 각각 독  
립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고;  는 하나 이상  
의 R<sub>G2</sub>에 의해 임의로 치환되는 모노사이클릭 4 내지 8원의 질소-함유 헤테로사이클인, 화합물 또는 염.

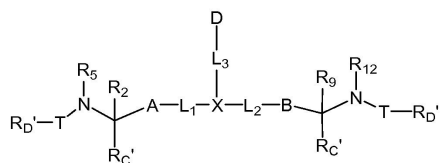
### 청구항 10

제9항에 있어서, R<sub>1</sub>이 수소이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>가 이들이 부착된 원자들과 함께, 0, 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>A</sub>로 치환되  
는  를 형성하고, 여기서 R<sub>8</sub>이 수소이고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>가 이들이 부착된 원자들과 함께, 0, 1, 2, 3 또는 4개  
의 R<sub>A</sub>로 치환되는  를 형성하고, T'가 각각 결합인, 화합물 또는 염.

### 청구항 11

화학식 I<sub>B</sub>의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I<sub>B</sub>



상기 화학식 I<sub>B</sub>에서,

R<sub>C</sub>'는 R<sub>C</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R<sub>D</sub>'는 R<sub>D</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고;

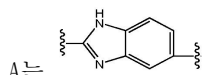
R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;

R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;

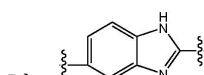
X는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub> 또는 R<sub>F</sub>에 의해 임의로 치환되며;

L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 결합; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;

L<sub>3</sub>은 결합 또는 -L<sub>S</sub>-K-L<sub>S</sub>'-이고, 여기서 K는 결합, -O-, -S-, -N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)N(R<sub>B</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)N(R<sub>B</sub>')-, -N(R<sub>B</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>')- 또는 -N(R<sub>B</sub>)S(O)N(R<sub>B</sub>')-로부터 선택되며;



A는 이고 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고;



B는 이고 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며;

D는 J에 의해 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 여기서 J는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며;

T는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합, -L<sub>S</sub>-, -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'- 또는 -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-로부터 선택되고, 여기서, M 및 M'는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합, -O-, -S-, -N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)N(R<sub>B</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>)-, -C(O)N(R<sub>B</sub>)C(O)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)N(R<sub>B</sub>')-, -N(R<sub>B</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>B</sub>')-, -N(R<sub>B</sub>)S(O)N(R<sub>B</sub>')-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클로부터 선택되고, 여기서 상기 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 및 3 내지 12원의 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며;

R<sub>D</sub>는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소 또는 R<sub>A</sub>로부터 선택되고;

R<sub>A</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는 -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>로

부터 선택되고; 여기서 2개의 인접한  $R_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들 및 이들이 부착되어 있는 원자들 사이의 임의의 원자들과 함께, 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성할 수 있고;

$R_B$  및  $R_B'$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서,  $R_B$  또는  $R_B'$ 에서 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

$R_C$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서,  $R_C$ 에서 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

$R_E$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-P(O)(OR_S)_2$  또는  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;

$R_F$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $C_1-C_{10}$ 알킬,  $C_2-C_{10}$ 알케닐 또는  $C_2-C_{10}$ 알키닐(여기서, 이들은 각각 0, S 또는 N 으로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하고, 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다); 또는  $-(R_X-R_Y)_Q-(R_X-R_Y')$ [여기서, Q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,  $R_X$ 는 각각 독립적으로 0, S 또는  $N(R_B)$ 이고,  $R_Y$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌(여기서, 이들은, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다)이고,  $R_Y'$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다)이다]로부터 선택되고;

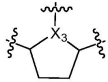
$R_L$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$  또는  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ; 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케

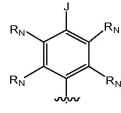
닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고; 여기서 2개의 인접한 R<sub>L</sub>은, 이들이 부착되어 있는 원자들 및 이들이 부착되어 있는 원자들 사이의 임의의 원자들과 함께, 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성할 수 있으며;

L<sub>S</sub>, L<sub>S</sub>' 및 L<sub>S</sub>"는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐렌 (여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;

R<sub>S</sub>, R<sub>S</sub>' 및 R<sub>S</sub>"는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서, R<sub>S</sub>, R<sub>S</sub>' 또는 R<sub>S</sub>"에서 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

## 청구항 12

제11항에 있어서, X가  이고 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub> 또는 R<sub>F</sub>에 의해 임의로 치환되고, X<sub>3</sub>이 N이며, -L<sub>3</sub>-

D에 직접 연결되고, 여기서 L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 결합이고, D는  이고, R<sub>N</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>0</sub>이고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환

되는  을 형성하고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로

치환되는  을 형성하고, -T-R<sub>D</sub>'는 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-R<sub>D</sub>', -C(O)O-L<sub>Y</sub>'-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 또는 -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 이고, 여기서 L<sub>Y</sub>'는 각각 독립적으로 L<sub>S</sub>'인, 화합물 또는 염.

## 청구항 13

본원에 기술된 반응식, 일반 절차 또는 실시예 중의 하나에 기술된 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물의 제조 방법.

## 청구항 14

본원에 기술된 반응식, 일반 절차 또는 실시예 중의 하나에 기술된 중간체.

## 청구항 15

메틸 {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]페닐}-5-(6-플루오로-2-{(2*S*)-1-[*N*-(메톡시카보닐)-*O*-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일}-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)피롤리딘-2-일]-

6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

#### 청구항 16

제15항의 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부탄오일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

#### 청구항 18

제17항의 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 19

메틸 { (2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일]-3,5-디플루오로페닐]-5-(6-플루오로-2-{(2*S*)-1-[*N*-(메톡시카보닐)-*O*-메틸-L-트레오닐}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

#### 청구항 20

제19항의 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 21

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{5-플루오로-2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부탄오일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

#### 청구항 22

제21항의 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 출원은 2011년 5월 4일자로 출원된 미국 특허원 제13/100,827호, 2011년 2월 25일자로 출원된 미국 가특허원 제61/446,800호, 2010년 12월 9일자로 출원된 미국 특허원 제12/964,027호 및 2010년 10월 13일자로 출원된 미국 특허원 제12/903,822호로부터의 우선권을 주장하며, 상기 출원들의 전문은 본 명세서에 참조로 인용된다.

[0002] 본 발명은 C형 간염 바이러스("HCV")의 복제를 억제하는 데 효과적인 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 HCV 감염을 치료하기 위해 상기 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0003] HCV는 플라비비리다에(Flaviviridae) 과의 헤파시바이러스(Hepacivirus) 속에 속하는 RNA 바이러스이다. 엔벨로프(enveloped) HCV 비리온은 모두 공지되어 있는 바이러스-특이 단백질들을 인코딩하는 양성 가닥(positive stranded) RNA 게놈을 단일의 연속된(uninterrupted) 개방 판독 프레임(open reading frame) 내에 함유한다. 상기 개방 판독 프레임은 대략 9,500개의 뉴클레오티드를 포함하고, 약 3,000개의 아미노산의 단일 거대 다단백질(polyprotein)을 인코딩한다. 상기 다단백질은 코어 단백질, 엔벨로프 단백질 E1 및 E2, 멤브레인 결합된 단백질 p7, 및 비구조적 단백질 NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B를 포함한다.

[0004] 비구조적 단백질 NS5A는 기본적으로 인산화된 형태 및 초인산화된 형태로 존재하는 멤브레인 관련 인단백질이다. 이는 HCV 복제의 중요한 성분이고, 바이러스 생활 주기의 각종 스테이지에서 다기능을 발휘하는 것으로 간주된다. 전장 NS5A 단백질은 3개의 도메인-즉, 도메인 I, 도메인 II, 및 도메인 III을 포함한다. 도메인 I(잔기 1 내지 213)은 막 결합성을 촉진시킬 수 있는 아연-결합 모티프 및 양친매성 N-말단 헬릭스를 함유한다. 도메인 II(잔기 250 내지 342)는 조절 기능, 예를 들면, 단백질 키나제 PKR 및 PI3K, 및 NS5B와의 상호작용을 갖고, 또한 인터페론 민감성 결정 영역을 함유한다. 도메인 III(잔기 356 내지 447)은 감염성 비리온 어셈블리에서 역할을 하고, 도메인 내에서 인산화에 의해 조절될 수 있다. NS5A는 HCV를 치료하기 위한 유망한 치료 표적물로서 동정되었다.

## 발명의 내용

[0005] 요약

[0006] 본 발명은 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 및 I<sub>G</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 특징으로 한다. 이들 화합물들 및 염들은 HCV의 복제를 억제할 수 있고, 따라서 HCV 감염의 치료에 유용하다.

[0007] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 염을 포함하는 조성물을 특징으로 한다. 상기 조성물은 또한 HCV 헬리카제 억제제, HCV 폴리머라제 억제제, HCV 프로테아제 억제제, HCV NS5A 억제제, CD81 억제제, 사이클로필린 억제제 또는 내부 리보솜 유입 지점(internal ribosome entry site)(IRES) 억제제와 같은 추가의 치료제를 포함할 수 있다.

[0008] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 염을 사용하여 HCV 복제를 억제하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 HCV 바이러스에 감염된 세포를 본 발명의 화합물 또는 염과 접촉시킴으로써 상기 세포에서 HCV 바이러스의 복제를 억제함을 포함한다.

[0009] 추가로, 본 발명은 HCV 감염을 치료하기 위해 본 발명의 화합물 또는 염 또는 이들을 포함하는 조성물을 사용하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 염 또는 이들을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 상기 환자의 혈액 또는 조직 중의 HCV 바이러스 수준을 감소시킴을 포함한다.

[0010] 본 발명은 또한 HCV 감염 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 염의 용도를 특징으로 한다.

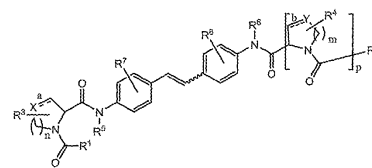
[0011] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 염의 제조방법을 특징으로 한다.

[0012] 본 발명의 기타의 특징, 목적 및 이점들은 하기 상세한 설명에서 자명하다. 그러나, 하기 상세한 설명은 본 발명의 바람직한 양태를 나타내며 예시하기 위한 것일 뿐이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 하기 상세한 설명으로부터 본 발명의 범위 내에서 다양한 변화와 변형이 당업자에게 자명해진다.

[0013] 상세한 설명

[0014] 문헌[참조: Tellinghuisen *et al.*, Nature 435:374-379 (2005)]은 두 NS5A 단량체가 분자의 N-터미널 말단 근처의 접촉을 통해 다이머로서 패킹된 NS5A 단백질의 결정 구조를 기술한다. 제W02006093867호는 NS5A 억제제를 고안하거나 선택하기 위한 컴퓨터 모델링의 접속 중 NS5A 단백질의 결정 구조의 사용을 가정한다.

[0015] NS5A 단백질과이 상호작용을 향상시키기 위해, 다수의 NS5A 억제제는 이량체성 또는 이량체형 구조를 갖도록 고



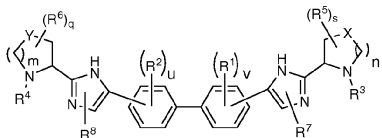
안되었다. 예를 들면, 제W02006133326호(BMS)는 화학식

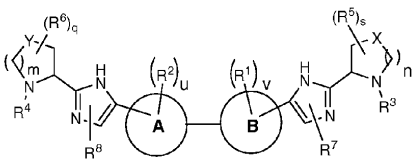
의 화합물을 기술하

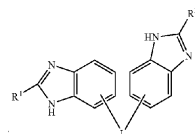
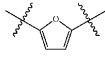
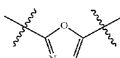
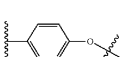
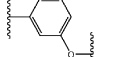


고, 제W02008144380호(BMS)는 화학식

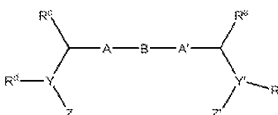
의 화합물을 묘사하고; 제W02008021927호

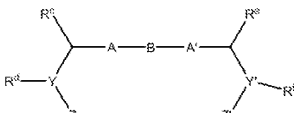
(BMS)는 화학식  의 화합물을 나타내고; 제W02008021927호(BMS)는 화학식

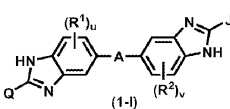
 의 화합물을 기술하고; US 제20100068176호(BMS)는 화학식

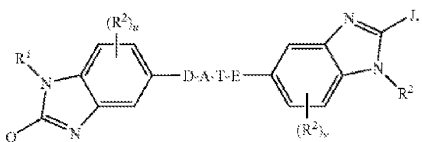
 의 화합물을 나타내고, 여기서 L은 아릴(예: ) , 헤테로아릴(예:  또는 ) , 지방족 그룹(예:  ,  ,  또는 ) , 또는 이들의 조합(예:  또는 ) 으로부터 선택된다.

[0016] 상기 화학식에 대한 특정 변형태가 또한 제공된다. 예를 들면, 제W02010065681호(Presidio)는 화학식

 (여기서, B는 Q 또는 Q-Q이고, 각각의 Q는 독립적으로 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 단 B가 Q-Q일 경우, 단지 하나의 Q는 6원의 방향족 환이고, B가 Q-Q이면, 폴리사이클릭인 임의의 Q는 폴리사이클의 단지 하나의 사이클을 통해 분자의 나머지에 결합된다)를 기술하고; 제W02010096777호(Presidio)는 유사한 화학식

 (여기서, B는 W-W 또는 W-X"-W이고, 각각의 W는 임의로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴이고, X"는 -O-, -S(O)<sub>k</sub>, -N(R)<sup>N</sup>- 및 -CR'<sub>2</sub>-로부터 선택된다)을 기술하고; 제W02010091413호(Enanta) 및 US 제20100266543호(Enanta)는 화학식

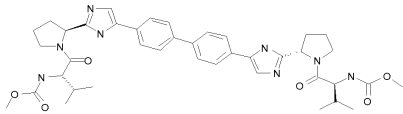
 (여기서, A는 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알케닐이고, 이는 선택된 치환체로 임의로 치환된다)를 나타내고; US 제20100221215호(Enanta)는 화학식

 (여기서, A는 각각 임의로 치환되는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알케닐로부터 선택되고, D는 부재이거나 임의로 치환되는 지방족 그룹이고, T는 부재이거나 0 내지 8개의 탄소를 함유하는 임의로 치환되는 선형 지방족 그룹이고, E는 부재이거나 독립적으로 임의로 치환되는 아릴 및 임의로 치환되는 헤테로아릴로부터 선택되고, D, E 및 T 중의 하나 또는 둘은 부재이다)를 묘사한다.

[0017] 표 1 내지 4는 상이한 NS5A 화합물의 항바이러스 활성을 비교한다. 이들 표에 의해 입증된 바와 같이, 일반적으로 제W02010065681호(Presidio), 제W02010096777호(Presidio), 제W02010096462호(Enanta), US 제20100266543호(Enanta), 제W02010096462호(Enanta) 및 US 제20100266543호(Enanta)에 포함되는 다수의 화합물



들은 BMS 출원에 기술된 상응하는 화합물과 필적할만하거나 보다 나쁜 항-HCV활성을 갖는 것으로 나타난다. 제 W02010065681호(Presidio), 제 W02010096777호(Presidio), 제 W02010096462호(Enanta), US 제 20100266543호(Enanta), 제 W02010096462호(Enanta) 및 US 제 20100266543호(Enanta)는 또한 BMS 출원에 기술된 화합물들에 비해 이러한 화합물들의 이점을 확인하는데 실패했다.



(BMS-790052)는 이미다졸 모이어티들 사이의 바이페닐 링커를 사용한다. 제 W02008021927호(BMS)를 참조한다. 상이한 HCV 유전자형에 대한 BMS-790052의  $EC_{50}$  값은 문헌[참조: Nettles *et al.*, "BMS-790052 is a First-in-class Potent Hepatitis C Virus (HCV) NS5A Inhibitor for Patients with Chronic HCV Infection: Results from a Proof-of-concept Study", 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (Oct 31-Nov 1 2008, San Francisco, CA; www.natap.org/2008/AASLD/AASLD\_06.htm]에 제시되었다. 구체적으로, 넷틀 등(Nettles *et al.*)은 HCV 유전자형 1a, 1b, 3a, 4a 및 5a에 대한 BMS-790052의  $EC_{50}$  값이 각각 0.05, 0.009, 0.127, 0.012 및 0.033nM이었다는 것을 관찰했다. 문헌[참조: Gao *et al.*, Nature 465:96-100 (2010)]을 참조한다. 표 1의 화합물들은 이미다졸 모이어티들 사이에 상이한 링커들을 사용한다. 표 1은 5% (v/v) 태아 소 혈청(FBS)의 존재하에 각각의 레플리콘 분석을 사용하여 시험할 경우 이들 화합물의  $EC_{50}$  값을 묘사한다. BMS-790052와 비교하여, 바이페닐 링커의 기타 링커로의 대체는 각종 HCV 유전자형에 대한 화합물의 활성을 상당히 감소시킬 수 있다.

표 1

바이페닐 링커 대 기타 링커

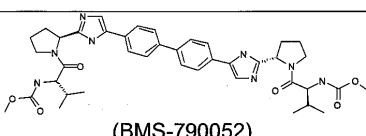
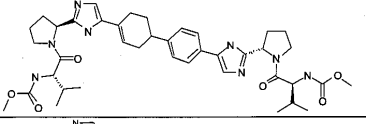
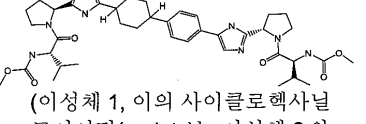
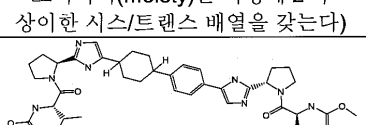
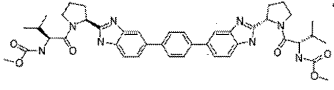
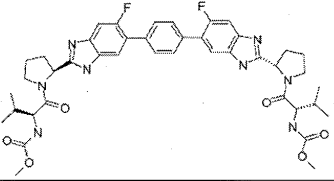
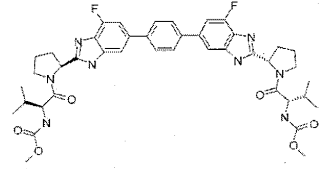
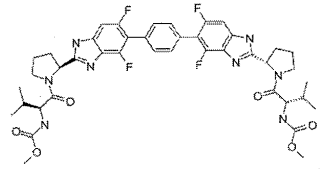
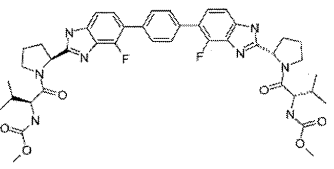
|                                                                                                                                                    | $EC_{50}$ (nM)                   |      |      |      |     |      |      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------|------|------|-----|------|------|-----|
|                                                                                                                                                    | 1a                               | 1b   | 2a   | 2b   | 3a  | 4a   | 5a   | 6a  |
| <br>(BMS-790052)                                                | 상기 문헌[Nettles <i>et al.</i> ] 참조 |      |      |      |     |      |      |     |
| <br>(이성체 1, 이의 사이클로헥사닐 모이어티(moiety)는 이성체 2와 상이한 시스/트랜스 배열을 갖는다) | 0.12                             | 0.03 | 16   | 0.09 | 1.5 | 0.03 | 0.05 | 0.5 |
| <br>(이성체 2, 이의 사이클로헥사닐 모이어티는 이성체 1과 상이한 시스/트랜스 배열을 갖는다)         | 0.71                             | 0.06 | 9.0  | 0.4  | 2.3 | 0.04 | 0.08 | 0.5 |
| <br>(이성체 3, 이의 사이클로헥사닐 모이어티는 이성체 1과 상이한 시스/트랜스 배열을 갖는다)         | >10                              | 8.5  | >100 | >10  | >10 | 4.0  | >10  | >10 |

표 2는 치환되지 않은 벤즈이미다졸을 함유하는 화합물과 할로 치환된 벤즈이미다졸을 함유하는 화합물을 비교한다. 항바이러스 활성은 FBS의 부재하에 야생형 레플리콘(예: 1b WT 또는 1a WT) 및 특정 NS5A 돌연변이를 함유하는 레플리콘(예: 1b L28T, 1b Y93H, 1a L31V, 1a Y93C, 1a M28V, 또는 1a Q30E)을 사용하여 평가하였다. 치환되지 않은 벤즈이미다졸을 함유하는 참조 화합물에 비해, 치환된 벤즈이미다졸을 함유하는 화합물은 일반적으로 다수의 이러한 HCV 바이러스에 대한 필적할만하거나 보다 나쁜 활성을 나타냈다.

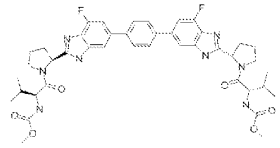
표 2

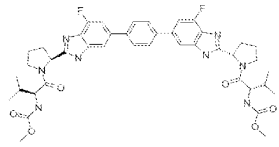
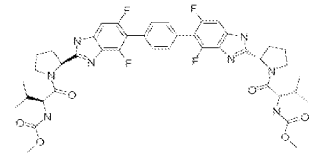
치환되지 않은 벤즈이미다졸 대 할로 치환된 벤즈이미다졸

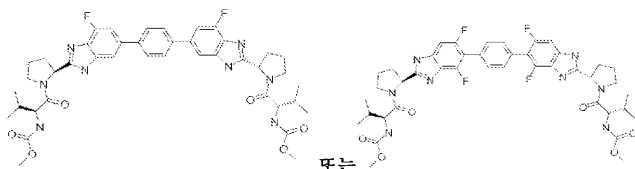
|                                                                                               | EC <sub>50</sub> (nM) |            |            |          |            |            |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------|------------|----------|------------|------------|----------------|----------------|
|                                                                                               | 1b<br>WT              | 1b<br>L28T | 1b<br>Y93H | 1a<br>WT | 1a<br>L31V | 1a<br>Y93C | 1a<br>M28<br>V | 1a<br>Q30<br>E |
| <br>(참조 화합물) | 0.01                  | 2.7        | 0.9        | 0.09     | 36         | 40         | 1.0            | 40             |
|              | 0.003                 | 1.8        | 0.5        | 0.14     | 109        | 26         | 2.4            | 119            |
|              | 0.004                 | 4.3        | 2.4        | 0.26     | 5.5        | 34         | 1.8            | 59             |
|             | 0.005                 | >10        | 5.7        | 0.28     | 33         | 103        | 11.6           | 306            |
|            | 0.007                 | >10        | 3.6        | 0.1      | 80         | 141        | 5.8            | 52             |

[0021]

[0022]

본 발명은 놀랍게도 할로 치환된 벤즈이미다졸을 갖는 화합물(예: )이 NS5A 돌연변이를 함유하는 특성의 HCV 변형체(예: 1a L31V)에 비해 우수한 활성을 가질 수 있다는 것을 발견했다. 유사한 시험

은 또한 표 2의 참조 화합물에 비해,  및 가 NS5A 돌연변이 M28T를 함유하는 HCV 1a 변형체에 대한 상당히 향상된 활성을 나타낸다. 이러한 향상은 상기한 BMS, Presidio 또는 Enanta 출원에서는 기술되거나 제시되지 않았다. 따라서, 본 발명은 HCV 변형체(예: 1a M28T 또는 1a L31V)를 치료하기 위해 할로 치환된 벤즈이미다졸을 함유하는 화합물(예:



)을 사용하는 방법을 특징으로 한다. 이러한 방법은

상기한 HCV 변형체(예: 1a M28T 또는 1a L31V)로 감염된 환자에게 상기 화합물의 유효량을 투여함을 포함한다.

[0023]

벤즈이미다졸 모이어티들 사이의 페닐 링커가 피롤리디닐 링크(예: )로 대체될 경우, 할로 치환을 벤즈이미다졸 모이어티들에 도입하기 위한 공정 화학이 매우 어려워진다는 것도 또한 밝혀졌다. 상기한 BMS,

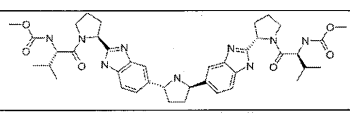
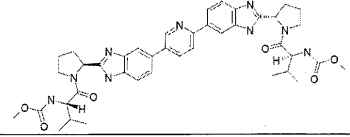
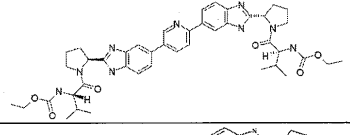
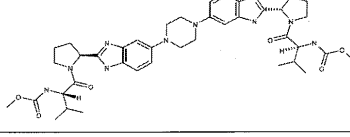
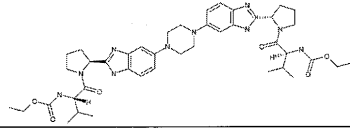
Presidio 및 Enanta 출원은 페닐 링커가 로 치환된 화합물에서 벤즈이미다졸 모이어티들 상에서의 할로 치환을 허용하는 어떠한 가능성 부여 교시도 제공하지 않는다. 본원의 반응식 XXIV 및 각종 실시예(예: 실시예 2.16, 3.35-3.41, 3.46-3.53, 4.26-4.31, 4.37-4.40, 4.42-4.46, 및 4.51-4.57)는 치환된 피롤리디닐 링커를 갖는 화합물 중에서 이러한 치환을 허용하는 가능성 부여 교시를 제공한다.

[0024]

표 3은 벤즈이미다졸 모이어티들 사이에 상이한 링커들을 갖는 화합물들을 비교한다. 항바이러스 활성은 1a 및 1b 레플리콘 분석을 사용하여 측정하였다. "HP"는 사람 혈장을 의미한다. 피롤리디닐 링커를 함유하는 화합물은 피리디닐 링커를 함유하는 화합물보다 상당히 더 나쁜 항-HCV 활성을 나타냈다. US 제20100068176호(BMS)에 사용된 페닐 링커()와 비교시, 피리디닐 링커() 또는 유사한 6원의 방향족 링커는 유사하거나 필적할만한 항-HCV 활성을 제공하는 것으로 기대된다.

표 3

비방향족 헤테로사이클릭 링커 대 방향족 헤테로사이클릭 링커

|                                                                                     | EC <sub>50</sub> (nM, 5% FBS 의 존재하) |        | EC <sub>50</sub> (nM, 5% FBS 및 40% HP 의 존재하) |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|----------------------------------------------|--------|
|                                                                                     | 1a                                  | 1b     | 1a                                           | 1b     |
|   | > 250                               | > 250  | 2500 - 8000                                  | > 4500 |
|  | < 0.32                              | < 0.32 | < 3.2                                        | < 3.2  |
|  | 6.8                                 | 2.9    | 83                                           | 190    |
|  | 1.7                                 | 1.7    | < 3.2                                        | 6      |
|  | 82                                  | 73     | 166                                          | 548    |

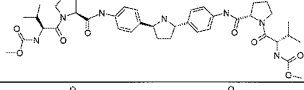
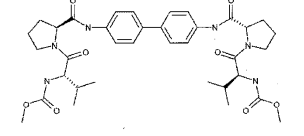
[0025]

[0026]

표 4는 추가로 페닐 링커가 피롤리디닐 링커로 대체될 경우, HCV에 대한 화합물의 활성이 상당히 감소될 수 있다는 것을 나타낸다. 표 4의 화합물은 피롤리디닐 링커를 함유하고, 200nM 초과 EC<sub>50</sub> 값을 갖는다. 대조적으로, 바이페닐 링커를 함유하는 BMS-790052는 0.2nM 이하의 EC<sub>50</sub> 값을 갖는다. 상기 문헌[참조: Nettles *et al.*]을 참조한다. 따라서, 표 3 및 4는 명백하게 이량체성 또는 이량체형 NS5A 억제제에서의 치환되지 않은 피롤리디닐 링커의 사용이 불량한 항-HCV 활성을 유도할 수 있다는 것을 입증한다.

표 4

비방향족 헤테로사이클릭 링커 대 방향족 헤테로사이클릭 링커

|                                                                                   | EC <sub>50</sub> (nM, 5% FBS 의 존재하) |     | EC <sub>50</sub> (nM, 5% FBS 및 40% HP 의 존재하) |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----|----------------------------------------------|------|
|                                                                                   | 1a                                  | 1b  | 1a                                           | 1b   |
|  | 290                                 | 320 | 1200                                         | 2400 |
|  | > 1000                              | 10  | > 10000                                      | 60   |

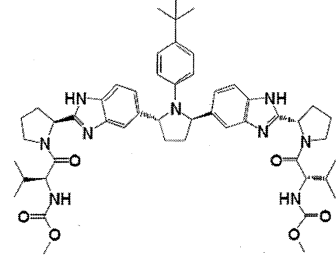
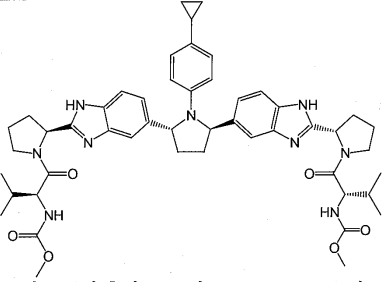
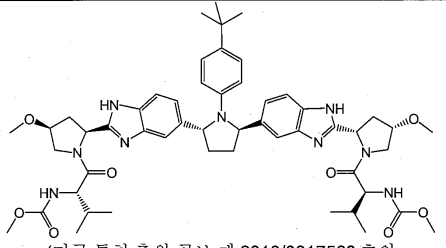
[0027]

[0028]

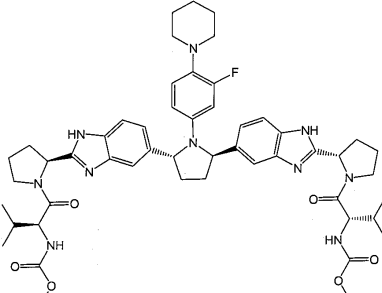
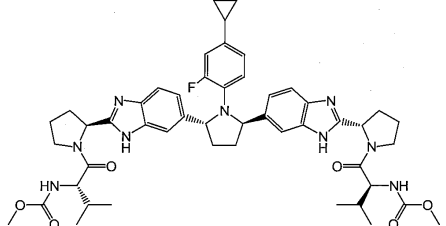
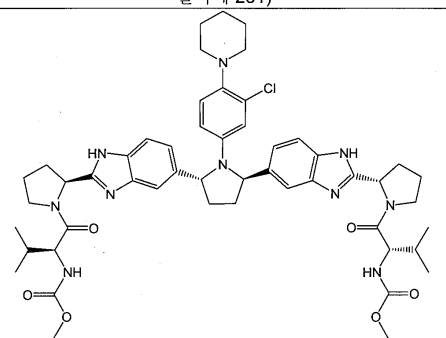
예기치 않게, 피롤리딘 링커 중의 질소원자가 카보사이클 또는 헤테로사이클로 치환될 경우, 상기 화합물의 항바이러스 활성이 급격하게 향상될 수 있다는 것이 발견되었다. 표 5는 피롤리딘 링커가, 치환된 카보사이클 또는 헤테로사이클로 치환된 화합물의 항-HCV 활성을 보여준다.

표 5

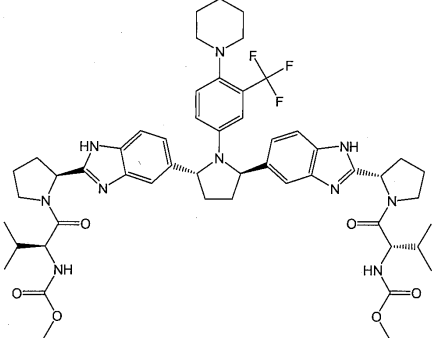
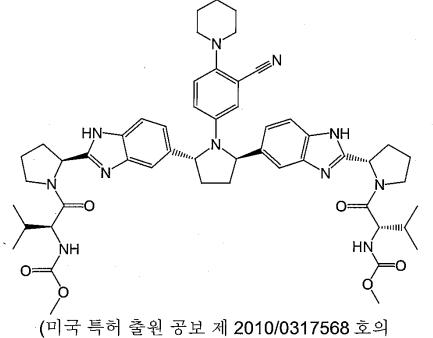
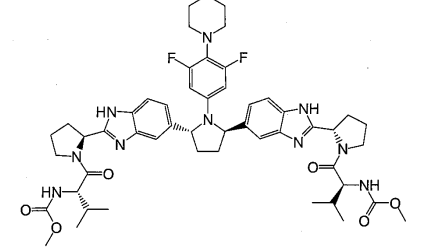
치환된 피롤리딘 링커

|                                                                                                                                | EC <sub>50</sub> (nM, 40% HP 의 존재하) |     | EC <sub>50</sub> (nM, HP 의 부재하) |        |        |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----|---------------------------------|--------|--------|--------|
|                                                                                                                                | 1a                                  | 1b  | 2a                              | 2b     | 3a     | 4a     |
| <br>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 109) | 0.1                                 | 0.3 | 0.2                             | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 |
| <br>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 163) | 0.1                                 | 0.3 | ≤ 0.05                          | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 |
| <br>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 236) | 0.3                                 | 0.8 |                                 |        |        |        |

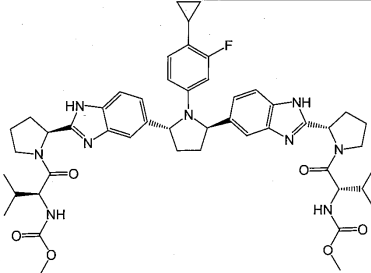
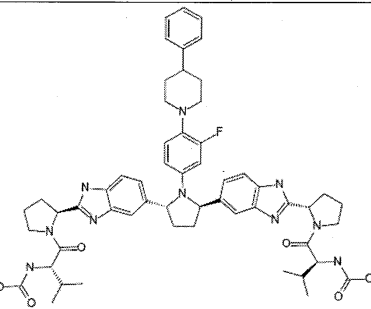
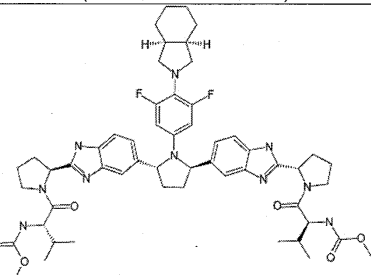
[0029]

|                                                                                                                                   |     |     |             |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
|  <p>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 245)</p>  | 0.2 | 0.4 | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|  <p>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 251)</p>  | 0.1 | 0.2 | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|  <p>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 256)</p> | 0.2 | 0.2 | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |

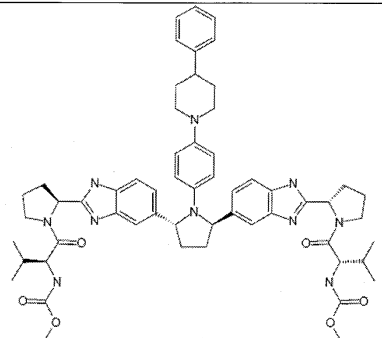
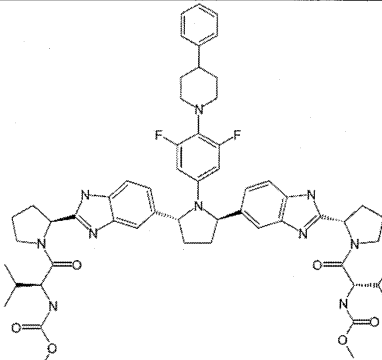
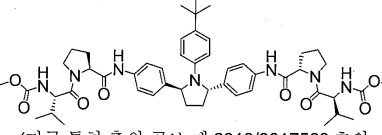
[0030]

|                                                                                                                                   |     |     |        |        |        |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--------|--------|--------|--------|
|  <p>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 257)</p>  | 0.6 | 0.3 | 0.5    | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 |
|  <p>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 258)</p>  | 0.4 | 0.5 | 0.07   | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 |
|  <p>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 271)</p> | 0.1 | 0.2 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 |

[0031]

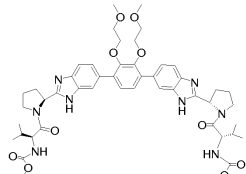
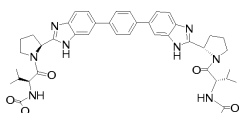
|                                                                                                                                  |     |     |             |             |             |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
|  <p>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 302)</p> | 0.1 | 0.1 | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|  <p>(이하 기술된 실시예 3.20)</p>                       | 0.5 | 0.6 | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|  <p>(이하 기술된 실시예 4.3)</p>                       | 0.1 | 0.2 |             |             |             |             |

[0032]

|                                                                                                                                  |     |     |        |        |        |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--------|--------|--------|--------|
|  <p>(이하 기술된 실시예 4.25)</p>                       | 1.5 | 1.5 | 0.5    | 0.5    | 0.5    | 0.2    |
|  <p>(이하 기술된 실시예 5.1)</p>                        | 0.1 | 0.2 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 |
|  <p>(미국 특허 출원 공보 제 2010/0317568 호의 실시예 37)</p> | 0.2 | 0.1 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 |

[0033]

[0034]


 의 항-HCV 활성이
 
 의 활성보다 우수한 것으로 나타나지 않았다는 것이 주시된다.

[0035]

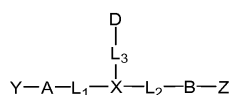
표 5는 또한 피롤리딘 링커 상의 카보사이클/헤테로사이클 치환체 상에서의 추가의 할로 치환(들)이 화합물의 항-HCV 활성을 상당히 향상시킬 수 있다는 것을 입증한다(예: 실시예 4.25와 실시예 3.20 또는 실시예 5.1을 비교).

[0036]

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 억제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다.

[0037]

[화학식 I]



[0038]

[0039]

상기 화학식 I에서,

[0040]

X는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub> 또는 R<sub>F</sub>에 의해 임의로 치환되며;



- [0041]  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합; 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;
- [0042]  $L_3$ 은 결합 또는  $-L_S-K-L_S'$ -이고, 여기서  $K$ 는 결합,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_B)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-OS(O)-$ ,  $-OS(O)_2-$ ,  $-S(O)_2O-$ ,  $-S(O)O-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $-OC(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$ ,  $-N(R_B)S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R_B)-$ ,  $-S(O)_2N(R_B)-$ ,  $-C(O)N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ ,  $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$  또는  $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ 로부터 선택되며;
- [0043]  $A$  및  $B$ 는 각각 독립적으로  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며;
- [0044]  $D$ 는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되거나;  $D$ 는  $J$ 에 의해 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 여기서  $J$ 는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되거나,  $J$ 는  $-SF_5$ 이거나;  $D$ 는 수소 또는  $R_A$ 이고;
- [0045]  $Y$ 는  $-T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-T'-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-L_K-T-R_D$  또는  $-L_K-E$ 로부터 선택되고;
- [0046]  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_5$ 는  $R_B$ 이거나;  $R_1$ 은  $R_C$ 이고,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;
- [0047]  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이거나;  $R_3$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_4$  및  $R_7$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;
- [0048]  $Z$ 는  $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-T'-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-L_K-T-R_D$  또는  $-L_K-E$ 로부터 선택되고;
- [0049]  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_{12}$ 는  $R_B$ 이거나;  $R_8$ 은  $R_C$ 이고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;
- [0050]  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 각각 독립적으로  $R_C$ 이거나;  $R_{10}$  및  $R_{13}$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_{11}$  및  $R_{14}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;
- [0051]  $T$  및  $T'$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합,  $-L_S-$ ,  $-L_S-M-L_S'-$  또는  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S'-$ 로부터 선택되고, 여기서,  $M$  및  $M'$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_B)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-OS(O)-$ ,  $-OS(O)_2-$ ,  $-S(O)_2O-$ ,  $-S(O)O-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $-OC(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$ ,  $-N(R_B)S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R_B)-$ ,  $-S(O)_2N(R_B)-$ ,  $-C(O)N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ ,  $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$ ,  $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ ,  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 및 3 내지 12원의 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며;
- [0052]  $L_K$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합,  $-L_S-N(R_B)C(O)-L_S'-$  또는  $-L_S-C(O)N(R_B)-L_S'-$ ; 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;
- [0053]  $E$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클로부터 선택되고, 이들은,

각각의 경우에, 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며;

[0054]  $R_D$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소 또는  $R_A$ 로부터 선택되고;

[0055]  $R_A$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는  $-L_S-R_E$ 로부터 선택되고; 여기서 2개의 인접한  $R_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들 및 이들이 부착되어 있는 원자들 사이의 임의의 원자들과 함께, 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성할 수 있고;

[0056]  $R_B$  및  $R_B'$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서,  $R_B$  또는  $R_B'$ 에서 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0057]  $R_C$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서,  $R_C$ 에서 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0058]  $R_E$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-P(O)(OR_S)_2$  또는  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;

[0059]  $R_F$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $C_1-C_{10}$ 알킬,  $C_2-C_{10}$ 알케닐 또는  $C_2-C_{10}$ 알키닐(여기서, 이들은 각각 O, S 또는 N 으로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하고, 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다); 또는  $-(R_X-R_Y)_Q-(R_X-R_Y')$  [여기서, Q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,  $R_X$ 는 각각 독립적으로 O, S 또는 N( $R_B$ )이고,  $R_Y$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌(여기서, 이들은, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다)이고,  $R_Y'$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다]로부터 선택되고;

[0060]  $R_L$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노,  $-OR_S$ ,  $-SR_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$  또는  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ; 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고; 여기서 2개의 인접한  $R_L$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들 및 이들이 부착되어 있는 원자들 사이의 임의의 원자들과 함께, 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성할 수 있으며;

[0061]  $L_S$ ,  $L_S'$  및  $L_S''$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합; 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌,  $C_2-C_6$ 알키닐렌(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;

[0062]  $R_S$ ,  $R_S'$  및  $R_S''$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소;  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $-O-C_1-C_6$ 알킬,  $-O-C_1-C_6$ 알킬렌- $O-C_1-C_6$ 알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서,  $R_S$ ,  $R_S'$  또는  $R_S''$ 에서 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0063] A 및 B는 바람직하게는  $C_5-C_6$ 카보사이클(예: 페닐), 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 피리디닐 또는 티아졸릴),

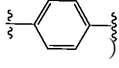
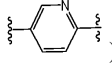
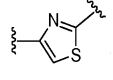
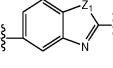
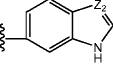
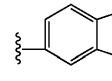
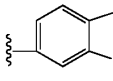
또는 8 내지 12원의 바이사이클, 예를 들면,

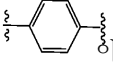
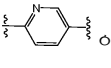
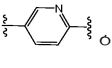
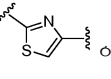
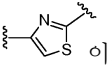
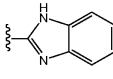
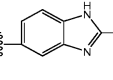
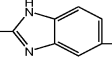
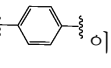
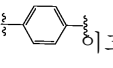
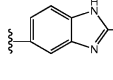
(여기서,  $Z_1$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는  $CH_2$ 로부터 선택되고,  $Z_2$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고,  $Z_3$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고,  $Z_4$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는  $CH_2$ 로부터 선택되고,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  및  $W_6$ 은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택된다)로부터 독립적으로 선택된다. A 및 B는 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0064] 더욱 바람직하게는, A는  $C_5-C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클,로부터 선택되고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며; B는  $C_5-C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이

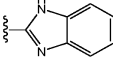
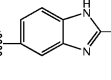
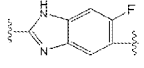
클,

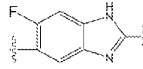
로부터 선택되고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며; 여기서  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  및  $W_6$ 은 상기 정의된 바와 같다. 바람직하게는,  $Z_3$ 은 N이고  $Z_4$ 는 NH이다. 예를 들면, A는 페닐(예: ), 피리디닐(예: ), 티아졸릴(예: ), (예: ), 또는 (예: ), (예: ))로부터

선택될 수 있고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며; B는 페닐(예: ) , 피리디닐(예: ) , 티아졸릴(예: ) , (예: ) 또는 ) (예: ) 또는 )로부터 선택될 수 있고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.

매우 바람직하게는, A 및 B는 둘 다 페닐이다(예를 들면, A 및 B는 둘 다 이다). 또한, 매우 바람직하게는, A는 이고 B는 이거나; A는 이고 B는 이거나; A는 이고 B는 이거나; A는 이고 B는 이거나; A는 이고 B는 이고, 여기서 A 및 B는 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.

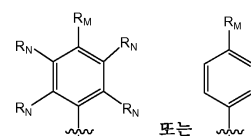
[0065]

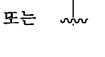
또한 바람직하게는, A는 이고 B는 이고, A 및 B는 하나 이상의 할로젠, 예를 들면, F 또는 Cl로 치환된다. 놀랍게도, A 및/또는 B가 할로 치환된 벤즈이미다졸일 경우(예를 들면, A는 )

이고, B는 이다), 화학식 I의 화합물(및 이하 기술되는 화학식  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$ ,  $I_D$ ,  $I_E$ ,  $I_F$  또는  $I_G$ 의 화합물, 및 이하 기술된 각 양태의 화합물)이 예기치 않게 치환되지 않은 벤즈이미다졸을 갖는 화합물에 비해 상당히 향상된 약물동력학적 특성을 나타낸다는 것이 발견되었다. 약물동력학에서의 향상은, 예를 들면, 마우스에게 경구 투여 후(예를 들면, 이하 참조) 24시간 기간에 걸쳐 곡선하 면적(AUC)으로서 측정된 보다 큰 완전한 혈장 수준 노출로서 관찰될 수 있다. 또한 놀랍게도, 할로 치환된 벤즈이미다졸을 갖는 이러한 화합물들이 예기치 않게 특정 HCV 유전자형 1a 변형체(예: NS5A 돌연변이 L31M, Y93H, 또는 Y93N을 함유하는 변형체)에 대해 향상된 억제 활성을 나타낸다는 것이 발견되었다. 따라서, 본 발명은 HCV 유전자형 1a 변형체 감염(예: L31M, Y93H, 또는 Y93N 1a 변형체 감염)을 치료하기 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법을 예상한다. 이러한 방법은 이러한 화합물을 HCV 유전자형 1a 변형체(예: L31M, Y93H, 또는 Y93N 1a 변형체)를 갖는 환자에게 투여함을 포함한다. 본 발명은 또한 유전자형 1a 변형체 감염(예: L31M, Y93H, 또는 Y93N 1a 변형체 감염)을 치료하기 위한 약물을 제조하기 위한 이러한 화합물의 용도를 예상한다.

[0066]

D는 바람직하게는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클로부터 선택되고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. D는 또한 바람직하게는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐로부터 선택될 수 있고, 이들은  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클(예: 페닐), 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 피리디닐, 피리미디닐, 티아졸릴) 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 인다졸릴, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 치환되며, 여기서  $R_M$ 은 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는  $-L_S-R_E$ 이다. 또한 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 치환되며,

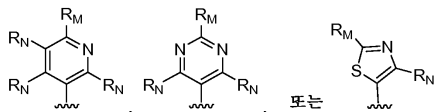


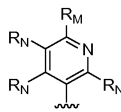
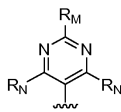
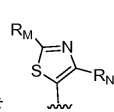
여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같다. 매우 바람직하게는, D는 이고, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은  $R_D$ 로부터 각각 독립적으로 선택되고 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의  $R_N$ 은 또한 바

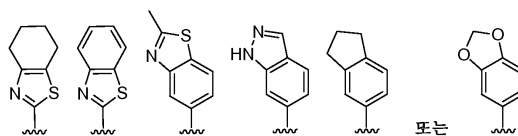
람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다.

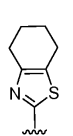
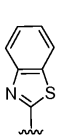
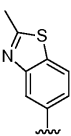
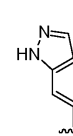
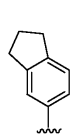
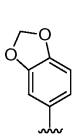
[0067]

D는 또한 바람직하게는, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는, 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이다. 더욱 바람직하게는, D는 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 치환된다. 매우



바람직하게는, D는 , , 또는  이고, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은  $R_D$ 로부터 각각 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의  $R_N$ 은 또한 바람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다. D는 또한 바람직하게는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴 또는 인다졸릴이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는 D는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 인다졸릴 또는 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에



의해 치환된다. 매우 바람직하게는, D는 , , , , , 또는  이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0068]

바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 매우 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다.

[0069]

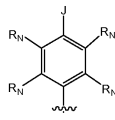
또한 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소 또는 시아노이거나;  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서,  $L_S$ 는 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $R_E$ 는  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-SR_S$  또는  $-P(O)(OR_S)_2$ 이며, 여기서  $R_S$  및  $R_S'$ 는, 예를 들면, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 (1) 수소 또는 (2)  $C_1$ - $C_6$ 알킬(이는, 각각의 경우에, 하나 이상의 할로젠, 하이드록시,  $-O-C_1$ - $C_6$ 알킬 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되거나;  $R_M$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이거나;  $R_M$ 은  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $-C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠(예: 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도), 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 메틸, 이소프로필, 3급-부틸),  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 시아노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 예를 들면,  $R_M$ 은  $CF_3$ ,



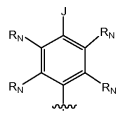
$-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{-OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CN}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{OH}$  또는  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{NH}_2$ 이다. 또한 바람직하게는  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이며, 여기서,  $L_S$ 는 결합이고,  $R_E$ 는  $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ ,  $-\text{O}-\text{R}_S$ ,  $-\text{N}(\text{R}_S)\text{C}(\text{O})\text{OR}_S'$ ,  $-\text{N}(\text{R}_S)\text{SO}_2\text{R}_S'$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_S$  또는  $-\text{SR}_S$ 이다. 예를 들면,  $L_S$ 가 결합인 경우,  $R_E$ 는  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})_2$ (예:  $-\text{NMe}_2$ );  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬렌-O-C}_1\text{-C}_6\text{알킬})_2$ (예:  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ );  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬렌-O-C}_1\text{-C}_6\text{알킬})$ (예:  $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})$ );  $-\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{알킬}$ (예:  $-\text{O-Me}$ ,  $-\text{O-Et}$ ,  $-\text{O-이소프로필}$ ,  $-\text{O-3급부틸}$ ,  $-\text{O-n-헥실}$ );  $-\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{할로알킬}$ (예:  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ );  $-\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{알킬렌-피페리딘}$ (예:  $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-1-피페리딘}$ );  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{알킬}$ (예:  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬}$ (예:  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$ );  $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬}$ (예:  $-\text{SO}_2\text{Me}$ );  $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{할로알킬}$ (예:  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ); 또는  $-\text{S-C}_1\text{-C}_6\text{할로알킬}$ (예:  $\text{SCF}_3$ )이다. 또한 바람직하게는  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이며, 여기서,  $L_S$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬렌}$ (예:  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2-$ )이고,  $R_E$ 는  $-\text{O}-\text{R}_S$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$ ,  $-\text{N}(\text{R}_S)\text{C}(\text{O})\text{OR}_S'$  또는  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_S)_2$ 이다. 예를 들면,  $R_M$ 은  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬렌-O-R}_S$ (예:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OMe}$ );  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬렌-C}(\text{O})\text{OR}_S$ (예:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{O})\text{OMe}$ );  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬렌-N}(\text{R}_S)\text{C}(\text{O})\text{OR}_S'$ (예:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ); 또는  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬렌-P}(\text{O})(\text{OR}_S)_2$ (예:  $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ )이다. 또한 더욱 바람직하게는  $R_M$ 은  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{카보사이클}$  또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{알케닐}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{알키닐}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{할로알킬}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{할로알케닐}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{할로알키닐}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$  또는  $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체의 의해 임의로 치환된다. 예를 들면,  $R_M$ 은 사이클로알킬(예: 사이클로프로필, 2,2-디클로로-1-메틸사이클로프로필-1-일, 사이클로헥실), 페닐, 헤테로사이클릴(예: 모르폴린-4-일, 1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메톡시카보닐피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 테트라하이드로피란-4-일, 피리디닐, 피리딘-3-일, 6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)이다. 매우 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬}$ (예: 3급부틸,  $\text{CF}_3$ )이다.

[0070] 보다 바람직하게는, D는  $\text{C}_5\text{-C}_6\text{카보사이클}$ , 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서, J는  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{카보사이클}$ , 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이들은 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{카보사이클}$  또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, 여기서, 상기  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{카보사이클}$  또는 3 내지 6원의 헤테로사이클은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{알케닐}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{알키닐}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{할로알킬}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{할로알케닐}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{할로알키닐}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$  또는  $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한 바람직하게는, D는  $\text{C}_5\text{-C}_6\text{카보사이클}$  또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 J로 치환되며, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, J는  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{카보사이클}$  또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는 J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{알케닐}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{알키닐}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{할로알킬}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{할로알케닐}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{할로알키닐}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$  또는  $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{카보사이클}$  또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 적어도 치환된다. 또한 바람직하게는, D는  $\text{C}_5\text{-C}_6\text{카보사이클}$  또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 J로 치환되며, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, J는 6 내지 12원의 바이사이클(예: J가 D에 공유 결합된 질소 환 원자를 포함하는 7 내지 12원의 융합된, 브릿징된 또는 스피로 바이사이클)이고, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 보다 바람직하게는, D는 페닐이고 J로 치환되며 하나 이상의  $R_A$ 로 임의로 치환되고, J는  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{카보사이클}$ , 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며, 바람직하게는 J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{알케닐}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{알키닐}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{할로알킬}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{할로알케닐}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{할로알키닐}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$

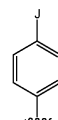
또는  $-N(R_5R_5')$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로



사이클로 적어도 치환된다. 매우 바람직하게는, D는 이고, 여기서,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_D$ 로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고, J는  $C_3-C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며, 바람직하게는 J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_5$  또는  $-N(R_5R_5')$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 적어도 치환된다.



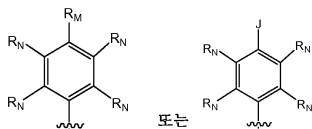
또한 바람직하게는, D는 이고, 여기서,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_D$ 로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고, J는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_5$  또는  $-N(R_5R_5')$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한



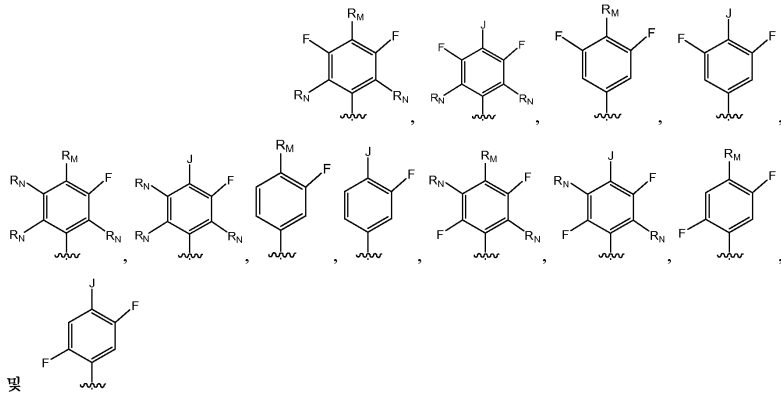
하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한 바람직하게는, D는 이고, J는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며, 바람직하게는 J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_5$  또는  $-N(R_5R_5')$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 적어도 치환된다.

[0071]

놀랍게도, D가 할로 치환된 카보사이클 또는 헤테로사이클(예: X에 직접 결합된 할로 치환된 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클)을 함유할 경우, 화학식 I의 화합물(및 이하 기술되는 화학식  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$ ,  $I_D$ ,  $I_E$ ,  $I_F$  또는  $I_G$ 의 화합물, 및 이하 기술된 각 양태의 화합물)은 HCV 유전자형 2a, 2b, 3a 또는 4a에 대해 상당히 향상된 억제 활성 및/또는 향상된 약물동력학적 특성을 나타낼 수 있다. 따라서, 본 발명은 HCV 유전자형 2a, 2b, 3a 또는 4a 감염을 치료하기 위해 상기 화합물들을 사용하는 방법을 예상한다. 이러한 방법들은 HCV 유전자형 2a, 2b, 3a 또는 4a를 갖는 환자에게 상기 화합물을 투여함을 포함한다. 본 발명은 또한 HCV 유전자형 2a, 2b, 3a 또는 4a를 치료하기 위한 약물을 제조하기 위한 상기 화합물의 용도를 예상한다. 이러한 목적에 적합한



D는, 예를 들면, 상기한 바와 같은 이고, 여기서, 하나 이상의  $R_N$ 은 할로, 예를 들면, 불소이다. 적합한 D의 특정 예는, 이에 제한되지 않지만,



[0072]

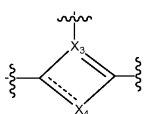
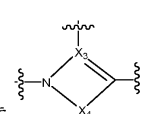
[0073]

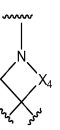
[0074]

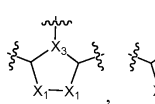
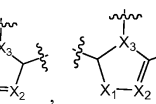
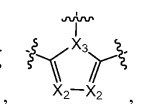
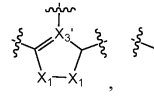
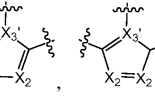
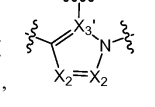
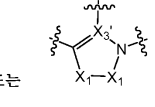
를 포함하고, 여기서,  $R_N$ ,  $R_M$  및  $J$ 는 상기 정의된 바와 같다.

$X$ 는 바람직하게는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환된다.  $X$ 는 또한 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환되는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클일 수 있고, 여기서  $X$  상의 2개의 인접한  $R_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 환 원자들과 함께, 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성한다. 또한 바람직하게는,  $X$ 는

이고, 여기서  $X_3$ 은  $C(H)$  또는 바람직하게는  $N$ 이고,  $-L_3-D$ 에 직접 연결되며;  $X_4$ 는  $C_2$ - $C_4$ 알킬렌,  $C_2$ - $C_4$ 알케닐렌 또는  $C_2$ - $C_4$ 알키닐렌(여기서, 이들은 각각 0, S 또는  $N$ 으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유한다)이고,  $X$ 는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환되며,  $X$  상의 2개의 인접한  $R_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 환 원자들과 함께, 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성할 수 있다. 추가

로,  $X$ 는  또는  일 수 있고, 여기서  $X_3$ 은  $C$ 이고,  $-L_3-D$ 에 직접 부착되며,  $X_4$ 는  $C_2$ - $C_4$ 알킬렌,  $C_2$ - $C_4$ 알케닐렌 또는  $C_2$ - $C_4$ 알키닐렌(여기서, 이들은 각각 0, S 또는  $N$ 으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유한다)이고;  $X$ 는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환되며,  $X$  상의 2개의 인접한  $R_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 환 원자들과 함께, 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성한다. 또

한,  $X$ 는  일 수 있고, 여기서,  $N$ 은  $-L_3-D$ 에 직접 부착되며,  $X_4$ 는  $C_2$ - $C_4$ 알킬렌,  $C_2$ - $C_4$ 알케닐렌 또는  $C_2$ - $C_4$ 알키닐렌(여기서, 이들은 각각 0, S 또는  $N$ 으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유한다)이고;  $X$ 는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환되며,  $X$  상의 2개의 인접한  $R_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 환 원자들과 함께, 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성한다.

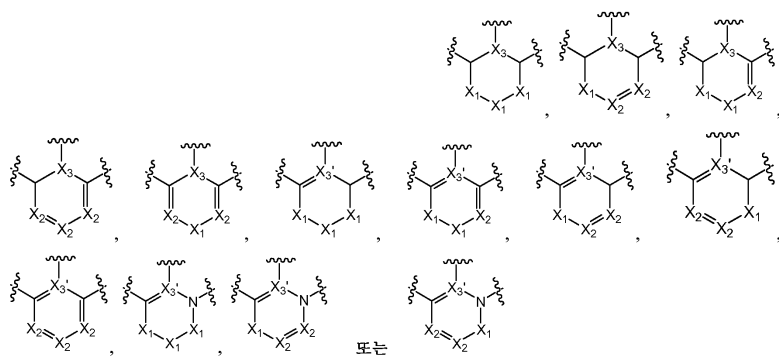
예를 들면,  $X$ 는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  일 수 있고, 여기서  $X_1$

[0075]

은, 각각의 경우에, 독립적으로  $CH_2$ , 0, S 또는  $NH$ 로부터 선택되고,  $X_2$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $CH$  또는  $N$  으로부터 선택되며,  $X_3$ 은  $N$ 이고,  $-L_3-D$ 에 직접 연결되며,  $X_3'$ 은  $C$ 이고,  $-L_3-D$ 에 직접 연결되며;  $X$ 는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환되고,  $X$  상의 2개의 인접한  $R_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 환 원자들과 함께, 5 내



지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성한다. 또 다른 예로서, X는



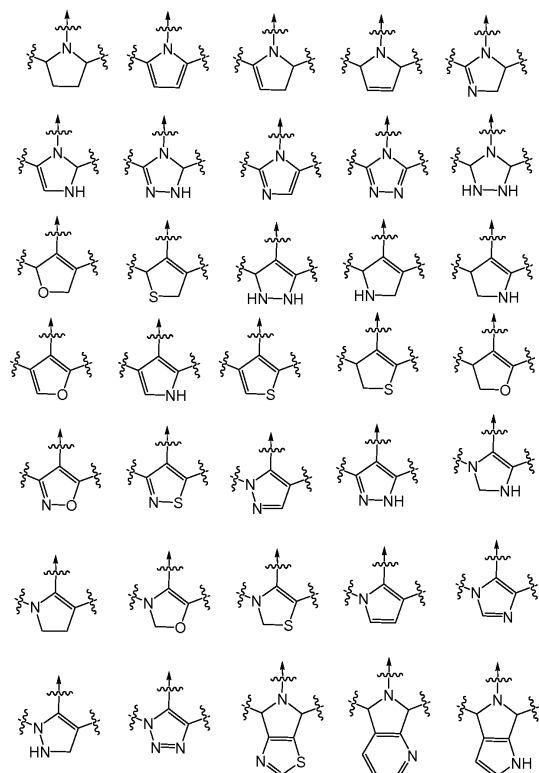
이고, 여기서  $X_1$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로  $\text{CH}_2$ , O, S 또는 NH로부터 선택되고,  $X_2$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택되며,  $X_3$ 은 N이고,  $-\text{L}_3-\text{D}$ 에 직접 연결되며,  $X_3'$ 은 C이고,  $-\text{L}_3-\text{D}$ 에 직접 연결되며; 여기서, X는 하나 이상의  $\text{R}_A$  또는  $\text{R}_F$ 에 의해 임의로 치환되고, X 상의 2개의 인접한  $\text{R}_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 환 원자들과 함께, 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성한다.

[0076]

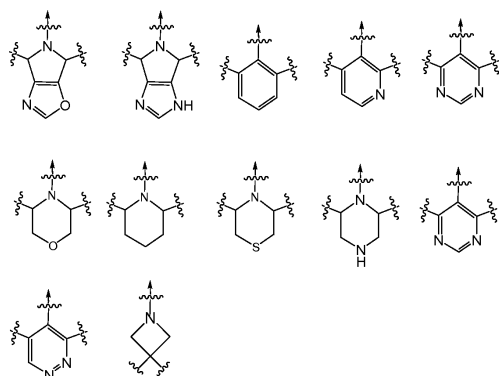
매우 바람직하게는, X는 , 또는 이고, 여기서  $X_3$ 은 C(H) 또는 N이고  $-\text{L}_3-\text{D}$ 에 직접 연결되며,  $X_3'$ 은 C이고  $-\text{L}_3-\text{D}$ 에 직접 연결되며, 여기서, X는 하나 이상의  $\text{R}_A$  또는  $\text{R}_F$ 에 의해 임의로 치환되고, X 상의 2개의 인접한  $\text{R}_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 환 원자들과 함께, 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성한다. 더욱 바람직하게는,  $X_3$ 은 N이다.

[0077]

X의 비제한적 예로는 다음의 화합물들이 포함되며, 여기서, " $\rightarrow$ "는  $-\text{L}_3-\text{D}$ 에의 공유 부착을 나타낸다:



[0078]



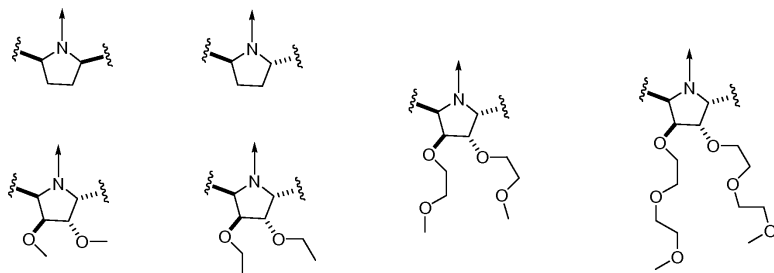
[0079]

[0080]

X는 각각 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고, X 상의 2개의 인접한  $R_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 환 원자들과 함께, 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성한다.

[0081]

바람직한 X의 비제한적 예로는 다음의 피롤리딘 환들이 포함되고, 여기서 이들은 각각 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환된다:



[0082]

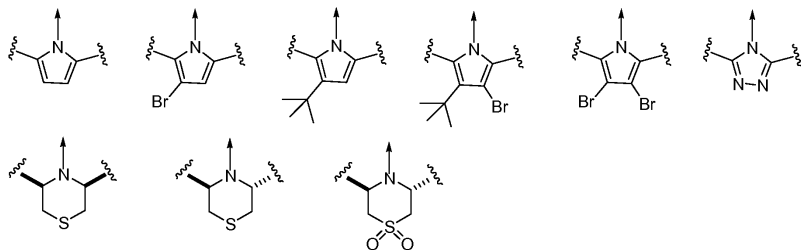
[0083]

도시된 바와 같이, 상기 피롤리딘 환의 2 및 5위치에서의 상대적 입체화학은 시스 또는 트랜스 중의 어느 하나 일 수 있다. 피롤리딘의 3 또는 4위치에서의 임의의 치환체  $R_A$ 의 입체화학은 상기 피롤리딘 환 상의 임의의 기타 위치에서의 임의의 치환체에 대해 달라질 수 있다. 피롤리딘에 부착된 특정 치환체에 따라, 임의의 탄소에

서의 입체화학은 (R) 또는 (S)일 수 있다.

[0084]

바람직한 X의 비제한적 예로는 또한 하기 피롤, 트리아졸 또는 티오모르폴린 환이 포함되고, 이들은 각각 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환된다:



[0085]

[0086]

도시된 바와 같이, 티오모르폴린 환의 3 및 5위치에서의 상대적 입체화학은 시스 또는 트랜스 중의 어느 하나일 수 있다. 티오모르폴린에 부착된 특정 치환체들에 따라, 임의의 탄소에서의 입체화학은 (R) 또는 (S)일 수 있다.

[0087]

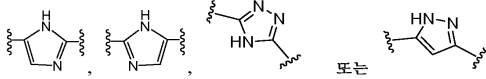
또한 바람직하게는, X는 이고, 여기서  $X_3$ 은 N이고  $-L_3-D$ 에 직접 연결되며, X는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $R_F$ 는  $C_1-C_{10}$ 알킬,  $C_2-C_{10}$ 알케닐 또는  $C_2-C_{10}$ 알키닐이고, 여기서 이들은 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하고, 이들은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 또한 바람직하게는,  $R_F$ 는  $C_1-C_{10}$ 알킬,  $C_2-C_{10}$ 알케닐 또는  $C_2-C_{10}$ 알키닐이고, 여기서 이들은 각각 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 0를 함유하고, 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 또한 바람직하게는,  $R_F$ 는  $-(R_X-R_Y)_Q-(R_X-R_Y')$ 이고, 여기서 Q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,  $R_X$ 는 각각 독립적으로 0, S 또는  $N(R_B)$ 이고;  $R_Y$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌(여기서, 이들은, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다)이고,  $R_Y'$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다)이다. 바람직하게는,  $R_X$ 는 각각 0이다. 보다 바람직하게는, X는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환되고,  $R_F$ 는 각각 독립적으로, 각각 0, 1, 2 또는 3개의 0를 함유하고 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_1-C_{10}$ 알킬,  $C_2-C_{10}$ 알케닐 또는  $C_2-C_{10}$ 알키닐로부터 선택된다. 또한 바람직하게는, X는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환되고,  $R_F$ 는 각각 독립적으로  $-(O-C_1-C_6\text{-알킬렌})_Q-(O-C_1-C_6\text{-알킬})$ (여기서, Q는 바람직하게는 0, 1, 2 또는 3이다)로부터 선택된다.

[0088]

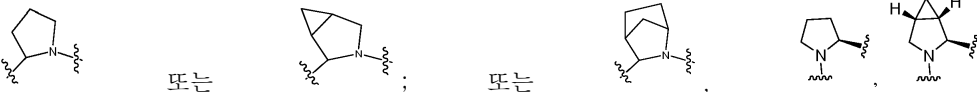
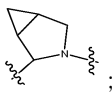
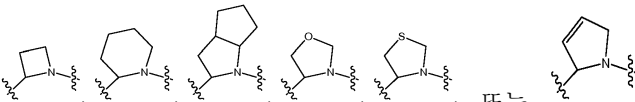
$L_1$  및  $L_2$ 는 바람직하게는 독립적으로 결합 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 바람직하게는 결합,  $C_1-C_6$ 알킬렌 또는  $-C(O)-$ 로부터 선택되며,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$  또는  $-CH_2CH_2-$ )이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 매우 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다.

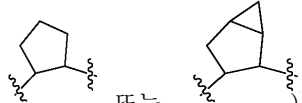
[0089]

Y는 바람직하게는  $-L_5-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-L_5-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-C(O)N(R_B)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-C(O)N(R_B)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_5-E$  또는  $-C(O)N(R_B)-L_5-E$ 로부터 선택된다. G는  $C_5-C_6$ 카보사이클 또는

는 5 내지 6원의 헤테로사이클, 예를 들면,  이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ (예: 하나 이상의 클로로 또는 브로모)에 의해 임의로 치환된다. E는 바람직하게는 7 내지 12원의 바이사이

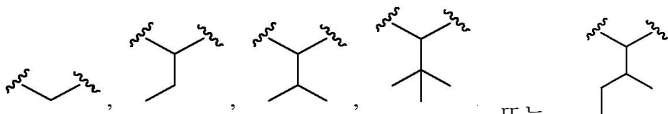
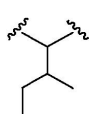
이클[예를 들면  , 여기서 U는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-(CH_2)-$  또는  $-(NH)-$ 로부터 선택되고; V 및  $Z_{20}$ 은 각각 독립적으로  $C_1-C_4$ 알킬렌,  $C_2-C_4$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_4$ 알키닐렌으로부터 선택되고, 여기서, 적어도 하나의 탄소원자는 독립적으로 O, S 또는 N에 의해 임의로 대체될 수 있다]이고, 이는 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는,  $R_1$ 은  $R_C$ 이고,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ [예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이드록시, 할로(예: 플루오로),  $C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸) 또는  $C_2-C_6$ 알케닐(예: 알릴)]에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클

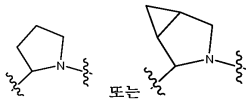
(예:  또는  ; 또는  ,  ,  ; 또는  )을 형성하며;  $R_3$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_4$  및  $R_7$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ [예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이드록시, 할로(예: 플루오로),  $C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸) 또는  $C_2-C_6$ 알케닐(예: 알릴)]에 의해 임의로 치환되는 5 내지

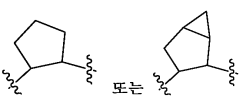
6원의 카보사이클/헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:  )을 형성한다.

[0090]

Y는 또한  $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-L_5-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-L_5-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-L_5-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$  또는  $-L_5-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 M은 바람직하게는 결합,  $-C(O)N(R_B)-$  또는  $-N(R_B)C(O)-$ 이고, M'는 바람직하게는 결합,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $N(R_B)C(O)N(R_B')-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$  또는  $-N(R_B)S(O)_2-$ 이며,  $L_Y'$ 는 바람직하게는 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환

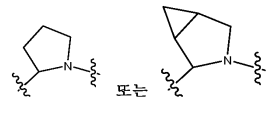
되는  $C_1-C_6$ 알킬렌이다.  $L_Y'$ 는, 예를 들면  또는  와 같은  $C_1-C_6$ 알킬렌이지만 이에 제한되지 않고; 임의의  $R_L$ 은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 페닐,  $-SMe$  또는 메톡시와 같은 치환체이다. 그룹  $L_Y'$  내의 탄소에서의 임의의 입체화학은 (R) 또는 (S)일 수 있다. 더욱 바람직하게는,  $R_1$ 은  $R_C$ 이고,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ (예를 들면, 하나 이상의 하이드록시)에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:

 )을 형성하며;  $R_3$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_4$  및  $R_7$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클/헤테로사이클 또는 6 내지 12

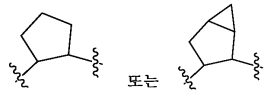
원의 바이사이클(예:  )을 형성한다.

[0091]

또한 바람직하게는, Y는  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$  또는  $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는 바람직하게는 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이다.  $R_1$ 은  $R_C$ 일 수 있고,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:



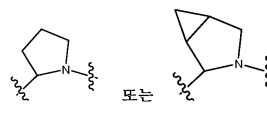
)을 형성할 수 있으며;  $R_3$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 일 수 있고,  $R_4$  및  $R_7$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클/헤테로사이클



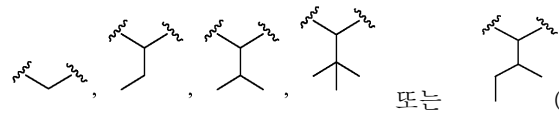
또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성할 수 있다.

[0092]

매우 바람직하게는, Y는  $-N(R_B'')CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$  또는  $-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ 로부터 선택되거나, Y는  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_Y$ 는 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $R_B''$ 는 각각 독립적으로  $R_B$ 이다.  $R_B''$  및  $R_1$ 은 각각 바람직하게는 수소 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬이고,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의  $R_A$ (예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이드록시, 할로(예: 플루오로),  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 메틸) 또는  $C_2$ - $C_6$ 알케닐(예: 알릴))에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:



)을 형성한다. 바람직하게는,  $L_Y$ 는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클과 같은 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이다.



매우 바람직하게는,  $L_Y$ 는 이에 제한되는 것은 아니지만  $L_Y$  내의 임의의 탄소에서의 입체화학은 (R) 또는 (S)일 수 있다)와 같은  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $L_Y$ 는 독립적으로 하나

이상의  $R_L$ (예를 들면, 하나 이상의 페닐 또는 메톡시)에 의해 임의로 치환되며, G는 바람직하게는  이고,



$R_B''$ 는 수소이며,  $-C(R_1R_2)N(R_5)-$ 는  이고,  $L_S$ 는 결합이며,  $R_E$ 는 메톡시이다.

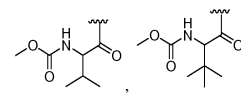
Chemical structures 1-15 are shown, representing various pyrrolidine derivatives. The structures include:

- Structure 1: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 2: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-chloro-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 3: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-bromo-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 4: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 5: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 6: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 7: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 8: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 9: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 10: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 11: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 12: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 13: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 14: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.
- Structure 15: A pyrrolidine ring with a substituent  $R_D$ -T at the 2-position and a 4-substituted-1H-imidazole ring at the 3-position.

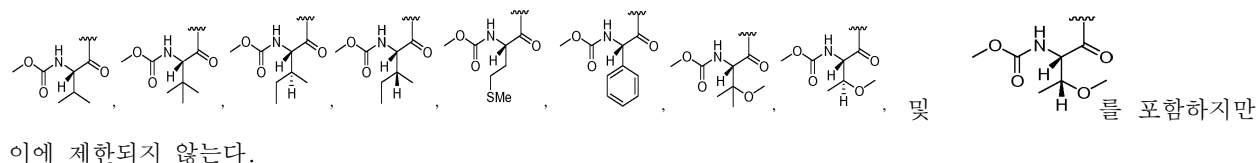
[0094]

[0095]

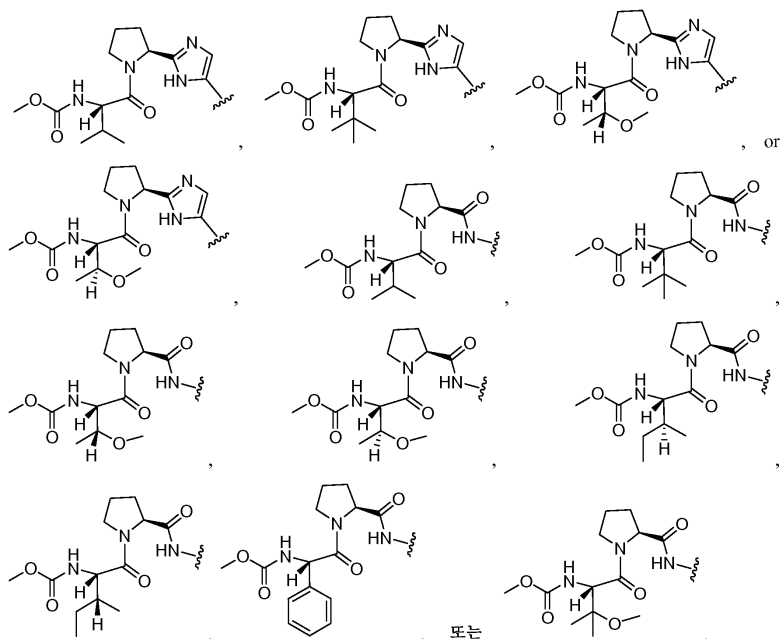

 또는 
 와 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이지만 이에 제한되지 않고, 여기서 L<sub>5</sub>'는 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환되고, R<sub>L</sub>은 페닐 또는 메톡시와 같은 치환체이지만 이에 제한되지 않고, M'는 -NHC(O)- 또는 -NMeC(O)-이고, L<sub>5</sub>'는 결합이다. 그룹 L<sub>5</sub>' 내의 탄소에서의 임의의 입체화학은 (R) 또는 (S)일

 $T-R_D \cong$ 

한 입체화학 배열을 포함할 수도 있으며; 따라서 T-R<sub>0</sub>는



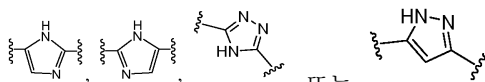
[0096] 또한, 바람직한 Y의 비제한적 예로는 다음의 화합물들이 포함된다:

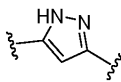


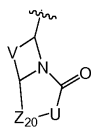
[0097]

[0098]

Z는 바람직하게는  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-C(O)N(R_B)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_S-E$  또는  $-C(O)N(R_B)-L_S-E$ 로부터 선택된다. G는



또는 와 같은 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>(예: 하나 이상의 클로로 또는 브로모)에 의해 임의로 치환된다. E는 바람직한



계는 8 내지 12원의 바이사이클[예:  $Z_{20}-U$ , 여기서 U는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-(CH_2)-$  또는  $-(NH)-$ 로부터 선택되고, V 및 Z<sub>20</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알키닐렌(여기서, 적어도 하나의 탄소원자는 독립적으로 O, S 또는 N에 의해 임의로 대체된다)으로부터 각각 독립적으로 선택된다]이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, R<sub>8</sub>은 R<sub>C</sub>이고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>[예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이드록시, 할로(예: 플루오로), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸) 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐(예: 알릴)]에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바

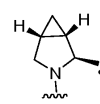
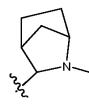
이사이클(예:



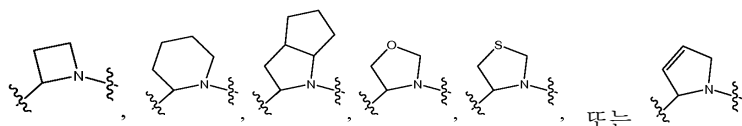
또는



또는

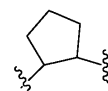


또는

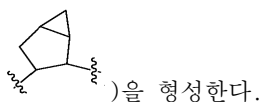


)을 형성하며; R<sub>10</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>11</sub> 및 R<sub>14</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>[예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이드록시, 할로(예: 플루오로), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸) 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐(예: 알릴)]에 의해 임의로 치

환되는 5 내지 6원의 카보사이클/헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:



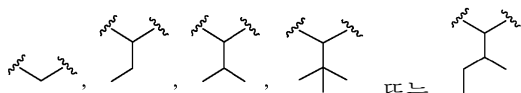
또는



)을 형성한다.

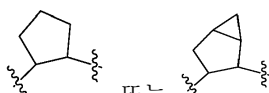
[0099]

Z는 또한  $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$  또는  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_Y'-M'-R_D$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 M은 바람직하게는 결합,  $-C(O)N(R_B)-$  또는  $-N(R_B)C(O)-$ 이고, M'는 바람직하게는 결합,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $N(R_B)C(O)N(R_B')-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$  또는  $-N(R_B)S(O)_2-$ 이고,  $L_Y'$ 는 바람직하게는 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 독립적으로 임의로 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬렌이다.  $L_Y'$ 는, 예를 들어, 이에 제한되지 않지만



또는 와 같은  $C_1-C_6$ 알킬렌이고; 임의의  $R_L$ 은 이에 제한되지 않지만, 페닐,  $-SMe$  또는 메톡시와 같은 치환체이다. 그룹  $L_Y'$  내의 탄소에서의 임의의 입체화학은 (R) 또는 (S)일 수 있다. 더욱 바람직하게는,  $R_8$ 은  $R_C$ 이고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ (예를 들면, 하나 이상의 하이드록시)에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사

이클(예: )을 형성하며;  $R_{10}$  및  $R_{13}$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_{11}$  및  $R_{14}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클/헤테로사이클



또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성한다.

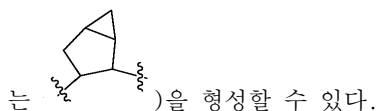
[0100]

또한 바람직하게는, Z는  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$  또는  $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는 바람직하게는 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 독립적으로 임의로 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬렌이다.  $R_8$ 은  $R_C$ 일 수 있고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5

내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성할 수 있으며;  $R_{10}$  및  $R_{13}$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 일 수 있고,  $R_{11}$  및  $R_{14}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에

의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클/헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )



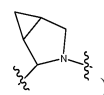
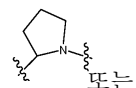


는 )을 형성할 수 있다.

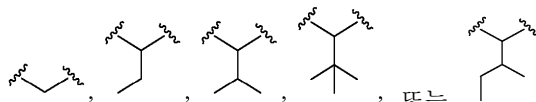
[0101]

매우 바람직하게는, Z는  $-N(R_B'')CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$  또는  $-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ 로부터 선택되거나, Z는  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_Y$ 는 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고,  $R_B''$ 는 각각 독립적으로  $R_B$ 이다.  $R_B''$  및  $R_8$ 은 각각 바람직하게는 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬이고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의  $R_A$ [예를 들면, 하이드록시, 할로(예: 플루오로),  $C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸) 또는  $C_2-C_6$ 알케닐(예: 알릴)]이지만 이에 제한되지

않는다]에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:



)을 형성한다. 바람직하게는,  $L_Y$ 는 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬렌, 예를 들면,  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이며, 이들은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클과 같은 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬렌이다.



매우 바람직하게는,  $L_Y$ 는 와 같지만 이에 제한되지 않는  $C_1-C_6$ 알킬렌(그룹  $L_Y$  내의 탄소에서의 입체화학은 (R) 또는 (S)일 수 있다)이고,  $L_Y$ 는 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ (예를

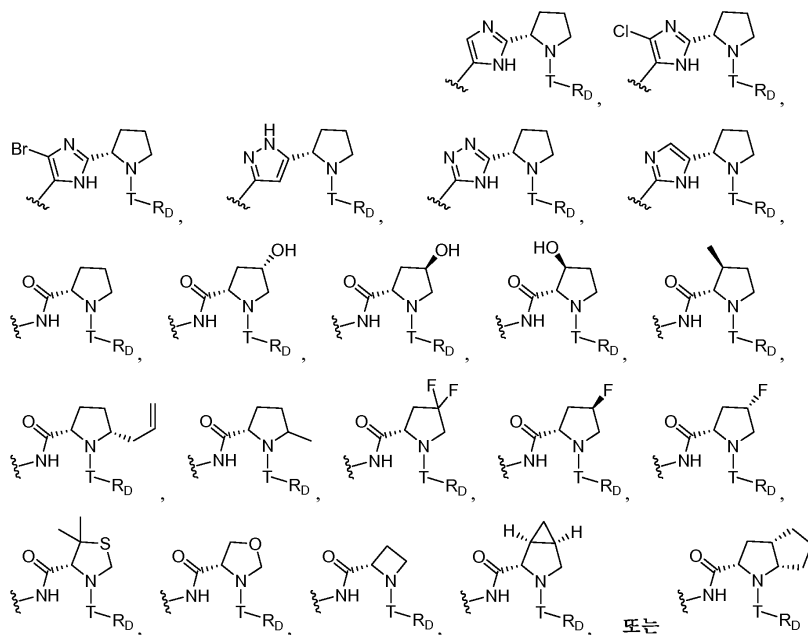
들면, 하나 이상의 페닐 또는 메톡시)에 의해 임의로 치환되며, G는 바람직하게는



수소이며,  $-C(R_8R_9)N(R_{12})-$ 은 이고,  $L_S$ 는 결합이고,  $R_E$ 는 메톡시이다.

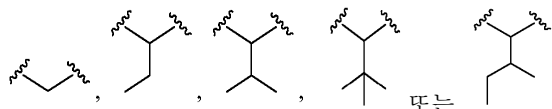
[0102]

바람직한 Z의 비제한적 예로는 다음의 화합물들이 포함되고, 여기서 T 및  $R_D$ 는 본 명세서에 정의된 바와 같다:



[0103]

[0104] T는, 예를 들면,  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''$ -일 수 있고, 여기서  $L_S$ 는 결합이고, M은 C(O)이며,  $L_S'$ 는

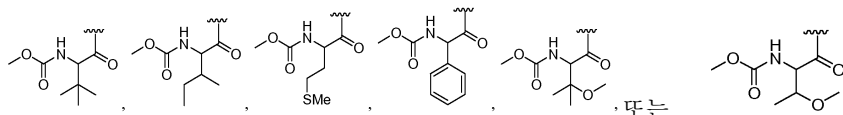
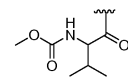


와 같지만 이에 제한되지 않는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고, 여기서  $L_S'$ 는 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환되고, 임의의  $R_L$ 은 페닐 또는 메톡시와 같지만 이에 제한되지 않는 치환체이고, M'는  $-NHC(O)-$  또는  $-NMeC(O)-$ 이고,  $L_S''$ 는 결합이다. 그룹  $L_S'$  내의 탄소에서의 임의의 입체화

학은 (R) 또는 (S)일 수 있다.

$R_D$ 는, 예를 들면, 메톡시이다.

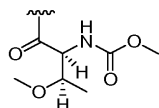
$T-R_D$ 는



를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.  $T-R_D$ 는 또한 특정한 입체화학 배열을 포함할 수도 있고, 따라서  $T-R_D$ 는 이에 제한되는 것은 아니지만

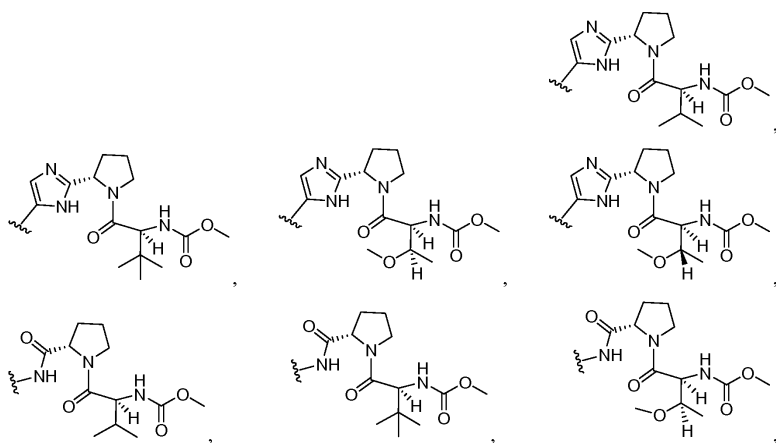


및

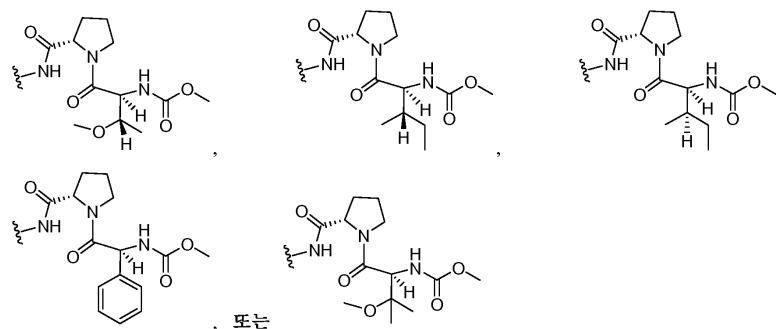


를 포함한다.

[0105] 바람직한 Z의 비제한적 예로는 또한 다음의 화합물들이 포함된다:



[0106]



[0107]

[0108]

T는, 제한 없이, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_S'-$ ,  $-C(O)O-L_S'-$ ,  $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$  또는  $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-$ 로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, T는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$  또는

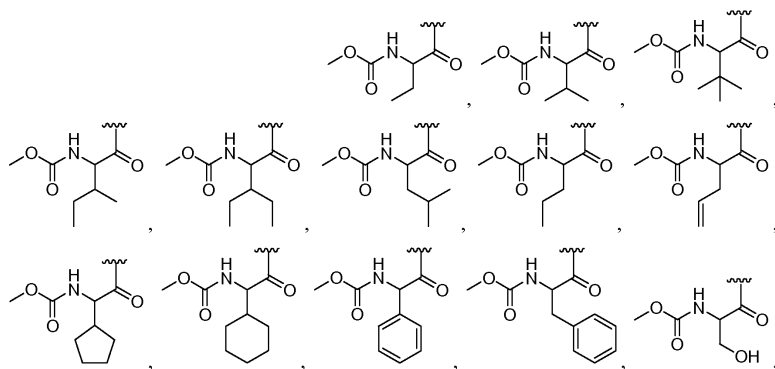
$-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''$ -로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, T는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''$ - 또는  $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ -로부터 선택된다.

[0109]

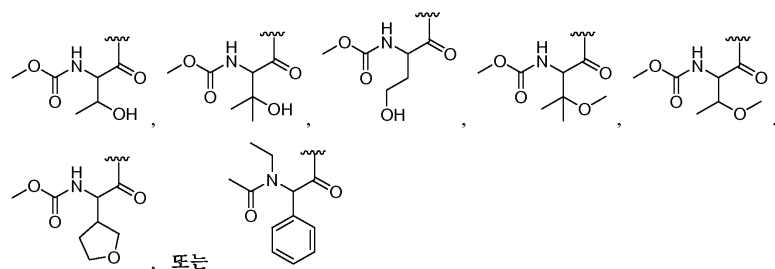
T는 또한, 예를 들면,  $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''$ -일 수 있고, 여기서  $L_S$ 는 결합이고, M은 C(O)이며,  $L_S'$ 는  $C_1-C_6$ 알킬렌(예: )이고, 여기서  $L_S'$ 는 독립적으로  $R_T$ 에 의해 임의로 치환되며, 임의의  $R_T$ 는  $-C_1-C_6$ 알킬,  $-C_2-C_6$ 알케닐,  $-C_1-C_6$ 알킬-OH,  $-C_1-C_6$ 알킬-O- $C_1-C_6$ 알킬, 3 내지 6원의 헤테로사이클(예: 테트라하이드로푸라닐) 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클릴(예: 페닐, 사이클로헥실)로부터 선택되는 치환체이고, M'는  $-NHC(O)-$ ,  $-N(Et)C(O)-$  또는  $-N(Me)C(O)-$ 이고,  $L_S''$ 는 결합이다.  $R_B$ 는 바람직하게는 수소,  $-C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸),  $-O-C_1-C_6$ 알킬(예: 메톡시, 3-급-부톡시), 메톡시메틸 또는  $-N(C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-NMe_2$ )이다.

[0110]

T- $R_B$ 는 제한 없이 다음의 화합물들일 수 있고, 여기서 그룹 T- $R_B$  내의 탄소에서의 입체화학은 (R) 또는 (S)일 수 있다:



[0111]



[0112]

[0113]

T는 또한 제한 없이  $-L_S-M-L_S'$ -일 수 있고, 여기서  $L_S$ 는 결합이고, M은 C(O)이며,  $L_S'$ 는  $C_1-C_6$ 알킬렌(예: )이고, 여기서  $L_S'$ 는 독립적으로  $R_T$ 에 의해 임의로 치환되며, 임의의  $R_T$ 는  $-C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_6$ 알킬-OH,  $-C_1-C_6$ 알킬-O- $C_1-C_6$ 알킬 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클릴(예: 페닐, 사이클로헥실)로부터 선택되는 치환체이다.  $R_B$ 는, 예를 들면, -OH;  $-OC(O)Me$ ;  $-NH(C_1-C_6알킬)$ (예:  $-NHMe$ ,  $-NHEt$ );  $-N(C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-NMe_2$ ,  $-NEt_2$ ); 하나 이상의 할로젠, 옥소에 의해 임의로 치환되는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴(예: 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 헥사하이드로피리미디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐); -OH에 의해 임의로 치환되는  $C_3-C_{10}$ 카보사이클(예: 사이클로펜틸); -OH에 의해 임의로 치환되는  $-C_1-C_6$ 알킬(예: 이소프로필, 3-펜틸); 또는  $NHR_T$ 이고, 여기서  $R_T$ 는 3 내지 6원의 헤테로사이클릴(예: 티아졸릴, 피리미디닐)이다. T- $R_B$ 는 다음의 화합물들을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 여기서 그룹 T- $R_B$  내의 탄소에서의 입체화학은 (R) 또는 (S)일 수 있다:

또는

화합식 I의 화합물 각각에 대해,  $L_K$ 는 또한, 각각의 경우에, 독립적으로 결합;  $-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-$ ;  $-L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-$ ; 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌,  $C_2-C_6$ 알키닐렌,  $C_3-C_{10}$ 카보사이클 또는 3 내지 10원의 헤테로사이클로부터 선택될 수 있고, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠,  $R_T$ ,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ , 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되며,  $R_T$ ,  $R_B$ ,  $R_S$ ,  $R_S'$ ,  $L_S$  및  $L_S'$ 는 상기 정의된 바와 같다.

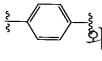
화합식 I 뿐만 아니라 이하 기술되는 각각의 모든 양태들을 포함하는 이하 기술된 화합식 I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>에 대해, R<sub>A</sub>는 바람직하게는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 -L<sub>A</sub>-O-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), -L<sub>A</sub>-S(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>' , -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>" ), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>' , -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>" ), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>" ), -L<sub>A</sub>-OS(O)-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OS(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>' , -L<sub>A</sub>-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>' , -L<sub>A</sub>-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>' ) 또는 -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>' 이고, 여기서 L<sub>A</sub>는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐렌이다.

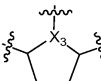
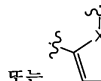
더욱 바람직하게는, R<sub>4</sub>는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

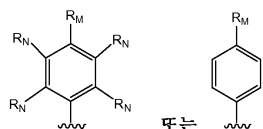
[0119] 매우 바람직하게는,  $R_A$ 는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

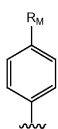
[0120]  $L_S$ ,  $L_S'$  및  $L_S''$ 는 바람직하게는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐렌으로부터 선택된다.

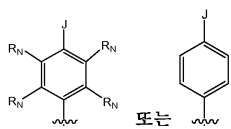
[0121] A 및 B는 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로,  $L_1$  및  $L_2$ , 또는 Y 및 Z, 또는 Y-A- 및 Z-B-, 또는 -A- $L_1$ - 및 -B- $L_2$ -는 동일하거나 상이할 수 있다. 몇몇 경우, Y-A- $L_1$ -은 Z-B- $L_2$ -와 동일하다. 그 밖의 몇몇 경우, Y-A- $L_1$ -은 Z-B- $L_2$ -와 상이하다.

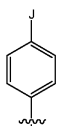
[0122] 하나의 양태에서, A 및 B는 각각 독립적으로 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클(예: 와 같은 페닐)이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. X는 5 내지 6원의 카보사이클 또

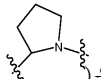
는 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:  또는 , 여기서  $X_3$ 은 N이고, - $L_3$ -D에 직접 연결된다)이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. X의 특정 예는 상술되어 있다. D는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되거나, J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서 J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는

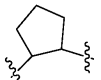


또는  이고, 여기서  $R_M$  및  $R_N$ 은 상기 정의된 바와 같다. 또한 바람직하게는, D는



또는  이고, 여기서 J 및  $R_N$ 은 상기 정의된 바와 같다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 결합,  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌 또는 -C(O)-이며,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_C$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다. Y는  $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$  또는  $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 이고, Z는  $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$  또는  $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 이다.  $R_1$ 은  $R_C$ 이고,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이

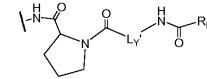
상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성하며;  $R_3$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_4$  및  $R_7$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는

5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성한다.  $R_8$ 은  $R_C$ 이고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭

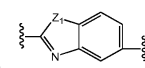
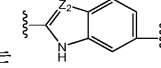
환(예: )을 형성하며;  $R_{10}$  및  $R_{13}$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_{11}$  및  $R_{14}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환(예:

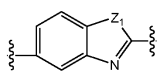
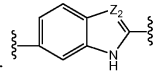
)을 형성한다. T는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S-$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S-$ 로부터 선택된다.  $L_Y'$ 는 각각 독립적으로  $L_S'$ 이고, 바람직하게는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬

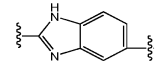
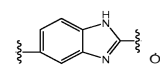
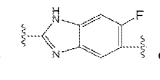
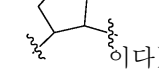
렌(예:  $-CH_2-$  또는 )이며, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. T는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S-$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S-$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S-$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S-$ 로부터 선택될 수 있다.

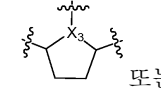
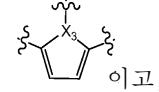
몇몇 경우, Y 및 Z 중의 적어도 하나, 또는 Y 및 Z 둘 다는 독립적으로 이고, 여기서  $R_D$ 의 비제한적 예로는 (1)  $-O-C_1-C_6$ 알킬,  $-O-C_2-C_6$ 알케닐,  $-O-C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 (2)  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이 포함되고,  $L_Y'$ 의 비제한적 예로는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 포스포녹시,  $-O-C_1-C_6$ 알킬,  $-O-C_2-C_6$ 알케닐,  $-O-C_2-C_6$ 알키닐, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로 임의로 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬렌이 포함되고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0123]

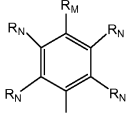
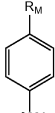
또 다른 양태에서, A는  또는 이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되며; B

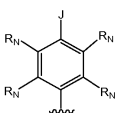
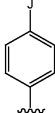
는  또는 이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.  $Z_1$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는  $CH_2$ 로부터 선택되고,  $Z_2$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택된다.

바람직하게는 A는 이고, B는 이고, A 및 B는 하나 이상의 할로젠, 예를 들면, F 또는 Cl로 치환된다. A 및/또는 B가 할로 치환된 벤즈이미다졸(예: A는 이고, B는 이다)일 경우, 본 양태의 화합물은 치환되지 않은 벤즈이미다졸을 갖지만 동일한 화합물과 비교시, 특정 HCV 유전형 1a 돌연변이에 대한 향상된 억제 활성 뿐만 아니라 상당히 향상된 약물동력학적 특성을 가질 수 있다.  $X$ 는 5 내지 6

원의 카보사이클 또는 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:  또는 이고, 여기서  $X_3$ 은 N이고,  $-L_3-D$ 에 직접 연결된다)이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.  $X$ 의 특정 예는 상술되어 있다. D는  $C_5-C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되거나, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서, J는  $C_3-C_6$ 카보사이

클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_{S'})$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될

수 있다. 바람직하게는, D는  또는  이고, 여기서  $R_M$  및  $R_N$ 은 상기 정의된 바와 같다. 또한

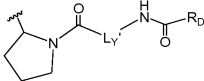
바람직하게는, D는  또는  이고, 여기서 J 및  $R_N$ 은 상기 정의된 바와 같다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 결합,  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌 또는  $-C(O)-$ 이며,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다. Y는  $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$  또는  $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 이고, Z는  $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$  또는  $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 이다.  $R_1$ 은  $R_C$ 이고,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원

의 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성하며;  $R_3$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_4$  및  $R_7$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이

클릭 환(예: )을 형성한다.  $R_8$ 은  $R_C$ 이고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이

상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성하며;  $R_{10}$  및  $R_{13}$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_{11}$  및  $R_{14}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는

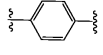
5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성한다. T는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S-$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S-$ 로부터 선택된다.  $L_Y'$ 는 각각 독립적으로  $L_S'$ 이고, 바람직하게는 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$ )이며, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. T는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S-$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S-$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S-$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S-$ 로부터 선택될 수 있다. 몇몇 경우, Y 및 Z 중의 적어도 하나, 또는 Y 및 Z 둘 다

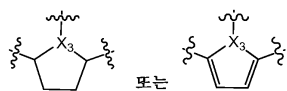
는 독립적으로  이고, 여기서  $R_D$ 의 비제한적 예로는 (1)  $-O-C_1-C_6$ 알킬,  $-O-C_2-C_6$ 알케닐,  $-O-C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 (2)  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이 포함되고;  $L_Y'$ 의 비제한적 예로는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미



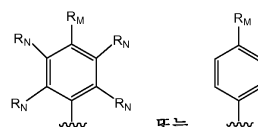
노, 카복시, 포스포녹시, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로 임의로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이 포함되고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0124]

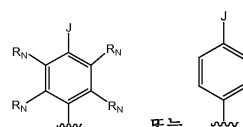
또 다른 양태에서, A 및 B는 각각 독립적으로 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클(예를 들면, A 및 B는 각각 독립적으로 와 같은 페닐이다)이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. X는 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:



이고, 여기서 X<sub>3</sub>는 N이고, -L<sub>3</sub>-D에 직접 연결된다)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. X의 특정 예는 상술되어 있다. D는, 예를 들면, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되거나, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 여기서, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하



나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는



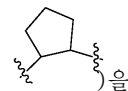
R<sub>N</sub>은 상기 정의된 바와 같다. 또한 바람직하게는, D는

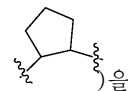
정의된 바와 같다. L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는 -C(O)-이며, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 결합이다. Y는 -G-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub> 또는 -G-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)C(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-T-R<sub>D</sub>이고, Z는 -G-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub> 또는 -G-

C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-T-R<sub>D</sub>이다. G는 독립적으로  또는 와 같은 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이들은 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. R<sub>1</sub>은 R<sub>C</sub>이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예:



)을 형성하며; R<sub>3</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>4</sub> 및 R<sub>7</sub>은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께,



하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성한다. R<sub>8</sub>은 R<sub>C</sub>이고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환

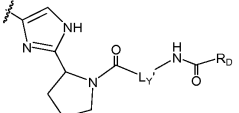
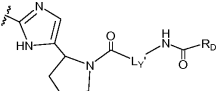
되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성하며; R<sub>10</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>11</sub> 및



R<sub>14</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클

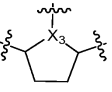
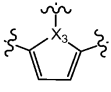
릭 또는 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성한다. T는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"- 또는 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>"-로부터 선택된다. L<sub>Y</sub>'는 각각 독립적으로 L<sub>S</sub>'이고, 바람직하

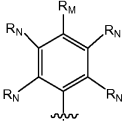
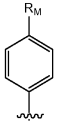
게는 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>- 또는 )이고, 이는 R<sub>L</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. T는 또한 제한 없이 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-L<sub>S</sub>"-, -C(O)-L<sub>Y</sub>'-O-L<sub>S</sub>"-, -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub>"- 또는 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-L<sub>S</sub>"-로부터 선택될 수 있다. 몇몇 경우, Y 및 Z 중의 적어도 하나, 또는 Y 및 Z 둘 다는

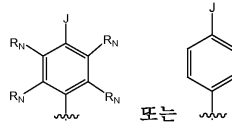
독립적으로  또는  이고, 여기서 R<sub>D</sub>의 비제한적 예로는 (1) -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 (2) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이 포함되고; L<sub>Y</sub>'의 비제한적 예로는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 포스포녹시, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로 임의로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이 포함되고, 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0125]

또 다른 양태에서, A 및 B는 각각 독립적으로 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클(예를 들면, A 및 B는 각각 독립적으로 와 같은 페닐이다)이며, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. X는 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:

 또는  이고, 여기서 X<sub>3</sub>은 N이고, -L<sub>3</sub>-D에 직접 연결된다)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. X의 특정 예는 상술되어 있다. D는, 예를 들면, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되거나, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 여기서, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클 이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R'<sub>S</sub>)'로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하

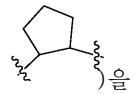
나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는  또는  이고, 여기서 R<sub>M</sub> 및



$R_N$ 은 상기 정의된 바와 같다. 또한 바람직하게는, D는  
된 바와 같다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 결합,  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌 또는  $-C(O)-$ 이며,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다. Y는  $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  또는  $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 이고, Z는  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  또는  $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 이거나; Y는  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  또는  $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 이고, Z는  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  또는  $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 이다.  $R_1$ 은  $R_C$ 이고,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예:



)을 형성하며;  $R_3$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_4$  및  $R_7$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께,



하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환(예:



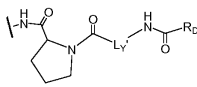
되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성하며;  $R_{10}$  및  $R_{13}$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_{11}$  및  $R_{14}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클



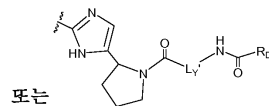
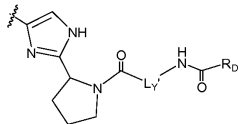
릭 또는 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성한다. G는 독립적으로 또는 와 같은  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이들은 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. T는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S-$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S-$ 로부터 선택된다.



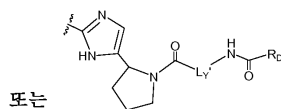
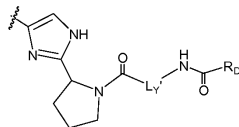
$L_Y'$ 는 각각 독립적으로  $L_S'$ 이고, 바람직하게는 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$  또는 )이고,  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. T는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S-$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S-$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S-$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S-$ 로부터 선택될 수 있다. 몇몇 경우, Y



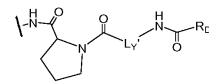
는 상술된 바와 같은 이고, Z는 상술된 바와 같은



이다. 그 밖의 몇몇 경우, Y는 상술된 바와 같은



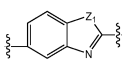
이고, Z는 상술된 바와 같은



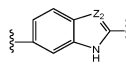
이다.

[0126]

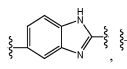
또 다른 양태에서, A는 5원 또는 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클(예: 와 같은 페닐)이고, B는



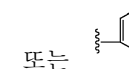
또는



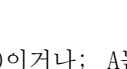
(예:



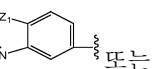
, 또는

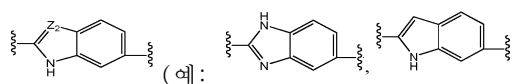


)이거나; A는



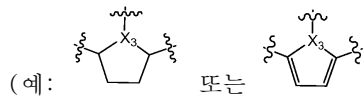
또는



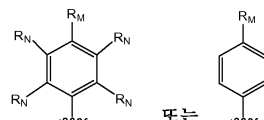


(예: 또는 )이고, B는 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤

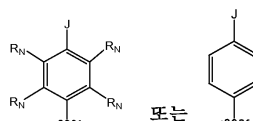
테로사이클(예: 와 같은 페닐)이다. A 및 B는 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.  $Z_1$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는  $CH_2$ 로부터 선택되고,  $Z_2$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택된다. X는 5원 또는 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클



(예: 또는 이고, 여기서  $X_3$ 은 N이고,  $-L_3-D$ 에 직접 연결된다)이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. X의 특정 예는 상술되어 있다. D는  $C_5-C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되거나, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서, J는  $C_3-C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상



의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는



기 정의된 바와 같다. 또한 바람직하게는, D는

와 같다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 결합,  $C_1-C_6$ 알킬렌 또는  $-C(O)-$ 이며,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다.

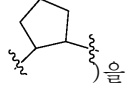
A가 5원 또는 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클(예: 와 같은 페닐)인 경우, Y는  $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ ,  $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$  또는  $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 이고, Z는  $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$  또는  $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 이다. B가 5 내지 6원의 카보사이클 또는 헤

테로사이클(예: 와 같은 페닐)인 경우, Y는  $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$  또는  $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 이고, Z는  $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ ,  $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$  또는  $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 이다.  $R_1$ 은  $R_C$ 이고,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에

의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성하며;  $R_3$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_4$  및  $R_7$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원

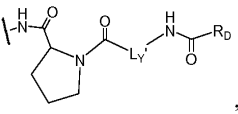
의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환(예: )을 형성한다.  $R_8$ 은  $R_C$ 이고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예:

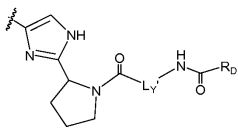
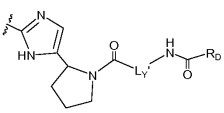
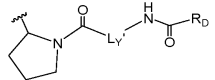
)을 형성하며;  $R_{10}$  및  $R_{13}$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_{11}$  및  $R_{14}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께,

하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환(예: )을

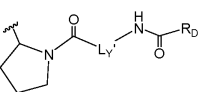
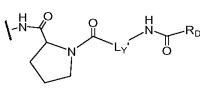
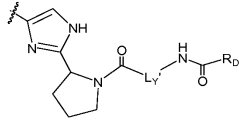
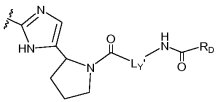
형성한다.  $G$ 는 독립적으로  또는 와 같은  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이들은 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.  $T$ 는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S-$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S-$ 로부터 선택된다.  $L_Y'$ 는 각각 독립적

으로  $L_S'$ 이고, 바람직하게는 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$  또는 )이고, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.  $T$ 는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S-$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S-$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S-$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S-$ 로부터 선택될 수 있다.  $A$ 가 5원 또는 6원의 카보사이클 또는 헤테

테로사이클(예: 와 같은 페닐)인 몇몇 경우,  $Y$ 는 상술된 바와 같은 ,

 또는 이고,  $Z$ 는 상술된 바와 같은 이다.  $B$ 가

5원 또는 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클(예: 와 같은 페닐)인 몇몇 경우,  $Y$ 는 상술된 바와 같은

이고,  $Z$ 는 상술된 바와 같은 ,  또는 이다.

[0127] 본 발명은 또한

[0128]  $D$ 가  $C_3$ - $C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되거나;  $D$ 가  $J$ 에 의해 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는  $C_3$ - $C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 여기서  $J$ 는  $C_3$ - $C_{15}$ 카보사이클 또는 3 내지 15원의 헤테로사이클(예: 3 내지 6원의 모노사이클, 6 내지 12원의 융합된, 브릿징된 또는 스피로 바이사이클, 융합된, 브릿징된 또는 스피로 환을 함유하는 10 내지 15원의 트리사이클, 또는 13 내지 15원의 카보사이클 또는 헤테로사이클)이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되거나,  $J$ 는  $-SF_5$ 이거나;  $D$ 가 수소 또는  $R_A$ 이고;

[0129]  $R_A$ 가, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는  $-L_S-R_E$ 로부터 선택되고; 여기서 2개의 인접한  $R_A$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들 및 이들이 부착되어 있는 원자들 사이의 임의의 원자들과 함께, 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성할 수 있고;

[0130]  $L_B$ 가 각각의 경우, 독립적으로  $L_S$ ; 또는  $C_1$ - $C_{10}$ 알킬렌,  $C_2$ - $C_{10}$ 알케닐렌 또는  $C_2$ - $C_{10}$ 알키닐렌(여기서, 이들은, 각각 독립적으로  $O$ ,  $S$  또는  $N(R_B)$ 로 대체되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 탄소원자를 임의로 갖는다)로부터 선택되고, 상기  $C_1$ - $C_{10}$ 알킬렌,  $C_2$ - $C_{10}$ 알케닐렌 또는  $C_2$ - $C_{10}$ 알키닐렌은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환되고;

[0131]  $R_E$ 가, 각각의 경우에, 독립적으로  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)R_S'$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,

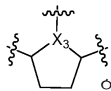
$-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2 R_S'$ ,  $-SO_2 N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-P(O)(OR_S)_2$ ,  $=C(R_S R_S')$  또는  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(예: 7 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클)(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, 트리메틸실릴,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ , 또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;

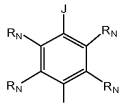
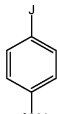
[0132]

$R_L$ 이, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2 R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$  또는  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ; 또는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(예:  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클)(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고; 여기서 2개의 인접한  $R_L$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들 및 이들이 부착되어 있는 원자들 사이의 임의의 원자들과 함께, 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성할 수 있는, 본원에서(이하 기술된 각 양태 포함) 기술된 화학식 I,  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$  및  $I_D$ 의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다.

[0133]

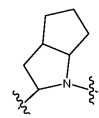
하나의 양태에서, A 및 B는 각각 독립적으로 5원 또는 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클(바람직하게는, A 및 B는 각각 독립적으로 와 같은 페닐이다)이며, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다(바람직하게는, A 및 B는 각각 독립적으로 F와 같은 하나 이상의 할로로 치환된다). X는 5원 또는 6원

의 카보사이클 또는 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(바람직하게는 X는 이고, 여기서  $X_3$ 은 N이고,  $-L_3-D$ 에 직접 연결된다)이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. D는  $C_5-C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. J는  $C_3-C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클, 10 내지 15원의 트리사이클 또는 13 내지 15원의 카보사이클/헤테로사이클이고, J는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 (1) 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$  또는 (2) 트리메틸실릴,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3-C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클 또는 7 내지 12원의 카보사이클/헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수

있다. 바람직하게는, D는  또는 이고, 여기서 J는 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_0$ 로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 F와 같은 할로이다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 결합,  $C_1-C_6$ 알킬렌 또는  $-C(O)-$ 이며,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다. Y는  $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_0$ ,

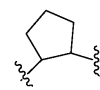
$-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_3\text{R}_4)\text{C}(\text{R}_6\text{R}_7)-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ ,       $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)\text{N}(\text{R}_5)-\text{T}-\text{R}_\text{D}$       또는       $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_3\text{R}_4)\text{C}(\text{R}_6\text{R}_7)-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ 이다.      Z는  
 $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_8\text{R}_9)\text{N}(\text{R}_{12})-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ ,       $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_{10}\text{R}_{11})\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ ,       $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_8\text{R}_9)\text{N}(\text{R}_{12})-\text{T}-\text{R}_\text{D}$       또는       $-\text{G}-$   
 $\text{C}(\text{R}_{10}\text{R}_{11})\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ 이다.       $\text{R}_1$ 은  $\text{R}_\text{C}$ 이고,  $\text{R}_2$  및  $\text{R}_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $\text{R}_4$ 에

의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 화(예: ) 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:

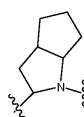


)을 형성하며;  $R_3$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로  $R_C$ 이고,  $R_4$  및  $R_7$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께,

하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환(예: ) 또는 6 내지 12원의 바이사이클을 형성한다. R<sub>8</sub>은 R<sub>F</sub>이고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하



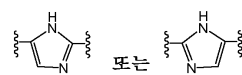
나 이상의 R<sub>1</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 화(예:  또는 6 내지 12원의 바이



사이클(예: )을 형성하며; R<sub>10</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>11</sub> 및 R<sub>14</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환(예:




 ) 또는 6 내지 12원의 바이사이클을 형성한다. G는 독립적으로  또는  와 같은 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이들은 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. T는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>'- 또는 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>'-로부터



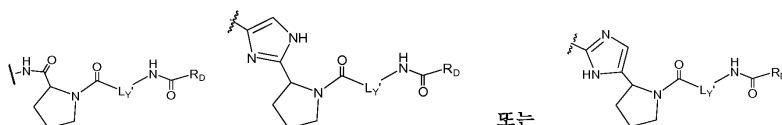
선택된다.  $L_Y'$ 는 각각 독립적으로  $L_S'$ 이고, 바람직하게는 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$  또는 )이고,  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. T는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ 로부터 선택될 수 있다. 몇몇 경우, Y



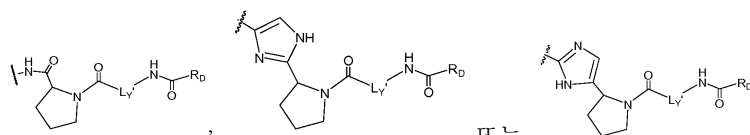


 또는
 

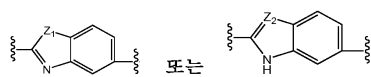
는 산술된 바와 같은 이고, Z는 산술된



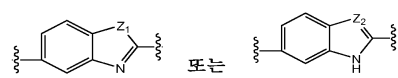
\*C(=O)NCC1CCC(CC1)N(C(=O)NCC2CCC(CC2)N(C(=O)NCC3CCC(CC3)N(C(=O)NCC4CCC(CC4)N(C(=O)NCC5CCC(CC5)N(C(=O)NCC6CCC(CC6)N(C(=O)NCC7CCC(CC7)N(C(=O)NCC8CCC(CC8)N(C(=O)NCC9CCC(CC9)N(C(=O)NCC10CCC(CC10)N(C(=O)NCC11CCC(CC11)N(C(=O)NCC12CCC(CC12)N(C(=O)NCC13CCC(CC13)N(C(=O)NCC14CCC(CC14)N(C(=O)NCC15CCC(CC15)N(C(=O)NCC16CCC(CC16)N(C(=O)NCC17CCC(CC17)N(C(=O)NCC18CCC(CC18)N(C(=O)NCC19CCC(CC19)N(C(=O)NCC20CCC(CC20)N(C(=O)NCC21CCC(CC21)N(C(=O)NCC22CCC(CC22)N(C(=O)NCC23CCC(CC23)N(C(=O)NCC24CCC(CC24)N(C(=O)NCC25CCC(CC25)N(C(=O)NCC26CCC(CC26)N(C(=O)NCC27CCC(CC27)N(C(=O)NCC28CCC(CC28)N(C(=O)NCC29CCC(CC29)N(C(=O)NCC30CCC(CC30)N(C(=O)NCC31CCC(CC31)N(C(=O)NCC32CCC(CC32)N(C(=O)NCC33CCC(CC33)N(C(=O)NCC34CCC(CC34)N(C(=O)NCC35CCC(CC35)N(C(=O)NCC36CCC(CC36)N(C(=O)NCC37CCC(CC37)N(C(=O)NCC38CCC(CC38)N(C(=O)NCC39CCC(CC39)N(C(=O)NCC40CCC(CC40)N(C(=O)NCC41CCC(CC41)N(C(=O)NCC42CCC(CC42)N(C(=O)NCC43CCC(CC43)N(C(=O)NCC44CCC(CC44)N(C(=O)NCC45CCC(CC45)N(C(=O)NCC46CCC(CC46)N(C(=O)NCC47CCC(CC47)N(C(=O)NCC48CCC(CC48)N(C(=O)NCC49CCC(CC49)N(C(=O)NCC50CCC(CC50)N(C(=O)NCC51CCC(CC51)N(C(=O)NCC52CCC(CC52)N(C(=O)NCC53CCC(CC53)N(C(=O)NCC54CCC(CC54)N(C(=O)NCC55CCC(CC55)N(C(=O)NCC56CCC(CC56)N(C(=O)NCC57CCC(CC57)N(C(=O)NCC58CCC(CC58)N(C(=O)NCC59CCC(CC59)N(C(=O)NCC60CCC(CC60)N(C(=O)NCC61CCC(CC61)N(C(=O)NCC62CCC(CC62)N(C(=O)NCC63CCC(CC63)N(C(=O)NCC64CCC(CC64)N(C(=O)NCC65CCC(CC65)N(C(=O)NCC66CCC(CC66)N(C(=O)NCC67CCC(CC67)N(C(=O)NCC68CCC(CC68)N(C(=O)NCC69CCC(CC69)N(C(=O)NCC70CCC(CC70)N(C(=O)NCC71CCC(CC71)N(C(=O)NCC72CCC(CC72)N(C(=O)NCC73CCC(CC73)N(C(=O)NCC74CCC(CC74)N(C(=O)NCC75CCC(CC75)N(C(=O)NCC76CCC(CC76)N(C(=O)NCC77CCC(CC77)N(C(=O)NCC78CCC(CC78)N(C(=O)NCC79CCC(CC79)N(C(=O)NCC80CCC(CC80)N(C(=O)NCC81CCC(CC81)N(C(=O)NCC82CCC(CC82)N(C(=O)NCC83CCC(CC83)N(C(=O)NCC84CCC(CC84)N(C(=O)NCC85CCC(CC85)N(C(=O)NCC86CCC(CC86)N(C(=O)NCC87CCC(CC87)N(C(=O)NCC88CCC(CC88)N(C(=O)NCC89CCC(CC89)N(C(=O)NCC90CCC(CC90)N(C(=O)NCC91CCC(CC91)N(C(=O)NCC92CCC(CC92)N(C(=O)NCC93CCC(CC93)N(C(=O)NCC94CCC(CC94)N(C(=O)NCC95CCC(CC95)N(C(=O)NCC96CCC(CC96)N(C(=O)NCC97CCC(CC97)N(C(=O)NCC98CCC(CC98)N(C(=O)NCC99CCC(CC99)N(C(=O)NCC100CCC(CC100)N(C(=O)NCC101CCC(CC101)N(C(=O)NCC102CCC(CC102)N(C(=O)NCC103CCC(CC103)N(C(=O)NCC104CCC(CC104)N(C(=O)NCC105CCC(CC105)N(C(=O)NCC106CCC(CC106)N(C(=O)NCC107CCC(CC107)N(C(=O)NCC108CCC(CC108)N(C(=O)NCC109CCC(CC109)N(C(=O)NCC110CCC(CC110)N(C(=O)NCC111CCC(CC111)N(C(=O)NCC112CCC(CC112)N(C(=O)NCC113CCC(CC113)N(C(=O)NCC114CCC(CC114)N(C(=O)NCC115CCC(CC115)N(C(=O)NCC116CCC(CC116)N(C(=O)NCC117CCC(CC117)N(C(=O)NCC118CCC(CC118)N(C(=O)NCC119CCC(CC119)N(C(=O)NCC120CCC(CC120)N(C(=O)NCC121CCC(CC121)N(C(=O)NCC122CCC(CC122)N(C(=O)NCC123CCC(CC123)N(C(=O)NCC124CCC(CC124)N(C(=O)NCC125CCC(CC125)N(C(=O)NCC126CCC(CC126)N(C(=O)NCC127CCC(CC127)N(C(=O)NCC128CCC(CC128)N(C(=O)NCC129CCC(CC129)N(C(=O)NCC130CCC(CC130)N(C(=O)NCC131CCC(CC131)N(C(=O)NCC132CCC(CC132)N(C(=O)NCC133CCC(CC133)N(C(=O)NCC134CCC(CC134)N(C(=O)NCC135CCC(CC135)N(C(=O)NCC136CCC(CC136)N(C(=O)NCC137CCC(CC137)N(C(=O)NCC138CCC(CC138)N(C(=O)NCC139CCC(CC139)N(C(=O)NCC140CCC(CC140)N(C(=O)NCC141CCC(CC141)N(C(=O)NCC142CCC(CC142)N(C(=O)NCC143CCC(CC143)N(C(=O)NCC144CCC(CC144)N(C(=O)NCC145CCC(CC145)N(C(=O)NCC146CCC(CC146)N(C(=O)NCC147CCC(CC147)N(C(=O)NCC148CCC(CC148)N(C(=O)NCC149CCC(CC149)N(C(=O)NCC150CCC(CC150)N(C(=O)NCC151CCC(CC151)N(C(=O)NCC152CCC(CC152)N(C(=O)NCC153CCC(CC153)N(C(=O)NCC154CCC(CC154)N(C(=O)NCC155CCC(CC155)N(C(=O)NCC156CCC(CC156)N(C(=O)NCC157CCC(CC157)N(C(=O)NCC158CCC(CC158)N(C(=O)NCC159CCC(CC159)N(C(=O)NCC160CCC(CC160)N(C(=O)NCC161CCC(CC161)N(C(=O)NCC162CCC(CC162)N(C(=O)NCC163CCC(CC163)N(C(=O)NCC164CCC(CC164)N(C(=O)NCC165CCC(CC165)N(C(=O)NCC166CCC(CC166)N(C(=O)NCC167CCC(CC167)N(C(=O)NCC168CCC(CC168)N(C(=O)NCC169CCC(CC169)N(C(=O)NCC170CCC(CC170)N(C(=O)NCC171CCC(CC171)N(C(=O)NCC172CCC(CC172)N(C(=O)NCC173CCC(CC173)N(C(=O)NCC174CCC(CC174)N(C(=O)NCC175CCC(CC175)N(C(=O)NCC176CCC(CC176)N(C(=O)NCC177CCC(CC177)N(C(=O)NCC178CCC(CC178)N(C(=O)NCC179CCC(CC179)N(C(=O)NCC180CCC(CC180)N(C(=O)NCC181CCC(CC181)N(C(=O)NCC182CCC(CC182)N(C(=O)NCC183CCC(CC183)N(C(=O)NCC184CCC(CC184)N(C(=O)NCC185CCC(CC185)N(C(=O)NCC186CCC(CC186)N(C(=O)NCC187CCC(CC187)N(C(=O)NCC188CCC(CC188)N(C(=O)NCC189CCC(CC189)N(C(=O)NCC190CCC(CC190)N(C(=O)NCC191CCC(CC191)N(C(=O)NCC192CCC(CC192)N(C(=O)NCC193CCC(CC193)N(C(=O)NCC194CCC(CC194)N(C(=O)NCC195CCC(CC195)N(C(=O)NCC196CCC(CC196)N(C(=O)NCC197CCC(CC197)N(C(=O)NCC198CCC(CC198)N(C(=O)NCC199CCC(CC199)N(C(=O)NCC200CCC(CC200)N(C(=O)NCC201CCC(CC201)N(C(=O)NCC202CCC(CC202)N(C(=O)NCC203CCC(CC203)N(C(=O)NCC204CCC(CC204)N(C(=O)NCC205CCC(CC205)N(C(=O)NCC206CCC(CC206)N(C(=O)NCC207CCC(CC207)N(C(=O)NCC208CCC(CC208)N(C(=O)NCC209CCC(CC209)N(C(=O)NCC210CCC(CC210)N(C(=O)NCC211CCC(CC211)N(C(=O)NCC212CCC(CC212)N(C(=O)NCC213CCC(CC213)N(C(=O)NCC214CCC(CC214)N(C(=O)NCC215CCC(CC215)N(C(=O)NCC216CCC(CC216)N(C(=O)NCC217CCC(CC217)N(C(=O)NCC218CCC(CC218)N(C(=O)NCC219CCC(CC219)N(C(=O)NCC220CCC(CC220)N(C(=O)NCC221CCC(CC221)N(C(=O)NCC222CCC(CC222)N(C(=O)NCC223CCC(CC223)N(C(=O)NCC224CCC(CC224)N(C(=O)NCC225CCC(CC225)N(C(=O)NCC226CCC(CC226)N(C(=O)NCC227CCC(CC227)N(C(=O)NCC228CCC(CC228)N(C(=O)NCC229CCC(CC229)N(C(=O)NCC230CCC(CC230)N(C(=O)NCC231CCC(CC231)N(C(=O)NCC232CCC(CC232)N(C(=O)NCC233CCC(CC233)N(C(=O)NCC234CCC(CC234)N(C(=O)NCC235CCC(CC235)N(C(=O)NCC236CCC(CC236)N(C(=O)NCC237CCC(CC237)N(C(=O)NCC238CCC(CC238)N(C(=O)NCC239CCC(CC239)N(C(=O)NCC240CCC(CC240)N(C(=O)NCC241CCC(CC241)N(C(=O)NCC242CCC(CC242)N(C(=O)NCC243CCC(CC243)N(C(=O)NCC244CCC(CC244)N(C(=O)NCC245CCC(CC245)N(C(=O)NCC246CCC(CC246)N(C(=O)NCC247CCC(CC247)N(C(=O)NCC248CCC(CC248)N(C(=O)NCC249CCC(CC249)N(C(=O)NCC250CCC(CC250)N(C(=O)NCC251CCC(CC251)N(C(=O)NCC252CCC(CC252)N(C(=O)NCC253CCC(CC253)N(C(=O)

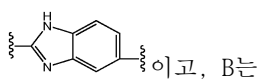
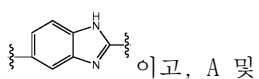


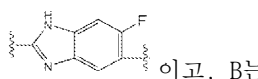
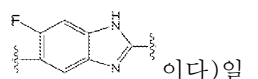
또 다른 양태에서, A는  또는  이고, 하나 이상의 R<sub>4</sub>에 의해 임의로 치환되며; B는

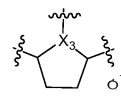


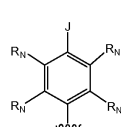
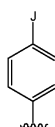

 또는
 
 이고, 하나 이상의 R<sub>1</sub>에 의해 임의로 치환된다. Z<sub>1</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고, Z<sub>2</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택된다. 바람직하게는, A 및 B는 각각 독립적으로 F와 같은 하나 이상의 할로로 치환된다. 또한 바람직하게는, A는



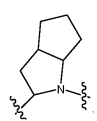
이고, B는 이고, A 및 B는 F 또는 Cl과 같은 하나 이상의 할로젠으로 치환된다. A 및/

또는 B가 할로 치환된 벤즈이미다졸(예: A는 이고, B는 이다)일 경우, 본 발명의 화합물은 치환되지 않은 벤즈이미다졸을 갖는 동일한 화합물과 비교하여, 특정의 HCV 유전자형 1a 돌연변이에 대한 향상된 억제 활성 뿐만 아니라 상당히 향상된 약물동력학적 특성을 가질 수 있다. X는 5 내지 6원의 카보사

이클 또는 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(바람직하게는, X는 이고, 여기서 X<sub>3</sub>은 N이고, -L<sub>3</sub>-D에 직접 연결된다)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. D는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클, 10 내지 15원의 트리사이클 또는 13 내지 15원의 카보사이클/헤테로사이클이고, J는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 (1) 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>5</sub> 또는 -N(R<sub>5</sub>R<sub>5</sub>') 또는 (2) 트리메틸실릴, -O-R<sub>5</sub>-, -S-R<sub>5</sub>- 또는 -C(O)R<sub>5</sub>-로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클 또는 7 내지 12원의 카보사이클/헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D

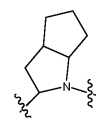
는  또는 이고, 여기서 J는 상기 정의된 바와 같고, R<sub>N</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>0</sub>로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 F와 같은 할로이다. L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는 -C(O)-이며, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 결합이다. Y는 -L<sub>5</sub>-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>0</sub> 또는 -L<sub>5</sub>-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)C(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-T-R<sub>0</sub>이다. Z는 -L<sub>5</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>0</sub> 또는 -L<sub>5</sub>-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-T-R<sub>0</sub>이다. R<sub>1</sub>은 R<sub>C</sub>이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원

자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: ) 또는 6 내

지 12원의 바이사이클(예: )을 형성하며; R<sub>3</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>4</sub> 및 R<sub>7</sub>은, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테로사이

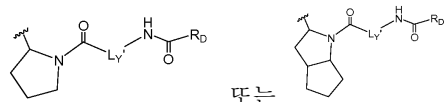
클릭 환(예: ) 또는 6 내지 12원의 바이사이클을 형성한다. R<sub>8</sub>은 R<sub>C</sub>이고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어

있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: ) 또

는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성하며; R<sub>10</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>C</sub>이고, R<sub>11</sub> 및 R<sub>14</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 카보사이클릭 또는 헤테

테로사이클릭 환(예: ) 또는 6 내지 12원의 바이사이클을 형성한다. T는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>Y'</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"- 또는 -C(O)-L<sub>Y'</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>"-로부터 선택된다. L<sub>Y'</sub>는 각각 독

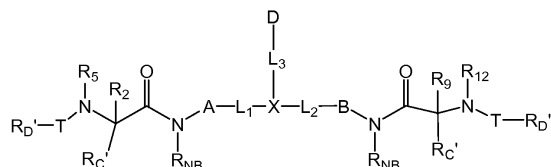
립적으로 L<sub>S</sub>'이고, 바람직하게는 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>- 또는 )이고, 이는 R<sub>L</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. T는 또한 제한 없이 -C(O)-L<sub>Y'</sub>-L<sub>S</sub>"-, -C(O)-L<sub>Y'</sub>-O-L<sub>S</sub>"-, -C(O)-L<sub>Y'</sub>-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub>"- 또는 -C(O)-L<sub>Y'</sub>-N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-L<sub>S</sub>"-로부터 선택될 수 있다. 몇몇 경우, Y 및 Z는 독립적으로



이고, 여기서 R<sub>0</sub>의 비제한적인 예는 (1) -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다); 또는 (2) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다)을 포함하고, L<sub>Y'</sub>의 비제한적인 예는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 포스포녹시, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로 임의로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌을 포함하고, 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다

[0135] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I<sub>A</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다.

[0136] [화학식 I<sub>A</sub>]



[0137]

[0138] 상기 화학식 I<sub>A</sub>에서,

[0139] R<sub>NB</sub>는 R<sub>B</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고,

[0140] R<sub>C</sub>'는 R<sub>C</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고,

[0141] R<sub>0</sub>'는 R<sub>0</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고,

[0142] R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고,

[0143] R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고,

[0144] A, B, D, X, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, T, R<sub>A</sub>, R<sub>B</sub>, R<sub>C</sub> 및 R<sub>0</sub>는 화학식 I에서 상술된 바와 같다.

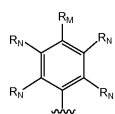
[0145] 이러한 측면에서, A 및 B는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택

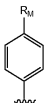


택되고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, A 및 B 중의 적어도 하나는 페닐(예: )이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 매우 바람직하게는, A 및 B는 둘 다 각각 독립적으로 페닐(예: )이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0146]

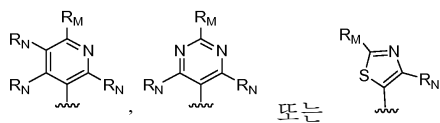
D는 바람직하게는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 8 내지 12원의 바이사이클로부터 선택되고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. D는 또한 바람직하게는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알킬닐로부터 선택될 수 있고, 이는 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 치환되며, 여기서  $R_M$ 은 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는  $-L_5-R_E$ 이다. 또한 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 치환되며, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같다. 매우 바람직하게는, D는

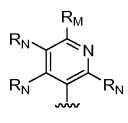
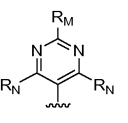
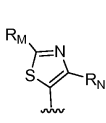


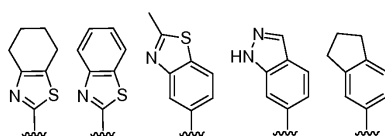
또는  이고, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_D$ 로부터 선택되며 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의  $R_N$ 은 또한 바람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다.

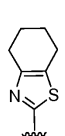
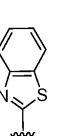
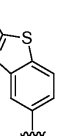
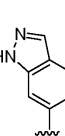
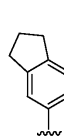
[0147]

D는 또한 바람직하게는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이다. 더욱 바람직하게는 D는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환되는 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이다. 매우 바람



직하게는, D는 ,  또는  이고, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_D$ 로부터 선택되며 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의  $R_N$ 은 또한 바람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다. D는 또한 바람직하게는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴 또는 인다졸릴이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는 D는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 인다졸릴 또는 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의



해 치환된다. 매우 바람직하게는, D는 , , , ,  또는 이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0148]

바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알킬닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 할로알킬닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 매우 바람직하게는,  $R_M$ 은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬

이다.

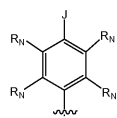
[0149]

또한 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 또는 시아노이거나,  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$  [여기서,  $L_S$ 는 결합 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고,  $R_E$ 는  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-SR_S$  또는  $-P(O)(OR_S)_2$ 이며, 여기서  $R_S$  및  $R_S'$ 는, 예를 들면, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 (1) 수소 또는 (2) 각각의 경우에, 하나 이상의 할로젠, 하이드록시,  $-O-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 임의로 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬로부터 선택될 수 있다]이거나;  $R_M$ 은  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이거나;  $R_M$ 은  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $-C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠(예: 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도), 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 또는  $C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸, 이소프로필, 3급-부틸),  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 시아노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 예를 들면,  $R_M$ 은  $CF_3$ ,  $-C(CF_3)_2-OH$ ,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  또는  $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ 이다. 또한 바람직하게는,  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_S$ 는 결합이고,  $R_E$ 는  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$  또는  $-SR_S$ 이다. 예를 들면,  $L_S$ 가 결합인 경우,  $R_E$ 는  $-N(C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-NMe_2$ );  $-N(C_1-C_6알킬렌-O-C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ );  $-N(C_1-C_6알킬)(C_1-C_6알킬렌-O-C_1-C_6알킬)$ (예:  $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ );  $-O-C_1-C_6알킬$ (예:  $-O-Me$ ,  $-O-Et$ ,  $-O$ -이소프로필,  $-O$ -3급-부틸,  $-O$ -n-헥실);  $-O-C_1-C_6$ 할로알킬(예:  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ );  $-O-C_1-C_6알킬렌$ -피페리딘(예:  $-O-CH_2CH_2-1$ -피페리딜);  $-N(C_1-C_6알킬)C(O)OC_1-C_6알킬$ (예:  $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ ),  $-N(C_1-C_6알킬)SO_2C_1-C_6알킬$ (예:  $-N(CH_3)SO_2CH_3$ );  $-SO_2C_1-C_6알킬$ (예:  $-SO_2Me$ );  $-SO_2C_1-C_6$ 할로알킬(예:  $-SO_2CF_3$ ); 또는  $-S-C_1-C_6$ 할로알킬(예:  $SCF_3$ )이다. 또한 바람직하게는,  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_S$ 는  $C_1-C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ )이고,  $R_E$ 는  $-O-R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$  또는  $-P(O)(OR_S)_2$ 이다. 예를 들면,  $R_M$ 은  $-C_1-C_6알킬렌-O-R_S$ (예:  $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ );  $-C_1-C_6알킬렌-C(O)OR_S$ (예:  $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ );  $-C_1-C_6알킬렌-N(R_S)C(O)OR_S'$ (예:  $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ ); 또는  $-C_1-C_6알킬렌-P(O)(OR_S)_2$ (예:  $-CH_2-P(O)(OEt)_2$ )이다. 또한 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $-C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 예를 들면,  $R_M$ 은 사이클로알킬(예: 사이클로프로필, 2,2-디클로로-1-메틸사이클로프로프-1-일, 사이클로헥실), 페닐, 헤테로사이클릴(예: 모르폴린-4-일, 1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메톡시카보닐피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 테트라하이드로피란-4-일, 피리디닐, 피리딘-3-일, 6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)이다. 매우 바람직하게는,  $R_M$ 은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_1-C_6$ 알킬(예: 3급-부틸,  $CF_3$ )이다.

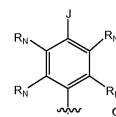
[0150]

보다 바람직하게는,  $D$ 는  $C_5-C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는  $J$ 로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서,  $J$ 는  $C_3-C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $J$ 는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, 여기서 상기  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노,

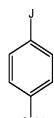
티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, J는 또한 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한 바람직하게는, D는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는, J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 또한 바람직하게는, D는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, J는 6 내지 12원의 바이사이클(예: J가 D에 공유 결합된 질소 환원자를 포함하는 7 내지 12원의 융합된, 브릿징된 또는 스피로 바이사이클)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는, J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 보다 바람직하게는, D는



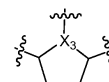
이고, 여기서 R<sub>N</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>D</sub>로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는, J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환



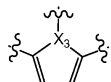
되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 또한 바람직하게는, D는 여기서 R<sub>N</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>D</sub>로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될



수 있다. 또한 바람직하게는, D는 이고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있고, 바람직하게는 J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다.



[0151] X는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:



또는 이고, 여기서 X<sub>3</sub>은 N이며, -L<sub>3</sub>-D에 직접 연결된다)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub> 또는 R<sub>F</sub>에 의해 임의로 치환된다. X의 비제한적 예는 상술되어 있다.

[0152] L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 바람직하게는 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 바람직하게는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는 -C(O)-로부터 선택되며, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 매우 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 결합이다.

[0153] R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지

6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: 또는 )을 형성한다.

[0154] R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지

6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: 또는 )을 형성한다.

[0155] -T-R<sub>D</sub>'는, 제한 없이, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>F</sub>'-, -C(O)O-L<sub>F</sub>'-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>F</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>F</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>F</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>F</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 또는 -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>F</sub>'-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>'로부터 선택될 수 있고, 여기서 L<sub>F</sub>'는 각각 독립적으로 L<sub>S</sub>'이고, 바람직하게는 각각

독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>- 또는 )이며, 이는 R<sub>L</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, -T-R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>F</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 또는 -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>F</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>'-로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, -T-R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>F</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 또는 -C(O)-L<sub>F</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>'로부터 선택된다. 매우 바람직하게는, -T-R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>F</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-R<sub>D</sub>' 또는 -C(O)-L<sub>F</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-R<sub>D</sub>'로부터 선택되고, 여기서 L<sub>F</sub>'는 바람직하게는

각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>- 또는 )이고, 이는 R<sub>L</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0156] R<sub>MB</sub> 및 R<sub>C</sub>'는 바람직하게는 수소이고, R<sub>D</sub>'는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로 R<sub>E</sub>로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택된다.

[0157] R<sub>A</sub>는 바람직하게는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으

로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 -L<sub>A</sub>-O-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-S(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-OS(O)-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OS(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>') 또는 -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>'이고, 여기서 L<sub>A</sub>는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌이다.

[0158]

더욱 바람직하게는, R<sub>A</sub>는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

[0159]

매우 바람직하게는, R<sub>A</sub>는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

[0160]

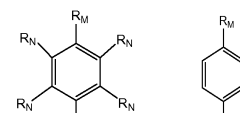
L<sub>S</sub>, L<sub>S</sub>' 및 L<sub>S</sub>"는 바람직하게는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌으로부터 선택된다.

[0161]

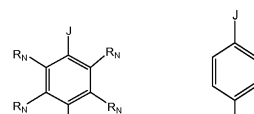
A 및 B는 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로, L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>도 동일하거나 상이할 수 있다.

[0162]

이러한 측면의 한 양태에서, A 및 B는 각각 독립적으로 페닐이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되거나, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 여기서 J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고,

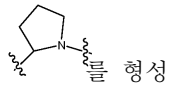
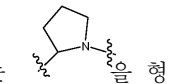


J는 또한 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는



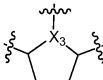
서 R<sub>M</sub> 및 R<sub>N</sub>은 상기 정의된 바와 같다. 또한 바람직하게는, D는 상기 정의된 바와 같다. L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는 -C(O)-이고, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및

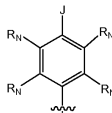
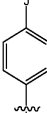
$L_3$ 은 결합이다.  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는  $C_1-C_6$ 알킬렌(예:  $-\text{CH}_2-$ )이고, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고,  $L_S''$ 는 바람직하게는 결합이다.  $-T-R_D'$ 는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 로부터 선택될 수 있다. 바람직하게

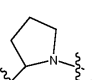
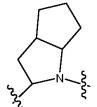
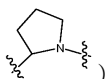
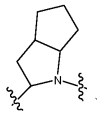
는,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 를 형성하고;  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 를 형성한다.

[0163]

이러한 측면의 또 다른 양태에서, A 및 B는 각각 독립적으로 페닐(예: )이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다(바람직하게는, A 및 B는 각각 독립적으로 F와 같은 하나 이상의 할로로

치환된다). X는 이고, 여기서  $X_3$ 은 N이며,  $-L_3-D$ 에 직접 연결되고, X는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환된다. D는 페닐이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. J는  $C_3-C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클, 10 내지 15원의 트리사이클 또는 13 내지 15원의 카보사이클/헤테로사이클이고, J는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 (1) 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$  또는 (2) 트리메틸실릴,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$  또는  $-C(O)R_S$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3-C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클 또는 7 내지 12원의 카보사이클/헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는

 또는 이고, J는 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_D$ 로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 F와 같은 할로이다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 결합,  $C_1-C_6$ 알킬렌 또는  $-C(O)-$ 이고,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다.  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는  $C_1-C_6$ 알킬렌(예:  $-\text{CH}_2-$ )이고, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, L"는 바람직하게는 결합이다.  $-T-R_D'$ 는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 로부터 선택될 수 있다.  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로

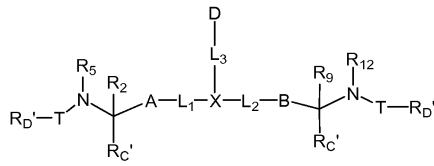
사이클릭 환(예: ) 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성하고;  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: ) 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성한다.

[0164]

또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I<sub>B</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 특징으로 한다.



[0165] [화학식 I<sub>B</sub>]



[0166]

[0167] 상기 화학식 I<sub>B</sub>에서,

[0168] R<sub>C</sub>'는 R<sub>C</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고,

[0169] R<sub>D</sub>'는 R<sub>D</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고,

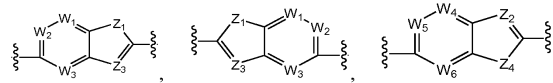
[0170] R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고,

[0171] R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고,

[0172] A, B, D, X, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, T, R<sub>A</sub>, R<sub>C</sub> 및 R<sub>D</sub>는 화학식 I에서 상술된 바와 같다.

[0173]

이러한 측면에서, A 및 B는 바람직하게는



또는

와 같은 8 내지 12원의 바이사이클로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 Z<sub>1</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고, Z<sub>2</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고, Z<sub>3</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고, Z<sub>4</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되며, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, W<sub>3</sub>, W<sub>4</sub>, W<sub>5</sub> 및 W<sub>6</sub>은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택된다. A 및 B는 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다.

[0174]

더욱 바람직하게는, A는 또는 로부터 선택되고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의

로 치환되며; B는 또는 로부터 선택되고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며; 여기서 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, W<sub>3</sub>, W<sub>4</sub>, W<sub>5</sub> 및 W<sub>6</sub>는 상기 정의된 바와 같다. 바람직하게는, Z<sub>3</sub>은 N이고

Z<sub>4</sub>는 NH이다. 예를 들면, A는 (예: 또는 (예: 또는

)로부터 선택될 수 있고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며; B는 (예: 또는

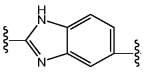
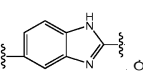
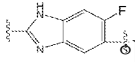
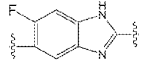
) 또는 (예: 또는 )로부터 선택될 수 있고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다.

[0175]

또한 바람직하게는, A는 (예: )이고, B는 (예: )이고, 여기서 A' 및 B'는 독립적으로 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택되고, A 및 B는 독립

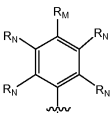
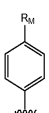
적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0176]

더욱 바람직하게는, A는 이고, B는 이며, 여기서 A 및 B는 F 또는 Cl과 같은 하나 이상의 할로겐으로 치환된다. A 및/또는 B가 할로 치환된 벤즈이미다졸일 경우(예: A는 이고, B는 이다), 화학식 I<sub>B</sub>의 화합물은 치환되지 않은 벤즈이미다졸을 갖지만 동일한 화합물과 비교할 경우, 특정 HCV 유전자형 1a 돌연변이에 대한 향상된 억제 활성 뿐만 아니라 상당히 향상된 약물동력학적 특성을 가질 수 있다.

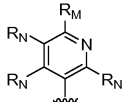
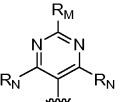
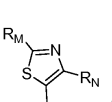
[0177]

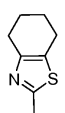
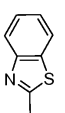
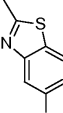
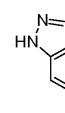
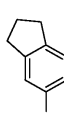
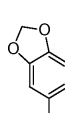
D는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클로부터 선택되고, 이들은 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. D는 또한 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐로부터 선택될 수 있고, 이들은  $R_L$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이들은 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 치환되며, 여기서  $R_M$ 은 할로겐, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는 -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>이다. 또한 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 치환되며, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같다. 매우 바람

직하게는, D는  또는 이고, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로 R<sub>0</sub>로부터 선택되며 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의  $R_N$ 은 또한 바람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다.

[0178]

D는 또한 바람직하게는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이다. 더욱 바람직하게는 D는 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 치환된다. 매우 바람

직하게는, D는 ,  또는 이고, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로 R<sub>0</sub>로부터 선택되며 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의  $R_N$ 은 또한 바람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다. D는 또한 바람직하게는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴 또는 인다졸릴이고, 이들은 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는 D는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 인다졸릴 또는 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일이고, 이들은 하나 이상의  $R_M$ 에

의해 치환된다. 매우 바람직하게는, D는 , , , ,  또는 이고, 이들은 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0179]

바람직하게는,  $R_M$ 은 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.



더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 매우 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다.

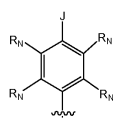
[0180]

또한 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 또는 시아노이거나;  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서,  $L_S$ 는 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $R_E$ 는  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-SR_S$  또는  $-P(O)(OR_S)_2$ 이며, 여기서  $R_S$  및  $R_S'$ 는, 예를 들면, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 (1) 수소 또는 (2) 각각의 경우에, 하나 이상의 할로젠, 하이드록시,  $-O-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택될 수 있거나;  $R_M$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이거나;  $R_M$ 은  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $-C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠(예: 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드), 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 메틸, 이소프로필, 3급-부틸),  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 시아노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 예를 들면,  $R_M$ 은  $CF_3$ ,  $-C(CF_3)_2-OH$ ,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  또는  $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ 이다. 또한 바람직하게는,  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_S$ 는 결합이고,  $R_E$ 는  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$  또는  $-SR_S$ 이다. 예를 들면,  $L_S$ 가 결합인 경우,  $R_E$ 는  $-N(C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-NMe_2$ );  $-N(C_1-C_6알킬렌-O-C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ );  $-N(C_1-C_6알킬)(C_1-C_6알킬렌-O-C_1-C_6알킬)$ (예:  $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ );  $-O-C_1-C_6알킬$ (예:  $-O-Me$ ,  $-O-Et$ ,  $-O$ -이소프로필,  $-O$ -3급-부틸,  $-O$ -n-헥실);  $-O-C_1-C_6할로알킬$ (예:  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ );  $-O-C_1-C_6알킬렌$ -피페리딘(예:  $-O-CH_2CH_2$ -1-피페리딜);  $-N(C_1-C_6알킬)C(O)OC_1-C_6알킬$ (예:  $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ );  $-N(C_1-C_6알킬)SO_2C_1-C_6알킬$ (예:  $-N(CH_3)SO_2CH_3$ );  $-SO_2C_1-C_6알킬$ (예:  $-SO_2Me$ );  $-SO_2C_1-C_6할로알킬$ (예:  $-SO_2CF_3$ ); 또는  $-S-C_1-C_6할로알킬$ (예:  $SCF_3$ )이다. 또한 바람직하게는  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_S$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ )이고,  $R_E$ 는  $-O-R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$  또는  $-P(O)(OR_S)_2$ 이다. 예를 들면,  $R_M$ 은  $-C_1-C_6알킬렌-O-R_S$ (예:  $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ );  $-C_1-C_6알킬렌-C(O)OR_S$ (예:  $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ );  $-C_1-C_6알킬렌-N(R_S)C(O)OR_S'$ (예:  $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ ); 또는  $-C_1-C_6알킬렌-P(O)(OR_S)_2$ (예:  $-CH_2-P(O)(OEt)_2$ )이다. 또한 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이며, 여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $-C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 예를 들면,  $R_M$ 은 사이클로알킬(예: 사이클로프로필, 2,2-디클로로-1-메틸사이클로프로필-1-일, 사이클로헥실), 페닐, 헤테로사이클릴(예: 모르폴린-4-일, 1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메톡시카보닐피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 테트라하이드로피란-4-일, 피리디닐, 피리딘-3-일, 6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)이다. 매우 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 3급-부틸,  $CF_3$ )이다.

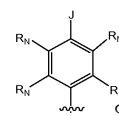
[0181]

보다 바람직하게는,  $D$ 는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는  $J$ 로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서,  $J$ 는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이

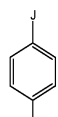
클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, 여기서 상기  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한 바람직하게는, D는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는, J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 또한 바람직하게는, D는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, J는 6 내지 12원의 바이사이클(예: J가 D에 공유 결합된 질소 원자를 포함하는 7 내지 12원의 융합된, 브릿징된 또는 스피로 바이사이클)이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는, J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 매우 바람직하게는, D는



이고, 여기서  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_D$ 로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고, J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는, J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환



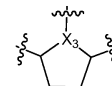
되는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 또한 바람직하게는, D는 여기서  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_D$ 로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고, J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될

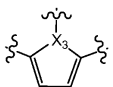


수 있다. 또한 바람직하게는, D는 이고, J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고, 바람직하게는 J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이

상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다.

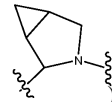
[0182] X는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:

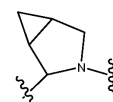


또는  이고, 여기서 X<sub>3</sub>은 N이며, -L<sub>3</sub>-D에 직접 연결된다)이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub> 또는 R<sub>F</sub>에 의해 임의로 치환된다. X의 비제한적 예는 상술되어 있다.

[0183] L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 바람직하게는 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 바람직하게는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는 -C(O)-로부터 선택되며, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)이고, 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 매우 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 결합이다.

[0184] R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지

6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:  또는 )을 형성한다. R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테

로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:  또는 )을 형성한다.

[0185] -T-R<sub>D</sub>'는, 제한 없이, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-R<sub>D</sub>', -C(O)O-L<sub>Y</sub>'-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>'-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>'-R<sub>D</sub>', -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>'-R<sub>D</sub>', -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>'-R<sub>D</sub>' 또는 -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub>'-R<sub>D</sub>'로부터 선택되고, 여기서 L<sub>Y</sub>'는 각각 독립적으로 L<sub>S</sub>'이고, 바람직하게는 각각 독립

적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>- 또는 )이고, 이는 R<sub>L</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, -T-R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-M'-L<sub>S</sub>'-R<sub>D</sub>' 또는 -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>'-M'-L<sub>S</sub>'-R<sub>D</sub>'-로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, -T-R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>'-R<sub>D</sub>' 또는 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>'-R<sub>D</sub>'로부터 선택된다. 매우 바람직하게는, -T-R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-R<sub>D</sub>' 또는 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-R<sub>D</sub>'로부터 선택되고, 여기서 L<sub>Y</sub>'는 바람직하게는 각각

독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>- 또는 )이고, 이는 R<sub>L</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0186] R<sub>C</sub>'는 바람직하게는 수소이고, R<sub>D</sub>'는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로 R<sub>E</sub>로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택된다.

[0187] R<sub>A</sub>는 바람직하게는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노,

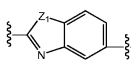
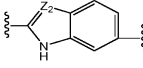
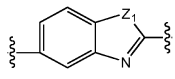
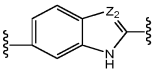
티옥소, 시아노; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 -L<sub>A</sub>-O-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-S(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-OS(O)-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OS(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>''), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'') 또는 -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>'이고, 여기서 L<sub>A</sub>는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌이다.

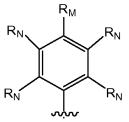
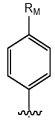
[0188] 더욱 바람직하게는, R<sub>A</sub>는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

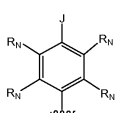
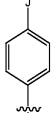
[0189] 매우 바람직하게는, R<sub>A</sub>는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

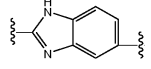
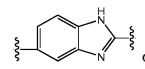
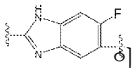
[0190] L<sub>S</sub>, L<sub>S</sub>' 및 L<sub>S</sub>''는 바람직하게는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌으로부터 선택된다.

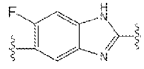
[0191] A 및 B는 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로, L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>도 동일하거나 상이할 수 있다.

[0192] 이러한 측면의 한 양태에서, A는  또는  이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며; B는  또는  이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며; D는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되거나, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 여기서 J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는 J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있다.

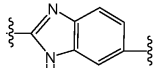
바람직하게는, D는  또는  이고, 여기서 R<sub>M</sub> 및 R<sub>N</sub>은 상기 정의된 바와 같다. 또한

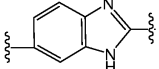
바람직하게는, D는  또는  이고, 여기서 J 및 R<sub>N</sub>은 상기 정의된 바와 같다. Z<sub>1</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고, Z<sub>2</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택된다.

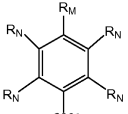
바람직하게는, A는  이고, B는  이고, A 및 B는 하나 이상의 할로젠, 예를 들면, F 또는 Cl에 의해 치환된다. A 및/또는 B가 할로 치환된 벤즈이미다졸일 경우(예: A는  이고, B는

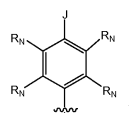
 이다), 본 양태의 화합물은 치환되지 않은 벤즈이미다졸을 갖는 동일한 화합물과 비교시 특정 HCV 유전자형 1a 돌연변이에 대한 향상된 억제 활성 뿐만 아니라 상당히 향상된 약물동력학적 특성을 가질 수 있다. L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는 -C(O)-이며, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 결합이다. -T-R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>V</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 또는 -C(O)-L<sub>V</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>'로부터 선택되고, 여기서 L<sub>V</sub>'는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>-)이고, 이는 R<sub>L</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되며, L<sub>S</sub>"는 바람직하게는 결합이다. -T-R<sub>D</sub>'는 또한 제한 없이, -C(O)-L<sub>V</sub>'-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>V</sub>'-O-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>V</sub>'-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 또는 -C(O)-L<sub>V</sub>'-N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>'로부터 선택될 수 있다.

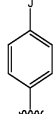
[0193]

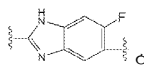
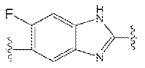
이러한 측면의 또 다른 양태에서, A는  이고 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>(예: 할로젠)에 의해 임의로 치환

되며; B는  이고 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>(예: 할로젠)에 의해 임의로 치환되며; D는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되거나, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 여기서 J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포нок시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테

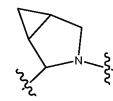
로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는 

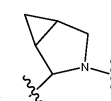
또는  이고, 여기서 R<sub>M</sub> 및 R<sub>N</sub>은 상기 정의된 바와 같다. 또한 바람직하게는, D는  또는

 이고, 여기서 J 및 R<sub>N</sub>은 상기 정의된 바와 같다. A 및/또는 B가 할로 치환된 벤즈이미다졸일 경우(예: A는

 이고, B는  이다), 본 양태의 화합물은 치환되지 않은 벤즈이미다졸을 갖는 동일한 화합물과 비교하여 특정 HCV 유전자형 1a 돌연변이에 대한 향상된 억제 활성 뿐만 아니라 상당히 향상된 약물동력학적 특성을 가질 수 있다. L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는

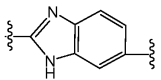
-C(O)-이며,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다. -T-R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 또는 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>'로부터 선택되고, 여기서 L<sub>Y</sub>'는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>-)이고, 이는 R<sub>L</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되며, L<sub>S</sub>"는 바람직하게는 결합이다. -T-R<sub>D</sub>'는 또한 제한 없이, -C(O)-L<sub>Y</sub>'-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>Y</sub>'-O-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>', -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 또는 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>'로부터 선택될 수 있다. R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테

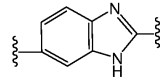
로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:  또는 )을 형성한다. R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또

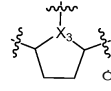
는 6 내지 12원의 바이사이클(예:  또는 )을 형성한다. 보다 바람직하게는, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이

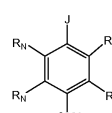
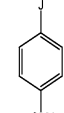
들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 을 형성하고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는,

이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 을 형성한다.

이러한 측면의 또 다른 양태에서, A는 이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고(바람직

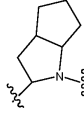
하게는, A는 F와 같은 하나 이상의 할로젠으로 치환된다); B는 이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해

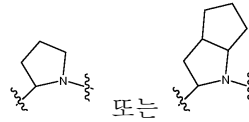
임의로 치환된다(바람직하게는, B는 F와 같은 하나 이상의 할로젠으로 치환된다). X는 이고, 여기서 X<sub>3</sub>은 N이며, -L<sub>3</sub>-D에 직접 연결되고, X는 하나 이상의 R<sub>A</sub> 또는 R<sub>F</sub>에 의해 임의로 치환된다. D는 페닐이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클, 10 내지 15원의 트리사이클 또는 13 내지 15원의 카보사이클/헤테로사이클이고, J는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 (1) 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>') 또는 (2) 트리메틸실릴, -OR<sub>S</sub>, -SR<sub>S</sub> 또는 -C(O)R<sub>S</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클 또는 7 내지 12원의 카보사이클/헤테로사이클로 치환되고, J는 또한

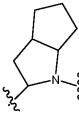
하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는  또는 이고, J는 상기 정의된 바와 같고, R<sub>N</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>D</sub>로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 F와 같은 할로이다. L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는 -C(O)-이고, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 결합이다. -T-R<sub>D</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>' 또는 -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>'로부터 선택되고, 여기서 L<sub>Y</sub>'는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>-)이고, 이는 R<sub>L</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, L<sub>S</sub>"는



바람직하게는 결합이다.  $-T-R_D'$ 는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 로부터 선택될 수 있다.  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바

사이클(예:  또는 )을 형성한다.  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:

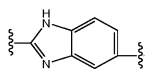
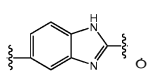


또는 )을 형성한다. 보다 바람직하게는,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하

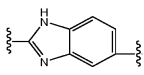
나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 을 형성하고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께,

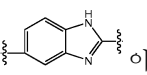
하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 을 형성한다.

[0195] 본 발명은 예기치 않게, 본 발명의 이러한 측면에 따르는 화합물(바람직하게는, 화학식 I<sub>B</sub>의 화합물 또는 약제학

적으로 허용되는 이의 염, 여기서 A는 이고, B는 이고, A 및 B는 독립적으로 하나 이상의 할로와 같은 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다)이 상이한 HCV 유전자형 및 변형체에 대해 상당히 향상된 활성을 나타낸다는 것을 밝혀냈다. 예를 들면, 안정한 세포주(5% FBS 존재하에) 중의 상이한 유전자형의 HCV 레플리콘에 대해 시험되고, 미국 특허 출원 공보 제2010/0317568호의 실시예 37과 비교할 경우, 실시예 3.48, 3.52, 4.38 및 5.1의 화합물의 EC<sub>50</sub> 값은 유전자형 1a에 대해 실시예 37보다 적어도 약 6배 미만이었고, 유전자 3a에 대해 적어도 약 3배 미만, 유전자형 6a에 대해 적어도 약 50배 미만, 그리고 유전자형 2a에 대해 상당히 미만이었다. 또한, 일시적인 트랜스팩션 분석에서 특정의 NS5A 돌연변이를 함유하는 HCV 유전자형 1a 레플리콘에 대해 시험하고, 미국 특허 출원 공보 제2010/0317568호의 실시예 37과 비교할 경우, 실시예 3.48, 3.52, 4.38 및 5.1의 화합물의 EC<sub>50</sub> 값은 L31V 변형체에 대해 실시예 37보다 적어도 약 130배 미만이었고, M28T 변형체에 대해 적어도 약 7,500배 미만, M28V 변형체에 대해 적어도 80배 미만, Q30E 변형체에 대해 적어도 약 500배 미만, Q30R 변형체에 대해 적어도 약 300배 미만, Y93C 변형체에 대해 적어도 약 800배 미만, Y93H 변형체에 대해 적어도 약 1,500배 미만, 그리고 Q30H 변형체에 대해 상당히 미만이었다. 마찬가지로, 일시적인 트랜스팩션 분석에서 특정의 NS5A 돌연변이를 함유하는 HCV 유전자형 1b 레플리콘에 대해 시험하고, 미국 특허 출원 공보 제2010/0317568호의 실시예 37과 비교할 경우, 실시예 5.1의 화합물의 EC<sub>50</sub> 값은 Y93H 변형체에 대해 실시예 37보다 적어도 약 10배 미만이었다.

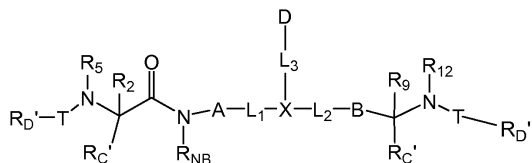
[0196] 따라서, 본 발명은 상이한 HCV 유전자형 또는 변형체 감염을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 당해 방법은 화학식 I<sub>B</sub>의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 HCV 유전자형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a 또는 6a로

감염되거나 상이한 변형체 중의 하나로 감염된 환자에게 투여함을 포함한다. 바람직하게는, A는 

이고, B는 이고, A 및 B는 독립적으로 하나 이상의 할로와 같은 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 본 발명의 이러한 측면 또는 이하 임의의 양태에 기술된 기타 화합물, 및 이하 기술되는 실시예 중의 표제 화합물도 또한 사용될 수 있다. 한 양태에서, 치료될 환자는 HCV 유전자형 1, 예를 들면, 1a로 감염된다. 또 다른 양태에서, 치료될 환자는 HCV 유전자형 2, 예를 들면, 2a로 감염된다. 또 다른 양태에서, 치료될 환자는 HCV 유전자형 3, 예를 들면, 3a로 감염된다. 또 다른 양태에서, 치료될 환자는 HCV 유전자형 4, 예를 들면, 4a로 감염된다. 추가의 양태에서, 치료될 환자는 HCV 유전자형 5, 예를 들면, 5a로 감염된다. 또 다른 양태에서, 치료될 환자는 HCV 유전자형 6, 예를 들면, 6a로 감염된다.

[0197] 또 다른 측면에서, 본 발명은 추가로 화학식 I<sub>C</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 특징으로 한다.

[0198] [화학식 I<sub>C</sub>]



[0199]

[0200] 상기 화학식 I<sub>C</sub>에서,

[0201] R<sub>NB</sub>는 R<sub>B</sub>이고,

[0202] R<sub>C</sub>'는 R<sub>C</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고,

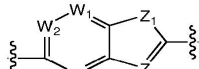
[0203] R<sub>D</sub>'는 R<sub>D</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고,

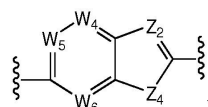
[0204] R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고,

[0205] R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고,

[0206] A, B, D, X, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, T, R<sub>A</sub>, R<sub>B</sub>, R<sub>C</sub> 및 R<sub>D</sub>는 화학식 I에서 상술된 바와 같다.

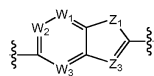
[0207] 이러한 측면에서, A는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이들은 하나 이상의

R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며; B는 바람직하게는 8 내지 12원의 바이사이클(예: ) 또는

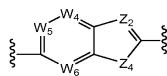


)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. Z<sub>1</sub>은 O, S, NH 또는 CH<sub>2</sub>이고, Z<sub>2</sub>는 N 또는 CH이며, Z<sub>3</sub>은 N 또는 CH이고, Z<sub>4</sub>는 O, S, NH 또는 CH<sub>2</sub>이고, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, W<sub>3</sub>, W<sub>4</sub>, W<sub>5</sub> 및 W<sub>6</sub>은 CH 또는 N으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

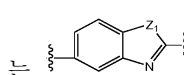
[0208] 더욱 바람직하게는, A는 페닐(예: )이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며; B는



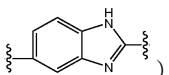
또는



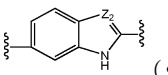
이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며; 여기서 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, W<sub>3</sub>, W<sub>4</sub>, W<sub>5</sub> 및 W<sub>6</sub>은 상기 정의된 바와 같다. 바람직하게는, Z<sub>3</sub>은 N이고 Z<sub>4</sub>는 NH이다. 예를 들면, B



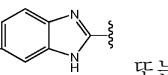
(예:



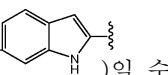
) 또는



(예:

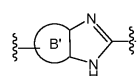


또는

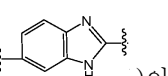


)일 수 있고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다.

[0209] 또한 바람직하게는, A는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클(예: 와 같은 페닐) 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, B는



(예:

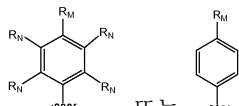


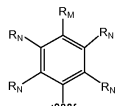
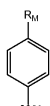
)이고, 여기서 B'는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택된다. A 및 B는 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다.

[0210] D는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클로부터



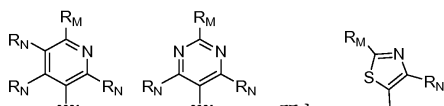
선택되고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. D는 또한 바람직하게는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알킬닐로부터 선택될 수 있고, 이는  $R_L$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서  $R_M$ 은 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는  $-L_S-R_E$ 이다. 또한 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와

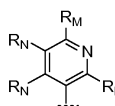
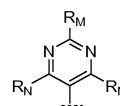
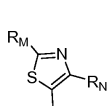


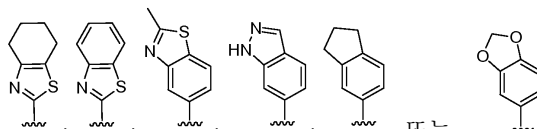
같다. 매우 바람직하게는, D는  또는  이고, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_0$ 로부터 선택되며 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의  $R_N$ 은 또한 바람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다.

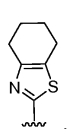
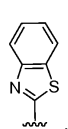
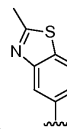
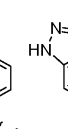
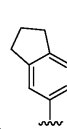
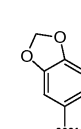
[0211]

D는 또한 바람직하게는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이다. 더욱 바람직하게는 D는 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이고, 이들은 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 치환된다. 매우 바



람직하게는, D는 ,  또는  이고, 여기서  $R_M$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_0$ 로부터 선택되며 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의  $R_N$ 은 또한 바람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다. D는 또한 바람직하게는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴 또는 인다졸릴이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는 D는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 인다졸릴 또는 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에



의해 치환된다. 매우 바람직하게는, D는 , , , ,  또는  이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0212]

바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알킬닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 할로알킬닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알킬닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 매우 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다.

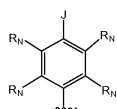
[0213]

또한 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 또는 시아노이거나;  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서,  $L_S$ 는 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $R_E$ 는  $-N(R_5R_5')$ ,  $-O-R_5$ ,  $-C(O)R_5$ ,  $-C(O)OR_5$ ,  $-C(O)N(R_5R_5')$ ,  $-N(R_5)C(O)R_5'$ ,  $-N(R_5)C(O)OR_5'$ ,  $-N(R_5)SO_2R_5'$ ,  $-SO_2R_5$ ,  $-SR_5$  또는  $-P(O)(OR_5)_2$ 이며, 여기서  $R_5$  및  $R_5'$ 는, 예를 들면 (1) 수소 또는 (2) 각각의 경우에, 하나 이상의 할로젠, 하이드록시,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있거

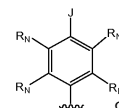
나;  $R_M$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이거나;  $R_M$ 은  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $-C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠(예: 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도), 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 메틸, 이소프로필, 3급-부틸),  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 시아노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 예를 들면,  $R_M$ 은  $CF_3$ ,  $-C(CF_3)_2-OH$ ,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  또는  $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ 이다. 또한 바람직하게는  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_S$ 는 결합이고,  $R_E$ 는  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$  또는  $-SR_S$ 이다. 예를 들면,  $L_S$ 가 결합인 경우,  $R_E$ 는  $-N(C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-NMe_2$ );  $-N(C_1-C_6알킬렌-O-C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ );  $-N(C_1-C_6알킬)(C_1-C_6알킬렌-O-C_1-C_6알킬)$ (예:  $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ );  $-O-C_1-C_6알킬$ (예:  $-O-Me$ ,  $-O-Et$ ,  $-O$ -이소프로필,  $-O$ -3급-부틸,  $-O$ -n-헥실);  $-O-C_1-C_6할로알킬$ (예:  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ );  $-O-C_1-C_6알킬렌$ -피페리딘(예:  $-O-CH_2CH_2$ -1-피페리딘);  $-N(C_1-C_6알킬)C(O)OC_1-C_6알킬$ (예:  $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ ),  $-N(C_1-C_6알킬)SO_2C_1-C_6알킬$ (예:  $-N(CH_3)SO_2CH_3$ );  $-SO_2C_1-C_6알킬$ (예:  $-SO_2Me$ );  $-SO_2C_1-C_6할로알킬$ (예:  $-SO_2CF_3$ ); 또는  $-S-C_1-C_6할로알킬$ (예:  $SCF_3$ )이다. 또한 바람직하게는  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_S$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ )이고,  $R_E$ 는  $-O-R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$  또는  $-P(O)(OR_S)_2$ 이다. 예를 들면,  $R_M$ 은  $-C_1-C_6알킬렌-O-R_S$ (예:  $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ );  $-C_1-C_6알킬렌-C(O)OR_S$ (예:  $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ );  $-C_1-C_6알킬렌-N(R_S)C(O)OR_S'$ (예:  $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ ); 또는  $-C_1-C_6알킬렌-P(O)(OR_S)_2$ (예:  $-CH_2-P(O)(OEt)_2$ )이다. 또한 더욱 바람직하게는  $R_M$ 은  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이며, 여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $-C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 예를 들면,  $R_M$ 은 사이클로알킬(예: 사이클로프로필, 2,2-디클로로-1-메틸사이클로프로필-1-일, 사이클로헥실), 페닐, 헤테로사이클릴(예: 모르폴린-4-일, 1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메톡시카보닐피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 테트라하이드로피란-4-일, 피리디닐, 피리딘-3-일, 6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)이다. 매우 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 3급-부틸,  $CF_3$ )이다.

[0214] 보다 바람직하게는, D는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서, J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, 여기서 상기  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한 바람직하게는, D는  $C_5$ - $C_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는, J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,

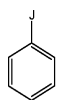
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 또한 바람직하게는, D는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, J는 6 내지 12원의 바이사이클(예: J가 D에 공유 결합된 질소 환원자를 포함하는 7 내지 12원의 융합된, 브릿징된 또는 스피로 바이사이클)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는, J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 매우 바람직하게는, D는



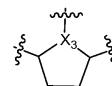
이고, 여기서 R<sub>N</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>D</sub>로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는, J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환



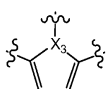
되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 또한 바람직하게는, D는 여기서 R<sub>N</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>D</sub>로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될



수 있다. 또한 바람직하게는, D는 이고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는 J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다.



[0215] X는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:

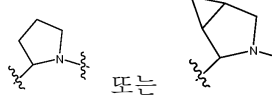


또는 이고, 여기서 X<sub>3</sub>은 N이며, -L<sub>3</sub>-D에 직접 연결된다)이고, 하나 이상의 R<sub>A</sub> 또는 R<sub>F</sub>에 의해 임의로 치환된다. X의 비제한적 예는 상술되어 있다.

[0216] L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 바람직하게는 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 바람직하게는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는 -C(O)-로부터 선택되며, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직

하계는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$  또는  $-CH_2CH_2-$ )이고, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 매우 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0217]  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지

6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성한다.  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테

로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성한다.

[0218]  $-T-R_D'$ 는, 제한 없이, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$  또는  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는 각각 독립적으로  $L_S'$ 이고, 바람직하게는 각각 독립

적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$  또는 )이며, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$  또는  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는,  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 로부터 선택된다. 매우 바람직하게는,  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는 바람직하게는 각각

독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$  또는 )이고, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0219]  $R_{NB}$  및  $R_C'$ 는 바람직하게는 수소이고,  $R_D'$ 는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로  $R_E$ 로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는,  $R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택된다.

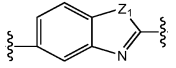
[0220]  $R_A$ 는 바람직하게는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $-L_A-O-R_S$ ,  $-L_A-S-R_S$ ,  $-L_A-C(O)R_S$ ,  $-L_A-OC(O)R_S$ ,  $-L_A-C(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-S(O)R_S$ ,  $-L_A-SO_2R_S$ ,  $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-OS(O)-R_S$ ,  $-L_A-OS(O)_2-R_S$ ,  $-L_A-S(O)_2OR_S$ ,  $-L_A-S(O)OR_S$ ,  $-L_A-$

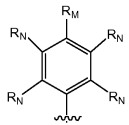
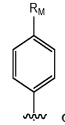
$\text{OC(O)OR}_S$ ,  $-\text{L}_A-\text{N(R}_S)\text{C(O)OR}_S'$ ,  $-\text{L}_A-\text{OC(O)N(R}_S\text{R}_S')$ ,  $-\text{L}_A-\text{N(R}_S)\text{S(O)-R}_S'$ ,  $-\text{L}_A-\text{S(O)N(R}_S\text{R}_S')$  또는  $-\text{L}_A-\text{C(O)N(R}_S)\text{C(O)-R}_S'$ 이고, 여기서  $\text{L}_A$ 는 결합,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐렌 또는  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐렌이다.

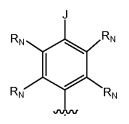
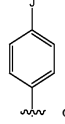
[0221] 더욱 바람직하게는,  $\text{R}_A$ 는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐 또는  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐 또는  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

[0222] 매우 바람직하게는,  $\text{R}_A$ 는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐 또는  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

[0223]  $\text{L}_S$ ,  $\text{L}_S'$  및  $\text{L}_S''$ 는 바람직하게는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합; 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐렌 또는  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐렌으로부터 선택된다.

[0224] 이러한 측면의 한 양태에서, A는 페닐이고, 이는 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되며; B는 이고, 이는 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서,  $\text{Z}_1$ 은 O, S, NH 또는  $\text{CH}_2$ 이고,  $\text{Z}_2$ 는 N 또는 CH이다. D는  $\text{C}_5\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 페닐)이고, 이는 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되거나, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서 J는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이들은 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는 J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐,  $\text{C(O)OR}_S$  또는  $-\text{N(R}_S\text{R}_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다.

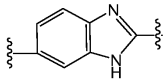
다. 바람직하게, D는  또는 이고, 여기서  $\text{R}_M$  및  $\text{R}_N$ 은 상기 정의된 바와 같다. 또한 바람직하게

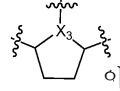
는, D는  또는 이고, 여기서 J 및  $\text{R}_N$ 은 상기 정의된 바와 같다.  $\text{L}_1$  및  $\text{L}_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌이고,  $\text{L}_3$ 은 결합,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌 또는  $-\text{C(O)-}$ 이며,  $\text{L}_1$ ,  $\text{L}_2$  및  $\text{L}_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $\text{R}_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $\text{L}_1$ ,  $\text{L}_2$  및  $\text{L}_3$ 은 결합이다.  $-\text{T-R}_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-\text{C(O)-L}_Y'-\text{N(R}_B)\text{C(O)-L}_S''-\text{R}_D'$  또는  $-\text{C(O)-L}_Y'-\text{N(R}_B)\text{C(O)O-L}_S''-\text{R}_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $\text{L}_Y'$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌(예:  $-\text{CH}_2-$ )이고, 이는  $\text{R}_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되며,  $\text{L}_S''$ 는 바람직하게는 결합이다.  $-\text{T-R}_D'$ 는 또한 제한 없이,  $-\text{C(O)-L}_Y'-\text{L}_S''-\text{R}_D'$ ,  $-\text{C(O)-L}_Y'-\text{O-L}_S''-\text{R}_D'$ ,  $-\text{C(O)-L}_Y'-\text{N(R}_B)-\text{L}_S''-\text{R}_D'$  또는  $-\text{C(O)-L}_Y'-\text{N(R}_B)\text{S(O)}_2-\text{L}_S''-\text{R}_D'$ 로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는,  $\text{R}_2$  및  $\text{R}_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들

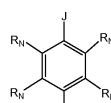
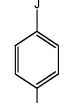


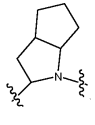
과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는  을 형성하고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는  을 형성한다.

[0225]

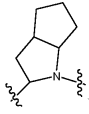
이러한 측면의 또 다른 양태에서, A는 페닐(예: )이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고 (바람직하게는, A는 F와 같은 하나 이상의 할로젠으로 치환된다); B는  이고, 이는 하나 이상의

$R_A$ 에 의해 임의로 치환된다(바람직하게는, B는 F와 같은 하나 이상의 할로젠으로 치환된다). X는  이고, 여기서  $X_3$ 은 N이며,  $-L_3-D$ 에 직접 연결되고, X는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의해 임의로 치환된다. D는 페닐이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. J는  $C_3-C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클, 10 내지 15원의 트리사이클 또는 13 내지 15원의 카보사이클/헤테로사이클이고, J는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 (1) 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알킬닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알킬닐,  $C(O)OR_5$  또는  $-N(R_5R_5')$  또는 (2) 트리메틸실릴,  $-O-R_5$ ,  $-S-R_5$  또는  $-C(O)R_5$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3-C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클 또는 7 내지 12원의 카보사이클/헤테로사이클로 치환되

고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는  또는  이고, J는 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_D$ 로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 F와 같은 할로이다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 결합,  $C_1-C_6$ 알킬렌 또는  $-C(O)-$ 이고,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다.  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는  $C_1-C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$ )이고, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고,  $L_S''$ 는 바람직하게는 결합이다.  $-T-R_D'$ 는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환

(예: ) 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성하고,  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는

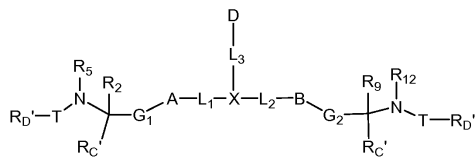
원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: ) 또는 6

내지 12원의 바이사이클(예: )을 형성한다.

[0226]

또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I<sub>b</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 특징으로 한다.

[0227] [화학식 I<sub>D</sub>]



[0228]

[0229] 상기 화학식 I<sub>D</sub>에서,

[0230] G<sub>1</sub> 및 G<sub>2</sub>는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되며,

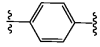
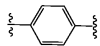
[0231] R<sub>C</sub>'는 R<sub>C</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고,

[0232] R<sub>D</sub>'는 R<sub>D</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되고,

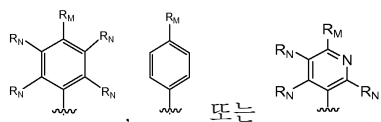
[0233] R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고,

[0234] R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고,

[0235] A, B, D, X, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, T, R<sub>A</sub>, R<sub>C</sub> 및 R<sub>D</sub>는 화학식 I에서 상술된 바와 같다.

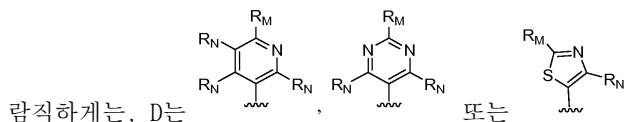
[0236] 이러한 측면에서, A 및 B는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, A 및 B 중의 적어도 하나는 페닐(예: )이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 매우 바람직하게는, A 및 B는 둘 다 각각 독립적으로 페닐(예: )이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다.

[0237] D는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 8 내지 12원의 바이사이클로부터 선택되고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. D는 또한 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐로부터 선택될 수 있고, 이는 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 치환되며, 여기서 R<sub>M</sub>은 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는 -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>이다. 또한 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, D는 페닐이고, 이는 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 치환되며, 여기서 R<sub>M</sub>은 상기 정의된 바와 같다. 매우 바람직하게는, D는



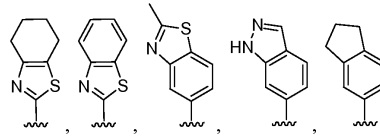
이고, 여기서 R<sub>M</sub>은 상기 정의된 바와 같고, R<sub>N</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>D</sub>로부터 선택되며 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의 R<sub>N</sub>은 또한 바람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다.

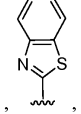
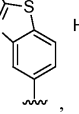
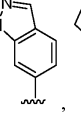
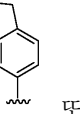
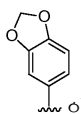
[0238] D는 또한 바람직하게는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이다. 더욱 바람직하게는 D는 피리디닐, 피리미디닐 또는 티아졸릴이고, 이들은 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 치환된다. 매우 바



람직하게는, D는 이고, 여기서 R<sub>M</sub>은 상기 정의된 바와 같고, R<sub>N</sub>은 각각 독

립적으로  $R_D$ 로부터 선택되며 바람직하게는 수소이다. 하나 이상의  $R_N$ 은 또한 바람직하게는 F와 같은 할로일 수 있다. D는 또한 바람직하게는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴 또는 인다졸릴이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는 D는 인다닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 인다졸릴 또는 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.



해 치환된다. 매우 바람직하게는, D는 , , ,  또는  이고, 이는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0239]

바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 매우 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다.

[0240]

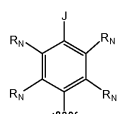
또한 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 또는 시아노이거나;  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서,  $L_S$ 는 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $R_E$ 는  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2 R_S'$ ,  $-SO_2 R_S$ ,  $-SR_S$  또는  $-P(O)(OR_S)_2$ 이며, 여기서  $R_S$  및  $R_S'$ 는, 예를 들면, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 (1) 수소 또는 (2) 각각의 경우, 하나 이상의 할로젠, 하이드록시,  $-O-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 선택될 수 있거나;  $R_M$ 은  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이거나;  $R_M$ 은  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $-C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 더욱 바람직하게는,  $R_M$ 은 할로젠(예: 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도), 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 메틸, 이소프로필, 3급-부틸),  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 시아노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다. 예를 들면,  $R_M$ 은  $CF_3$ ,  $-C(CF_3)_2-OH$ ,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  또는  $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ 이다. 또한 바람직하게는,  $R_M$ 은  $-L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_S$ 는 결합이고,  $R_E$ 는  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2 R_S'$ ,  $-SO_2 R_S$  또는  $-SR_S$ 이다. 예를 들면,  $L_S$ 가 결합인 경우,  $R_E$ 는  $-N(C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-NMe_2$ );  $-N(C_1-C_6알킬렌-O-C_1-C_6알킬)_2$ (예:  $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ );  $-N(C_1-C_6알킬)(C_1-C_6알킬렌-O-C_1-C_6알킬)$ (예:  $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ );  $-O-C_1-C_6알킬$ (예:  $-O-Me$ ,  $-O-Et$ ,  $-O$ -이소프로필,  $-O$ -3급-부틸,  $-O$ -n-헥실);  $-O-C_1-C_6할로알킬$ (예:  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ );  $-O-C_1-C_6알킬렌$ -피페리딘(예:  $-O-CH_2CH_2$ -1-피페리딜);  $-N(C_1-C_6알킬)C(O)OC_1-C_6알킬$ (예:  $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ ),  $-N(C_1-C_6알킬)SO_2 C_1-C_6알킬$ (예:  $-N(CH_3)SO_2 CH_3$ );  $-SO_2 C_1-C_6알킬$



(예:  $-\text{SO}_2\text{Me}$ );  $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬(예:  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ); 또는  $-\text{S-C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬(예:  $\text{SCF}_3$ )이다. 또한 바람직하게는,  $\text{R}_M$ 은  $-\text{L}_5\text{-R}_E$ 이고, 여기서  $\text{L}_5$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌(예:  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2-$ )이고,  $\text{R}_E$ 는  $-\text{O-R}_S$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$ ,  $-\text{N}(\text{R}_S)\text{C}(\text{O})\text{OR}_S'$  또는  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_S)_2$ 이다. 예를 들면,  $\text{R}_M$ 은  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌- $\text{O-R}_S$ (예:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OMe}$ );  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$ (예:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{O})\text{OMe}$ );  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌- $\text{N}(\text{R}_S)\text{C}(\text{O})\text{OR}_S'$ (예:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ); 또는  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_S)_2$ (예:  $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ )이다. 또한 더욱 바람직하게는,  $\text{R}_M$ 은  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이며, 여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$  또는  $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 예를 들면,  $\text{R}_M$ 은 사이클로알킬(예: 사이클로프로필, 2,2-디클로로-1-메틸사이클로프로판-1-일, 사이클로헥실), 페닐, 헤테로사이클릴(예: 모르폴린-4-일, 1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메톡시카보닐피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 테트라하이드로피란-4-일, 피리디닐, 피리딘-3-일, 6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)이다. 매우 바람직하게는,  $\text{R}_M$ 은 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노 또는 카복시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(예: 3급-부틸,  $\text{CF}_3$ )이다.

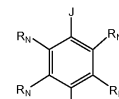
[0241]

보다 바람직하게는,  $\text{D}$ 는  $\text{C}_5\text{-C}_6$ 카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는  $\text{J}$ 로 치환되고 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서,  $\text{J}$ 는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $\text{J}$ 는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되고, 여기서 상기  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$  또는  $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고,  $\text{J}$ 는 또한 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한 바람직하게는,  $\text{D}$ 는  $\text{C}_5\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는  $\text{J}$ 로 치환되고 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되고,  $\text{J}$ 는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는,  $\text{J}$ 는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$  또는  $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 또한 바람직하게는,  $\text{D}$ 는  $\text{C}_5\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는  $\text{J}$ 로 치환되고 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되고,  $\text{J}$ 는 6 내지 12원의 바이사이클(예:  $\text{J}$ 가  $\text{D}$ 에 공유 결합된 질소 원자를 포함하는 7 내지 12원의 융합된, 브릿징된 또는 스피로 바이사이클)이고, 이는 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는,  $\text{D}$ 는 페닐이고, 이는  $\text{J}$ 로 치환되고 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되고,  $\text{J}$ 는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는,  $\text{J}$ 는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$  또는  $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 매우 바람직하게는,  $\text{D}$ 는

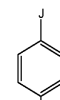


이고, 여기서  $\text{R}_N$ 은 각각 독립적으로  $\text{R}_0$ 로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고,  $\text{J}$ 는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $\text{R}_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는,  $\text{J}$ 는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$  또는  $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 매우 바람직하게는,  $\text{D}$ 는

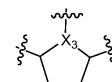
C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환



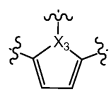
되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다. 또한 바람직하게는, D는 여기서 R<sub>N</sub>은 각각 독립적으로 R<sub>D</sub>로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 또는 할로젠이고, J는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이고, 이는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로



치환되고, J는 또한 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한 바람직하게는, D는 여기서 J는 적어도, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬닐, C(O)OR<sub>S</sub> 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로 치환된다.



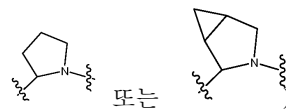
[0242] X는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클, 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:



또는 여기서 X<sub>3</sub>은 N이며, -L<sub>3</sub>-D에 직접 연결된다)이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub> 또는 R<sub>F</sub>에 의해 임의로 치환된다. X의 비제한적 예는 상술되어 있다.

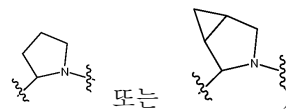
[0243] L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 바람직하게는 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, L<sub>3</sub>은 바람직하게는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌 또는 -C(O)-로부터 선택되며, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다. 매우 바람직하게는, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> 및 L<sub>3</sub>은 결합이다.

[0244] R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지



6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: 또는 )를 형성한다.

[0245] R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 바람직하게는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되는 5 내지



6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예: 또는 )을 형성한다.

[0246] G<sub>1</sub> 및 G<sub>2</sub>는 바람직하게는 , , 또는 로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>(예: 하나 이상의 클로로 또는 브로모)에 의해 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, G<sub>1</sub>은 (이의 임의의 토오토머 포함)이고, G<sub>2</sub>는 (이의 임의의 토오토머 포함)이며, G<sub>1</sub> 및 G<sub>2</sub>는



각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ (예: 하나 이상의 클로로 또는 브로모)에 의해 임의로 치환된다.

[0247]

$-T-R_D'$ 는, 제한 없이, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-$ ,  $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$  또는  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는 각각 독립적으로  $L_S''$ 이고, 바람직하게는 각각 독립

적으로  $C_1-C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$  또는 )이며, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$  또는  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는,  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 로부터 선택된다. 매우 바람직하게는,  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는 바람직하게는 각각

독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$  또는 )이고, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0248]

$R_C'$ 는 바람직하게는 수소이고,  $R_D'$ 는 바람직하게는, 각각의 경우에, 독립적으로  $R_E$ 로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는,  $R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택된다.

[0249]

$R_A$ 는 바람직하게는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $-L_A-O-R_S$ ,  $-L_A-S-R_S$ ,  $-L_A-C(O)R_S$ ,  $-L_A-OC(O)R_S$ ,  $-L_A-C(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-S(O)R_S$ ,  $-L_A-SO_2R_S$ ,  $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-OS(O)-R_S$ ,  $-L_A-OS(O)_2-R_S$ ,  $-L_A-S(O)_2OR_S$ ,  $-L_A-S(O)OR_S$ ,  $-L_A-OC(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$  또는  $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ 이고, 여기서  $L_A$ 는 결합,  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $C_2-C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2-C_6$ 알키닐렌이다.

[0250]

더욱 바람직하게는,  $R_A$ 는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는  $C_3-C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐 또는  $C_2-C_6$ 할로알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

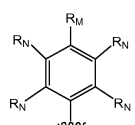
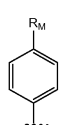
[0251] 매우 바람직하게는,  $R_A$ 는 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이다.

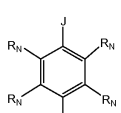
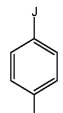
[0252]  $L_S$ ,  $L_S'$  및  $L_S''$ 는 바람직하게는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 결합; 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐렌 또는  $C_2$ - $C_6$ 알키닐렌으로부터 선택된다.

[0253] A 및 B는 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로,  $L_1$  및  $L_2$ 도 동일하거나 상이할 수 있다.

[0254] 이러한 측면의 한 양태에서, A 및 B는 각각 독립적으로 페닐이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, D는 페닐이고, 이는 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되거나, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기서 J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클 또는 6 내지 12원의 바이사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클

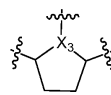
로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고,  $G_1$ 은  이고,  $G_2$ 는  이고,  $G_1$  및  $G_2$ 는 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ (예: 하나 이상의 클로로 또는 브로모)에 의해 임의로 치환된다. 바

람직하게는, D는  또는  이고, 여기서  $R_M$  및  $R_N$ 은 상기 정의된 바와 같다. 또한 바람직하게는,

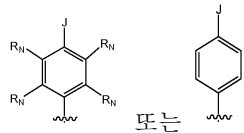
D는  또는  이고, 여기서 J 및  $R_N$ 은 상기 정의된 바와 같다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 결합,  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌 또는  $-C(O)-$ 이고,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다.  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$ )이고, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고,  $L_S''$ 는 바람직하게는 결합이다.  $-T-R_D'$ 는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하

나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는  을 형성하고;  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는  을 형성한다.

[0255] 이러한 측면의 또 다른 양태에서, A 및 B는 각각 독립적으로 페닐(예: )이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다(바람직하게는, A 및 B는 각각 독립적으로 F와 같은 하나 이상의 할로로

치환된다). X는  이고, 여기서  $X_3$ 은 N이며,  $-L_3-D$ 에 직접 연결되고, X는 하나 이상의  $R_A$  또는  $R_F$ 에 의

해 임의로 치환된다. D는 페닐이고, 이는 J로 치환되고 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. J는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클, 10 내지 15원의 트리사이클 또는 13 내지 15원의 카보사이클/헤테로사이클이고, J는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, J는 독립적으로 (1) 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포нок시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_{S'})$  또는 (2) 트리메틸실릴,  $-OR_S$ ,  $-SR_S$  또는  $-C(O)R_S$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클, 3 내지 6원의 헤테로사이클, 6 내지 12원의 바이사이클 또는 7 내지 12원의 카보사이클/헤테로사이클로 치환되고, J는 또한 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게는, D는



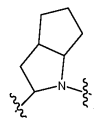
또는 이고, J는 상기 정의된 바와 같고,  $R_N$ 은 각각 독립적으로  $R_D$ 로부터 선택되고, 바람직하게는

수소 또는 F와 같은 할로이다.  $G_1$ 은 이고,  $G_2$ 는 이고,  $G_1$  및  $G_2$ 는 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ (예: 하나 이상의 클로로 또는 브로모)에 의해 임의로 치환된다.  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 독립적으로 결합 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $L_3$ 은 결합,  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌 또는  $-C(O)-$ 이고,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_L$ 에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 결합이다.  $-T-R_D'$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 로부터 선택되고, 여기서  $L_Y'$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌(예:  $-CH_2-$ )이고, 이는  $R_L$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고,  $L_S''$ 는 바람직하게는 결합이다.  $-T-R_D'$ 는 또한 제한 없이  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$  또는  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는,  $R_2$  및  $R_5$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들

과 함께, 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: ) 또는 6 내지

12원의 바이사이클(예: )을 형성하고;  $R_9$  및  $R_{12}$ 는, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 하나 이상의

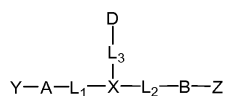
$R_A$ 에 의해 임의로 치환되는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환(예: ) 또는 6 내지 12원의 바이사이클(예:



)을 형성한다.

[0256] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I<sub>E</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다.

[0257] [화학식 I<sub>E</sub>]



[0258] Y-A-L<sub>1</sub>-X-L<sub>2</sub>-B-Z

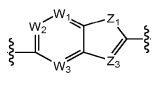
[0259] 상기 화학식 I<sub>E</sub>에서,

[0260] X는 4 내지 8원의 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고;

[0261]  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각의 경우에, 독립적으로 하나 이상의 할로, 하이드록시,  $-O-C_1-C_6$ 알킬 또는  $-O-C_1-C_6$ 할로알킬에 의

해 임의로 치환되는 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0262] L<sub>3</sub>은 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고;

[0263] A 및 B는 각각 독립적으로 페닐, 피리디닐, 티아졸릴, 또는  이고, 여기서 Z<sub>1</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고, Z<sub>3</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> 및 W<sub>3</sub>은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택되고; A 및 B는 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고,

[0264] D는 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>카보사이클 또는 5 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이들은 각각 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 임의로 치환되고;

[0265] Y는 -T'-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub>이고;

[0266] Z는 -T'-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub>이고;

[0267] R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0268] R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클 이고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나; R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 이들이 부착된 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>(예: 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>A</sub>)에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;

[0269] R<sub>8</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0270] R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클 이고, 여기서 상기 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나; R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는, 이들이 부착된 원자들과 함께, 하나 이상의 R<sub>A</sub>(예: 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>A</sub>)에 의해 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클을 형성하고;

[0271] T는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합 또는 -C(O)-L<sub>S</sub>'-로부터 선택되고;

[0272] T'는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합, -C(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)- 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클로부터 선택되고, 여기서 상기 3 내지 12원의 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고;

[0273] R<sub>D</sub>는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소 또는 R<sub>A</sub>로부터 선택되고;

[0274] R<sub>A</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노 또는 -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>로부터 선택되고;

[0275] R<sub>B</sub> 및 R<sub>B</sub>'는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(여기서, 이는, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다); 또는 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 R<sub>B</sub> 또는 R<sub>B</sub>'에서 3 내지 6원의



카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0276] R<sub>E</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 -O-R<sub>s</sub>, -S-R<sub>s</sub>, -C(O)R<sub>s</sub>, -OC(O)R<sub>s</sub>, -C(O)OR<sub>s</sub>, -N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -S(O)R<sub>s</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>s</sub>, -C(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -N(R<sub>s</sub>)C(O)R<sub>s</sub>', -N(R<sub>s</sub>)C(O)N(R<sub>s</sub>'R<sub>s</sub>"), -N(R<sub>s</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>s</sub>', -SO<sub>2</sub>N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -N(R<sub>s</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>s</sub>'R<sub>s</sub>"), -N(R<sub>s</sub>)S(O)N(R<sub>s</sub>'R<sub>s</sub>"), -OS(O)-R<sub>s</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>-R<sub>s</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sub>s</sub>, -S(O)OR<sub>s</sub>, -OC(O)OR<sub>s</sub>, -N(R<sub>s</sub>)C(O)OR<sub>s</sub>', -OC(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -N(R<sub>s</sub>)S(O)-R<sub>s</sub>', -S(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -C(O)N(R<sub>s</sub>)C(O)-R<sub>s</sub>' 또는 =C(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'); 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;

[0277] R<sub>L</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 할로젠, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노, -O-R<sub>s</sub>, -S-R<sub>s</sub>, -C(O)R<sub>s</sub>, -OC(O)R<sub>s</sub>, -C(O)OR<sub>s</sub>, -N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -S(O)R<sub>s</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>s</sub>, -C(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>') 또는 -N(R<sub>s</sub>)C(O)R<sub>s</sub>'; 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되고;

[0278] L<sub>s</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌(여기서, 이들은 각각 독립적으로 할로젠에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;

[0279] L<sub>s</sub>'는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환된다)으로부터 선택되고;

[0280] R<sub>s</sub>, R<sub>s</sub>' 및 R<sub>s</sub>"는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 수소; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 또는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서, R<sub>s</sub>, R<sub>s</sub>' 또는 R<sub>s</sub>"에서 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0281] R<sub>M</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로

[0282] 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 시아노, SF<sub>5</sub>, -N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -O-R<sub>s</sub>, -OC(O)R<sub>s</sub>, -OC(O)OR<sub>s</sub>, -OC(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -C(O)R<sub>s</sub>, -C(O)OR<sub>s</sub>, -C(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -N(R<sub>s</sub>)C(O)R<sub>s</sub>', -N(R<sub>s</sub>)C(O)OR<sub>s</sub>', -N(R<sub>s</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>s</sub>', -S(O)R<sub>s</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>s</sub>, -S(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -SR<sub>s</sub>, -Si(R<sub>s</sub>)<sub>3</sub> 또는 -P(O)(OR<sub>s</sub>)<sub>2</sub>;

[0283] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, -N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -O-R<sub>s</sub>, -OC(O)R<sub>s</sub>, -OC(O)OR<sub>s</sub>, -OC(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -C(O)R<sub>s</sub>, -C(O)OR<sub>s</sub>, -C(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -N(R<sub>s</sub>)C(O)R<sub>s</sub>', -N(R<sub>s</sub>)C(O)OR<sub>s</sub>', -N(R<sub>s</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>s</sub>', -S(O)R<sub>s</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>s</sub>, -S(O)N(R<sub>s</sub>R<sub>s</sub>'), -SR<sub>s</sub> 또는 -P(O)(OR<sub>s</sub>)<sub>2</sub>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다); 또는

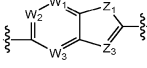
[0284]  $G_2$ (여기서,  $G_2$ 는  $C_3$ - $C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_{G2}$ 에 의해 임의로 치환되고,  $R_{G2}$ 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $-O-R_s$ ,  $-C(O)OR_s$ ,  $-C(O)R_s$ ,  $-N(R_sR_{s'})$  또는  $-L_4-G_3$ 으로부터 선택된다)로부터 선택되고;

[0285]  $L_4$ 는 결합,  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐렌,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐렌,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_B)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $-N(R_B)C(O)O-$ ,  $-OC(O)N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$ ,  $-N(R_B)S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R_B)-$ ,  $-S(O)_2N(R_B)-$ ,  $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ ,  $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$  또는  $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ 이고;

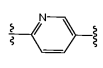
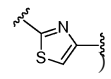
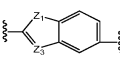
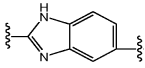
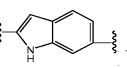
[0286]  $G_3$ 은  $C_3$ - $C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이들은 하나 이상의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되고;

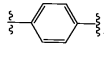
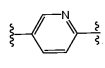
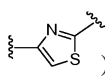
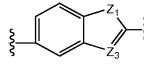
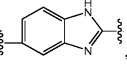
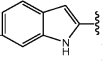
[0287]  $R_{G3}$ 은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠,  $-C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-C(O)C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $-O-C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-O-C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_3$ - $C_6$ 카보사이클 또는 3 내지 6원의 헤테로사이클이다.

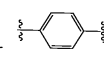
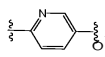
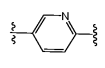
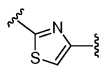
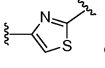
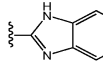
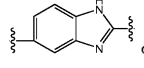
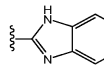
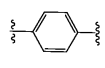
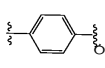
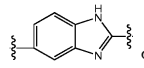
[0288] 화학식 I<sub>E</sub>의 화합물에 대해 상기한 바와 같이, A 및 B는 각각 페닐, 피리디닐, 티아졸릴 또는



이고, 여기서  $Z_1$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 O, S, NH 또는  $CH_2$ 로부터 선택되고,  $Z_3$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고,  $W_1$ ,  $W_2$  및  $W_3$ 은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택되고; A 및 B는 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.

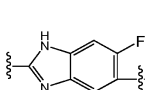
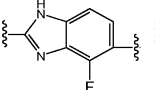
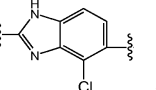
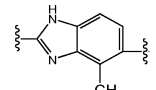
[0289] 바람직하게는, A는 페닐(예: ) , 피리디닐(예: ) , 티아졸릴(예: ) 또는 ) (예: , )로부터 선택되고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.

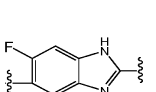
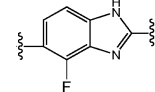
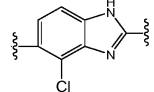
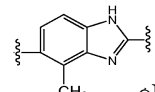
[0290] 바람직하게는, B는 페닐(예: ) , 피리디닐(예: ) , 티아졸릴(예: ) 또는 ) (예: , )로부터 선택되고, 이는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.

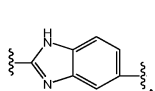
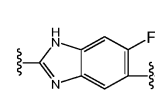
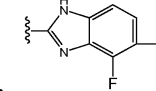
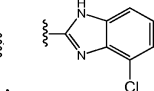
[0291] 매우 바람직하게는, A 및 B는 둘 다 페닐이거나(예: A 및 B는 둘 다 이다); 또는 A는 이고, B는 이거나; 또는 A는 이고, B는 이거나; 또는 A는 이고, B는 이거나; 또는 A는 이고, B는 이거나; 또는 A는 이고, B는 이고; 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환된다.

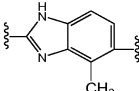
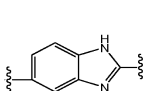
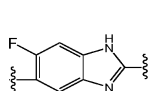
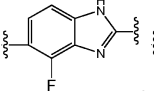
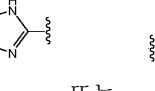
[0292] 본 발명의 이러한 측면의 특정 양태에서, A 및 B는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 치환되고, 여기서  $R_A$ 는 각각 독립적으로 할로젠(예: 플루오로, 클로로),  $L_S-R_E$ (여기서,  $L_S$ 는 결합이고,  $R_E$ 는  $-C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 메틸),  $-O-R_S$ (예:  $-O-C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-OCH_3$ ) 또는 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되는  $-C_1$ - $C_6$ 알킬(예:  $-CF_3$ )이다) 또는  $L_S-R_E$ (여기서,  $L_S$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌이고,  $R_E$ 는  $-O-R_S$ (예:  $-C_1$ - $C_6$ 알킬- $O-C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-CH_2OCH_3$ )이다)로부터 선택된다. 예를 들면, 특정 양



태에서, A는 , ,  또는  이고, B는 상기 정의된 바와 같다. 특

정 기타 양태에서, B는 , ,  또는  이고, A는 상기 정의된 바

와 같다. 기타 양태에서, A는 , ,  또는  이고, B는

 이고, B는 , ,  또는  이다.

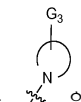
[0293]

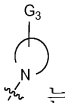
화합식 I<sub>E</sub>의 화합물에 대해 상기한 바와 같이, D는 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 임의로 치환되는 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이다. 바람직하게는, D는 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>아릴(예: 페닐, 나프틸, 인다닐) 또는 5 내지 10원의 헤테로아릴(피리디닐, 티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 인다졸릴, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)이고, D는 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 양태에서, D는 바람직하게는 R<sub>M</sub>에 의해 치환된 페닐이고, 여기서 R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 할로젠(예: 플루오로, 클로로, 브로모); C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 3급-부틸); 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: CF<sub>3</sub>); -O-R<sub>S</sub>, 예를 들면, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 또는 각각의 경우에 하나 이상의 할로젠으로 치환된 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>) 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3 내지 12원의 헤테로사이클(예: 3-에틸옥세탄-3-일, 1,3-디옥솔란-4-일)로 치환된 -O-R<sub>S</sub>(예: -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 예를 들면, -O-CH<sub>2</sub>); -O-R<sub>S</sub>(여기서, R<sub>S</sub>는 임의로 치환되는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클(예: 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 1,3-디옥산-5-일)이다); -N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>'(여기서, R<sub>S</sub> 및 R<sub>S</sub>'는 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: -N(t-Bu)C(O)Me)이다); SF<sub>5</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>(여기서, R<sub>S</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: -SO<sub>2</sub>Me)이다); 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클(예: 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐)이다.

[0294]

본 발명의 이러한 측면의 특정 양태에서, D는 바람직하게는 페닐 또는 피리딜이고, 이는 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 치환되고, 여기서 하나의 R<sub>M</sub>은 G<sub>2</sub>이다. D가 페닐 또는 피리딜인 특정 양태에서, D는 G<sub>2</sub>에 의해 치환되고, G<sub>2</sub>는 3 내지 12원의 헤테로사이클(예: 피리디닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 옥사졸릴)이고, 이는 하나 이상의 할로젠(예: 플루오로, 클로로), 하이드록시, 옥소, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬(예: CF<sub>3</sub>), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>할로알키닐, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: -O-CH<sub>3</sub>), -C(O)OR<sub>S</sub>(예: -C(O)OCH<sub>3</sub>), -C(O)R<sub>S</sub>(예: -C(O)CH<sub>3</sub>) 또는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')에 의해 임의로 치환되고, D는 추가로 하나 이상의 R<sub>M</sub>에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R<sub>M</sub>은 할로젠(예: 플루오로, 클로로), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬(예: CF<sub>3</sub>) 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: -O-CH<sub>3</sub>)이다. 특정의 기타 양태에서, D는 페닐 또는 피리딜이고, G<sub>2</sub>는, 예를 들면, L<sub>4</sub>-G<sub>3</sub>에 의해 치환되고 하나 이상의 R<sub>G2</sub>에 의해 임의로 치환되는 모노사이클릭 3 내지 8원의 카보사이클 또는 모노사이클릭 4 내지 8원의 헤테로사이클이고, 여기서 L<sub>4</sub>, G<sub>3</sub> 및 R<sub>G2</sub>는 본원에서 정의된 바와 같다. L<sub>4</sub>는, 예를 들면, 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌(예: -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 등), -O- 또는 -S(O)<sub>2</sub>-이다. G<sub>3</sub>은, 예를 들면, 하나 이상의 R<sub>G3</sub>에 의해 임의로 치환되는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클이다. R<sub>G2</sub> 및 R<sub>G3</sub>은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 특정 양태에서, G<sub>2</sub>는

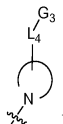
 이고, 여기서  는 질소원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착되고, 하나 또는 두 개의 L<sub>4</sub>-G<sub>3</sub>에 의해 치환되고, 하나 이상의 R<sub>G2</sub>에 의해 임의로 치환되는 모노사이클릭 4 내지 8원의 질소 함유 헤테로사이클(예: 아제

티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐)이다. 따라서,  $L_4$ 가 결합이고  $G_2$ 가 인 특정 양태에서, 

는  $R_{G2}$ 에 의해 임의로 치환되고,  $G_3$ 은  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환된다. 따라서, 는, 예를 들면, 3-페닐아제티딘-1-일, 3-페닐피롤리딘-1-일, 4-페닐피페라진-1-일, 4-페닐피페리딘-1-일, 4-페닐-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일, 4,4-디페닐피페리딘-1-일, 4-아세틸-4-페닐피페리딘-1-일, 4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일, 4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일 또는 3-페닐피페리딘-1-일일 수 있고, 여기서 D는 추가로 하나 이상의  $R_M$ (예: 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시)에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0295]

본 발명의 이러한 측면의 특징의 기타 양태에서,  $L_4$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌, -O- 또는 -S(O)<sub>2</sub>-이고,  $G_2$ 는 이고, 여기서 는 상기 정의된 바와 같고,  $R_{G2}$ 에 의해 임의로 치환되고,  $G_3$ 은 상기 정의된 바와 같고  $R_{G3}$ 로 임의로 치환

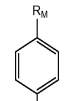
된다. 따라서, 는, 예를 들면, 4-토실피페라진-1-일, 4-페녹시피페리딘-1-일, 3-페녹시피롤리딘-1-일, 4-벤질피페리딘-1-일, 4-펜틸피페리딘-1-일 또는 3-페닐프로필)피페리딘-1-일일 수 있다.

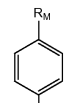
[0296]

본 발명의 이러한 측면의 특징의 기타 양태에서, D는 페닐 또는 피리딜이고, D는  $G_2$ 에 의해 치환되고,  $G_2$ 는  $L_4$ - $G_3$  및 하나 이상의  $R_{G2}$ 에 의해 임의로 치환되는 스피로, 브릿징된 또는 융합된 바이사이클릭 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 D는 하나 이상의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환되고,  $R_M$ ,  $L_4$ ,  $G_3$  및  $R_{G2}$ 는 본원에서 정의된 바와

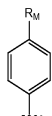
같다. 특정 양태에서,  $G_2$ 는 이고, 여기서 는 질소원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착되고  $R_{G3}$  및 하나 이상의  $R_{G2}$ 에 의해 임의로 치환되는 스피로, 브릿징된 또는 융합된 바이사이클릭 질소 함유 헤테로사이클(예: 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일, 6-아자스피로[2.5]옥트-6-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]테크-8-일)이다. 따라서,  $G_2$ 는 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일, 6-아자스피로[2.5]옥트-6-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]테크-8-일이고,  $L_4$ 는 결합이고, D는 하나 이상의  $R_M$ (예: 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시)에 의해 임의로 치환된다.

[0297]

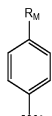
발명의 이러한 측면의 특정 양태에서, D는 이고, 여기서  $R_M$ 은 화학식  $I_E$ 와 관련하여 상기 정의된 바와

같고, D는 하나 이상의 추가의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다. 예를 들면, D가 인 경우,  $R_M$ 은 플루오로, 클로로, 3급-부틸, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-(3-에틸옥세탄-3-일), -O-CH<sub>2</sub>-(1,3-디옥솔란-4-일), -O-사이클로헵틸, -O-사이클로헥실, -O-페닐, -O-(1,3-디옥산-5-일), 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>Me 또는 N(t-Bu)C(O)Me일 수 있고, D는 할로젠(예: 플루오로, 클로로) 및  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예:

메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다.



[0298]

특정 양태에서, D는  이고, 여기서  $R_M$ 은 플루오로, 클로로, 3급-부틸,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2CHF_2$ ,  $-O-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-O-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $SF_5$ ,  $-SO_2Me$  또는  $N(t-Bu)C(O)Me$ 이고, D는 할로젠(예: 플루오로, 클로로) 및  $C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.



[0299]

특정 양태에서, D는  이고, 여기서  $R_M$ 은 사이클로프로필, 사이클로헥실 또는 페닐이고, D는 할로젠(예: 플루오로, 클로로) 및  $C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.



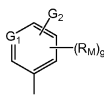
[0300]

특정 양태에서, D는  이고, 여기서  $R_M$ 은  $-O-CH_2-(3-에틸옥세탄-3-일)$ ,  $-O-CH_2-(1,3-디옥솔란-4-일)$ ,  $-O-사이클로펜틸$ ,  $-O-사이클로헥실$ ,  $-O-페닐$  또는  $-O-(1,3-디옥산-5-일)$ 이고, D는 할로젠(예: 플루오로, 클로로) 및  $C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.

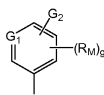


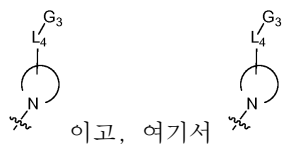
[0301]

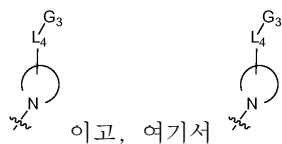
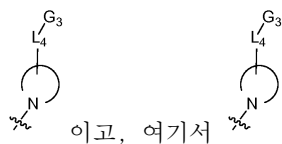
특정 양태에서, D는  이고, 여기서  $G_2$ 는 피리디닐(예: 피리딘-2-일), 피페리딘-1-일, 4,4-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2,6-디메틸피페리딘-1-일, 4-(프로판-2-일)피페리딘-1-일, 4-플루오로피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 4-3급-부틸피페리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일, 3,3-디메틸아제티딘-1-일 또는 옥사졸릴(예: 1,3-옥사졸-2-일)이고, D는 할로젠(예: 플루오로, 클로로) 및  $C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.

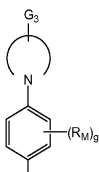


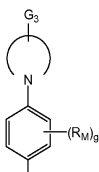
[0302]

본 발명의 이러한 측면의 또 다른 양태에서, D는  이고, 여기서  $G_1$ 은 N, C-H 또는 C- $R_M$ 이고,  $G_2$ 는



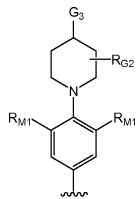
 이고, 여기서  는 질소원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착되고,  $L_4-G_3$ 에 의해 치환되고 하나 이상의  $R_{G2}$ 에 의해 임의로 치환되는 모노사이클릭 4 내지 8원의 질소 함유 헤테로사이클(예: 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐)이고,  $L_4$ 는 결합,  $C_1-C_6$ 알킬렌,  $-O-$  또는  $-S(O)_2-$ 이고,  $G_3$ 은 아릴(예: 페닐), 사이클로알킬(예: 사이클로헥실) 또는 헤테로사이클(예: 티에닐)이고, 여기서  $G_3$ 은 각각 하나 이상의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되고,  $R_{G2}$  및  $R_{G3}$ 은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠,  $-C(O)C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $-O-C_1-C_6$ 알킬 또는  $-O-C_1-C_6$ 할로알킬이고, g는 0, 1, 2 또는 3이고,  $R_M$ 은 화학식 I<sub>E</sub>와 관련하여 상기 정의된 바와 같다. 본 양



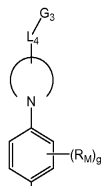
태에 따르는 화합물을 한 그룹에서, D는  이고, 여기서  $G_3$ 은 하나 또는 두 개의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환

되는 페닐이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메

틸 또는 트리플루오로메톡시이고,  및  $R_{G3}$ 은 상기 정의된 바와 같다. 본 양태의 화합물의 추가의 서브그룹

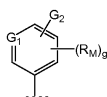


에서,  $D$ 는  이고, 여기서  $G_3$ 은 하나 또는 두 개의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되는 페닐이고,  $R_{M1}$ 은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이고,  $R_{G2}$ 는 본원에서 기술된 바와 같은 임의의 치환체이다. 본



양태에 따르는 화합물의 또 다른 그룹에서,  $D$ 는  이고, 여기서  $L_4$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌,  $-O-$  또는  $-S(O)_2-$ 이고,  $G_3$ 은 하나 또는 두 개의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되는 페닐이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플

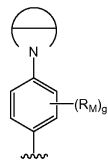
루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고,  및  $R_{G3}$ 은 상기 정의된 바와 같다.



[0303]

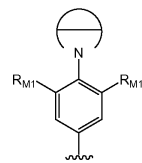
발명의 이러한 측면의 또 다른 양태에서,  $D$ 는  이고, 여기서  $G_1$ 은 N, C-H 또는 C- $R_M$ 이고,  $G_2$ 는  이

고, 여기서  는 질소원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착되고  $L_4$ - $G_3$  및 하나 이상의  $R_{G2}$ 에 의해 임의로 치환되는 스피로, 브릿징된 또는 융합된 바이사이클릭 질소 함유 헤테로사이클(예: 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일, 6-아자스피로[2.5]옥트-6-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일)이고,  $L_4$ 는 결합,  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌,  $-O-$  또는  $-S(O)_2$ 이고,  $G_3$ 은 아릴(예: 페닐), 사이클로알킬(예: 사이클로헥실) 또는 헤테로사이클(예: 티에닐)이고, 여기서  $G_3$ 은 각각 하나 이상의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되고,  $R_{G2}$  및  $R_{G3}$ 은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠,  $-C(O)C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $-O-C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $-O-C_1$ - $C_6$ 할로알킬이고,  $g$ 는 0, 1, 2 또는 3이고,  $R_M$ 은 화학식  $I_E$ 와 관련하여 상기 정의된 바와 같다. 이러한 양태에 따르는 한



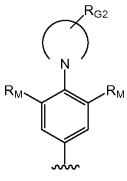
그룹의 화합물에서,  $D$ 는  이고, 여기서  $g$ 는 0, 1 또는 2이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로,

메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고,  는 상기 정의된 바와 같다. 화합물의 추



가의 서브그룹에서,  $D$ 는  이고, 여기서  $R_{M1}$ 은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이

고,  는 상기 정의된 바와 같다(예: 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일, 6-아자스피로[2.5]옥트-6-일, 3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일).

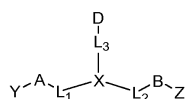
[0304] 본 발명의 이러한 측면의 또 다른 양태에서, D는  이고, 여기서  는 하나 이상의 R<sub>G2</sub>에 의해 치환된 모노사이클릭 4 내지 8원의 질소 함유 헤테로사이클(예: 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐)이고, 여기서 R<sub>G2</sub>는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이고, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 할로젠, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>할로알킬이다. 이러한 양태에 따르는 화합물의 하나의 그룹에서,  는 하나 또는 두 개의 R<sub>G2</sub>에 의해 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이고, 여기서 R<sub>G2</sub>는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 플루오로, 클로로 또는 트리플루오로메틸이고, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 플루오로, 클로

로 또는 메틸이다. 예를 들면,  는 4,4-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2,6-디메틸피페리딘-1-일, 4-(프로판-2-일)피페리딘-1-일, 4-플루오로피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 4-3급-부틸피페리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일 또는 3,3-디메틸아제티딘-1-일이다.

[0305] 다음 화학식 I<sub>E</sub>의 화합물의 경우, 분자의 나머지로의 X의 부착은 약칭된 구조식 X'에 의해 편리하게 묘사될 수 있고, 여기서 X에 부착된 그룹들은 화학식 I<sub>E</sub>에 도시된 바와 동일한 상대적 공간 배향을 유지한다.

[0306] 화학식 I<sub>E</sub>



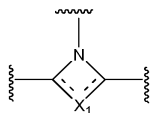
[0307] 가변적인 그룹 X의 후속적 묘사에서, X의 치환은 화학식 I<sub>E</sub> 및 화학식 X'에서와 같이 동일한 상대적 위치 및 배향을 유지하는 것으로 이해된다.

[0308] [화학식 X']



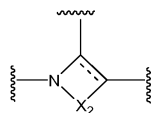
[0309] 화학식 I<sub>E</sub>의 화합물은 변수 X가 화학식 X-1, X-2, X-3 및 X-4로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것들을 포함하고, 여기서 X-1, X-2, X-3 및 X-4는 분자의 나머지에 대한 구조 X'와 동일한 배향을 유지하고, X-1, X-2 및 X-3에서  $\equiv$ 의 존재는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, X<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬렌 또는 C<sub>2</sub>알케닐렌이고, X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 각각 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬렌 또는 C<sub>2</sub>알케닐렌이고, X<sub>4</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬렌이다.

[0312] [화학식 X-1]



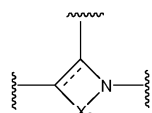
[0313]

[0314] [화학식 X-2]



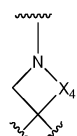
[0315]

[0316] [화학식 X-3]



[0317]

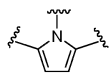
[0318] [화학식 X-4]



[0319]

[0320] 상기한 설명에 따라서, 발명의 이러한 측면의 특정 양태에서, X는 피롤릴이고, 화학식 X<sub>A</sub>에 도시된 바와 같이 분자의 나머지에 부착된다.

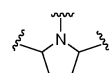
[0321] [화학식 X<sub>A</sub>]



[0322]

[0323] 특정 양태에서, X는 피롤리디닐이고, 화학식 X<sub>B</sub>에 도시된 바와 같이 분자의 나머지에 부착된다.

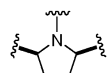
[0324] [화학식 X<sub>B</sub>]



[0325]

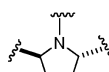
[0326] 화학식 X<sub>B</sub>에 따르는 양태는 시스(화학식 X<sub>B1</sub>) 또는 트랜스(화학식 X<sub>B2</sub>) 형태로 존재할 수 있다.

[0327] [화학식 X<sub>B1</sub>]



[0328]

[0329] [화학식 X<sub>B2</sub>]

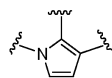


[0330]

[0331] X<sub>B</sub>, X<sub>B1</sub> 및 X<sub>B2</sub>에서 키랄 탄소원자는 (R) 또는 (S) 절대 입체화학을 가질 수 있다.

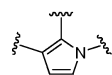
[0332] 발명의 이러한 측면의 또 다른 양태에서, X는 피롤릴이고, 화학식  $X_{C1}$  또는  $X_{C2}$ 에 도시된 바와 같이 분자의 나머지에 부착된다.

[0333] [화학식  $X_{C1}$ ]



[0334]

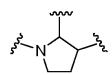
[0335] [화학식  $X_{C2}$ ]



[0336]

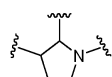
[0337] 특정 양태에서, X는 피롤리디닐이고, 화학식  $X_{D1}$  또는  $X_{D2}$ 에 도시된 바와 같이 분자의 나머지에 부착된다.

[0338] [화학식  $X_{D1}$ ]



[0339]

[0340] [화학식  $X_{D2}$ ]

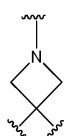


[0341]

[0342] 화학식  $X_{D1}$  또는  $X_{D2}$ 에 따르는 양태는 시스 또는 트랜스 형태로 존재할 수 있고, 화학식  $X_{D1}$  및  $X_{D2}$ 에서 키랄 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 절대 입체화학을 가질 수 있다.

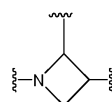
[0343] 특정 양태에서, X는 아제티디닐이고, 화학식  $X_{E1}$  또는  $X_{E2}$ 에 도시된 바와 같이 분자의 나머지에 부착된다.

[0344] [화학식  $X_{E1}$ ]



[0345]

[0346] [화학식  $X_{E2}$ ]



[0347]

[0348] 화학식  $X_{E1}$  및  $X_{E2}$ 에서 키랄 탄소원자는 독립적으로 (R) 또는 (S) 절대 입체화학을 가질 수 있다.

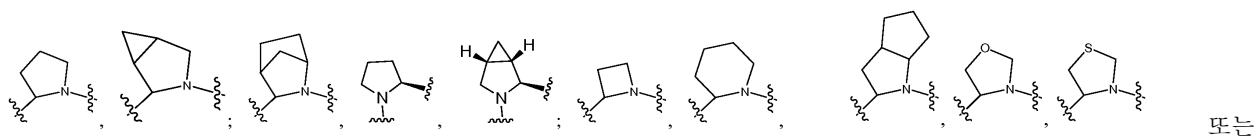
[0349] 발명의 이러한 측면의 특정의 바람직한 양태에서, X는  $X_A$ ,  $X_B$ ,  $X_{B1}$ ,  $X_{B2}$ ,  $X_{C1}$  또는  $X_{C2}$ 이고,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 결합이다. 특정의 기타 양태에서, X는  $X_{D1}$ ,  $X_{D2}$ ,  $X_{E1}$  또는  $X_{E2}$ 이고,  $L_1$ ,  $L_2$  및  $L_3$ 은 각각 결합이다. 또 다른 양태에서, X는  $X_{E1}$ 이고,  $L_1$  및  $L_2$ 는 각각 메틸렌(즉,  $-CH_2-$ )이고,  $L_3$ 은 결합이다.



[0350] 화학식 I<sub>E</sub>의 화합물에서, Y는 -T'-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub>이고, Z는 -T'-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub>이고, 여기서 T', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>12</sub>, T 및 R<sub>D</sub>는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0351] 바람직하게는, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 3 내지 6원의 카보사이클 또는 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로겐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 0, 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>A</sub>로 치환된 3 내지 12원의 헤테로사이클을 임의로 형성하고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 0, 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>A</sub>로 치환된 3 내지 12원의 헤테로사이클을 임의로 형성하고, 여기서 R<sub>A</sub>는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0352] 발명의 이러한 측면의 특정 양태에서, R<sub>1</sub>은 수소이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 0, 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>A</sub>로 치환된 3 내지 12원의 헤테로사이클(예:



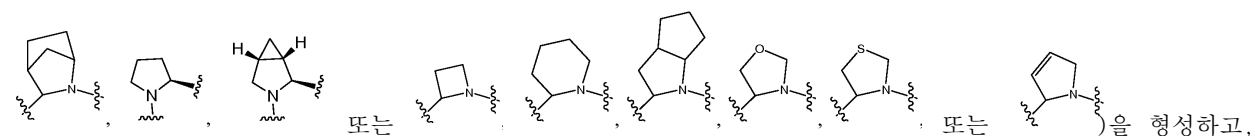
를 형성하고, 여기서 R<sub>A</sub>는 할로겐(예: 플루오로, 클로로), 시아노, L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>(여기서, L<sub>S</sub>는 단일 결합이고, R<sub>E</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸, 에틸), -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메톡시) 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬(예: 트리플루오로메톡시)이다), 또는 L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>(여기서, L<sub>S</sub>는 이중 결합이고, R<sub>E</sub>는 =C(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>') (예: ))이다. 바람직한 양태에서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 0 또는 1개의

R<sub>A</sub>로 치환된 피롤리딘 환(즉, ))을 형성하고, 여기서 R<sub>A</sub>는 플루오로, 메톡시, 메틸, 에틸 또는 시아노이

다. 또 다른 바람직한 양태에서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 피롤리딘 환(즉, ))을 형성한다.

[0353] 발명의 이러한 측면의 특정의 기타 양태에서, R<sub>8</sub>은 수소이고, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께,

0, 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>A</sub>로 치환된 3 내지 12원의 헤테로사이클(예: 또는 또는 ): 또는



를 형성하고, 여기서 R<sub>A</sub>는 할로겐(예: 플루오로, 클로로), 시아노, L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>(여기서, L<sub>S</sub>는 단일 결합이고, R<sub>E</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸, 에틸), -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메톡시) 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬(예: 트리플루오로메톡시)이다), 또는 L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>(여기서, L<sub>S</sub>는 이중 결합이고, R<sub>E</sub>는 =C(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>') (예: ))이다. 바람직한 양태에서, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는 이들이 부착

되어 있는 원자들과 함께, 0 또는 1개의 R<sub>A</sub>로 치환된 피롤리딘 환(즉, ))을 형성하고, 여기서 R<sub>A</sub>는 플루오로, 메톡시, 메틸, 에틸 또는 시아노이다. 또 다른 바람직한 양태에서, R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는 이들이 부착되어 있는 원

자들과 함께, 피롤리딘 환(즉, )을 형성한다.

[0354] 본원에 사용된 바와 같이, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>를 결합시킴으로써 형성되는 임의의 환들 중의 키랄 탄소는

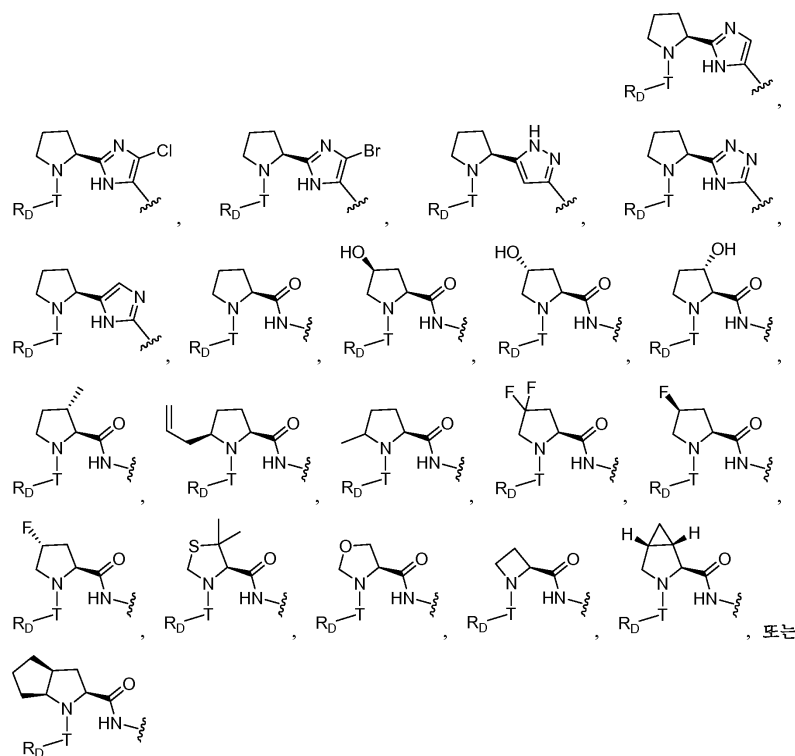
(R) 또는 (S) 입체화학을 포함할 수 있다. R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>로부터 형성된 피롤리딘 환(즉, )은

바람직하게는 (S) 입체화학(즉, )을 포함한다.

[0355] 본 발명의 이러한 측면에서, T'는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합, -C(O)N(R<sub>B</sub>)-, -N(R<sub>B</sub>)C(O)- 또는 3 내지 12 원의 헤테로사이클로부터 선택되고, 여기서 상기한 3 내지 12원의 헤테로사이클은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는 본원에서 기술된 바와 같다. 특히, T'가 -C(O)N(R<sub>B</sub>)-일 경우, R<sub>B</sub>는 수소일 수 있다(즉, T'는 -C(O)N(H)-이다). 특정 양태에서, T'는 각각의 경우에 하나 이상의 R<sub>A</sub>

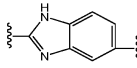
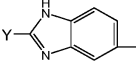
에 의해 임의로 치환되는 이미다졸(즉, , )이고, 여기서 R<sub>A</sub>는 할로젠(예: 플루오로, 클로로), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸, 에틸) 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬(예: 트리플루오로메틸)이다. 특정 양태에서, T'는 이미다졸릴(즉, , )이다.

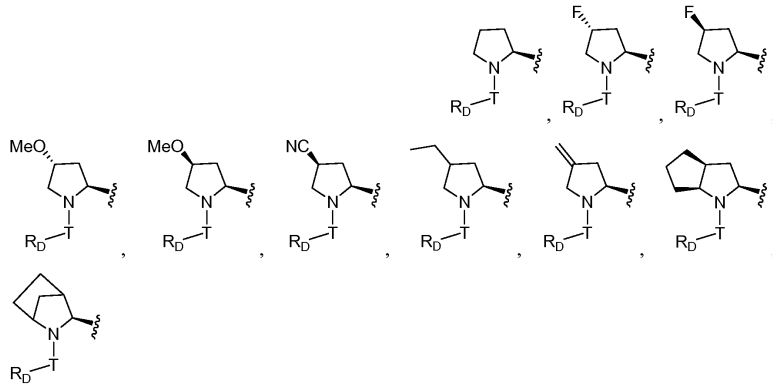
[0356] 본 발명의 이러한 측면은 A와 Y 및 B와 Z의 특별한 배합물을 예상한다. A가 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클(예: 페닐) 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 피리디닐 또는 티아졸릴)일 경우 바람직한 Y의 비제한적인 예, 및 B가 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클(예: 페닐) 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 피리디닐 또는 티아졸릴)일 경우 바람직한 Z의 비제한적인 예는 다음을 포함하고, 여기서 T 및 R<sub>0</sub>는 본원에서 정의된 바와 같다:



[0357]

[0358] 본 발명의 이러한 측면의 특정 양태에서, A는 본원에서 기술된 바와 같은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되

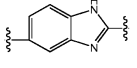
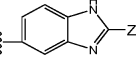
는  이거나, 또는 Y-A는  이고, T'가 결합일 경우 바람직한 Y의 비제한적인 예는 다음을 포함하고, 여기서 T 및 R<sub>D</sub>는 본원에서 정의된 바와 같다:

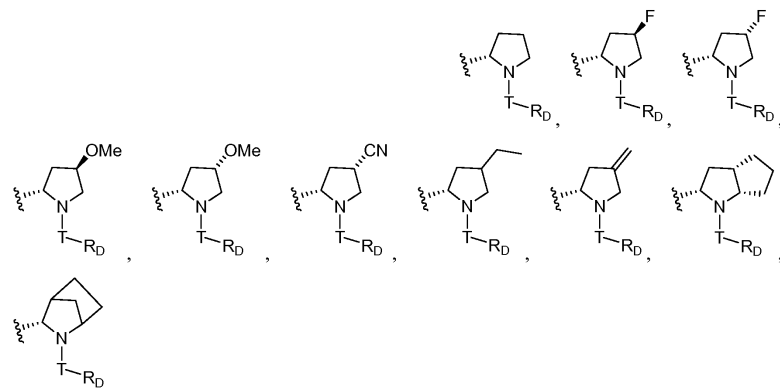


[0359]

[0360]

본 발명의 이러한 측면의 특정 양태에서, B는 본원에서 기술된 바와 같은 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되

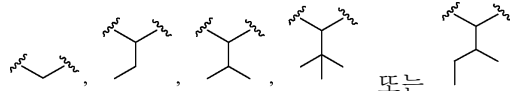
는  이거나, 또는 B-Z는  이고, T'가 결합일 경우 바람직한 Z의 비제한적인 예는 다음을 포함하고, 여기서 T 및 R<sub>D</sub>는 본원에서 정의된 바와 같다:



[0361]

[0362]

T는, 각각의 경우에, 독립적으로 결합 또는 -C(O)-L<sub>S</sub>'-이고, 여기서 L<sub>S</sub>'는 본원에서 정의된 바와 같다. L<sub>S</sub>'는

이에 제한되지 않지만,  또는  를 포함하고, 여기서 L<sub>S</sub>'는 하나 이상의 R<sub>L</sub>에 의해 임의로 치환되고, R<sub>L</sub>은 이에 제한되지 않지만, 카보사이클(예: 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로부틸, 사이클로프로필, 페닐), 메톡시 또는 헤테로사이클(예: 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐)과 같은 치환체이다.

[0363]

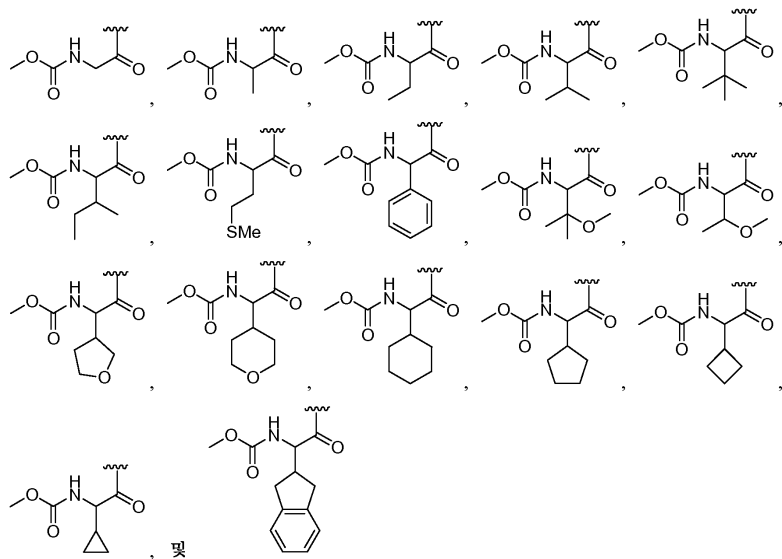
R<sub>D</sub>는 수소 또는 R<sub>A</sub>이고, 여기서 R<sub>A</sub>는 본원에서 정의된 바와 같다. 따라서, R<sub>D</sub>는 이에 제한되지 않지만, R<sub>A</sub>를 포함하고, 여기서 R<sub>A</sub>는 L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>이고, L<sub>S</sub> 및 R<sub>E</sub>는 본원에서 정의된 바와 같다. 따라서, R<sub>D</sub>는 이에 제한되지 않지만, L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>를 포함하고, 여기서 L<sub>S</sub>는 결합이고, R<sub>E</sub>는 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>', -N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>'), -N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>', -N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>'), -N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>'), -N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>' 또는 -N(R<sub>S</sub>)S(O)R<sub>S</sub>', 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클이고, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0364]

본 발명의 이러한 측면의 한 양태에서, R<sub>D</sub>는 L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>이고, 여기서 L<sub>S</sub>는 결합이고, R<sub>E</sub>는 -N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>' 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(예: 피롤리딘, 피페리딘, 아제파닐)이고, 여기서 R<sub>S</sub> 및 R<sub>S</sub>'는 본원에서 정의된 바와 같다.

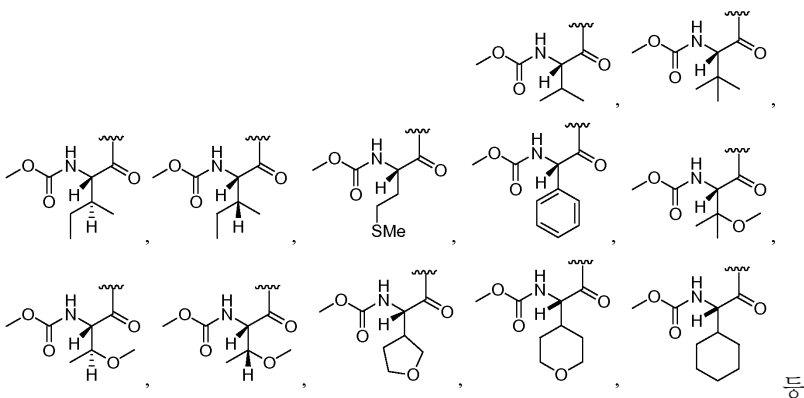
예를 들면,  $R_D$ 는 바람직하게는  $L_S-R_E$ 이고, 여기서  $L_S$ 는 결합이고,  $R_E$ 는  $-N(H)C(O)OMe$ 이다.

[0365] 따라서, 상기한 설명에 따라서,  $T-R_D$ 는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.



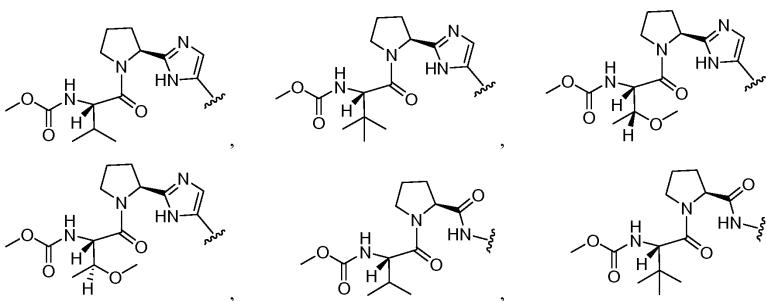
[0366]

[0367]  $T-R_D$ 는 또한 특별한 입체화학적 배열을 포함할 수 있고, 따라서,  $T-R_D$ 는 이에 제한되지 않지만, 다음을 포함한다:

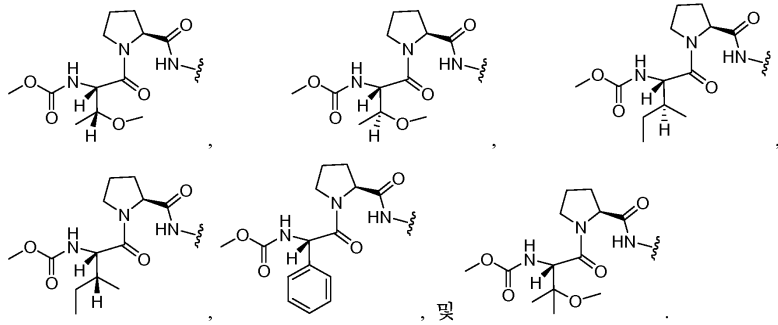


[0368]

[0369] 본 발명의 이러한 측면에 따라서, A가  $C_5-C_6$ 카보사이클(예: 페닐) 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 피리디닐 또는 티아졸릴)일 경우 바람직한 Y의 비제한적인 예, 및 B가  $C_5-C_6$ 카보사이클(예: 페닐) 또는 5 내지 6원의 헤테로사이클(예: 피리디닐 또는 티아졸릴)일 경우 바람직한 Z의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



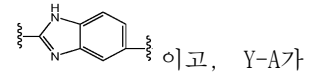
[0370]



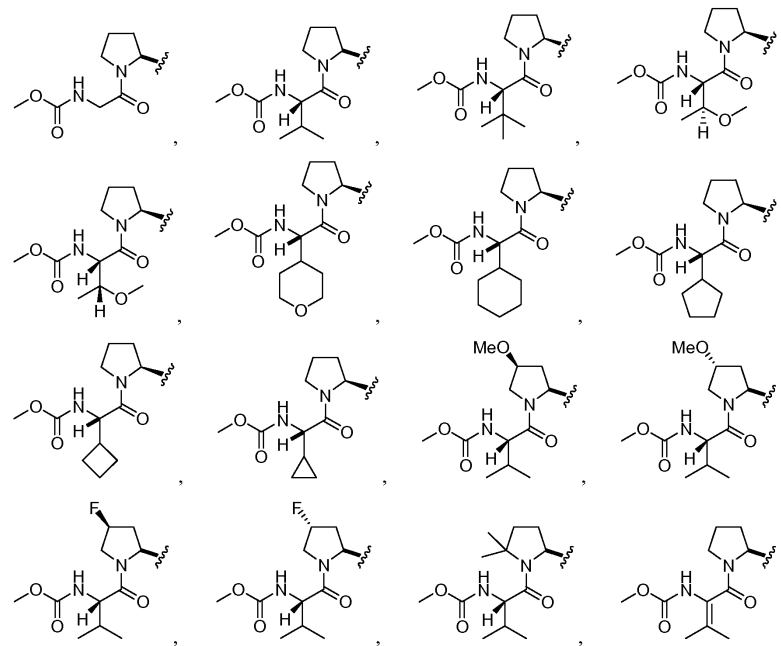
[0371]

[0372]

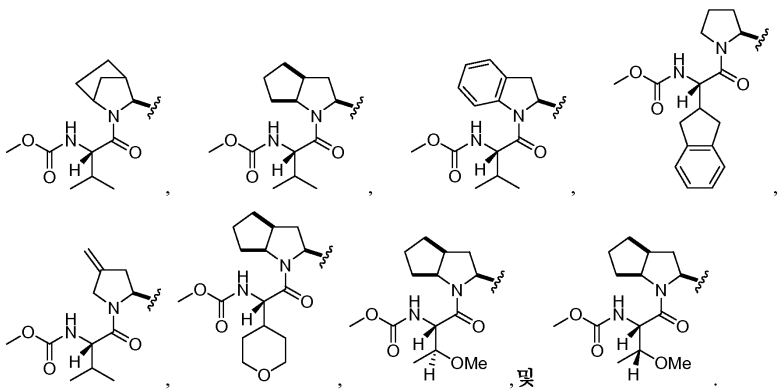
A가 본원에서 기술된 바와 같은 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는



일 경우 바람직한 Y의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



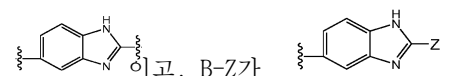
[0373]

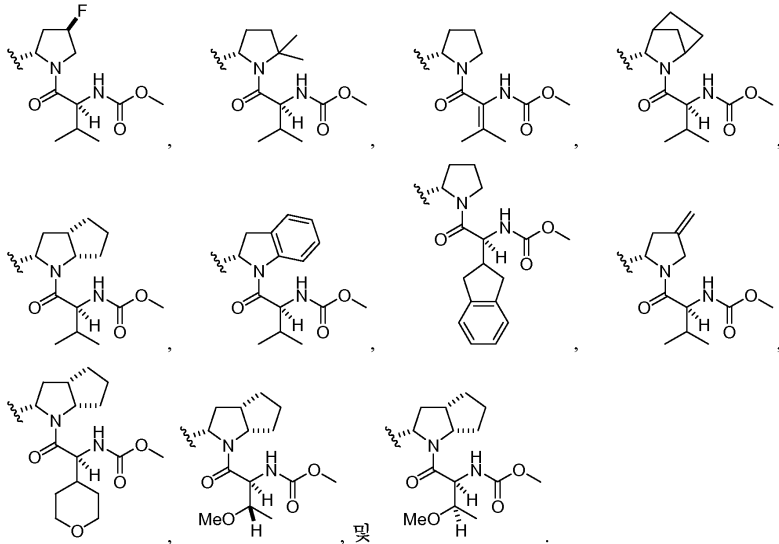
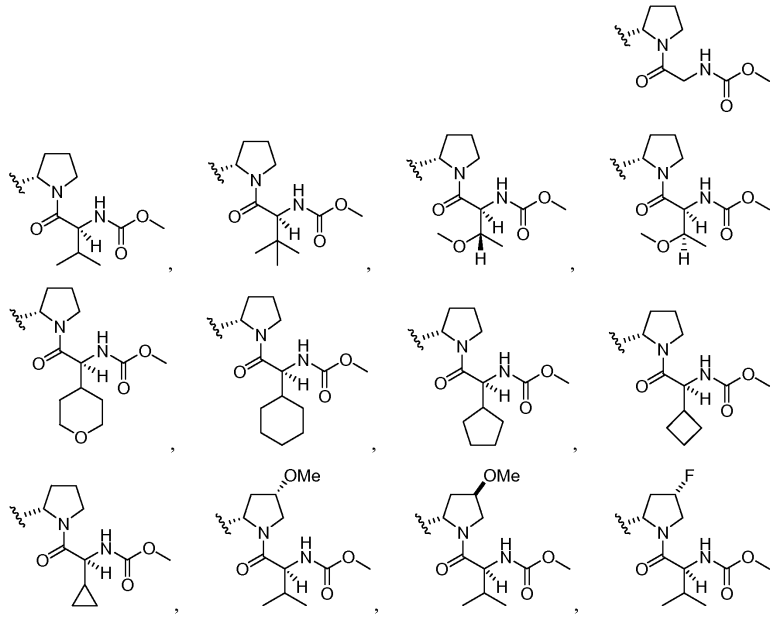


[0374]

[0375]

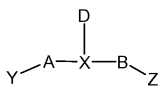
B가 본원에서 기술된 바와 같은 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되는  
일 경우 바람직한 Z의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



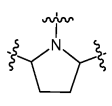
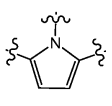


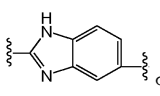
[0378] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I<sub>F</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다.

[0379] [화학식 I<sub>F</sub>]

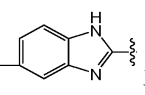
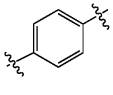


[0381] 상기 화학식 I<sub>F</sub>에서,

[0382] X는  또는  이고, 여기서 X는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고,

[0383] A는  이고, 여기서 A는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고,

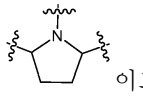
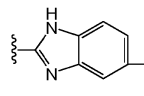
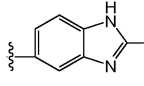
[0384]

B는  또는  이고, 여기서 B는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고,

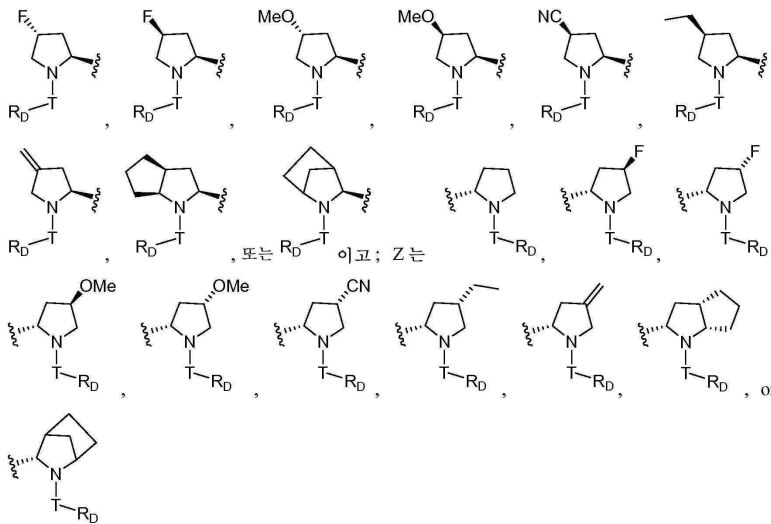
[0385]

Y, Z, R<sub>A</sub> 및 D는 상기 기술된 바와 같다(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub> 또는 I<sub>E</sub>에 대해 기술된 바와 같은, 바람직하게는 화학식 I<sub>E</sub>에 대해 기술된 바와 같은 Y, Z, R<sub>A</sub> 및 D).

[0386]

본 발명의 이러한 측면의 하나의 양태에서, X는  이고, A는  이고, 여기서 A는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, B는  이고, 여기서 B는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, Y

는



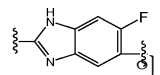
[0387]

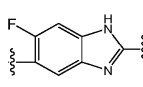
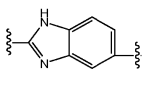
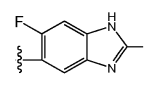
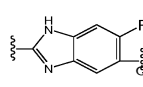
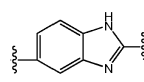
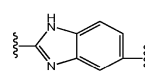
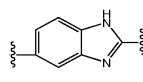
이고, D, R<sub>A</sub>, T 및 R<sub>D</sub>는 상기 정의된 바와 같다(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub> 또는 I<sub>E</sub>에 대해 기술된 바와 같고, 바람직하게는 화학식 I<sub>E</sub>에 대해 기술된 바와 같다).

[0389]

본 발명의 이러한 측면에 따르는 또 다른 양태에서, A 또는 B는 R<sub>A</sub>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R<sub>A</sub>는 각각 독립적으로 할로젠(예: 플루오로, 클로로), L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>(여기서, L<sub>S</sub>는 단일 결합이고, R<sub>E</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸), -O-R<sub>S</sub>(예: -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -OCH<sub>3</sub>) 또는 하나 이상의 할로젠에 의해 임의로 치환되는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: -CF<sub>3</sub>)이다), 또는 L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>(여기서, L<sub>S</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, R<sub>E</sub>는 -O-R<sub>S</sub>(예: -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)이다)이다. 이러한 양태는 A 및 B가 둘 다 하나의 R<sub>A</sub>에 의해 치환된 화합물, A 및 B가 둘 다 0개의 R<sub>A</sub>에 의해 치환된 화합물, A가 하나의 R<sub>A</sub>에 의해 치환되고 B가 0개의 R<sub>A</sub>에 의해 치환된 화합물, 및 A가

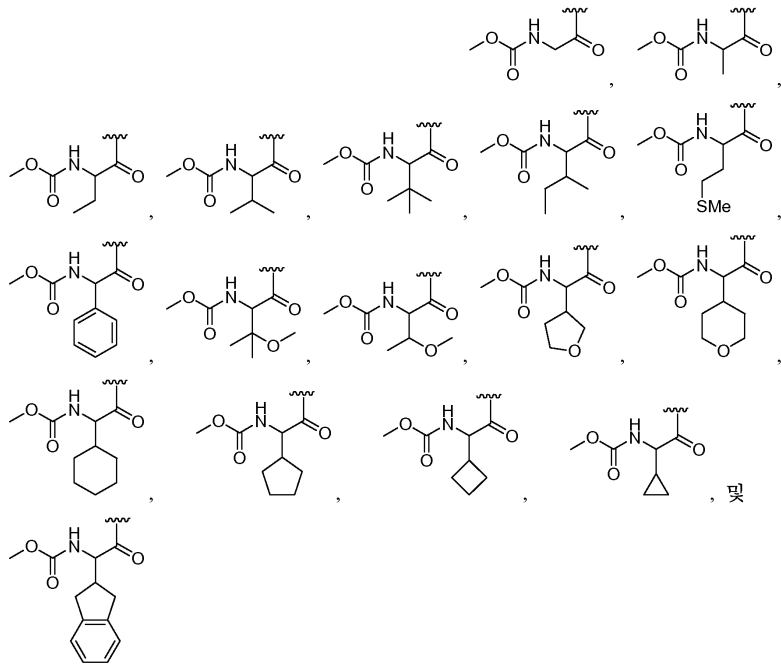
0개의 R<sub>A</sub>에 의해 치환되고 B가 하나의 R<sub>A</sub>에 의해 치환된 화합물을 포함한다. 바람직하게는, A는



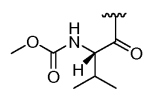
고 B는  이거나, A는  이고 B는  이거나, A는  이고 B는  이거나, A는  이고 B는  이다.



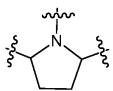
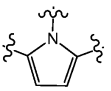
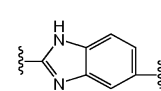
[0390] 본 발명의 이러한 측면의 추가의 양태에서, T-R<sub>0</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로



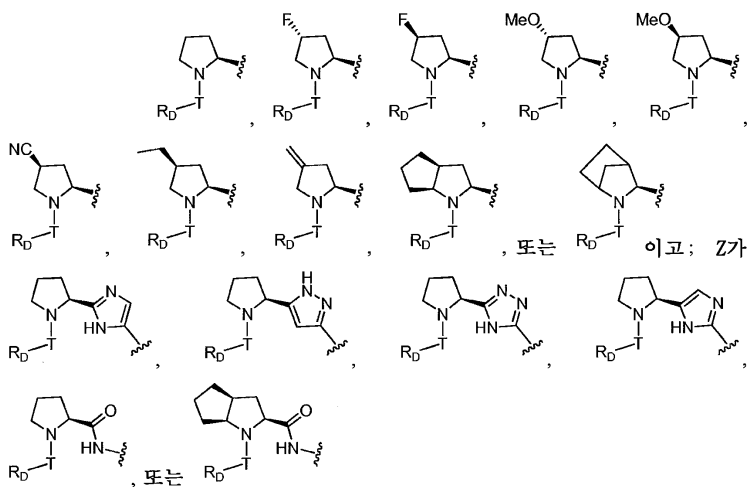
[0391] 또는, 각각의 경우에, 독립적으로

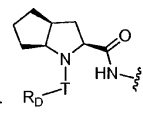
[0392] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 (S) 입체화학을 갖는 화합물(예: )이 바람직하고, D는 상기 정의된 바와 같다.

[0393] 또 다른 양태에서, 본 발명의 이러한 측면은

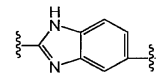
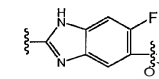
[0394] X가  또는  이고, A가  이고, 여기서 A는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되

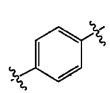
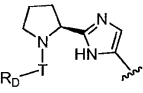
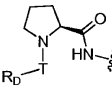
고, B가  이고, 여기서 B는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, Y가

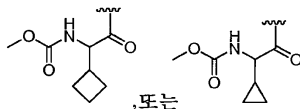
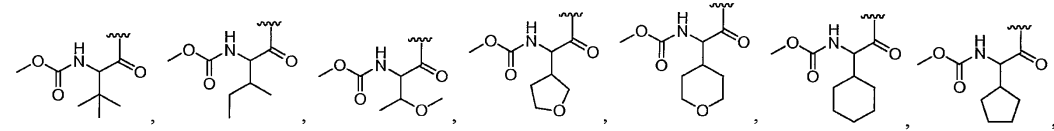
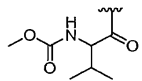


[0395] 또는,  이고; Z가

[0396] 이고, D, R<sub>A</sub>, T 및 R<sub>D</sub>가 상기 정의된 바와 같은 화학식 I<sub>F</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 특징

으로 한다. 이러한 양태에 따르는 특별한 서브그룹은 A가  또는  이고, B가

 이고, Y가  이고, Z가  또는  이고, T-R<sub>D</sub>가 각각 독립적으로

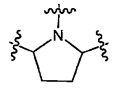
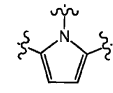
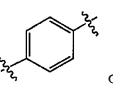


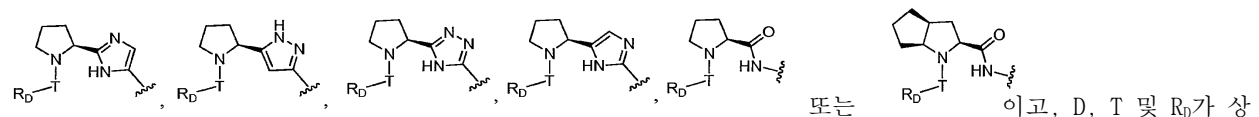
,또는 이고, D가 상기 정의된 바와 같은 화합물을 포함한다.

[0397]

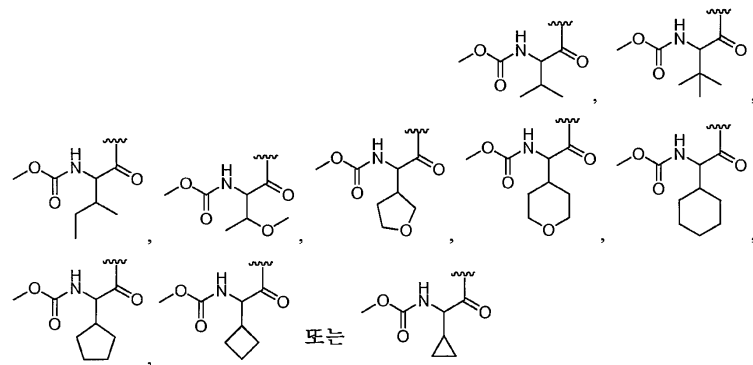
또 다른 양태에서, 본 발명의 이러한 측면은

[0398]

X가  또는  이고, A 및 B가 각각  이고, Y 및 Z가 각각 독립적으로



기 정의된 바와 같은 화학식 I<sub>F</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다. 이러한 양태에 따르는 특별한 서브그룹은 T-R<sub>D</sub>가 각각 독립적으로



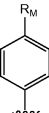
[0399]

로부터 선택되고, D가 상기 정의된 바와 같은 화합물을 포함한다.

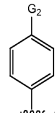
[0400]

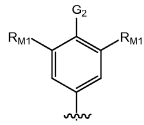
본 발명의 이러한 측면의 상기한 양태 및 설명 각각에 따라서, 화학식 I<sub>F</sub>의 화합물은 D에 대해 특별한 값을 갖는 화합물의 그룹 및 서브그룹이다. 상기한 양태 각각에는 D에 대해 다음의 특별한 값을 갖는 화합물의 그룹 및 서브그룹이 포함된다:

[0401]

화학식 I<sub>F</sub>의 화합물의 특정 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서, D는  이고, 여기서 R<sub>M</sub>은 플루오로, 클로로, 3급-부틸, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-(3-에틸옥세탄-3-일), -O-CH<sub>2</sub>-(1,3-디옥솔란-4-일), -O-사이클로펜틸, -O-사이클로헥실, -O-페닐, -O-(1,3-디옥산-5-일), 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>Me 또는 -N(t-Bu)C(O)Me일 수 있고, D는 할로젠(예: 플루오로, 클로로) 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 R<sub>M</sub>에 의해 임의로 치환된다.

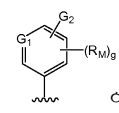
[0402]

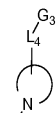
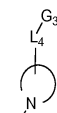
화학식 I<sub>F</sub>의 화합물의 기타 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서, D는  이고, 여기서 G<sub>2</sub>는 피리디닐(예: 피리딘-2-일), 피페리딘-1-일, 4,4-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2,6-디메틸피페리딘-1-일, 4-(프로판-2-일)피페리딘-1-일, 4-플루오로피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 4-3급-부틸피페리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일, 3,3-디메틸아제티딘-1-일 또는 옥사졸릴(예: 1,3-옥사졸-2-일)이고, D는 할로젠(예: 플루오로, 클로로) 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 R<sub>M</sub>에 의해 임의로 치환된다. 특히, D가

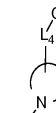


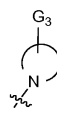
인 화합물인 이들 그룹에 따라, G<sub>2</sub>는 피페리딘-1-일, 4,4-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2,6-디메틸피페리딘-1-일, 4-(프로판-2-일)피페리딘-1-일, 4-플루오로피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 4-3급-부틸피페리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일 또는 3,3-디메틸아제티딘-1-일이고, R<sub>M1</sub>은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이다.

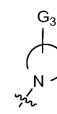
[0403]

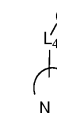
화학식 I<sub>F</sub>의 화합물의 기타 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서, D는  이고, 여기

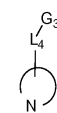
서 G<sub>1</sub>은 N, C-H 또는 C-R<sub>M</sub>이고, G<sub>2</sub>는  이고, 여기서 , R<sub>M</sub> 및 g는 상기 정의된 바와 같다. 특히, 이러한 그룹에 따라서, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오

로메톡시이고, g는 0, 1 또는 2이고,  는 상기 정의된 바와 같다. 추가의 서브그룹에서, L<sub>4</sub>는 결합이고,

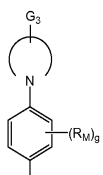
G<sub>2</sub>는  이고, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메

톡시이고, g는 0, 1 또는 2이다. 특히 서브그룹  는 3-페닐아제티딘-1-일, 3-페닐피롤리딘-1-일, 4-페닐피페라진-1-일, 4-페닐피페리딘-1-일, 4-페닐-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일, 4,4-디페닐피페리딘-1-일, 4-아세틸-4-페닐피페리딘-1-일, 4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일, 4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일 또는 3-페닐피페리딘-1-일이고, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡

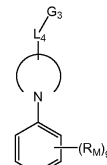
시이고, g는 0, 1 또는 2이다. 기타 서브그룹에서, L<sub>4</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌, -O- 또는 -S(O)<sub>2</sub>-이고, G<sub>2</sub>는  이고, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고, g는 0,

1 또는 2이다. 특히 서브그룹  는 4-토실피페라진-1-일, 4-페녹시피페리딘-1-일, 3-페녹시피롤리딘-1-일,

4-벤질피페리딘-1-일, 4-펜에틸피페리딘-1-일 또는 3-페닐프로필)피페리딘-1-일이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이다. 화합

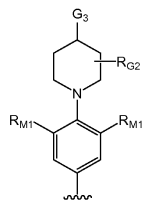


물의 추가의 서브그룹에서, D는 이고, 여기서  $G_3$ 은 하나 또는 두 개의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되는 페닐이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트

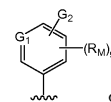


리플루오로메톡시이고, 및  $R_{G3}$ 은 상기 정의된 바와 같다. 화합물의 기타 그룹에서, D는 이고, 여기서  $L_4$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌, -O- 또는 -S(O)<sub>2</sub>-이고,  $G_3$ 은 하나 또는 두 개의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되는 페닐이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루

오로메톡시이고, 및  $R_{G3}$ 은 상기 정의된 바와 같다. 화합물의 추가의 서브그룹에서, D는



이고, 여기서  $G_3$ 은 상기 정의된 바와 같은 하나 또는 두 개의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되는 페닐이고,  $R_{M1}$ 은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이고,  $R_{G2}$ 는 상기 정의된 바와 같이, -C(O) $C_1$ - $C_6$ 알킬, - $C_1$ - $C_6$ 알킬, - $C_1$ - $C_6$ 할로알킬, -O- $C_1$ - $C_6$ 알킬 및 -O- $C_1$ - $C_6$ 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의의 치환체이다.

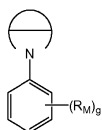


[0404]

화학식 I<sub>F</sub>의 화합물의 기타 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서, D는 이고, 여기

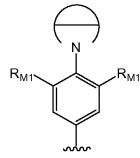
서  $G_1$ 은 N, C-H 또는 C- $R_M$ 이고,  $G_2$ 는 이고, 여기서 ,  $R_M$  및  $g$ 는 상기 정의된 바와 같다. 특히, 이러한 서브그룹에 따라서,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루

오로메톡시이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이고, 는 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일, 6-아자스피로[2.5]옥트-6-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일이다. 화합물의 추가의



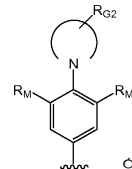
서브그룹에서, D는 이고, 여기서  $g$ 는 0, 1 또는 2이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로,

메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고, 는 상기 정의된 바와 같다. 화합물의 추



가의 서브그룹에서, D는 이고, 여기서  $R_{M1}$ 은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이

고, 는 상기 정의된 바와 같다(예: 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일, 6-아자스피로[2.5]옥트-6-일, 3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일).



[0405] 화학식 I<sub>F</sub>의 화합물의 기타 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서, D는 이고, 여

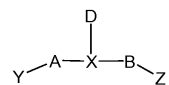
기서 는 하나 이상의  $R_{G2}$ 에 의해 치환된 모노사이클릭 4 내지 8원의 질소 함유 헤테로사이클(예: 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐)이고, 여기서  $R_{G2}$ 는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠,  $-C(O)C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_6$ 할로알킬,  $-O-C_1-C_6$ 알킬 또는  $-O-C_1-C_6$ 할로알킬이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 할로젠,  $-C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_6$ 할로알킬,  $-O-C_1-C_6$ 알킬 또는  $-O-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 상기한 양태에 따르는 화합물의 각 그룹에서,

는 하나 또는 두 개의  $R_{G2}$ 에 의해 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이고, 여기서  $R_{G2}$ 는, 각각의 경우에, 각각 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 플루오로, 클로로 또는 트리플루오로메틸이고,  $R_M$ 은

각각 독립적으로 플루오로, 클로로 또는 메틸이다. 예를 들면, 는 4,4-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2,6-디메틸피페리딘-1-일, 4-(프로판-2-일)피페리딘-1-일, 4-플루오로피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 4-3급-부틸피페리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일 또는 3,3-디메틸아제티딘-1-일이다.

[0406] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I<sub>G</sub>의 화합물 및 억제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다.

[0407] [화학식 I<sub>G</sub>]



[0408] [0409] 상기 화학식 I<sub>G</sub>에서,

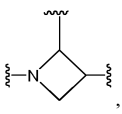
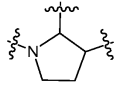
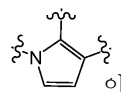
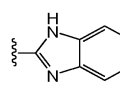
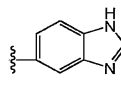
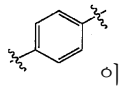
[0410] X는 , 또는 이고, 여기서 X는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고,

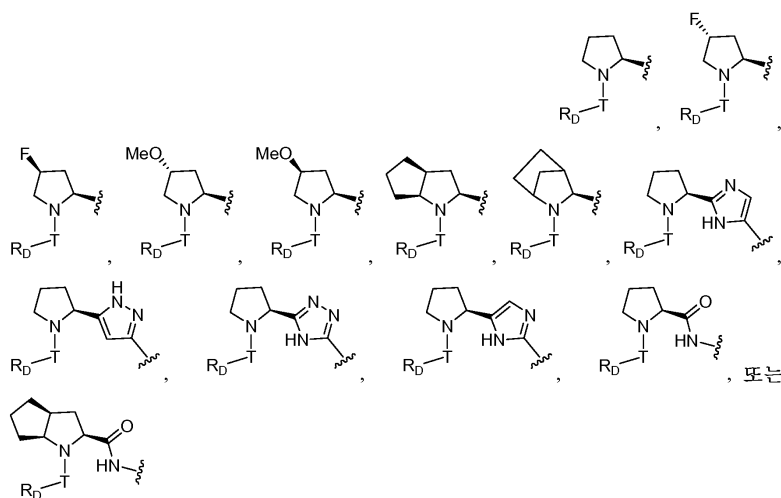
[0411] A는 또는 이고, 여기서 A는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고,

[0412] B는 또는 이고, 여기서 B는 하나 이상의  $R_A$ 에 의해 임의로 치환되고,

[0413] Y, Z, R<sub>A</sub> 및 D는 상술된 바와 같다(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub> 또는 I<sub>F</sub>에 대해 기술된 바와 같고, 바람직하게는 화학식 I<sub>E</sub>에 대해 기술된 바와 같다).

[0414]

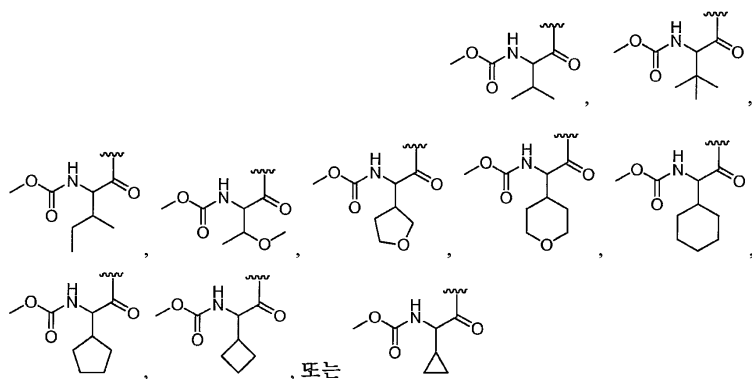
하나의 양태에서, 본 발명의 이러한 측면은 X가 , 또는  이고, A가  이고, A가  이고, 여기서 A는 하나의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, B가  또는  이고, 여기서 B는 하나의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, R<sub>A</sub>는 할로겐(예: 플루오로, 클로로), L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>(여기서, L<sub>S</sub>는 단일 결합이고, R<sub>E</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: 메틸), -O-R<sub>S</sub>(예: -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -OCH<sub>3</sub>) 또는 하나 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환되는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬(예: -CF<sub>3</sub>)이다), 또는 L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>(여기서, L<sub>S</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이고, R<sub>E</sub>는 -O-R<sub>S</sub>(예: -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)이다)이고, Y 및 Z가 각각 독립적으로



[0415]

[0416]

이고, T-R<sub>D</sub>가 각각 독립적으로

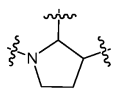
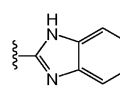
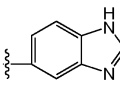


[0417]

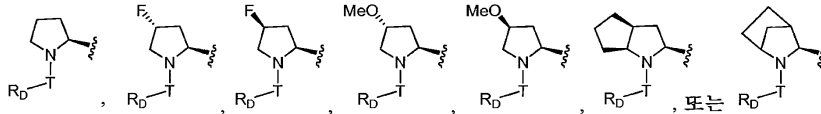
[0418]

이고, D가 상기 정의된 바와 같은 화학식 I<sub>G</sub>의 화합물 및 억제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다.

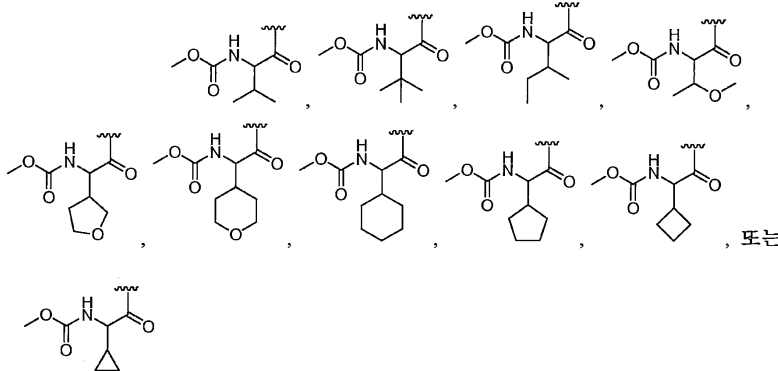
[0419]

또 다른 양태에서, 본 발명의 이러한 측면은 X가  이고, A가  이고, 여기서 A는 하나의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, B가  이고, 여기서 B는 하나의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환되고, R<sub>A</sub>는 할로겐

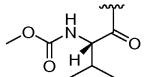
(예: 플루오로, 클로로),  $L_5-R_E$ (여기서,  $L_5$ 는 단일 결합이고,  $R_E$ 는  $C_1-C_6$ 알킬(예: 메틸),  $-O-R_5$ (예:  $-O-C_1-C_6$ 알킬,  $-OCH_3$ ) 또는 하나 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환되는  $-C_1-C_6$ 알킬(예:  $-CF_3$ )이다), 또는  $L_5-R_E$ (여기서,  $L_5$ 는  $C_1-C_6$ 알킬렌이고,  $R_E$ 는  $-O-R_5$ (예:  $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬,  $-CH_2OCH_3$ )이다)이고, Y 및 Z가 각각 독립적으로

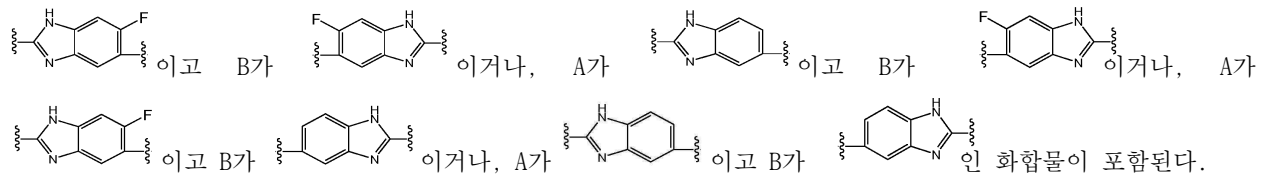


이고, T- $R_D$ 가 각각 독립적으로



이고, 여기서 (S) 입체화학을 갖는 화합

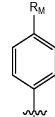
물(예: )이 특별히 예상되고, D가 상기 정의된 바와 같은 화학식 I<sub>G</sub>의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다. 이러한 서브그룹은 A 및 B가 둘 다 하나의  $R_A$ 에 의해 치환된 화합물, A 및 B가 둘 다 0개의  $R_A$ 에 의해 치환된 화합물, A가 하나의  $R_A$ 에 의해 치환되고 B가 0개의  $R_A$ 에 의해 치환된 화합물, 및 A가 0개의  $R_A$ 에 의해 치환되고 B가 하나의  $R_A$ 에 의해 치환된 화합물을 포함한다. 특히 이 서브그룹에 따라 A가



본 발명의 이러한 측면의 상기한 양태 및 설명 각각에 따라서, 화학식 I<sub>G</sub>의 화합물은 D에 대해 특별한 값을 갖는 화합물의 그룹 및 서브그룹이다. 상기한 양태 각각에는 D에 대해 다음의 특별한 값을 갖는 화합물의 그룹 및 서브그룹이 포함된다:

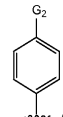
본 발명의 이러한 측면에 따르는 화합물의 그룹은 D가  $C_6-C_{10}$ 아릴(예: 페닐, 나프틸, 인다닐) 또는 5 내지 10원의 헤테로아릴(피리디닐, 티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 인다졸릴, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)이고, D가 하나 이상의  $R_M$ 으로 치환된 화합물을 포함한다. 이러한 측면 및 이러한 양태에 따르는 특별한 서브그룹에는,  $R_M$ 이 할로겐(예: 플루오로, 클로로, 브로모),  $C_1-C_6$ 알킬(예: 3급-부틸), 하나 이상의 할로겐으로 치환된  $C_1-C_6$ 알킬(예:  $CF_3$ ),  $-O-C_1-C_6$ 알킬(예:  $-O-CH_2CH_3$ ), 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐으로 치환된  $-O-C_1-C_6$ 알킬(예:  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2CHF_2$ ) 또는  $-O-C_1-C_6$ 알킬( $-O-CH_2CH_2OCH_3$ ), 임의로 치환되는 3 내지 12원의 헤테로사이클(예: 3-에틸옥세탄-3-일, 1,3-디옥솔란-4-일)로 치환된  $-O-C_1-C_6$ 알킬(예:  $-O-CH_2$ ),  $-O-R_5$ (여기서,  $R_5$ 는 임의로 치환되는 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클(예: 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 1,3-디옥산-5-일)이다),  $-N(R_5)C(O)R_5'$ (여기서,  $R_5$  및  $R_5'$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬이다)(예:  $-N(t-Bu)C(O)Me$ ),  $SF_5$ ,  $-SO_2R_5$ (여기서,  $R_5$ 는  $C_1-C_6$ 알킬이다)(예:  $-SO_2Me$ ) 또는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클(예: 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐)인 화합물을 포함한다. 본 양태에 따르는 기타 서브그룹은, D가  $G_2$ 로 치환되고 하나 이상의

$R_M$ 에 의해 임의로 치환되는 페닐이고, 여기서  $G_2$ 는 3 내지 12원의 헤테로사이클(예: 피리디닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 옥사졸릴)이고, 여기서 헤테로사이클은 할로젠, 하이드록시, 옥소, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 메틸),  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 알키닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬(예:  $CF_3$ ),  $C_2$ - $C_6$ 할로알케닐,  $C_2$ - $C_6$ 할로알키닐,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬(예:  $-O-CH_3$ ),  $-C(O)OR_S$ (예:  $-C(O)OCH_3$ ),  $-C(O)R_S$ (예:  $-C(O)CH_3$ ),  $-N(R_S R_S')$  또는  $L_4$ - $G_3$ 으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고,  $R_M$ 은 할로젠(예: 플루오로, 클로로), 알킬(예: 메틸), 할로알킬(예:  $CF_3$ ) 또는  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ 알킬(예:  $-O-CH_3$ )이고,  $L_4$ ,  $G_3$ ,  $R_S$  및  $R_S'$ 는 상기 정의된 바와 같다.



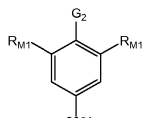
[0425]

화학식  $I_6$ 에 따르는 화합물의 특정 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서,  $D$ 는 이고, 여기서  $R_M$ 은 플루오로, 클로로, 3급-부틸,  $-O-CH_2CH_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2CHF_2$ ,  $-O-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-O-CH_2$ -(3-에틸옥세탄-3-일),  $-O-CH_2$ -(1,3-디옥솔란-4-일),  $-O$ -사이클로펜틸,  $-O$ -사이클로헥실,  $-O$ -페닐,  $-O$ -(1,3-디옥산-5-일), 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐,  $SF_5$ ,  $-SO_2Me$  또는  $-N(t-Bu)C(O)Me$ 이고,  $D$ 는 할로젠(예: 플루오로, 클로로) 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.

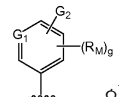


[0426]

화학식  $I_6$ 에 따르는 화합물의 기타 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서,  $D$ 는 이고, 여기서  $G_2$ 는 피리디닐(예: 피리딘-2-일), 피페리딘-1-일, 4,4-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2,6-디메틸피페리딘-1-일, 4-(프로판-2-일)피페리딘-1-일, 4-플루오로피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 4-3급-부틸피페리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일, 3,3-디메틸아제티딘-1-일 또는 옥사졸릴(예: 1,3-옥사졸-2-일)이고,  $D$ 는 할로젠(예: 플루오로, 클로로) 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬(예: 메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의  $R_M$ 에 의해 임의로 치환된다.

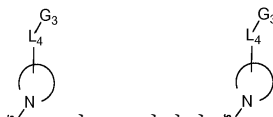


특히,  $D$ 가 인 화합물인 이들 그룹에 따라,  $G_2$ 는 피페리딘-1-일, 4,4-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2,6-디메틸피페리딘-1-일, 4-(프로판-2-일)피페리딘-1-일, 4-플루오로피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 4-3급-부틸피페리딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일 또는 3,3-디메틸아제티딘-1-일이고,  $R_{M1}$ 은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이다.



[0427]

화학식  $I_6$ 에 따르는 화합물의 기타 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서,  $D$ 는 이

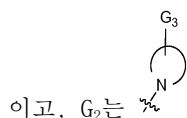


고, 여기서  $G_1$ 은  $N$ ,  $C-H$  또는  $C-R_M$ 이고,  $G_2$ 는 이고, 여기서 ,  $R_M$  및  $g$ 는 상기 정의된 바와 같다. 특히, 이러한 그룹에 따라서,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리



플루오로메톡시이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이고, 는 상기 정의된 바와 같다. 추가의 서브그룹에서,  $L_4$ 는 결합





이고,  $G_2$ 는 이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루

오로메톡시이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이다. 특히 서브그룹 는 3-페닐아제티딘-1-일, 3-페닐피롤리딘-1-일, 4-페닐피페라진-1-일, 4-페닐피페리딘-1-일, 4-페닐-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일, 4,4-디페닐피페리딘-1-일, 4-아세틸-4-페닐피페리딘-1-일, 4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일, 4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일 또는 3-페닐피페리딘-1-일이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오

로메톡시이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이다. 기타 서브그룹에서,  $L_4$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌, -O- 또는  $-S(O)_2$ -이고,  $G_2$ 는 이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고,

$g$ 는 0, 1 또는 2이다. 특히 서브그룹 는 4-토실피페라진-1-일, 4-페녹시피페리딘-1-일, 3-페녹시피롤리딘-1-일, 4-벤질피페리딘-1-일, 4-벤에틸피페리딘-1-일 또는 3-페닐프로필)피페리딘-1-일이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이

다. 화합물의 추가의 서브그룹에서, D는 이고, 여기서  $G_3$ 은 하나 또는 두 개의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되는 페닐이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메

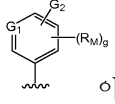
틸 또는 트리플루오로메톡시이고, 및  $R_{G3}$ 은 상기 정의된 바와 같다. 화합물의 기타 그룹에서, D는

이고, 여기서  $L_4$ 는  $C_1$ - $C_6$ 알킬렌, -O- 또는  $-S(O)_2$ -이고,  $G_3$ 은 하나 또는 두 개의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되는 페닐이고,  $g$ 는 0, 1 또는 2이고,  $R_M$ 은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메

틸 또는 트리플루오로메톡시이고, 및  $R_{G3}$ 은 상기 정의된 바와 같다. 화합물의 추가의 서브그룹에서, D는

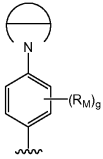
이고, 여기서  $G_3$ 은 상기 정의된 바와 같은 하나 또는 두 개의  $R_{G3}$ 에 의해 임의로 치환되는 페닐이고,  $R_{M1}$ 은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이고,  $R_{G2}$ 는 상기 정의된 바와 같이,  $-C(O)C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $-O-C_1$ - $C_6$ 알킬 및  $-O-C_1$ - $C_6$ 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의의 치환체이다.

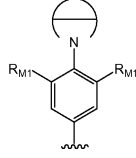
[0428]

화학식 I<sub>6</sub>에 따르는 화합물의 기타 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서, D는  이

고, 여기서 G<sub>1</sub>은 N, C-H 또는 C-R<sub>M</sub>이고, G<sub>2</sub>는  이고, 여기서 , R<sub>M</sub> 및 g는 상기 정의된 바와 같다. 특히, 이러한 서브그룹에 따라서, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는

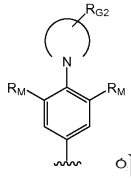
트리플루오로메톡시이고, g는 0, 1 또는 2이고,  는 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일, 6-아자스피로[2.5]옥트-6-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일이다. 화합물의 추가의

서브그룹에서, D는  이고, 여기서 g는 0, 1 또는 2이고, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고,  는 상기 정의된 바와 같다. 화합물의 추

가의 서브그룹에서, D는  이고, 여기서 R<sub>M1</sub>은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸이고,  는 상기 정의된 바와 같다(예: 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일, 옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일, 6-아자스피로[2.5]옥트-6-일, 3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일).

고, 여기서  는 하나 이상의 R<sub>G2</sub>에 의해 치환된 모노사이클릭 4 내지 8원의 질소 함유 헤테로사이클(예: 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐)이고, 여기서 R<sub>G2</sub>는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이고, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 할로젠, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬이다. 상기한 양태에 따르는 화합물의 각 그룹

[0429]

화학식 I<sub>6</sub>에 따르는 화합물의 기타 그룹 및 본 발명의 이러한 측면의 상기 양태 및 설명에서, D는  이

고, 여기서  는 하나 또는 두 개의 R<sub>G2</sub>에 의해 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이고, 여기서 R<sub>G2</sub>는, 각각의 경우에, 각각 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 플루오로, 클로로 또는 트리플루오로메틸이고, R<sub>M</sub>은 각각 독립적으로 플루오로, 클로로 또는 메틸이다. 예를 들면,  는 4,4-디메틸피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 2,6-디메틸피페리딘-1-일, 4-(프로판-2-일)피페리딘-1-일, 4-플루오로피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페리딘-1-일, 4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 4-3급-부틸피페리

딘-1-일, 2-옥소피페리딘-1-일 또는 3,3-디메틸아제티딘-1-일이다.

[0430]

본 발명은 또한

[0431]

$R_E$ 가 각각의 경우에 독립적으로  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$ ,  $-P(O)(OR_S)_2$ ,  $=C(R_S R_S')$  또는  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$  또는  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐 또는  $C_2-C_6$ 알키닐(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀 또는 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다), 또는  $C_3-C_{12}$ 카보사이클 또는 3 내지 12원의 헤테로사이클(여기서, 이들은, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 카복시, 니트로, 옥소, 포스포녹시, 포스포노, 티옥소, 포르밀, 시아노, 트리메틸실릴,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알케닐,  $C_2-C_6$ 알키닐,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_2-C_6$ 할로알케닐,  $C_2-C_6$ 할로알키닐,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$  또는  $-N(R_S R_S')$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되는, 본원에서 기술된(이하 기술된 각 양태를 포함) 화학식  $I_E$ ,  $I_F$  및  $I_G$ 의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 특징으로 한다.

[0432]

본 발명의 화합물은 염의 형태로 사용될 수 있다. 특정 화합물에 따라, 화합물의 염은 하나 이상의 염의 물리적 특성, 예를 들면, 특정 조건하에서 향상된 약제학적 안정성 또는 물 또는 오일에서의 목적하는 용해도에 기인하여 유리할 수 있다. 몇몇 경우에, 화합물의 염은 당해 화합물의 분리 또는 정제용으로 유용할 수 있다.

[0433]

염을 환자에게 투여하고자 할 경우, 염은 바람직하게는 약제학적으로 허용된다. 약제학적으로 허용되는 염은, 이에 제한되지 않지만, 산 부가 염, 염기 부가 염 및 알칼리 금속 염을 포함한다.

[0434]

약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 적합한 무기 산의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이 포함된다. 적합한 유기 산의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 지방족 산, 지환족 산, 방향족 산, 아르지방족 산, 헤테로사이클릴 산, 카복실산 및 설폰산 부류의 유기 산이 포함된다. 적합한 유기 산의 구체적인 예로는 아세트이트, 트리플루오로아세트이트, 포르메이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 디글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 타르타르산, 시트레이트, 아스코르베이트, 글루쿠로네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐산, 메실레이트, 스테아레이트, 살리실레이트, p-하이드록시벤조에이트, 페닐아세트이트, 만델레이트, 엠보네이트(파모에이트), 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 판토테네이트, 톨루엔설포네이트, 2-하이드록시에탄설포네이트, 설파닐레이트, 사이클로헥실아미노설포네이트, 알겐산, b-하이드록시부티르산, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 아디페이트, 알기네이트, 바이셀페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 도데실설포에이트, 글리코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설포에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트가 포함된다.

[0435]

약제학적으로 허용되는 염기 부가 염으로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 금속성 염 및 유기 염이 포함된다. 적합한 금속성 염의 비제한적 예로는 알칼리 금속(Ia족) 염, 알칼리 토금속(IIa족) 염 및 기타의 약제학적으로 허용되는 금속 염이 포함된다. 이러한 염은, 제한 없이, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 또는 아연으로부터 제조될 수 있다. 적합한 유기 염의 비제한적 예는 3급 아민 및 4급 아민, 예를 들면, 트로메타민, 디에틸아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조될 수 있다. 염기성 질소-함유 그룹은 알킬 할로겐화물(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 염화물/브롬화물/요오드화물), 디알킬 설페이트(예: 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트), 아르알킬 할로겐화물(예: 벤질 및 펜에틸 브롬화물) 등과 같은 시약에 의해 4급화될 수 있다.

[0436]

본 발명의 화합물 또는 염은 용매화물, 예를 들면, 물과의 용매화물(즉, 수화물) 또는 유기 용매와의 용매화물(예를 들면, 메탄올, 에탄올 또는 아세트니트릴과 함께 각각 메탄올레이트, 에탄올레이트 또는 아세트니트릴레이트를 형성한다)의 형태로 존재할 수 있다.

- [0437] 본 발명의 화합물 또는 염은 또한 프로드럭의 형태로 사용될 수 있다. 몇몇 프로드럭은 본 발명의 화합물 상의 산성 그룹으로부터 유도된 지방족 또는 방향족 에스테르이다. 기타로는 본 발명의 화합물 상의 하이드록실 또는 아미노 그룹의 지방족 또는 방향족 에스테르가 있다. 하이드록실 그룹의 포스포이트 프로드럭이 바람직한 프로드럭이다.
- [0438] 본 발명의 화합물은 키랄 중심으로 공지되어 있는 비대칭적으로 치환된 탄소원자를 포함할 수 있다. 이들 화합물들은, 제한 없이, 단일 입체이성체(예: 단일 거울상이성체 또는 단일 부분입체이성체), 입체이성체들의 혼합물(예: 거울상이성체 또는 부분입체이성체들의 혼합물) 또는 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 명세서에서 단일 입체이성체로서 식별되는 화합물은 기타의 입체이성체를 실질적으로 함유하지 않는 형태(예를 들면, 기타의 거울상이성체 또는 부분입체이성체를 실질적으로 함유하지 않는 형태)로 존재하는 화합물을 의미한다. "실질적으로 함유하지 않는"이란, 조성물 중의 화합물의 80% 이상이 기술된 입체이성체이고, 바람직하게는 조성물 중의 화합물의 90% 이상이 기술된 입체이성체이며, 더욱 바람직하게는 조성물 중의 화합물의 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상이 기술된 입체이성체임을 의미한다. 화합물의 화학적 구조에서 키랄 탄소의 입체화학이 명시되지 않은 경우, 상기 화학적 구조식은 키랄 중심의 어느 한쪽의 입체이성체를 함유하는 화합물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0439] 본 발명의 화합물의 개개의 입체이성체들은 당업계에 공지된 다양한 방법들을 사용하여 제조될 수 있다. 상기 방법으로는, 입체특이적 합성, 부분입체이성체들의 크로마토그래피에 의한 분리, 거울상이성체들의 크로마토그래피에 의한 분할, 거울상이성체 혼합물 중의 거울상이성체들을 부분입체이성체로 전환시킨 후, 상기 부분입체이성체들을 크로마토그래피에 의해 분리하고 개개의 거울상이성체들을 재생시키는 방법, 및 효소적 분할이 포함되지만 이에 한정되지 않는다.
- [0440] 입체특이적 합성은 통상적으로는, 광학적으로 순수한(거울상이성체적으로 순수한) 또는 거의 광학적으로 순수한 물질들, 및 라세미화 또는 키랄 중심에서의 입체화학의 반전을 일으키지 않는 합성 반응들의 사용을 포함한다. 합성 반응으로부터 수득된 라세미 혼합물을 포함하는, 화합물들의 입체이성체 혼합물은, 예를 들면, 당업자들에게 인지되어 있는 바와 같은 크로마토그래피 기술에 의해 분리될 수 있다. 거울상이성체들의 크로마토그래피에 의한 분할은 다수가 시판되는 키랄성 크로마토그래피 수지를 사용하여 달성될 수 있다. 비제한적 예에서, 라세미체를 용액 중에 투입하고, 키랄 정지 상을 함유하는 컬럼 상에 적재한다. 이후, 거울상이성체들은 HPLC에 의해 분리될 수 있다.
- [0441] 거울상이성체들의 분할은 혼합물 중의 거울상이성체들을 키랄 보조제와의 반응에 의해 부분입체이성체들로 전환시킴으로써 달성될 수도 있다. 수득된 부분입체이성체들은 컬럼 크로마토그래피 또는 결정화/재결정화에 의해 분리될 수 있다. 이 기술은, 분리하려는 화합물이, 키랄 보조제와의 염 또는 공유 결합을 형성하게 되는 카복실, 아미노 또는 하이드록실 그룹을 함유하는 경우에 유용하다. 적합한 키랄 보조제의 비제한적 예로는 키랄 순수 아미노산, 유기 카복실산 또는 유기설폰산이 포함된다. 일단 부분입체이성체가 크로마토그래피에 의해 분리되면, 개개의 거울상이성체들이 재생될 수 있다. 흔히, 키랄 보조제는 회수되어 재사용될 수 있다.
- [0442] 에스테라제, 포스파타제 또는 리파제와 같은 효소는 거울상이성체 혼합물에서 거울상이성체의 유도체들을 분할하는 데에 유용할 수 있다. 예를 들면, 분리하려는 화합물들 중의 카복실 그룹의 에스테르 유도체를, 혼합물 중의 거울상이성체들 중 하나만을 선택적으로 가수분해하는 효소로 처리할 수 있다. 이후, 수득된 거울상이성체적으로 순수한 산을, 가수분해되지 않은 에스테르로부터 분리할 수 있다.
- [0443] 또는, 혼합물 중의 거울상이성체의 염은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있는데, 예를 들면, 카복실산을 광학적으로 순수한 적합한 염기, 예를 들면 알칼로이드 또는 펜에틸아민으로 처리한 후, 거울상이성체적으로 순수한 염을 침전시키거나 결정화/재결정화함으로써 제조될 수 있다. 라세미 혼합물을 포함하는, 입체이성체 혼합물의 분할/분리를 위한 적합한 방법은 문헌[참조: ENANTIOMERS, RACEMATES AND RESOLUTIONS(Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, New York, NY)]에서 찾을 수 있다.
- [0444] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 불포화된 탄소-탄소 이중 결합을 가질 수 있다. 시스(Z) 및 트랜스(E) 이성체와 같은 모든 이중 결합 이성체들 및 이들의 혼합물은, 달리 명시되지 않는다면, 열거된 화합물의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 화합물이 다양한 토오토머 형태로 존재하는 경우, 열거된 화합물은 임의의 하나의 특정 토오토머에 제한되는 것이 아니라 모든 토오토머 형태들을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0445] 본 발명의 특정 화합물은 분리될 수 있는 상이한 안정한 배좌 형태(conformational form)로 존재할 수 있다. 비대칭 단일 결합 주위의 제한된 회전으로 인한, 예를 들면, 입체 장애 또는 환 변형으로 인한 비틀림

비대칭은, 다른 이형태체들의 분리를 가능하게 할 수 있다. 본 발명은 이들 화합물들의 각각의 배좌 이성체들 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0446] 본 발명의 특정 화합물은 또한 쓰비터이온 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 이들 화합물들의 각각의 쓰비터이온 형태 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0447] 본 발명의 화합물은 일반적으로 표준 명명법을 사용하여 본 명세서에 기술된다. 비대칭 중심(들)을 갖는 열거된 화합물에 대해, 당해 화합물의 모든 입체이성체들 및 이들의 혼합물은 달리 언급되지 않는다면 본 발명에 포함되는 것으로 이해된다. 입체이성체의 비제한적 예로는 거울상이성체, 부분입체이성체 및 시스-트랜스 이성체가 포함된다. 열거된 화합물이 다양한 토오토머 형태로 존재하는 경우, 당해 화합물은 모든 토오토머 형태들을 포함하는 것으로 의도된다. 특정 화합물은 변수들(예: A, B, D, X, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, Y, Z, T, R<sub>A</sub> 또는 R<sub>B</sub>)을 포함하는 일반 화학식을 사용하여 본 명세서에 기술된다. 달리 명시되지 않는다면, 화학식에서의 각각의 변수는 임의의 다른 변수에 대해 독립적으로 정의되며, 하나의 화학식에서 한 번 이상 나타나는 임의의 변수는, 각각의 경우에, 독립적으로 정의된다. 모이어티들이 하나의 그룹으로부터 "독립적으로" 선택된다고 기술되는 경우, 각각의 모이어티는 다른 것으로부터 독립적으로 선택된다. 따라서, 각각의 모이어티는 다른 모이어티 또는 모이어티들과 동일하거나 상이할 수 있다.

[0448] 하이드로카빌 모이어티 내의 탄소원자의 수는 접두어 "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>"로 표시될 수 있고, 여기서 x는 당해 모이어티 내의 최소 탄소원자 수이고 y는 당해 모이어티 내의 최대 탄소원자 수이다. 따라서, 예를 들면 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬"은 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 알킬 치환체를 의미한다. 추가 예로서, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 하이드로카빌 환을 의미한다. 다중-구성인자(multiple-component)의 치환체에 붙은 접두어는 해당 접두어 바로 다음에 오는 맨 처음 구성인자에만 적용된다. 예로서, 용어 "카보사이클릴알킬"은 2개의 구성인자, 즉 카보사이클릴 및 알킬을 함유한다. 따라서, 예를 들면 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클릴C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>카보사이클릴을 의미한다.

[0449] 달리 명시되지 않는다면, 기술된 화학 구조식에서 하나의 연결 요소(linking element)가 2개의 다른 요소들을 연결하고 있는 경우, 상기 연결 요소의 맨 왼쪽에 기술된 구성인자는 상기 기술된 구조식에서의 왼쪽 요소에 결합하고, 상기 연결 요소의 맨 오른쪽에 기술된 구성인자는 상기 기술된 구조식에서의 오른쪽 요소에 결합한다. 예로서, 화학 구조식이 -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'-이고, M이 -N(R<sub>B</sub>)S(O)-인 경우, 상기 화학 구조식은 -L<sub>S</sub>-N(R<sub>B</sub>)S(O)-L<sub>S</sub>'-가 된다.

[0450] 기술된 구조식에서의 연결 요소가 결합인 경우, 상기 연결 요소의 왼쪽 요소는, 공유 결합을 통해, 상기 연결 요소의 오른쪽 요소에 직접 연결된다. 예를 들면, 화학 구조식이 -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'-로 기술되고, M이 결합으로서 선택되는 경우, 상기 화학 구조식은 -L<sub>S</sub>-L<sub>S</sub>'-가 될 것이다. 기술된 구조식에서 2개 이상의 인접한 연결 요소들이 결합인 경우, 이들 연결 요소들에 대한 왼쪽 요소는, 공유 결합을 통해, 상기 연결 요소들의 오른쪽 요소에 직접 연결된다. 예를 들면, 화학 구조식이 -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-로 기술되고, M 및 L<sub>S</sub>'가 결합으로서 선택되는 경우, 상기 화학 구조식은 -L<sub>S</sub>-M'-L<sub>S</sub>"-이 될 것이다. 마찬가지로, 화학 구조식이 -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-로 기술되고, M, L<sub>S</sub>' 및 M'이 결합인 경우, 상기 화학 구조식은 -L<sub>S</sub>-L<sub>S</sub>"-가 될 것이다.

[0451] 화학 구조식이 모이어티를 기술하는 데 사용되는 경우, 줄표(-)(들)는 자유 원자가(들)를 갖는 모이어티의 부분을 나타낸다.

[0452] 모이어티가 "임의로 치환된다"고 기술된 경우, 상기 모이어티는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 모이어티가 특정 수 이하의 비-수소 라디칼에 의해 임의로 치환된다고 기술된 경우, 상기 모이어티는 치환되지 않거나, 상기 특정 수 이하의 비-수소 라디칼 또는 상기 모이어티 상의 치환가능한 위치의 최대 수 이하 중의 더 적은 쪽에 의해 치환될 수 있다. 따라서, 예를 들면 모이어티가 3개 이하의 비-수소 라디칼에 의해 임의로 치환되는 헥테로사이클이라고 기술된 경우, 치환가능한 위치가 3개 미만인 임의의 헥테로사이클은 상기 헥테로사이클이 갖는 치환가능한 위치 만큼의 비-수소 라디칼에 의해서만 임의로 치환될 것이다. 예로서, (치환가능한 위치가 단 1개인) 테트라졸릴은 1개 이하의 비-수소 라디칼에 의해 임의로 치환될 것이다. 추가 예로서, 아미노 질소가 2개 이하의 비-수소 라디칼에 의해 임의로 치환된다고 기술된 경우, 1급 아미노 질소는 2개 이하의 비-수소 라디칼에 의해 임의로 치환될 것이지만, 2급 아미노 질소는 1개 이하의 비-수소 라디칼에 의해서만 임의로 치환



될 것이다.

- [0453] 모이어티가 옥소 또는 티옥소로 치환될 경우, 이는 모이어티가 적어도 두 개의 수소에 공유 결합된 탄소원자(예:  $\text{CH}_2$ )를 함유하고, 두 수소 라디칼이 옥소 또는 티옥소로 치환되어 각각  $\text{C=O}$  또는  $\text{C=S}$ 를 형성한다는 것을 의미한다.
- [0454] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 하이드로카빌 쇠를 의미한다. 각각의 탄소-탄소 이중 결합은 당해 이중 결합 탄소들 상에 치환된 그룹들에 대해 알케닐 모이어티 내에서 시스 또는 트랜스 기하구조 중의 어느 하나를 가질 수 있다. 알케닐 그룹의 비제한적 예로는 에테닐(비닐), 2-프로페닐, 3-프로페닐, 1,4-펜타디에닐, 1,4-부타디에닐, 1-부테닐, 2-부테닐 및 3-부테닐이 포함된다.
- [0455] 용어 "알케닐렌"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 2가의 불포화 하이드로카빌을 의미한다. 알케닐렌 그룹의 비제한적 예로는  $-\text{C(H)=C(H)}-$ ,  $-\text{C(H)=C(H)-CH}_2-$ ,  $-\text{C(H)=C(H)-CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C(H)=C(H)-CH}_2-$ ,  $-\text{C(H)=C(H)-CH(CH}_3)-$  및  $-\text{CH}_2-\text{C(H)=C(H)-CH(CH}_2\text{CH}_3)-$ 가 포함된다.
- [0456] 용어 "알킬"은 직쇄 또는 측쇄 포화 하이드로카빌 쇠를 의미한다. 알킬 그룹의 비제한적 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소-아밀 및 헥실이 포함된다.
- [0457] 용어 "알킬렌"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 2가의 포화 하이드로카빌 쇠를 의미한다. 알킬렌의 대표적 예로는  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)\text{CH}_2-$ 가 포함되지만 이에 한정되지 않는다.
- [0458] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 하이드로카빌 쇠를 의미한다. 알키닐의 비제한적 예로는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 3-프로피닐, 테시닐, 1-부티닐, 2-부티닐 및 3-부티닐이 포함된다.
- [0459] 용어 "알키닐렌"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 2가의 불포화 탄화수소 그룹을 의미한다. 대표적 알키닐렌 그룹으로는, 예를 들면,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH(CH}_3)-$  및  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH(CH}_2\text{CH}_3)-$ 가 포함된다.
- [0460] 용어 "카보사이클" 또는 "카보사이클릭" 또는 "카보사이클릴"은 0개의 헤테로원자 환 원자를 함유하는, 포화(예: "사이클로알킬"), 부분 포화(예: "사이클로알케닐" 또는 "사이클로알키닐") 또는 완전 불포화(예: "아릴") 환 시스템을 의미한다. "환 원자" 또는 "환 원"은 상기 환 또는 환들을 형성하기 위해 함께 결합된 원자들이다. 카보사이클릴은, 제한 없이, 단일 환, 2개의 융합된 환, 또는 브릿징된 또는 스피로 환일 수 있다. 치환된 카보사이클릴은 시스 또는 트랜스 기하구조 중의 어느 하나를 가질 수 있다. 카보사이클릴 그룹의 대표적 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥사디에닐, 아다만틸, 데카하이드로-나프탈레닐, 옥타하이드로-인테닐, 사이클로헥세닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프틸, 인테닐, 이소인테닐, 데칼리닐 및 노르피나닐이 포함된다. 카보사이클 그룹은 임의의 치환가능한 탄소 환 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착될 수 있다. (화학식 I에서의 A와 같이) 기술된 화학 구조식에서 카보사이클 그룹이 2개의 다른 요소들을 연결하는 2가 모이어티인 경우, 상기 카보사이클 그룹은 임의의 2개의 치환가능한 환 원자를 통해 2개의 다른 요소들에 부착될 수 있다. 마찬가지로, (화학식 I에서의 X와 같이) 기술된 화학 구조식에서 카보사이클 그룹이 3개의 기타 요소들을 연결하는 3가 모이어티인 경우, 상기 카보사이클 그룹은 임의의 3개의 치환가능한 환 원자를 통해 각각 3개의 기타 요소들에 부착될 수 있다.
- [0461] 용어 "카보사이클릴알킬"은 알킬렌 그룹을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 카보사이클릴 그룹을 의미한다. 예를 들면,  $\text{C}_3-\text{C}_6$ 카보사이클릴 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬은  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬렌을 통해 모 분자 모이어티에 부착된  $\text{C}_3-\text{C}_6$ 카보사이클릴 그룹을 의미한다.
- [0462] 용어 "사이클로알케닐"은 헤테로원자 환 원을 갖지 않는 비-방향족의 부분 불포화 카보사이클릴 모이어티를 의미한다. 사이클로알케닐 그룹의 대표적 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 및 옥타하이드로나프탈레닐이 포함된다.
- [0463] 용어 "사이클로알킬"은 헤테로원자 환 원을 함유하지 않는 포화 카보사이클릴 그룹을 의미한다. 사이클로알킬의 비제한적 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 데칼리닐 및 노르피나닐이 포함된다.

- [0464] 접두어 "할로"는 이 접두어가 붙은 치환체가, 독립적으로 선택되는 하나 이상의 할로겐 라디칼에 의해 치환됨을 의미한다. 예를 들면, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬"은, 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 선택된 할로겐 라디칼로 대체되어 있는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 치환체를 의미한다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬의 비제한적 예로는 클로로메틸, 1-브로모에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 및 1,1,1-트리플루오로에틸이 포함된다. 치환체가 하나 이상의 할로겐 라디칼에 의해 치환되는 경우, (달리 언급되지 않는다면) 이들 할로겐 라디칼들은 동일하거나 상이할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0465] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클로" 또는 "헤테로사이클릴"은 환 원자들 중의 적어도 하나가 헤테로원자(즉, 질소, 산소 또는 황)이고, 나머지 환 원자들은 탄소, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는, 포화 환 시스템(예: "헤테로사이클로알킬"), 부분 불포화 환 시스템(예: "헤테로사이클로알케닐" 또는 "헤테로사이클로알키닐") 또는 완전 불포화 환 시스템(예: "헤테로아릴")을 의미한다. 헤테로사이클은, 제한 없이, 단일 환, 2개의 융합된 환, 또는 브릿징된 또는 스피로 환일 수 있다. 헤테로사이클 그룹은 당해 그룹 내의 임의의 치환가능한 탄소 또는 질소 원자(들)를 통해 모 분자 모이어티에 연결될 수 있다. (화학식 I에서의 A와 같이) 기술된 화학 구조식에서 헤테로사이클 그룹이 2개의 다른 요소들을 연결하는 2가 모이어티인 경우, 상기 헤테로사이클 그룹은 임의의 2개의 치환가능한 환 원자를 통해 2개의 다른 요소들에 부착될 수 있다. 마찬가지로, (화학식 I에서의 X와 같이) 기술된 화학 구조식에서 헤테로사이클 그룹이 3개의 기타 요소들을 연결하는 3가 모이어티인 경우, 상기 헤테로사이클 그룹은 임의의 3개의 치환가능한 환 원자를 통해 각각 3개의 기타 요소들에 부착될 수 있다.
- [0466] 헤테로사이클릴은, 제한 없이, 단일 환을 함유하는 모노사이클릴일 수 있다. 모노사이클의 비제한적 예로는 푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤릴, 이소피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이소이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 디티올릴, 옥사티올릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸리닐, 이소티아졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 티오디아졸릴, 옥사티아졸릴, 옥사디아졸릴[1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴("아족시밀"로도 공지됨), 1,2,5-옥사디아졸릴("푸라자닐"로도 공지됨) 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함함], 옥사트리아졸릴(1,2,3,4-옥사트리아졸릴 및 1,2,3,5-옥사트리아졸릴을 포함함), 디옥사졸릴(1,2,3-디옥사졸릴, 1,2,4-디옥사졸릴, 1,3,2-디옥사졸릴 및 1,3,4-디옥사졸릴을 포함함), 옥사티올라닐, 피라닐(1,2-피라닐 및 1,4-피라닐을 포함함), 디하이드로피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 디아지닐[피리다지닐("1,2-디아지닐"로도 공지됨), 피리미디닐("1,3-디아지닐"로도 공지됨) 및 피라지닐("1,4-디아지닐"로도 공지됨)을 포함함], 피페라지닐, 트리아지닐[s-트리아지닐("1,3,5-트리아지닐"로도 공지됨), as-트리아지닐(1,2,4-트리아지닐로도 공지됨) 및 v-트리아지닐("1,2,3-트리아지닐"로도 공지됨)을 포함함], 옥사지닐[1,2,3-옥사지닐, 1,3,2-옥사지닐, 1,3,6-옥사지닐("펜톡사졸릴"로도 공지됨), 1,2,6-옥사지닐 및 1,4-옥사지닐을 포함함], 이속사지닐(o-이속사지닐 및 p-이속사지닐을 포함함), 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 옥사티아지닐(1,2,5-옥사티아지닐 또는 1,2,6-옥사티아지닐을 포함함), 옥사디아지닐(1,4,2-옥사디아지닐 및 1,3,5,2-옥사디아지닐을 포함함), 모르폴리닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에피닐, 티오모르폴리닐 및 디아제피닐이 포함된다.
- [0467] 헤테로사이클릴은 또한, 제한 없이, 2개의 융합된 환을 함유하는 바이사이클, 예를 들면, 나프티리디닐([1,8]나프티리디닐 및 [1,6]나프티리디닐을 포함함), 티아졸피리미디닐, 티에노피리미디닐, 피리미도피리미디닐, 피리도피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 인돌리지닐, 피린디닐, 피라노피롤릴, 4H-퀴놀리지닐, 푸리닐, 피리도피리디닐(피리도[3,4-b]-피리디닐, 피리도[3,2-b]-피리디닐 및 피리도[4,3-b]-피리디닐을 포함함), 피리도피리미딘 및 프테리디닐일 수 있다. 융합된-환 헤테로사이클의 다른 비제한적 예로는 벤조-융합된 헤테로사이클릴, 예를 들면, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌레니닐("슈도인돌릴"로도 공지됨), 이소인다졸릴("벤즈피라졸릴" 또는 인다졸릴로도 공지됨), 벤즈아지닐[퀴놀리닐("1-벤즈아지닐"로도 공지됨) 및 이소퀴놀리닐("2-벤즈아지닐"로도 공지됨)을 포함함], 벤즈이미다졸릴, 프탈라지닐, 퀴놀살리닐, 벤조디아지닐[신놀리닐("1,2-벤조디아지닐"로도 공지됨) 및 키나졸리닐("1,3-벤조디아지닐"로도 공지됨)을 포함함], 벤조피라닐("크로메닐" 및 "이소크로메닐"을 포함), 벤조티오피라닐("티오크로메닐"로도 공지됨), 벤족사졸릴, 인독사지닐("벤즈이속사졸릴"로도 공지됨), 안트라닐릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤족사디아졸릴, 벤조푸라닐("쿠마로닐"로도 공지됨), 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐("벤조티오페닐", "티오나프테닐" 및 "벤조티오프라닐"로도 공지됨), 이소벤조티에닐("이소벤조티오페닐", "이소티오나프테닐" 및 "이소벤조티오프라닐"로도 공지됨), 벤조티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤족사지닐(1,3,2-벤족사지닐, 1,4,2-벤족사지닐, 2,3,1-벤족사지닐 및 3,1,4-벤족사지닐을 포함함), 벤즈이속사지닐(1,2-벤즈이속사지닐 및 1,4-벤즈이속사지닐을 포함함) 및 테트라하이드로이소퀴놀리닐이 포함될 수 있다.

- [0468] 헤테로사이클릴은 또한, 제한 없이, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐과 같은 스피로 환 시스템일 수 있다.
- [0469] 헤테로사이클릴은 환 구성원으로서 하나 이상의 황원자를 포함할 수 있으며, 몇몇 경우, 상기 황원자(들)는 SO 또는 SO<sub>2</sub>로 산화된다. 헤테로사이클릴 내의 질소 헤테로원자(들)는 4급화될 수 있거나 4급화되지 않을 수 있고, N-옥사이드로 산화될 수 있거나 산화되지 않을 수 있다. 또한, 질소 헤테로원자(들)는 N-보호될 수 있거나 N-보호되지 않을 수 있다.
- [0470] 헤테로사이클 또는 카보사이클은 추가로 치환될 수 있다. 구체화되지 않는 한, 용어 "치환된"은, 1개, 2개 또는 3개 또는 그 이상의 수소원자를 -F, -Cl, -Br, -I, 하이드록시, 보호된 하이드록시, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, 보호된 아미노, 옥소, 티옥소, -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NH-아릴, -NH-헤테로아릴, -NH-헤테로사이클로알킬, -디알킬아미노, -디아릴아미노, -디헤테로아릴아미노, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -O-헤테로사이클로알킬, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -C(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -C(O)-아릴, -C(O)-헤테로아릴, -C(O)-헤테로사이클로알킬, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -CONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -CONH-아릴, -CONH-헤테로아릴, -CONH-헤테로사이클로알킬, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -OCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -OCO<sub>2</sub>-아릴, -OCO<sub>2</sub>-헤테로아릴, -OCO<sub>2</sub>-헤테로사이클로알킬, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -OCONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -OCONH-아릴, -OCONH-헤테로아릴, -OCONH-헤테로사이클로알킬, -NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -NHC(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(O)-아릴, -NHC(O)-헤테로아릴, -NHC(O)-헤테로사이클로알킬, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHCO<sub>2</sub>-아릴, -NHCO<sub>2</sub>-헤테로아릴, -NHCO<sub>2</sub>-헤테로사이클로알킬, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -NHC(O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(O)NH-아릴, -NHC(O)NH-헤테로아릴, -NHC(O)NH-헤테로사이클로알킬, NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -NHC(S)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(S)NH-아릴, -NHC(S)NH-헤테로아릴, -NHC(S)NH-헤테로사이클로알킬, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -NHC(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(NH)NH-아릴, -NHC(NH)NH-헤테로아릴, -NHC(NH)NH-헤테로사이클로알킬, -NHC(NH)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -NHC(NH)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHC(NH)-아릴, -NHC(NH)-헤테로아릴, -NHC(NH)-헤테로사이클로알킬, -C(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -C(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -C(NH)NH-아릴, -C(NH)NH-헤테로아릴, -C(NH)NH-헤테로사이클로알킬, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -S(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -S(O)-아릴, -S(O)-헤테로아릴, -S(O)-헤테로사이클로알킬, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -SO<sub>2</sub>NH-아릴, -SO<sub>2</sub>NH-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>NH-헤테로사이클로알킬, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -NHSO<sub>2</sub>-아릴, -NHSO<sub>2</sub>-헤테로아릴, -NHSO<sub>2</sub>-헤테로사이클로알킬, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -아릴, -아릴알킬, -헤테로아릴, -헤테로아릴알킬, -헤테로사이클로알킬, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시, -메톡시메톡시, -메톡시에톡시, -SH, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알키닐, -S-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알킬, -S-아릴, -헤테로아릴, -S-헤테로사이클로알킬 또는 메틸티오메틸을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 치환체로 독립적으로 대체시킴에 의한 치환을 의미한다. 아릴, 헤테로아릴, 알킬 등은 추가로 치환될 수 있다고 이해된다.
- [0471] "지방족" 그룹은 탄소원자, 수소원자, 할로겐 원자, 산소, 질소 또는 기타 원자의 임의의 조합으로 구성된 비방향족 모이어티이고, 임의로 하나 이상의 불포화 단위, 예를 들면, 이중 및/또는 삼중 결합을 함유한다. 지방족 그룹의 예는 작용성 그룹, 예를 들면, O, OH, NH, NH<sub>2</sub>, C(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH, NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH 또는 C(O)NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 등, 하나 이상의 작용성 그룹, 비방향족 탄화수소(임의로 치환됨)를 포함하는 그룹, 및 비방



향족 탄화수소(임의로 치환됨)의 하나 이상의 탄소가 작용성 그룹에 의해 대체된 그룹이다. 지방족 그룹의 탄소원자는 임의로 옥소-치환될 수 있다. 지방족 그룹은 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭일 수 있고, 바람직하게는 약 1 내지 약 24개의 탄소원자, 보다 통상적으로 약 1 내지 약 12개의 탄소원자를 함유한다. 지방족 탄화수소 그룹 이외에, 본원에 사용된 바와 같이, 지방족 그룹은 명백하게, 예를 들면, 알콕시알킬, 폴리알콕시알킬, 예를 들면, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리아민, 및 폴리리민을 포함한다. 지방족 그룹은 임의로 치환될 수 있다. 선형 지방족 그룹은 비-사이클릭 지방족 그룹이다. 선형 지방족 그룹이 하나 이상의 구체화된 작용성 그룹을 "함유한다" 또는 "포함한다" 또는 이들로 "이루어진다"고 간주될 경우, 선형 지방족 그룹은 하나 이상의 구체화된 작용성 그룹 또는 이의 조합, 또는 비방향족 탄화수소(임의로 치환됨)의 하나 이상의 탄소가 구체화된 작용성 그룹으로 대체되는 그룹으로부터 선택될 수 있다. 예시적인 선형 지방족 그룹은 각각 임의로 치환되는 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이고, 이들은 작용성 그룹에 의해 차단되거나 종결된다.

[0472] 화학 구조식에서 는 단일 결합 또는 이중 결합을 의미한다.

[0473] 용어 "약제학적으로 허용되는"은 변형된 명사가 약제학적 생성물로서 또는 약제학적 생성물의 일부로서 사용되기에 적합하다는 것을 의미하기 위해 형용사적으로 사용된다.

[0474] 용어 "치료학적 유효량"은 의미있는 환자의 유익, 예를 들면, 바이러스 농도(viral load)의 감소를 나타내기에 충분한 각각의 활성 물질의 총량을 의미한다.

[0475] 용어 "프로드럭"은, 화학적 또는 대사적으로 개열(cleavage)될 수 있는 그룹을 가지며, 가용매 분해에 의해 또는 생리적 조건하에서 생체내 약제학적 활성인 본 발명의 화합물로 되는 본 발명의 화합물의 유도체를 의미한다. 화합물의 프로드럭은 상기 화합물의 작용성 그룹(예: 아미노, 하이드록시, 카복시 또는 포스페이트 그룹)의 반응에 의해 통상적 방식으로 형성될 수 있다. 프로드럭은 흔히 포유동물에서의 용해성, 조직 상용성 또는 지연 방출의 이점들을 제공한다(참조: Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, pp.7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). 프로드럭으로는 당업계의 숙련가에게 익히 공지되어 있는 산 유도체, 예를 들면, 모 산성 화합물과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조되는 에스테르, 또는 모 산 화합물과 적합한 아민과의 반응에 의해 제조되는 아마이드가 포함된다. 프로드럭의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 포스페이트 에스테르 내의 알콜 또는 아민 작용성 그룹의 아세테이트, 포르메이트, 벤조에이트 또는 기타 아실화된 유도체가 포함된다.

[0476] 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 유기 또는 무기인 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합(association)을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 종종 수소 결합을 포함한다. 몇몇 경우, 상기 용매화물은, 예를 들면 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 내에 혼입될 때 격리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 격리가능한 용매화물을 둘 다 포함한다. 예시적인 용매화물로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트가 포함된다.

[0477] 용어 "N-보호 그룹" 또는 "N-보호된"은 아미노 그룹을 바람직하지 않은 반응들로부터 보호할 수 있는 그룹을 의미한다. 통상적으로 사용되는 N-보호 그룹은 문헌[참조: Greene and Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (3rd ed., John Wiley & Sons, NY (1999))]에 기술되어 있다. N-보호 그룹의 비제한적 예로는, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 3급-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일 또는 4-니트로벤조일과 같은 아실 그룹; 벤젠설포닐 또는 p-톨루엔설포닐과 같은 설포닐 그룹; 페닐설페닐(페닐-S-) 또는 트리페닐메틸설페닐(트리틸-S-)과 같은 설페닐 그룹; p-메틸페닐설페닐(p-메틸페닐-S(O)-) 또는 3급-부틸설페닐(3급-Bu-S(O)-)과 같은 설페닐 그룹; 벤질옥시카보닐, p-클로로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카보닐, 1-(p-비페닐)-1-메틸에톡시카보닐, 디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈하이드릴옥시카보닐, 3급-부틸옥시카보닐, 디이소프로필메톡시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 에톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보닐, 2,2,2-트리클로로-에톡시-카보닐, 페녹시카보닐, 4-니트로-페녹시카보닐, 사이클로헥틸옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐 또는 페닐티오카보닐과 같은 카바메이트 형성 그룹; 벤질, p-메톡시벤질, 트리페닐메틸 또는 벤질옥시메틸과 같은 알킬 그룹; p-메톡시페닐; 및 트리메틸실릴과 같은 실릴 그룹이 포함된다. 바람직한 N-보호 그룹으로는 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, 3급-부틸아세틸, 페닐설포닐, 벤질, 3급-부틸옥시카보닐(Boc) 및 벤질옥시카보닐(Cbz)이 포함된다.

[0478] 다음 반응식, 중간체 및 실시예의 설명에 사용된 약어는 다음과 같다: Ac 아세틸; APCI 대기압 화학 이온화; aq

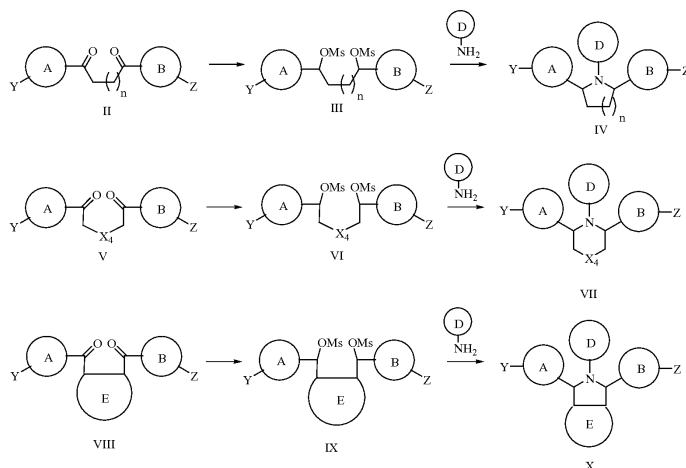
또는 aq. 수성; atm 기압; Boc 3급-부톡시카보닐; Bu 부틸; *t*-Bu 또는 *tert*-butyl 3급-부틸; Cbz 벤젠옥시카보닐; dba 디벤질리딘아세톤; DCI 탈착 화학 이온화; DDQ 2,3-디클로로-5,6-디시아노-*p*-벤조퀴논; DEPBT 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3*H*)-온; DIBAL 디이소부틸알루미늄 수소화물; DMA *N,N*-디메틸아세트아미드; DME 1,2-디메톡시에탄; DMF *N,N*-디메틸포름아미드; DMSO 디메틸 설펡사이드; DMPU 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1*H*)-피리미디논; dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; EDC, EDAC 또는 EDCI *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드; e.e. 거울상이성체성 과량; ELSD 증발 광 산란 검출기; ESI 전자분무 이온화; Et 에틸; Et<sub>3</sub>N 트리에틸아민; EtOAc 에틸 아세테이트; EtOH 에탄올; Et<sub>2</sub>O 디에틸 에테르; eq 또는 equiv 당량; Fmoc 9-플루오레닐메톡시카보닐; HATU *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N'*,*N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트; HOBt 1-하이드록시벤조트리아졸; HPLC 고성능 액체 크로마토그래피; HOBt 1-하이드록시벤조트리아졸; LCMS 액체 크로마토그래피/질량 분석법; mCPBA *m*-클로로퍼옥시벤조산; Me 메틸; MeOH 메탄올; OAc 아세테이트; Ms 메탄설포닐; OTf 트리플레이트 또는 트리플루오로메탄설포네이트; PDC 디크롬산피리디늄; *i*-Pr 이소프로필; Ph 페닐; PPh<sub>3</sub> 트리페닐포스핀; psi 또는 psig 제곱 인치당 파운드(기체); PTFE 폴리테트라플루오로에틸렌; PXPd [(*t*-Bu)<sub>2</sub>PCl]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, PyBOP (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스폰늄 헥사플루오로포스페이트; SEM 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸; T3P 프로판 포스포산 무수물; Tf 트리플루오로설포닐; TFA 트리플루오로아세트산; THF 테트라하이드로퓨란; TLC 박층 크로마토그래피; Troc 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐; v/v 용적/용적; wt% 중량%; w/v 중량/용적; w/w 중량/중량; XantPhos 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐;

[0479]

본 발명의 화합물은 다양한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 비제한적 예로서, 본 발명의 화합물은 반응식 I에 따라 화학식 II의 화합물(예를 들면, *n*이 0 내지 8), 화학식 V의 화합물(*X*<sub>4</sub>는, 예를 들면, 0 또는 NR<sub>A</sub>일 수 있고, 여기서 R<sub>A</sub>는 상술된 바와 같으며, 바람직하게는 H 또는 상기 정의된 바와 같은 R<sub>E</sub>, 예를 들면, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 3 내지 12원의 카보사이클 또는 헤테로사이클, -C(O)R<sub>S</sub>, -C(O)OR<sub>S</sub>, -C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>, -S(O)OR<sub>S</sub>, -S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), 또는 Boc 또는 Fmoc와 같은 적합한 보호 그룹이다) 또는 화학식 VIII의 화합물(*E*는, 예를 들면, 3 내지 7원의 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 이는 하나 이상의 R<sub>A</sub>에 의해 임의로 치환된다)(여기서, A, B, D, Y, Z 및 R<sub>A</sub>는 상술된 바와 같다)로부터 출발하여 제조될 수 있다. 화학식 II, V 및 VIII의 1,4-디케톤을 후술되는 방법을 사용하여 1,4-디올로 환원시킬 수 있고, 수득된 라세미, 거울상이성체 풍부 또는 메소 1,4-디올을 후술되는 방법에 의해 화학식 III, VI 또는 IX의 디메실레이트로, 또는 대안적으로 디트리플레이트, 디토실레이트 또는 디할라이드로 전환시킬 수 있다. 후술되는 조건하에서 화학식 III, VI 및 IX의 디메실레이트, 또는 디트리플레이트, 디토실레이트 또는 디할라이드를, 아닐린, 3,5-디플루오로아닐린, 3,4-디플루오로아닐린, 4-플루오로아닐린, 3-플루오로아닐린, 4-트리플루오로메틸아닐린, 4-클로로아닐린, 헤테로아릴 아민, 알킬 아민, 사이클로알킬 아민, 치환된 벤질아민 또는 알릴아민을 포함하지만 이에 한정되지 않는 아민과 반응시켜 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다. L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 본 발명에 비추어 당업자들에 의해 인식되는 바와 같이 화학식 II, V 및 VIII에 용이하게 도입될 수 있다. 또한, 당업자들에 의해 인식되는 바와 같이 D-NH<sub>2</sub> 대신 D-L<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>를 사용할 수 있다.

[0480]

반응식 I



[0481]

[0482]

또 다른 비제한적 예로서, 본 발명의 화합물은 반응식 II에 도시된 바와 같이 화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물로부터 출발하여 제조될 수 있다. 화학식 IV의 화합물과 같은 1,4-디케톤은 공지된 방법들[참조: Nevar, et al., *Synthesis*: 1259-1262 (2000)], 예를 들면, 화학식 II의 화합물과 같은  $\alpha$ -브로모케톤과 화학식 III의 화합물과 같은 메틸 케톤을  $\text{ZnCl}_2$  또는  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 와 같은 적합한 루이스 산의 존재하에 반응시키는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 약 실온에서 벤젠과 같은 용매 중에서  $\text{ZnCl}_2$ (2당량), 디에틸아민(1.5당량) 및 3급-부탄올(1.5당량)의 존재하에 화학식 II의 화합물(1당량)과 화학식 III의 화합물(1.5당량)의 반응은 화학식 IV의 디케톤을 제공할 수 있다. 화학식 IV의 1,4-디케톤을  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  또는 DIBAL의 작용에 의해 화학식 V의 화합물과 같은 1,4-디올로 환원시킬 수 있다. 또는, 화학식 IV의 화합물과 같은 1,4-디케톤의 거울상선택적 환원은 보고된 방법들[참조: Chong, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 6:409-418 (1995), Li, et al., *Tetrahedron* 63:8046-8053 (2007), Aldous, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 11:2455-2462 (2000), Masui, et al., *Synlett*:273-274 (1997), Jing, et al., *Adv. Synth. Catal.* 347: 1193-1197 (2005), Sato, et al., *Synthesis*: 1434-1438 (2004)]과 유사하게, 예를 들면, (-) 또는 (+)-디이소피노캄헤일클로로보란(DIP-클로라이드)을 사용하는 환원, 보란 및 옥사자보롤리딘 촉매를 사용하는 환원, 또는  $[\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-DINAP}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-DPEN}\}]$ (여기서, BINAP는 2,2'-비스(디아릴포스피노)-1,1'-비나프틸이고, DPEN은 1,2-디페닐에틸렌디아민이다)과 같은 적합한 루테늄(II) 촉매의 존재하의 비대칭 수소화를 사용하는 환원에 의해 달성될 수 있다. 화학식 IV의 디케톤(1당량)은 테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에서 약 50°C로 가열하면서  $\text{NaBH}_4$ (3당량)에 의해 환원시킬 수 있다. 화학식 IV의 디케톤(1당량)은 약 10 내지 약 30°C 범위의 온도에서 THF와 같은 용매 중에서 N,N-디에틸아닐린 보란(약 2당량), 트리메틸보레이트(약 0.2당량) 및 (S) 또는 (R)  $\alpha, \alpha$ -디페닐-2-피롤리딘메탄올(약 0.17당량)로부터 제조된 혼합물에 첨가시 거울상선택적으로 환원될 수 있다(참조: *Synthesis* 2507-2510 (2003)). 수득된 화학식 V의 라세미, 거울상이성체 풍부 또는 메소 1,4-디올을 메탄설폰닐 클로라이드 또는 메탄설폰산 무수물과 반응시켜 화학식 VI의 디메실레이트를 제공할 수 있다. 예를 들면, 화학식 V의 디올(1당량)은 약 -15 내지 -25°C에서 출발하여 약 실온으로 증가하는 온도에서 테트라하이드로푸란 또는 2-메틸테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에서 디이소프로필에틸아민(약 4당량)과 같은 염기의 존재하에 메탄설폰산 무수물(약 2.5당량)과 반응시킬 수 있다. 또는, 화학식 V의 화합물을, p-톨루엔설폰일 클로라이드 또는 트리플산 무수물의 작용에 의해 디트리플레이트 또는 디토실레이트로 전환시키거나,  $\text{CCl}_4$  또는  $\text{CBr}_4$ 의 존재하의  $\text{PPh}_3$ 의 작용에 의해 또는  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$  또는  $\text{PBr}_3$ 의 작용에 의해 디브로마이드 또는 디클로라이드와 같은 디할라이드로 전환시킬 수 있다. 상기 디메실레이트, 디트리플레이트, 디토실레이트 또는 디할라이드를 실온 내지 100°C에서 DMF와 같은 공용매의 존재 또는 부재하에 4-플루오로아닐린(반응식 II에서 예시를 위해 제시되어 있다)과 같은 아민과 반응시켜 화학식 VII과 같은 피롤리딘을 수득할 수 있다. 화학식 VI의 디메실레이트(1당량)(또는 대안으로 디트리플레이트, 디토실레이트 또는 디할라이드)는 약 실온 내지 약 100°C에서 DMF와 같은 공용매의 존재 또는 부재하에 테트라하이드로푸란 또는 2-메틸테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에서, 예를 들면, 치환된 아닐린과 같은 아민  $\text{D-NH}_2$  1 내지 20당량과 반응시켜 화학식 VII과 같은 피롤리딘을 수득할 수 있다. 보다 적은 당량의 아민  $\text{D-NH}_2$ 가 사용될 경우(즉, 1 내지 2당량), 디이소프로필에틸아민과 같은 염기를

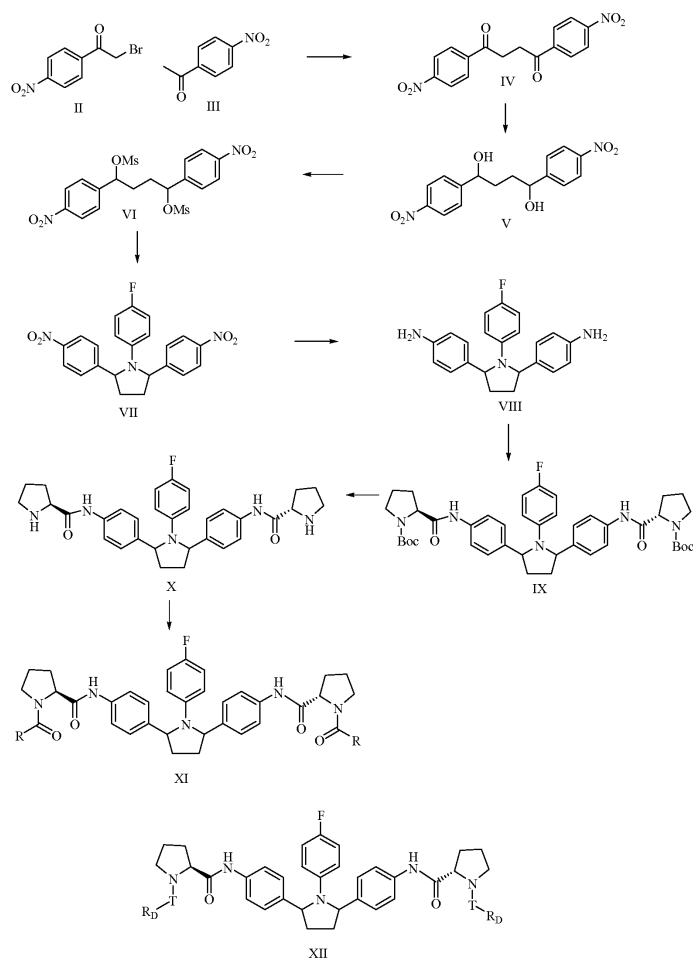
첨가하여 반응을 촉진시킬 수 있다. 특별한 경우에, 아민을 큰 과량으로(즉, 반응 용매로서) 사용될 수 있다. 예를 들면, 디메실레이트(1당량)와 과량의 아닐린(약 6.5당량)의 반응은 반응의 완료시까지 2-메틸테트라하이드로푸란 중에서 65℃까지 가열함으로써 수행될 수 있다. 다수의 치환된 아닐린은 일반 절차 1, 1.1 또는 1.2에 나열되어 있거나, 이들을 사용하여 제조될 수 있는, 3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린, 3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린, 3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)아닐린, 4-(4-페닐피페리딘-1-일)아닐린, 4-사이클로프로필아닐린, 4-사이클로프로필-2-플루오로아닐린, 4-사이클로프로필-3,5-디플루오로아닐린, 4-사이클로헥실-3-플루오로아닐린, 바이페닐-4-아민, 4-(피리딘-2-일)아닐린, 3,5-디클로로-4-(피페리딘-1-일)아닐린, 4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린, 4-(4,4-플루오로피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린, 3-메틸-4-(피페리딘-1-일)아닐린, 2,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린, 4-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린, 4-(2,6-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린, 2,3,5-트리플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린, 3,5-디플루오로-4-(4-이소프로필피페리딘-1-일)아닐린, 3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페리딘-1-일)아닐린, 3,5-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)아닐린, 4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린, 3,5-디플루오로-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아닐린, 4-(2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)-3,5-디플루오로아닐린, 4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린, 4-3급-부틸아닐린, 4-에톡시아닐린, 4-페녹시아닐린, 1-(4-아미노페닐)피페리딘-2-온, 4-(사이클로헥틸옥시)-3-플루오로아닐린, 3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)아닐린, 2,5-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)아닐린, 4-(2,2-디플루오로에톡시)아닐린, 4-클로로아닐린, 4-(2-메톡시에톡시)아닐린, 4-(옥사졸-2-일)아닐린, 4-(2-플루오로피리딘-4-일)아닐린, 3,4-디플루오로아닐린, 4-클로로-3-플루오로아닐린, 3-플루오로-4-(메틸설포닐)아닐린, 4-(3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)-3,5-디플루오로아닐린, 4-((3-에틸옥세탄-3-일)메톡시)아닐린, 4-사이클로프로필-3,5-디플루오로아닐린, 4-(1,3-디옥산-5-일옥시)아닐린, 3,5-디플루오로-4-(옥타하이드로이소인돌-2-일)아닐린, 4-((1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린, 4-((3-에틸옥세탄-3-일)메톡시)-3,5-디플루오로아닐린, 4-(펜타플루오로설파닐)아닐린, M1-3급-부틸-2-플루오로벤젠-1,4-디아민, 헤테로아릴 아민, 알킬 아민, 사이클로알킬 아민, 치환된 벤질아민, 알릴아민, 또는 아닐린을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 화학식 VI의 디메실레이트와 반응시킬 수 있다. 화학식 VII의 디니트로를,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{HCl}$  또는 아세트산의 존재하에  $\text{Fe}$ 를 사용하거나, 에탄올 또는 THF와 같은 용매 중에서 ( $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_3$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  또는  $\text{CoCl}_2$ 와 같은 전이금속 염을 첨가하거나 첨가하지 않고서) 수소화붕소 나트륨과 같은 수소화물 환원제로 처리함으로써 화학식 VIII의 디아미노로 환원시킬 수 있다. 예를 들면, 화학식 VII의 화합물(1당량)을 약 60 내지 80℃로 가열하면서 THF와 에탄올의 1:1 혼합물 중에서 철 분말(약 6당량) 및 염화암모늄과 반응시켜 화학식 VIII의 화합물로 환원시킬 수 있다. 또는, 화학식 VII의 화합물을 팔라듐 또는 백금 촉매 또는 라니 니켈(Raney nickel)과 같은 적합한 촉매의 존재하에 수소화시킴으로써 화학식 VIII의 생성물로 환원시킬 수 있다. 예를 들어, 화학식 VII의 화합물의 화학식 VIII의 화합물로의 환원은 진탕시키면서 테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에서 라니-니켈 그레이스(Grace) 2800의 존재하에 30psig 수소 기체에 노출시킴으로써 수행될 수 있다. 화학식 VIII의 디아민을, N-메틸모르폴린, 휘니그 염기(Hunig's base), 피리딘, 2,6-루티딘 또는 트리에틸아민과 같은 아민 염기를 첨가하거나 첨가하지 않고서, THF, DMF, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트 또는 DMSO와 같은 용매 중에서 EDAC/HOBt, PyBOP, HATU, T3P 또는 DEBPT와 같은 펩타이드 커플링 시약의 존재하에 적합하게 보호된 프롤린 산(Boc가 제시되어 있으나, Cbz, Troc 또는 Fmoc로 치환될 수 있다)과 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 수득할 수 있다. 예를 들면, 약 실온에서 DMSO 중의 디이소프로필에틸아민(3당량)의 존재하에 화학식 VIII의 화합물(1당량)과 1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(2.5당량) 및 HATU(2.5당량)와의 반응은 화학식 IX의 생성물을 제공할 수 있다. 화학식 X의 화합물을 수득하기 위한 Boc 보호 그룹의 제거는 TFA,  $\text{HCl}$  또는 포름산과 같은 산으로의 처리에 의해 달성될 수 있다. 예를 들면, 실온에서 화학식 IX의 화합물(1당량)과  $\text{TFA}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1)의 반응은 화학식 X의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 XI의 화합물은 표준 펩타이드 커플링 시약 및 상술된 조건을 사용하여 화학식 X의 화합물을 선택된 산과 커플링시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들면, 화학식 X의 화합물(1당량)은 2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산, 2-(메톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산, 2-사이클로헥실-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산, 2-(메톡시카보닐아미노)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산과 같은 산(2당량) 또는 일반 절차 19하에 나열된 산과 반응시킬 수 있다. 또는, 화학식 VIII의 디아민을, N-메틸모르폴린, 휘니그 염기, 피리딘, 2,6-루티딘 또는 트리에틸아민과 같은 아민 염기를 첨가하거나 첨가하지 않고서, THF, DMF, 디클로로메탄 또는 DMSO와 같은 용매 중에서 EDAC/HOBt, PyBOP, HATU, T3P 또는 DEBPT와 같은 펩타이드 커플링 시약의 존재하에 적합하게 N-치환된 프롤린과 직접 반응시켜 화학식 XI의 화합물을 직접 수득할 수 있다. 예를 들면, 화학식 VIII의 화합물(1당량)을 약 0℃ 내지 약 실온의 온도에서 에틸 아세테이트와 같은 용매 중에서 디이소프로필에틸아민(약 5.5당량)의 존재하에

1-(2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-카복실산(약 2당량) 및 T3P(약 2.8당량)과 직접 반응시켜 화학식 XI의 화합물을 제공할 수 있다. 선행 순서는 Y 및 Z에 치환된 프롤린 그룹을 갖는 본 발명의 화학식 XI의 특정 화합물의 합성을 예시한다(즉, R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 이들이 부착된 원자들과 함께, 그리고 R<sub>9</sub> 및 R<sub>12</sub>는 이들이 부착된 원자들과 함께 각각 5원의 헤테로사이클을 형성한다). 유사한 합성 절차를 사용하여 Y, Z, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, 및 R<sub>12</sub>가 반응식 II에 도시되고 기술된 것이 아닌 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다는 것이 이해된다. 반응

식 II에서 각각의 화학식에서의  은  으로 대체될 수 있으며, 여기서 D는 상기 정의된 바와 같고, 이러한 화합물들은 반응식 II에 기술된 방법(화학식 VIII의 화합물로부터 화학식 XI의 화합물을 직접 제조하는 방법 포함)에 따라 용이하게 제조될 수 있다. 마찬가지로, 화학식 XII의 화합물은 화학식 X의 화합물로부터 또는 화학식 VIII의 화합물로부터 직접 제조될 수 있다.

[0483]

반응식 II



[0484]

[0485]

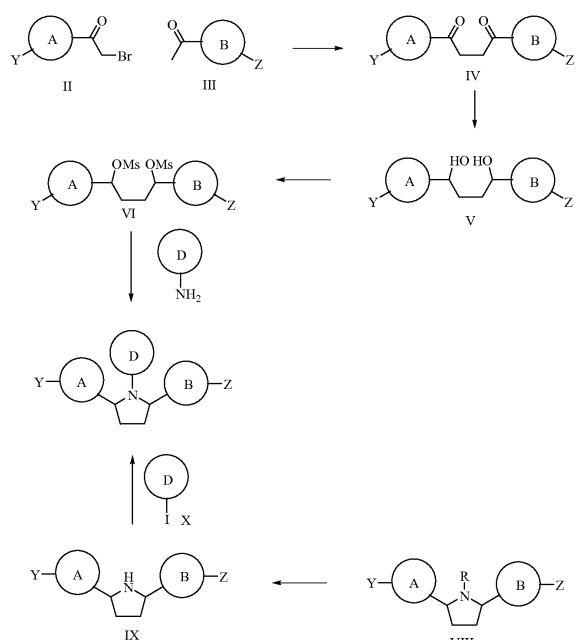
또 다른 비제한적 예로서, 본 발명의 화합물은 반응식 III(여기서, A, B, D, Y 및 Z는 상술된 바와 같다)에 도시된 바와 같이 화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물로부터 출발하여 반응식 II에서 화학식 IV의 화합물의 제조에 대해 상술된 것과 유사한 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 유사하게는, 수득된 화학식 IV의 1,4-디케톤을 반응식 II에 대해 상술된 방법을 사용하여 화학식 V의 1,4-디올로 환원시킬 수 있다. 수득된 화학식 V의 라세미, 거울상이성체 풍부 또는 메소 1,4-디올을 상술된 방법에 의해 화학식 VI의 디메실레이트 또는 대안적으로 디트리플레이트, 디토실레이트 또는 디할라이드로 전환시킬 수 있다. 상기 화학식 VI의 디메실레이트, 디트리플레이트, 디토실레이트 또는 디할라이드를 상술된 조건하에서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아닐린, 3,5-디플루오로아닐린, 3,4-디플루오로아닐린, 4-플루오로아닐린, 3-플루오로아닐린, 4-트리플루오로메틸아닐린, 4-클로로아닐린, 헤테로아릴 아민, 알킬 아민, 사이클로알킬 아민, 치환된 벤질아민 또는 알릴아민을 포함하는 아민과 반응시켜 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다. 또는, 화학식 VIII(여기서, R은 알릴, 4-메톡시벤질 또는 2,4-디메톡시벤질과 같은 그룹이다)과 같은 화합물을 R 그룹의 제거에 유용한 시약



으로 처리하여(R이 알릴인 경우에는  $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$ 과 같은 로듐 촉매로 처리하고, R이 4-메톡시벤질 또는 2,4-디메톡시벤질인 경우에는 TFA 또는 HCl과 같은 산으로 처리하며, R이 치환된 벤질인 경우에는 Pd 촉매로 수소화 분해한다) 화학식 IX와 같은 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 IX의 아민을 팔라듐 촉매(예:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  또는  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) 및 포스핀 리간드(예: 트리페닐포스핀 또는 크산토포스) 및 염기(예: 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 칼륨 3급-부톡사이드 또는  $\text{K}_3\text{PO}_4$ )의 존재하에 부흐발트-하트윅 반응(Buchwald-Hartwig reaction)을 사용하여 화학식 X의 화합물(예시를 위해 제시된 요오드화물)과 같은 아릴 할라이드 또는 트리플레이트와 반응시켜 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다. 또는, 본 발명의 화합물은 화학식 IX의 화합물을 에탄올, 톨루엔, THF 또는 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 (아세트산과 같은 산을 첨가하거나 첨가하지 않고) 수소화붕소나트륨 또는 수소화시아노붕소나트륨과 같은 수소화물 환원제의 존재하에 환원적 아민화를 통해 알데히드 또는 케톤과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 또는, 환원적 아민화는 팔라듐 또는 백금 촉매 또는 라니 니켈과 같은 적합한 촉매의 존재하에 수소화의 사용에 의해 수행될 수 있다. 또는, 화학식 IX의 아민을 친핵성 방향족 치환 반응을 통해 알킬 할라이드와 같은 친전자성 시약 또는 아릴 친전자체(적합하게는 전자 결핍 아릴 및 헤테로아릴 할라이드 및 트리플레이트)와 반응시켜 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다.

[0486]

반응식 III



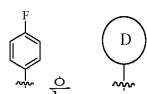
R= 알릴 또는 치환된 벤질

[0487]

[0488]

추가적 비제한적 예로서, 화학식 XIII의 화합물은 반응식 IV(여기서, 화학식 II 및 화학식 III에서의  $X_5$ 는 할로젠(예: Cl, Br 또는 F) 또는 니트로 그룹을 나타낸다)에 도시된 바와 같이 화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물로부터 출발하여 제조될 수 있다. 또한, 각 페닐 환은  $X_{13}$ 으로 치환될 수 있고, 여기서  $X_{13}$ 은  $X_5$ , H, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이다. 화학식 IV의 화합물과 같은 1,4-디케톤은 반응식 II에서 화학식 IV의 화합물의 제조에 대해 상술된 공지 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 화학식 IV의 1,4-디케톤을  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  또는 DIBAL의 작용에 의해 화학식 V의 화합물과 같은 1,4-디올로 환원시킬 수 있다. 또는, 화학식 IV의 화합물과 같은 1,4-디케톤의 거울상선택적 환원은 반응식 II에서 화학식 V의 화합물의 제조에 대해 상술된 방법에 의해 달성될 수 있다. 중간체 20D에 대해 기술된 바와 같이, 키랄 환원은 페닐 환 상에서 추가적 치환체  $X_{13}$ 을 사용하여 보다 낮은 입체선택성으로 진행시킬 수 있다. 수득된 화학식 V의 라세미, 거울상이성체 풍부 또는 메소 1,4-디올을 메탄설폰일 클로라이드 또는 메탄설폰산 무수물과 반응시켜 화학식 VI의 디메실레이트를 제공할 수 있다. 또는, 화학식 V의 화합물을 반응식 II에서 상술된 방법에 의해 디트리플레이트 또는 디토실레이트로 전환시킬 수 있다. 디메실레이트, 디트리플레이트, 디토실레이트 또는 디할라이드를, 반응식 II와 유사하게 이에 제한되는 것은 아니지만, 반응식 II에서 기술되거나 언급된 아민을 포함하는 아민  $\text{D-NH}_2$ 와 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 VII에서  $X_5$ 가 니트로인 경우, 상기 니트로 그룹을,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , HCl 또는

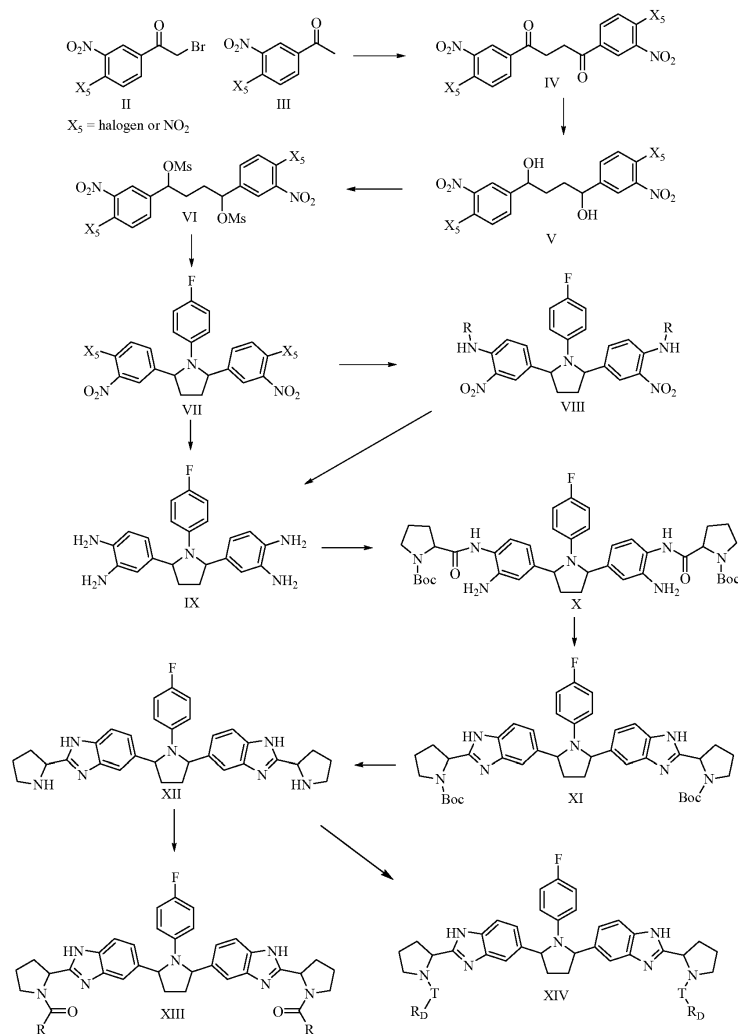
아세트산의 존재하에 Fe를 사용하거나, 에탄올 또는 THF와 같은 용매 중에서 ( $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_3$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  또는  $\text{CoCl}_2$ 와 같은 전이금속 염을 첨가하거나 첨가하지 않고) 수소화붕소나트륨과 같은 수소화물 환원제로 처리함으로써, 화학식 IX의 테트라미노 생성물로 환원시킬 수 있다. 또는, 화학식 VII의 화합물(여기서,  $X_5$ 는 니트로이다)을 팔라듐 또는 백금 촉매 또는 라니 니켈과 같은 적합한 촉매의 존재하에 수소화시킴으로써 화학식 IX의 생성물로 환원시킬 수 있다. 또는, 화학식 VII의 화합물(여기서,  $X_5$ 는 할로겐이다)을 암모니아(여기서, R은 H이다) 또는 적합한 보호 그룹 함유 아민(여기서, R은 4-메톡시벤질 또는 2,4-디메톡시벤질과 같은 치환된 벤질이거나, R은 알릴이다)과 반응시킬 수 있다. 수득된 화학식 VIII의 생성물을 R 보호 그룹의 제거에 유용한 시약으로 처리하여(R이 알릴인 경우에는  $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$ 과 같은 로듐 촉매로 처리하고, R이 4-메톡시벤질 또는 2,4-디메톡시벤질인 경우에는 TFA 또는 HCl과 같은 산으로 처리하며, R이 치환된 벤질인 경우에는 Pd 촉매로 수소화 분해한다) 화학식 IX의 생성물을 수득할 수 있다. 화학식 IX의 화합물을, N-메틸모르폴린, 휘니그 염기, 피리딘, 2,6-루티딘 또는 트리에틸아민과 같은 아민 염기를 첨가하거나 첨가하지 않고서, THF, DMF, 디클로로메탄 또는 DMSO와 같은 용매 중에서 EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P 또는 DEBPT와 같은 펩타이드 커플링 시약의 존재하에 적합하게 보호된 프롤린 산(Boc가 제시되어 있으나, Cbz, Troc 또는 Fmoc가 치환될 수 있다)과 반응시켜 화학식 X의 화합물을 아마이드 생성물들의 혼합물로서 수득할 수 있다. 화학식 X의 화합물은 특정  $\text{NH}_2$  그룹 상에서 일어나는 반응을 묘사하지만, 당해 반응은  $\text{NH}_2$ 에서 일어날 수 있다. 화학식 XI의 벤즈이미다졸 화합물로의 전환은, 화학식 X의 화합물을 아세트산(50 내지  $100^\circ\text{C}$ ) 중에서 가열함으로써 달성될 수 있다. 또는, 화학식 XI의 화합물은 화학식 IX의 화합물을 알데히드와 반응시킨 후,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  또는  $\text{MnO}_2$ 와 같은 산화제로 처리함으로써 제조될 수 있다[참조: Penning, et al., Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 6965-6975]. 화학식 XI의 화합물로부터 Boc 보호 그룹을 제거(TFA, HCl 또는 포름산과 같은 산을 사용하는 처리에 의해 달성된다)한 후, 본 발명의 화합물은 수득된 화학식 XII의 디아민을 표준 펩타이드 커플링 시약 및 반응식 II에 기술된 조건을 사용하여 선택된 산과 커플링시킴으로써 화학식 XIII의 화합물을 수득하여 제조할 수 있다. 반응식 IV에서 각각의 화학식에서의



은  으로 대체될 수 있으며, 여기서 D는 상기 정의된 바와 같고, 이러한 화합물들은 반응식 IV에 기술된 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있다. 화학식 XIV의 화합물은 화학식 XII의 화합물로부터 유사하게 제조될 수 있다. 반응식 IV에서의 합성 방법에 적용될 경우, 화학식 V의 거울상이성체 풍부 디올은 화학식 VII의 입체 이성체 시스 및 트랜스 피롤리딘의 가변량을 함유하는 혼합물을 생성할 수 있다. 입체이성체 피롤리딘은 표준 크로마토그래피 기술에 따라 분리될 수 있다. 또는, 이러한 분리는 반응식 XIII 및 XIV의 단계를 포함하는 합성 방법에서 후반 스테이지에서 또는 최종 단계 후 수행될 수 있다.



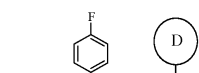
[0489] 반응식 IV



[0490]

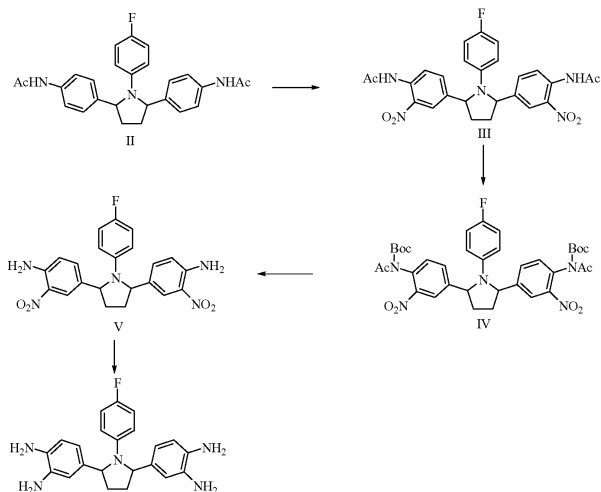
[0491]

또는, 반응식 IV에서의 화학식 IX의 화합물은 반응식 V에 도시된 바와 같이 화학식 II의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 II로부터의 화학식 VIII의 화합물을 아세트 클로라이드 또는 아세트산 무수물과 같은 아실화제로 처리하여 화학식 II의 화합물을 수득할 수 있다(반응식 V). 화학식 III의 화합물을 제공하기 위한 화학식 II의 화합물의 질화는 황산과 같은 산의 존재하에 질산 또는 질산칼륨으로 처리하거나  $\text{NO}_2\text{BF}_4$ 로 처리하는 것과 같은 공지된 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 아세트아미드 보호 그룹의 제거는 DMAP의 존재하에 Boc 무수물로 처리하여 화학식 IV의 화합물을 수득한 후, 화학식 IV의 화합물을 수산화물(예: NaOH, KOH 또는 LiOH)로 처리하여 아세틸 그룹을 제거하고, 이어서 TFA 또는 HCl과 같은 강산으로 처리하여 Boc 보호 그룹을 제거함으로써 화학식 V의 화합물을 제공함으로써 달성될 수 있다. 화학식 V에서의 니트로 그룹은 반응식 IV에서 상술된 방법을 사용하여 아미노 그룹으로 환원시켜 화학식 IX의 화합물을 제공할 수 있다. 반응식 V에서 각각의 화학식에



서의  은  으로 대체될 수 있으며, 여기서 D는 상기 정의된 바와 같고, 이러한 화합물들은 반응식 V에 기술된 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있다.

[0492] 반응식 V



[0493]

[0494] 또 다른 비제한적 예로서, 본 발명의 화합물은 반응식 VI(여기서, A, B, D, Y 및 Z는 상술된 바와 같다)에 도시된 바와 같이 화학식 II의 화합물로부터 출발하여 제조될 수 있다. 화학식 II의 1,4-디케톤 화합물(반응식 III에 기술된 바와 같이 제조됨)을 아세트산, TFA, 포름산 또는 HCl과 같은 산 촉매된 조건하에서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아닐린, 3,5-디플루오로아닐린, 3,4-디플루오로아닐린, 4-플루오로아닐린, 3-플루오로아닐린, 4-트리플루오로메틸아닐린, 4-클로로아닐린, 헥테로아릴 아민, 알킬 아민, 사이클로알킬 아민, 치환된 벤질아민 또는 알릴아민을 포함하는 아민과 반응시켜 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다.

[0495] 반응식 VI



[0496]

[0497] 추가의 비제한적 예로서, 본 발명의 화합물은 반응식 VII에 도시된 바와 같이 화학식 II의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 II의 화합물(여기서, R<sub>x</sub>는 브로모, 클로로 또는 요오도와 같은 할로젠, 또는 트리플레이트 또는 노나플레이트이다)을 화학식 VII의 화합물(반응식 II에서)을 제조하기 위한 반응식 II와 유사한 화학을 사용하여, 예를 들면, 1-(4-브로모페닐)에탄온 및 2-브로모-1-(4-브로모페닐)에탄온으로 출발함으로써 화학식 III의 화합물과 같은 보론산 또는 에스테르로 전환시킬 수 있다. 화학식 II의 화합물(여기서, R<sub>x</sub>는 브로모, 클로로 또는 요오도와 같은 할로젠, 또는 트리플레이트 또는 노나플레이트이다)을 화학식 III의 화합물과 같은 보론산 또는 에스테르(여기서, R은 수소, 메틸, 에틸 또는 사이클릭 피나콜레이트 에스테르이다)(예: 사이클릭 피나콜레이트 에스테르)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 화학식 II의 화합물을 주위 온도 내지 약 130℃ 범위의 온도에서, 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서, 예를 들어, 트리스(디벤질리딘아세톤)팔라듐(0)과 같은 촉매 및 예를 들어, 트리-3급-부틸포스핀과 같은 리간드의 존재하에 피나콜-보란으로 처리함으로써 화학식 III의 화합물로 변환시킬 수 있다. 또는, 화학식 II의 화합물을, 약 60 내지 약 130℃의 온도에서, 예를 들면, 톨루엔, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드 또는 디메틸 설펝사이드와 같은 용매 중에서, 예를 들면, 콤비포스(Combiphos)-Pd6(미국 뉴저지주 소재의 CombiPhos Catalysts, Inc.), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 또는 팔라듐 아세테이트와 같은 촉매의 존재하에, 예를 들면 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(XPhos)과 같은 리간드, 및 예를 들면, 칼륨 아세테이트와 같은 염기의 존재하에 비스(피나콜라토)디보론과 반응시켜, 화학식 III의 화합물을 수득할 수 있다. 또는, 화학식 II의 화합물을 n-BuLi, 2급-BuLi 또는 3급-BuLi와 같은 유기리튬 시약과 반응시킨 후, 트리메틸 보레이트 또는 트리에틸 보레이트와 반응시켜 화학식 III의 화합물을 수득할 수 있다.

[0498] 반응식 VII에서 화학식 III의 화합물을 스즈키(Suzuki) 반응 조건하에서 화학식 IV의 화합물(여기서, R<sub>1</sub>는 브로모, 클로로 또는 요오도와 같은 할로젠이다)과 커플링시켜 화학식 V의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 조건으로는, 예를 들면, 팔라듐 촉매, 예를 들면 트리스(디벤질리딘아세톤)팔라듐(0), 팔라듐 아세테이트, 비스(트

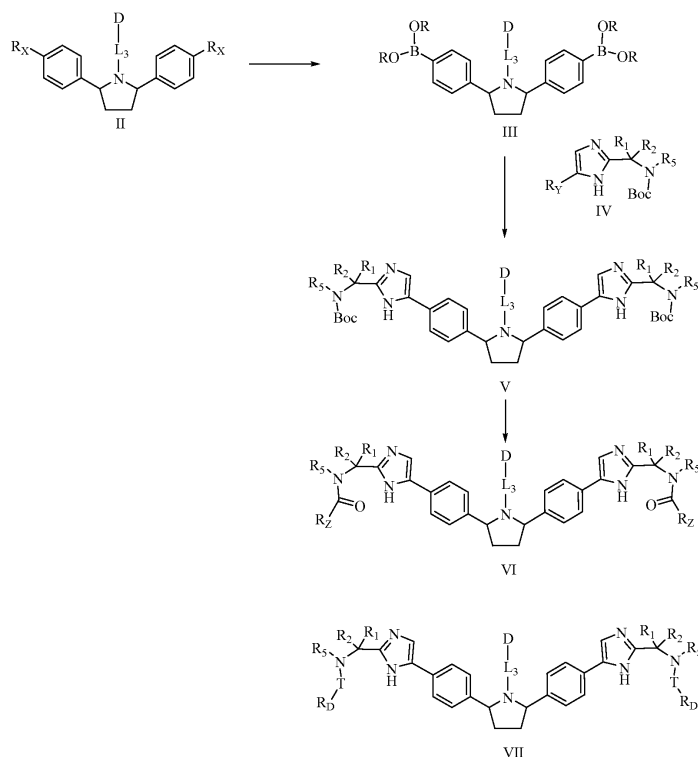
리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 또는 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물; 염기, 예를 들면 탄산칼륨, 인산칼륨, 칼륨 3급-부톡사이드, 탄산나트륨, 탄산세슘 또는 불화세슘; 및 약 40 내지 약 130℃의 온도 범위로 가열된 용매, 예를 들면, 톨루엔, 에탄올, 물 또는 테트라하이드로퓨란 또는 이들의 혼합물의 사용이 포함된다.

[0499]

화학식 V의 화합물로부터 Boc 보호 그룹의 제거는 TFA, HCl 또는 포름산과 같은 산으로의 처리에 의해 달성될 수 있다. 화학식 VI의 화합물과 같은 본 발명의 특정 화합물은 수득된 아미노 화합물을 N-메틸모르폴린, 휘니그 염기, 피리딘, 2,6-루티딘 또는 트리에틸아민과 같은 아민 염기를 첨가하거나 첨가하지 않고서, THF, DMF, 디클로로메탄 또는 DMSO와 같은 용매 중에서 EDAC/HOBT, PyBOP, HATU 또는 DEBPT와 같은 표준 펩타이드 커플링 시약을 사용하여 선택된 산과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.  $R_Z$ 는 각각 독립적으로  $-L_Y'-M'-R_D$ (예:  $-L_Y'-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ )이고, D,  $L_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $L_Y$ ,  $R_B''$ ,  $L_S$ ,  $R_E$ ,  $L_Y'$ ,  $M'$  및  $R_D$ 는 상기 정의된 바와 같다. 또는, T- $R_D$ 의 작용기는 유사하게 화학식 V의 화합물에서 Boc 보호 그룹의 제거 후 도입되어 화학식 VII의 화합물을 수득할 수 있다.

[0500]

반응식 VII

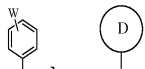


[0501]

[0502]

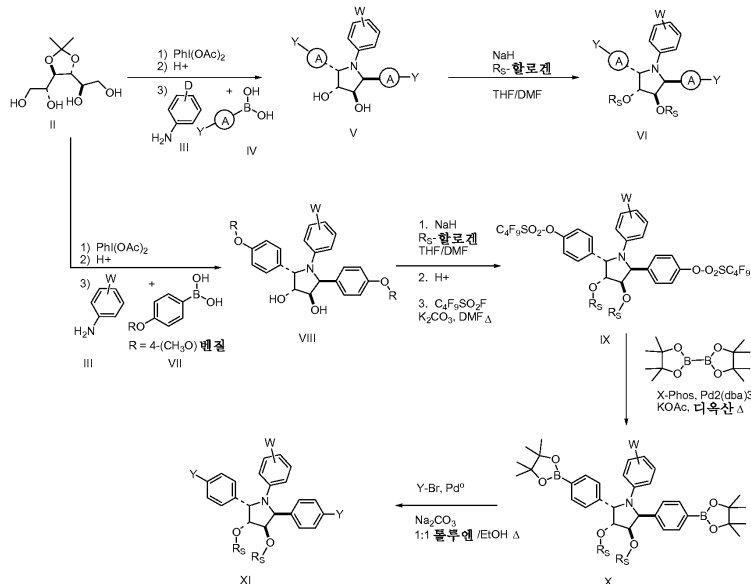
또 다른 비제한적 예로서, 본 발명의 화합물은 반응식 VIII에 따라 화학식 II의 화합물로부터 출발하여 먼저 산화적 방식으로 디올을 개열시킨 후 아세토나이드의 산 가수분해에 의해 제조될 수 있다. 이어서, 상기 디알데히드 중간체를 아릴 보로네이트 또는 아릴 보론산[화학식 IV의 화합물(여기서, A 및 Y는 상술된 바와 같다) 또는 화학식 VII의 화합물] 및 화학식 III의 아닐린(여기서, W는  $R_M$  또는 J이고,  $R_M$  및 J는 상기 정의된 바와 같다)으로 처리하여 각각 화학식 V의 화합물 또는 화학식 VIII의 화합물을 형성한다. 화학식 V의 화합물은 하이드록실 그룹을 수소화나트륨, 부틸 리튬 또는 수소화칼륨과 같은 강염기로 탈양성자화한 후,  $R_5$ -할로젠으로 알킬화함으로써 유도체화할 수 있다. 또는, 화학식 VIII의 화합물은 강염기(예: 수소화나트륨)로 탈양성자화하고, 또한  $R_5$ -할로젠으로 알킬화할 수 있고, 이어서 페놀 보호 그룹을 산 가수분해할 수 있다. DMF와 같은 극성 비양성자성 용매 중에서 탄산칼륨과 같은 중화제의 존재하에 페놀을 노나플루오로부틸설포닐 플루오라이드로 설포닐화한 후, 가열함으로써 화학식 IX의 화합물을 제공한다. 화학식 IX의 화합물을, 디옥산과 같은 유기 용매 중에서 X-phos 및  $Pd_2(dba)_3$ 와 같은 팔라듐 촉매 및 칼륨 아세테이트와 같은 염기의 존재하에 비스(피리콜라토)디보론과 함께 가열함으로써 화학식 X의 보로네이트가 생성된다. 화학식 X의 화합물은 톨루엔과 에탄올과의 혼합물 중에서  $PdCl_2(dppf)$ 와 같은 팔라듐 촉매 및 탄산나트륨과 같은 염기의 존재하에 적합하게 치

환된 헤테로아릴할라이드를 가열함으로써 추가로 최종 생성물로 유도체화한다.  $R_5$ 는 상기 정의된 바와 같다.

반응식 VIII에서 각각의 화학식에서의 는 로 대체될 수 있으며, 여기서 D는 상기 정의된 바와 같고, 이러한 화합물들은 반응식 VIII에 기술된 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있다.

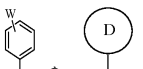
[0503]

반응식 VIII

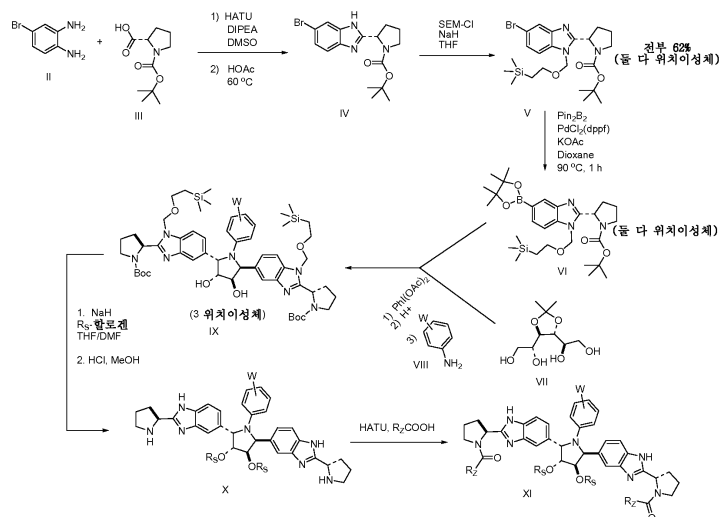


[0504]

또 다른 비제한적 예로서, 본 발명의 화합물은 반응식 IX에 따라 화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물로부터 출발하여 제조될 수 있다. 화학식 III의 카복실산을 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 염기의 존재하에 이소부틸클로로포름레이트, DCC, EDAC 또는 HATU와 같은 시약을 사용하여 커플링에 대해 활성화한다. 활성화시, 중간체 아마이드의 분리와 함께, 화학식 II의 디아닐린을 반응물에 첨가하고, 아세트산 중에서 바람직하게는  $60^\circ\text{C}$ 에서 가열하여 화학식 IV의 화합물을 수득한다. 화학식 IV의 벤즈이미다졸을 THF와 같은 비양성자성 용매 중에서 염기 존재하에 SEM-Cl로 처리하여 화학식 V의 2개의 보호된 벤즈이미다졸 위치이성체(regioisomer)를 수득한다. 화학식 V의 화합물을 디옥산과 같은 유기 용매 중에서  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 와 같은 팔라듐 촉매, X-Phos 및 칼륨 아세테이트와 같은 염기의 존재하에 비스(피나콜라토)디보론과 함께 가열함으로써 화학식 VI의 보로네이트 에스테르를 제조한다. 가열에 의해 화학식 VI의 벤즈이미다졸 위치이성체 둘 다를 수득한다. 화학식 VII의 디올을 산화적 방식으로 개질시킨 후 아세토나이드의 산 가수분해를 수행한다. 이어서, 이 디알데히드 중간체를 화학식 VI의 아릴 보로네이트 및 화학식 VIII의 아닐린(여기서, W는  $R_W$  또는 J이고,  $R_W$  및 J는 상기 정의된 바와 같다)으로 처리하여 화학식 IX의 3개의 벤즈이미다졸 위치이성체를 형성한다. 하이드록실 그룹을 수소화나트륨, 부틸 리튬 또는 수소화칼륨과 같은 강염기로 탈양성자화한 후,  $\text{R}_5\text{-halo}$ 로 알킬화하고, 이후, 바람직하게는 메탄올과 같은 알콜성 용매 중에서 염산과 같은 무기산으로 처리함으로써 피롤리딘 및 벤즈이미다졸 보호 그룹의 산 가수분해를 수행함으로써 화학식 X의 화합물을 제조한다. 카복실산  $\text{R}_2\text{-COOH}$ 를 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 염기의 존재하에 이소부틸클로로포름레이트, DCC, EDAC 또는 HATU와 같은 시약을 사용하여 커플링에 대해 활성화한다. 활성화시, 화학식 X의 화합물을 반응물에 첨가하고, 화학식 XI의 화합물

을 분리한다. 반응식 IX에서 각각의 화학식에서의 는 로 대체될 수 있으며, 여기서 D는 상기 정의된 바와 같고, 이러한 화합물들은 반응식 IX에 기술된 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있다.

[0506] 반응식 IX



[0507]

[0508] 본 발명의 화학식 8의 특정 화합물(여기서, R<sub>20</sub>은 -L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-R<sub>0</sub>이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 X의 방법에 따라 제조될 수 있다. 브로모알킬케톤(1)을 반응식 II에 상술된 루이스 산 매개된 조건을 사용하여 아릴알킬케톤(2)과 반응시켜 디아릴디케톤(3)을 수득할 수 있다. 디케톤(3)을 DMSO, 디메톡시에탄 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 칼륨 아세테이트와 같은 염기 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 같은 촉매의 존재하에 60 내지 100 °C로 가열하면서 비스(피나콜라토)디보란과 반응시켜 비스보로네이트(4)로 전환시킬 수 있다. 비스보로네이트(4)를 유사한 방식으로 반응식 VII에 기술된 스즈키 조건을 사용하는 스즈키 반응에 의해 중간체(5)로 전환시킬 수 있다. 중간체(5)를 반응식 VI에 기술된 것과 유사한 조건하에서 아민 D-NH<sub>2</sub>와 반응시켜 화합물(6)으로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 화합물(5)를, 이에 제한되는 것은 아니지만 톨루엔과 같은 용매 중에서, 이에 제한되는 것은 아니지만 TFA와 같은 산의 존재하에 110 °C 이하로 가열하면서 D-NH<sub>2</sub>와 반응시켜 화학식 6의 중간체를 제공할 수 있다. 화합물(6)을 유사한 방식으로 반응식 VII에 기술된 방법을 사용하여 화학식 7의 화합물에 이어서 화학식 8의 화합물로 전환시킬 수 있다. 또는, T-R<sub>0</sub>의 작용기는 화학식 7의 화합물로 유사하게 도입되어 화학식 X-1의 화합물을 수득할 수 있다.

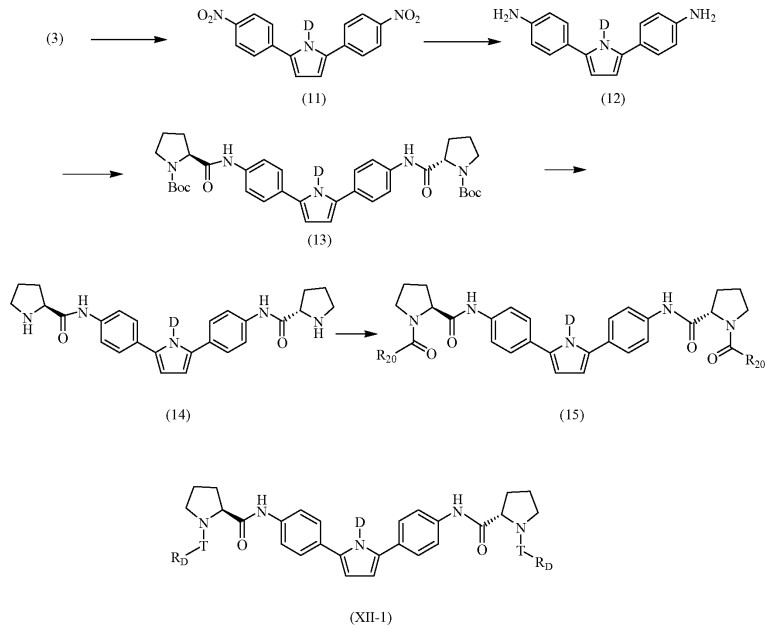


[0512]            반응식 XI



– 131 –

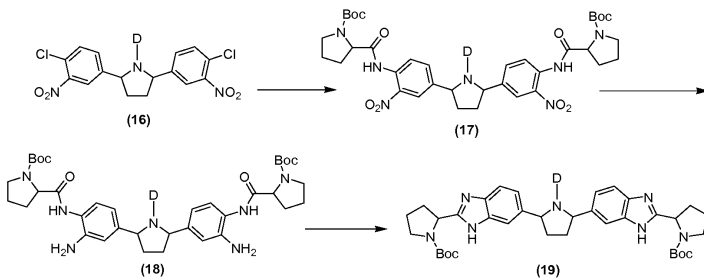
[0515] 반응식 XII



[0516]

[0517] 화학식 19의 화합물(여기서, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XIII의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 16의 화합물은 3급-부틸-2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트와의 부호발트 반응을 사용하여 화학식 17의 화합물로 전환시킬 수 있다. 이 부호발트 반응은 디옥산과 같은 용매 중에서 염기(예: 탄산세슘), 팔라듐 촉매(예: 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)) 및 포스핀 리간드(예: 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐)의 존재 하에 약 80 내지 120℃로 가열하면서 수행할 수 있다. 중간체(17)를 반응식 IV에 일반적으로 기술된 조건을 유사한 방식으로 사용하여 화합물(18)로 환원시키고, 화합물(19)로 폐환시킬 수 있다. 화합물(19)를 반응식 IV에 예시된 바와 같이 추가로 반응시켜 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 상기 구조식에서 각 페닐 환은  $X_{13}$ 으로 치환될 수 있고, 여기서  $X_{13}$ 은 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이다. 반응식 XIII에서 시스 및 트랜스 입체이성체 피롤리딘의 혼합물은 표준 크로마토그래피 기술을 사용하여 시스 및 트랜스 이성체로 분리시킬 수 있다.

[0518] 반응식 XIII

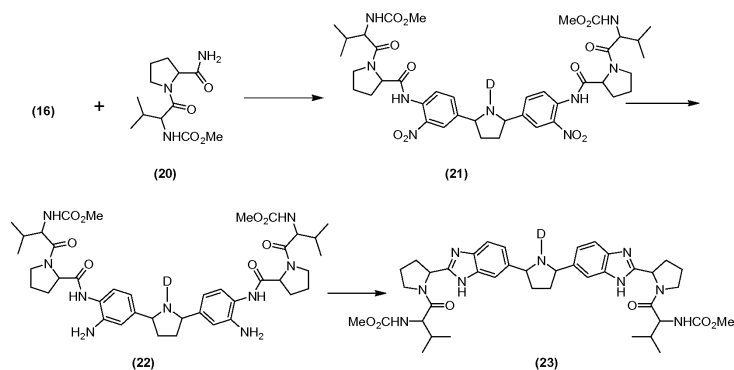


[0519]

[0520] 본 발명의 화학식 23의 특정 화합물(여기서, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XIV의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(16)을 반응식 XIII에 일반적으로 기술된 바와 같은 부호발트 반응을 사용하여 화합물(20)과 반응시켜 화합물(21)을 제공할 수 있다. 화합물(21)을 상기된 반응식들에 일반적으로 기술된 조건을 유사한 방식으로 사용하여 화합물(22)로 환원시키고 화합물(23)으로 폐환시킬 수 있다.



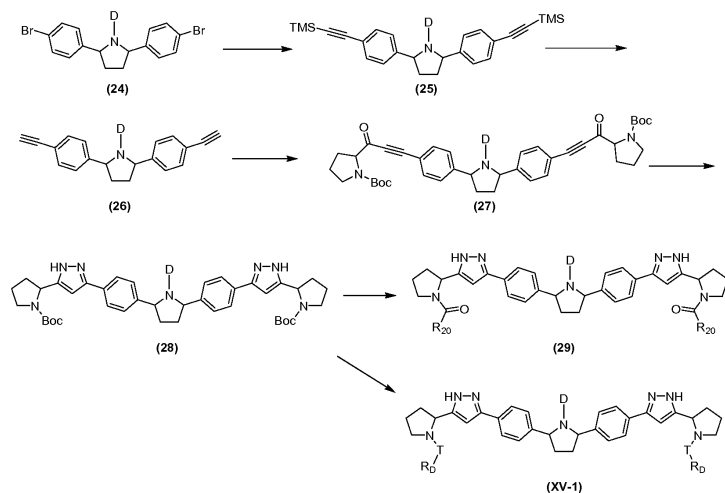
[0521] 반응식 XIV



[0522]

[0523] 본 발명의 화학식 29의 특정 화합물(여기서,  $R_{20}$ 은  $-L_5'-M'-L_5''-R_0$ 이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XV의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 24의 화합물을 트리메틸실릴아세틸렌, 팔라듐 촉매(예: 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)클로라이드), 구리 촉매(예: 요오드화구리(I)) 및 염기(예: 트리에틸아민)와 반응시켜(이때, 아민 염기는 또한 용매로서 사용될 수 있다) 화학식 25의 화합물로 전환시킬 수 있다(소노가시라 반응(Sonogashira reaction)). 화합물(25)를 THF와 같은 용매 중에서 플루오라이드 공급원(예: 테트라부틸암모늄 플루오라이드)과 반응시켜 화합물(26)으로 탈실릴화할 수 있다. n-부틸리튬에 의해 화합물(26)의 2가 음이온을 형성하고, 바인렐 아마이드(Weinreb amide)(예: N-(3급-부톡시카보닐)-L-프롤린-N'-메톡시-N' 메틸아미드)와의 후속적 반응에 의해 화합물(26)을 화합물(27)로 전환시킬 수 있다. 이 반응은 THF 또는 디메톡시에탄과 같은 적합한 용매 중에서 수행할 수 있다. 화합물(27)을 에탄올과 같은 용매 중에서 하이드라진과 반응시켜 화합물(28)로 전환시킬 수 있다. 화합물(28)을 상기된 반응식들에 일반적으로 기술된 방법을 사용하여 화합물(29)로 전환시킬 수 있다. 또는,  $T-R_0$ 의 작용기는 화학식 28의 화합물에 유사하게 도입되어 화학식 XV-1의 화합물을 수득할 수 있다.

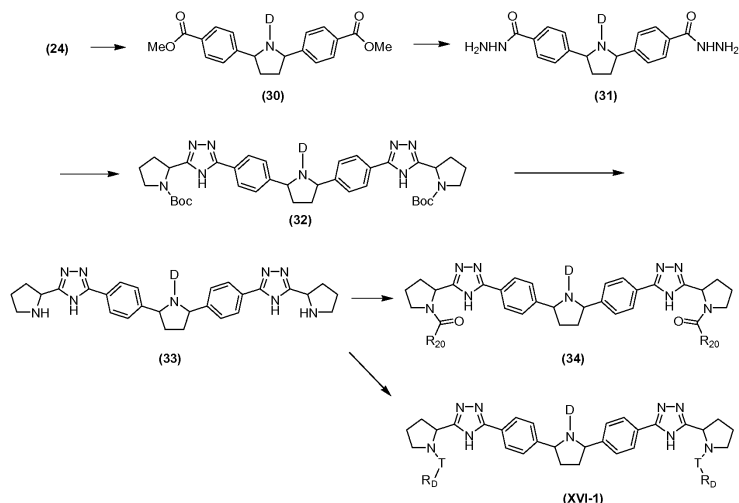
[0524] 반응식 XV



[0525]

[0526] 본 발명의 화학식 34의 특정 화합물(여기서,  $R_{20}$ 은  $-L_5'-M'-L_5''-R_0$ 이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XVI의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(24)는 화합물(24)를 용매인 메탄올 중에서 팔라듐 촉매(예:  $PdCl_2(dppf)$ )의 존재하에 약  $100^\circ C$ 로 가열하면서 가압하(약 60psi)에 CO(g)와 반응시켜 화합물(30)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(30)은 메탄올과 같은 용매 중에서 약 60 내지  $80^\circ C$ 로 가열하면서 하이드라진과 반응시켜 화합물(31)로 전환시킬 수 있다. 화합물(31)은 마이크로파 반응기에서 방사선 조사로 약  $150^\circ C$ 로 가열하면서 부탄올과 같은 용매 중에서 염기(예: 탄산칼륨)의 존재하에 N-Boc-2-시아노-피롤리딘과 반응시켜 화합물(32)로 전환시킬 수 있다. 화합물(32)를 상기된 반응식들에 일반적으로 기술된 조건들을 유사한 방식으로 사용하여 화합물(33)으로 탈보호시키고 화합물(34)로 아실화할 수 있다. 또는,  $T-R_0$ 의 작용기를 화학식 33의 화합물에 유사하게 도입시켜 화학식 XVI-1의 화합물을 수득할 수 있다.

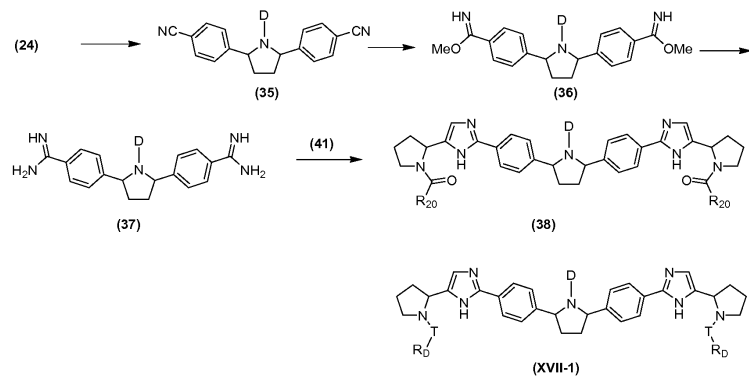
[0527] 반응식 XVI



[0528]

[0529] 본 발명의 화학식 38의 특정 화합물(여기서,  $R_{20}$ 은  $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ 이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XVII의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 24의 화합물은 마이크로파 방사선 조사로 약 160°C로 가열하면서 DMF와 같은 용매 중에서 CuCN과 반응시켜 화합물(35)로 전환시킬 수 있다. 화합물(35)는 0°C에서 무수 메탄올 중에서 실온으로 가온시키면서 HCl(g)과 반응시켜 화합물(36)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(36)은 0°C에서 무수 메탄올 중에서 실온으로 가온시키면서  $NH_3(g)$ 과 반응시켜 화합물(37)로 전환시킬 수 있다. 화합물(37)은 THF 중에서 염기(예: 탄산칼륨)의 존재하에 화합물(41)과 반응시켜 화합물(38)로 전환시킬 수 있다. 또는, T- $R_D$ 의 작용기를 화학식 33의 화합물에 유사하게 도입하여 화학식 XVII-1의 화합물을 수득할 수 있다.

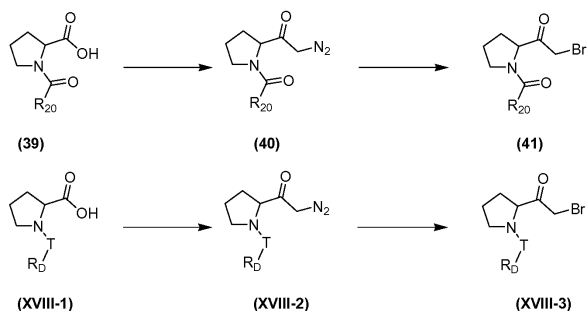
[0530] 반응식 XVII



[0531]

[0532] 화학식 41의 화합물(여기서,  $R_{20}$ 은  $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ 이다)은 반응식 XVIII의 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 화합물(39)는 화합물(39)를 0°C에서 THF 중에서 이소부틸클로로포름이트와 반응시킨 후 디아조메탄과 반응시켜 화합물(40)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(40)은 아세트산 중에서 HBr과 반응시켜 화합물(41)로 전환시킬 수 있다. 유사하게는, 화학식 XVIII-1의 화합물은 화학식 XVIII-2의 화합물에 이어, 화학식 XVIII-3의 화합물로 전환시킬 수 있고, 여기서 T- $R_D$ 는 상기 정의된 바와 같다.

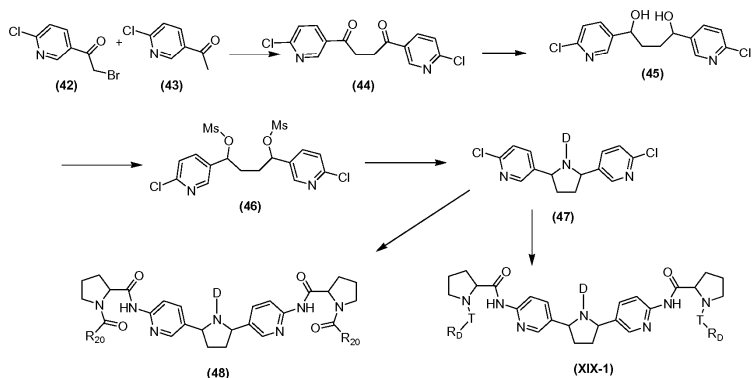
[0533] 반응식 XVIII



[0534]

[0535] 본 발명의 화학식 48의 특정 화합물(여기서,  $R_{20}$ 은  $-L_s'-M'-L_s''-R_0$ 이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XIX의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(42)는 반응식 II에 상술된 루이스 산 매개된 조건을 유사한 방식으로 사용하여 화합물(43)과 반응시켜 화합물(44)를 제공할 수 있다. 화합물(44)는 반응식 II의 조건을 유사한 방식으로 사용하여 디올(45), 메실레이트(46) 및 사이클릭 중간체(47)로 순차적으로 전환시킬 수 있다. 화합물(47)은 반응식 XIV에 언급된 것 및 반응식 XIII에 기술된 것과 같은 부호발트 조건하에 화합물(20)과 반응시켜 화합물(48)로 전환시킬 수 있다. 또는,  $T-R_0$ 의 작용기(여기서, T 및  $R_0$ 는 상기 정의된 바와 같다)를 화학식 47의 화합물에 유사하게 도입하여 화학식 XIX-1의 화합물을 수득할 수 있다.

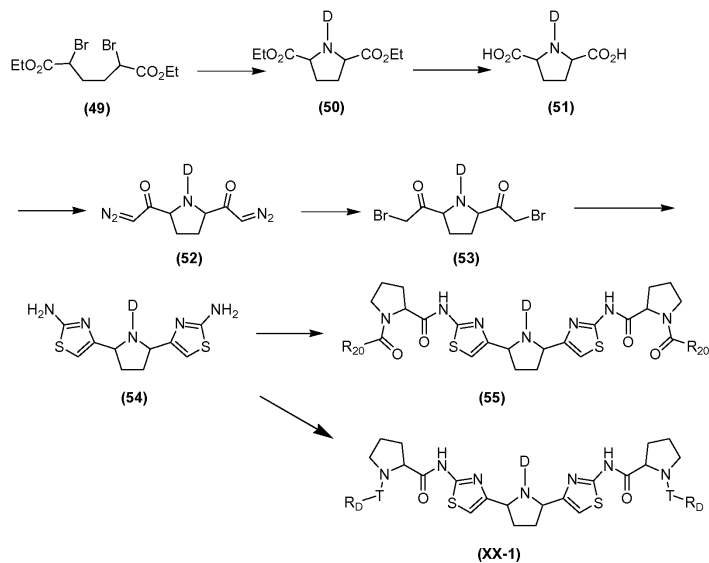
[0536] 반응식 XIX



[0537]

[0538] 본 발명의 화학식 55의 특정 화합물(여기서,  $R_{20}$ 은  $-L_s'-M'-L_s''-R_0$ 이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XX의 방법에 따라 제조될 수 있다. 디에틸 메소-2,5-디브로모아디페이트(49)를 THF, 디옥산 또는 디메톡시에탄과 같은 용매 중에서 50 내지 100℃로 가열하면서 아민  $D-NH_2$ 와 반응시켜 화합물(50)을 수득할 수 있다. 화합물(50)은 용매인 알콜(예: 메탄올, 에탄올)과 물과의 혼합물 중에서 염기(예: NaOH, KOH)를 사용하는 알칼리 가수분해에 의해 화합물(51)로 전환시킬 수 있다. 화합물(51)은, 먼저 옥살릴클로라이드와 반응시키고 중간체 산 클로라이드를 0℃에서 디아조메탄으로 처리함으로써 화합물(52)로 전환시킬 수 있다. 화합물(52)를 수성 HBr과 반응시켜 화합물(53)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(53)을 에탄올 또는 유사 용매 중에서 티오우레아와 반응시켜 화합물(54)로 전환시킬 수 있다. 화합물(54)는 반응식 II에 상술된 조건을 유사한 방식으로 사용하여 화합물(55)로 전환시킬 수 있다. 유사하게는,  $T-R_0$ 의 작용기(여기서, T 및  $R_0$ 는 상기 정의된 바와 같다)를 화학식 54의 화합물에 도입하여 화학식 XX-1의 화합물을 수득할 수 있다.

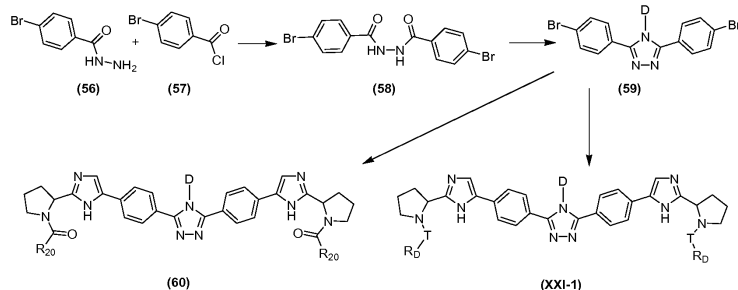
[0539] 반응식 XX



[0540]

[0541] 본 발명의 화학식 60의 특정 화합물(여기서, R<sub>20</sub>은 -L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-R<sub>0</sub>이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XXI의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(56)은 피리딘 중에서 약 135℃로 가열하면서 화합물(57)과 반응시켜 화합물(58)을 형성할 수 있다. 화합물(58)은 아민 D-NH<sub>2</sub>를 POCl<sub>3</sub>와 반응시킨 후 화합물(58)을 첨가하고, 1,2-디클로로벤젠 중에서 약 200℃에서 가열함으로써 화합물(59)로 전환시킬 수 있다. 화합물(59)는 반응식 VII에 상술된 조건을 유사한 방식으로 사용하여 화합물(60)으로 전환시킬 수 있다. 유사하게는, T-R<sub>0</sub>의 작용기(여기서, T 및 R<sub>0</sub>는 상기 정의된 바와 같다)를 화학식 59의 화합물에 도입하여 화학식 XXI-1의 화합물을 수득할 수 있다.

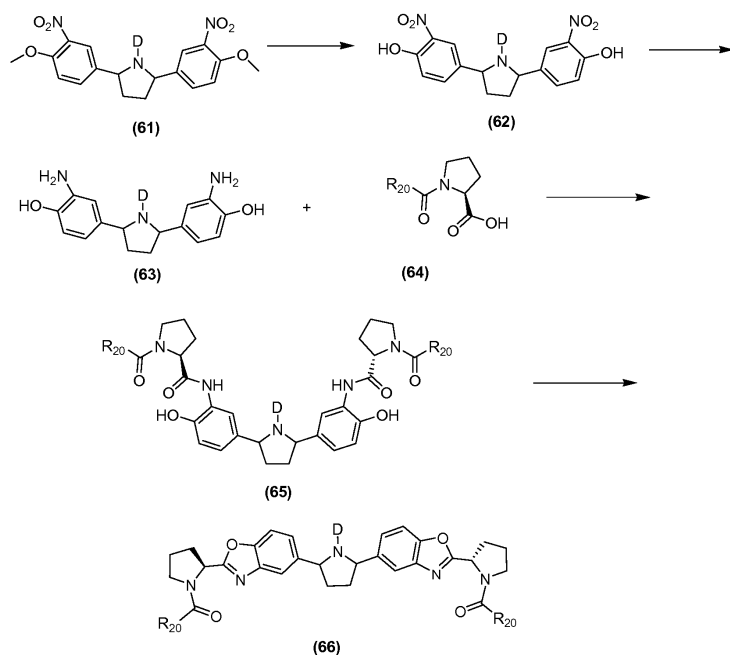
[0542] 반응식 XXI



[0543]

[0544] 본 발명의 화학식 66의 특정 화합물(여기서, R<sub>20</sub>은 -L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-R<sub>0</sub>이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XXII의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 61의 화합물을 0℃에서 디클로로메탄 중에서 삼브롬화붕소와 반응시켜 화합물(62)를 수득할 수 있고, 이것을 산화백금(II)을 사용하는 수소화 조건으로 처리하여 화합물(63)을 수득할 수 있다. 화합물(63)과 프롤린 유도체(64)와의 커플링을 상술된 표준 커플링 조건을 사용하여 수행하여 화합물(65)를 수득할 수 있고, 이것을 THF 중에서 디에틸아조디카복실레이트 및 트리페닐포스핀의 작용에 의해 화합물(66)으로 전환시킬 수 있다.

[0545] 반응식 XXII



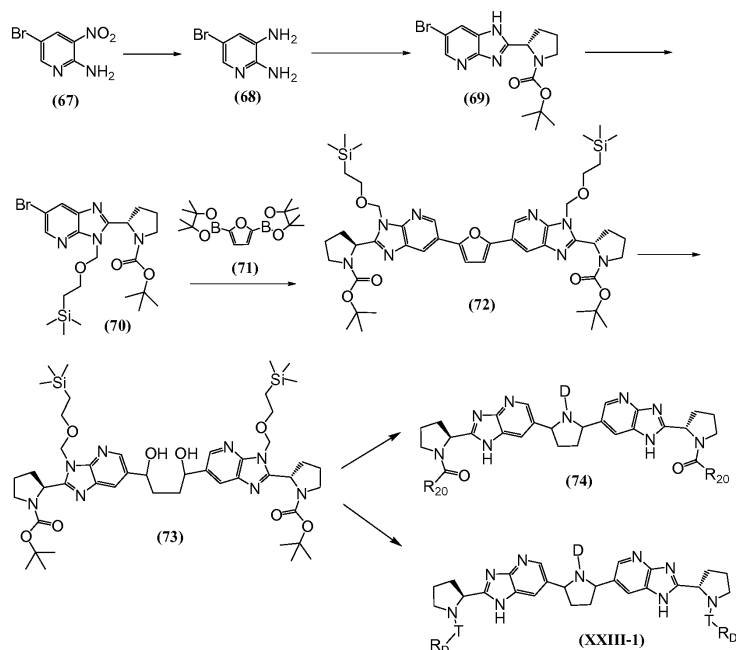
[0546]

[0547]

본 발명의 화학식 74의 특정 화합물(여기서,  $R_{20}$ 은  $-L_S'-M'-L_S''-R_0$ 이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XXIII의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(67)은 에탄올 중에서 염화주석(II)을 사용하는 니트로 그룹의 환원에 의해 화합물(68)로 전환시킬 수 있다. 화합물(68)을 Boc-프롤린과 펩타이드 커플링시킨 후 수득된 아미드를 아세트산 중에서 80℃에서 가열함으로써 화합물(69)를 제조할 수 있다. 화합물(69)를 디클로로메탄 중에서 SEM-Cl 및 디이소프로필에틸아민과 반응시켜 화합물(70)을 수득할 수 있고, 이것을 100℃에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 PXPd와 같은 팔라듐 촉매 및 불화세슘과 같은 염기를 사용하여 화합물(71)과 커플링시켜 화합물(72)를 수득할 수 있다. 화합물(72)를 THF와 물과의 혼합물 중에서 Selectfluor와 반응시킨 후, 에틸아세테이트 중에서 탄소상 3% Pt를 사용하여 수소화하고, 이후 메탄올 중에서 수소화붕소나트륨을 사용하여 환원시킴으로써 화합물(73)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(73)을 -10℃의 디클로로메탄 중에서 메탄설폰일 클로라이드 및 트리에틸아민과 반응시킨 후, 아민( $H_2N-D$ )을 첨가하여 중간체를 수득할 수 있고, 이것을 1,4-디옥산 중에서 4N HCl을 사용하여 탈보호화한 후, 상술된 펩타이드 커플링 절차를 사용하여  $R_{20}CO_2H$ 와 커플링시킴으로써 화합물(74)로 전환시킬 수 있다. 유사하게는, T- $R_0$ 의 작용기(여기서, T 및  $R_0$ 는 상기 정의된 바와 같다)를 화학식 73의 화합물에 도입하여 화학식 XXIII-1의 화합물을 수득할 수 있다.

[0548]

반응식 XXIII

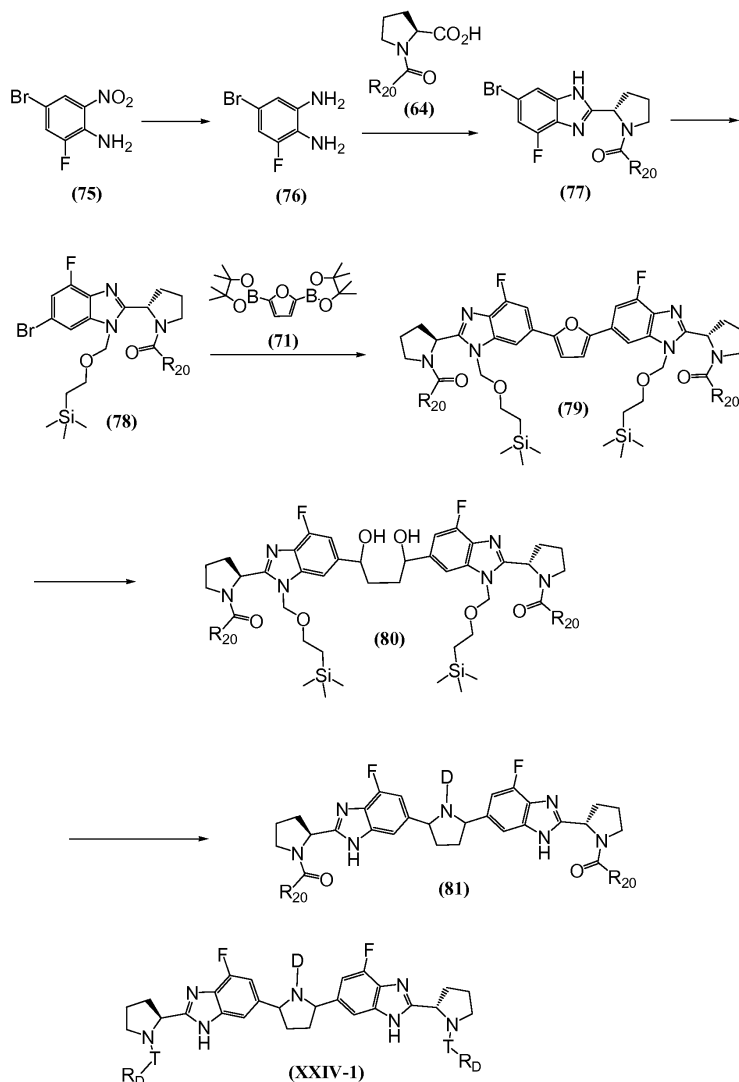


[0549]

[0550]

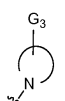
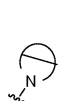
본 발명의 화학식 81의 특정 화합물(여기서, R<sub>20</sub>은 -L<sub>S</sub>'-M'-L<sub>S</sub>"-R<sub>D</sub>이고, D는 상술된 바와 같다)은 반응식 XXIV의 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(75)를 에탄올 중에서 SnCl<sub>2</sub>를 사용하여 화합물(76)으로 전환시킬 수 있다. 추가로, 화합물(75)의 페닐 환은 수소 또는 불소로 치환된 임의의 위치에서 X<sub>13</sub>으로 치환될 수 있고, 여기서 X<sub>13</sub>은 H, 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고, 이들 화합물들은 후속 순서를 통해 수반된다. 상술된 펩타이드 커플링 절차를 사용하여 화합물(76)과 화합물(64)를 커플링시켜 아마이드를 수득할 수 있고, 이것을 아세트산 중에서 100℃에서 가열하여 화합물(77)을 수득할 수 있다. 화합물(77)을 디클로로메탄 중에서 SEM-C1 및 디이소프로필에틸아민과 반응시켜 화합물(78)을 수득할 수 있다. 편리한 예시를 위해, 벤즈이미다졸 상의 SEM 보호 그룹은 벤즈이미다졸의 특정 질소에 부착된 것으로 도시된다. SEM 그룹의 실제 치환 위치는 질소일 수 있다(즉, 화합물(78)은 위치이성체의 혼합물일 수 있다). 후속적인 화합물(79)에서 화합물(80)까지, SEM 그룹의 위치 이성체화는 분리될 수 있거나 분리될 수 없는 SEM 위치이성체의 혼합물을 유도한다. 실제 SEM 위치이성체는 줄곧 혼합물로서 수반될 수 있다. 화합물(78)을 상술된 바와 같이 화합물(71)과 반응시켜 화합물(79)을 수득할 수 있다. 화합물(79)를, THF와 물과의 혼합물 중에서 Selectfluor를 사용한 후, 에틸아세테이트 중에서 탄소상 Pt로 수소화하고, 메탄올 중에서 또는 (S) 또는 (R) α, α-디페닐-2-피롤리딘메탄올, 디에틸아닐린 보란 및 트리메틸보란을 사용하는 키랄 환원 조건하에 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 화합물(80)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(80)을, 0℃ 미만의 온도에서 메탄설폰일 클로라이드 및 트리에틸아민으로 메실화한 후, 1급 아민 H<sub>2</sub>N-D와 반응시키고 1,4-디옥산 중에서 4N HCl을 사용하여 탈보호화하여, 화합물(81)로 전환시킬 수 있다. 유사하게는, T-R<sub>D</sub>의 작용기(여기서, T 및 R<sub>D</sub>는 상기 정의된 바와 같다)를 화학식 77의 화합물에 도입하여 합성 순서의 말단에서 화학식 XXIV-1의 화합물을 수득할 수 있다.

[0551] 반응식 XXIV



[0552]

[0553] 상기된 반응식들에서 특정 아민들 D-NH<sub>2</sub>는 화학식 84로 표시되고, 이들은 반응식 XXVI[여기서, R<sub>N</sub>은 상기 정의된 바와 같고(예: 할로젠, 알킬, 할로알킬), R<sub>M</sub>은 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')(예: -NEt<sub>2</sub>), 헤테로사이클릴(예: 피롤리딘-1-일, 피페

리딘-1-일, ,  등, 여기서 G<sub>3</sub>은 상기 정의된 바와 같고,  는 G<sub>3</sub>에 의해 치환된 질소 함유 헤테로사

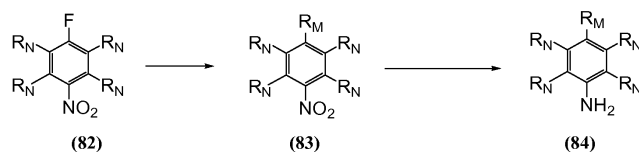
이클이고,  는 질소 함유 브릿징된 바이사이클릭 헤테로사이클이다) 또는 -OR<sub>S</sub>(예: -O-3급-부틸, -O-이소프로필 등)이다]에 도시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 플루오로니트로벤젠(82)를 DMSO와 같은 용매 중에서 2염기성 인산칼륨의 존재하에 임의로 가열하면서 적합한 아민과 반응시켜 중간체(83)[여기서, R<sub>M</sub>은 -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>')(예:

-NEt<sub>2</sub>) 또는 헤테로사이클릴(예: 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, ,  등)이다]를 수득할 수 있다. 또한, 플루오로니트로벤젠(82)를 알칼리 금속 알콕사이드(예: 칼륨 3급-부톡사이드)와 반응시켜 중간체(83)[여기서, R<sub>M</sub>은 -OR<sub>S</sub>(예: -O-3급-부틸, -O-이소프로필 등)이다]를 수득할 수 있다. 중간체(83)을 익히 공지된 니트로환원 조건을 사용하여 화합물(84)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 화합물(83)을 탄소상 팔라듐을 사용하는 축



매적 수소화에 의해 화합물(84)로 전환시킬 수 있다. 또는, 화합물(83)을 용매로서 THF/메탄올/물 중에서 철/염화암모늄과 반응시켜 화합물(84)로 전환시킬 수 있다. 니트로 환원을 수행하기 위한 기타의 조건으로는 상기된 반응식들에 기술된 것들 및 당업자에게 일반적으로 공지된 것들이 포함된다.

[0554] 반응식 XXV

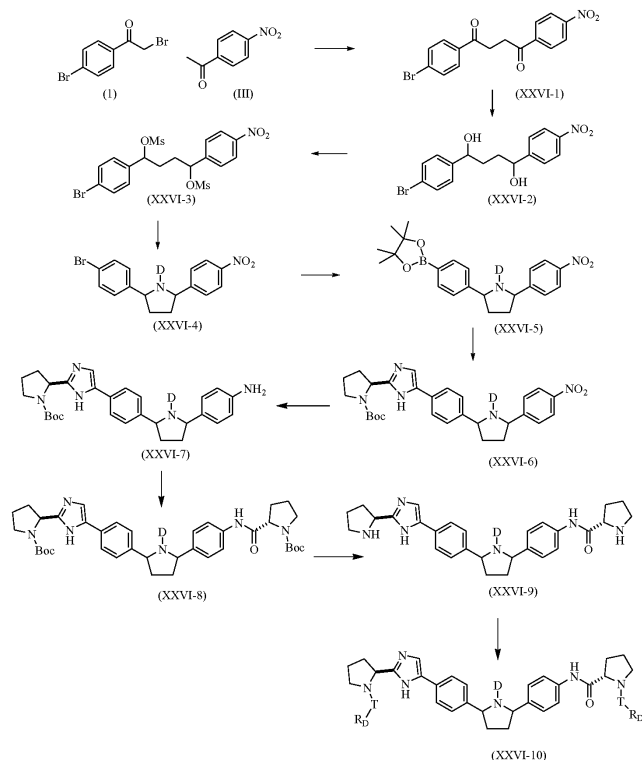


[0555]

[0556]

본 발명의 화학식 XXVI-10의 특정 화합물은 반응식 XXVI(여기서, D, T 및 R<sub>0</sub>는 상기 기술된 바와 같다)에 일반적으로 제시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 반응식 II에 일반적으로 기술된 조건을 사용하는 화합물(1)과 화학식 III의 화합물의 반응은 디케톤 화합물(XXVI-1)을 제공할 수 있다. 화합물(XXVI-1)은 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 II의 일반 조건을 사용하여 화합물(XXVI-2)로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVI-2)는 화학식 V의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 II의 일반 조건을 사용하여 화합물(XXVI-3)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVI-3)은 화학식 VI의 화합물을 화학식 VII의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 II의 일반 조건을 사용하여 화합물(XXVI-4)로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXVI-4의 화합물은 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 VII의 일반 조건을 사용하여 화합물(XXVI-5)로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVI-5)은 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 VII의 일반 조건을 사용하여 화합물(XXVI-6)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVI-6)은 화학식 VII의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 II의 일반 조건을 사용하여 화합물(XXVI-7)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 화합물(XXVI-6)(1당량)은 에탄올:THF(1:1)와 같은 용매 중에서 PtO<sub>2</sub>(약 0.2당량)의 존재하에 수소 기체(1atm)로 환원시킬 수 있다. 화합물(XXVI-7)은 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IX의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 II에 일반적으로 기술된 방법을 사용하여 화합물(XXVI-8)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 약 실온에서 DMSO 중에서 디이소프로필에틸아민(3당량)의 존재하에 화학식 XXVI-7의 화합물(1당량)과 1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(1.5 내지 3당량) 및 HATU(약 1.6당량)의 반응으로 화합물(XXVI-8)을 제공할 수 있다. 화합물(XXVI-8)은 화학식 IX의 화합물을 화학식 X의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 II에 일반적으로 기술된 방법을 사용하여 화합물(XXVI-9)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 약 실온에서 디옥산 중에서 화학식 XXVI-8의 화합물(1당량)과 HCl의 반응으로 화합물(XXVI-9)를 제공할 수 있다. 화합물(XXVI-9)는 화학식 X의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 II에 일반적으로 기술된 방법을 사용하여 적합한 산과 반응시켜 화합물(XXVI-10)으로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, DMSO와 같은 용매 중에서 화학식 XXVI-9의 화합물(1당량)과 2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(약 2 내지 3당량), HATU(약 2.5 내지 3.5당량) 및 디이소프로필에틸아민(약 10당량)의 반응으로 생성물(XXVI-10)을 제공할 수 있다.

[0557] 반응식 XXVI



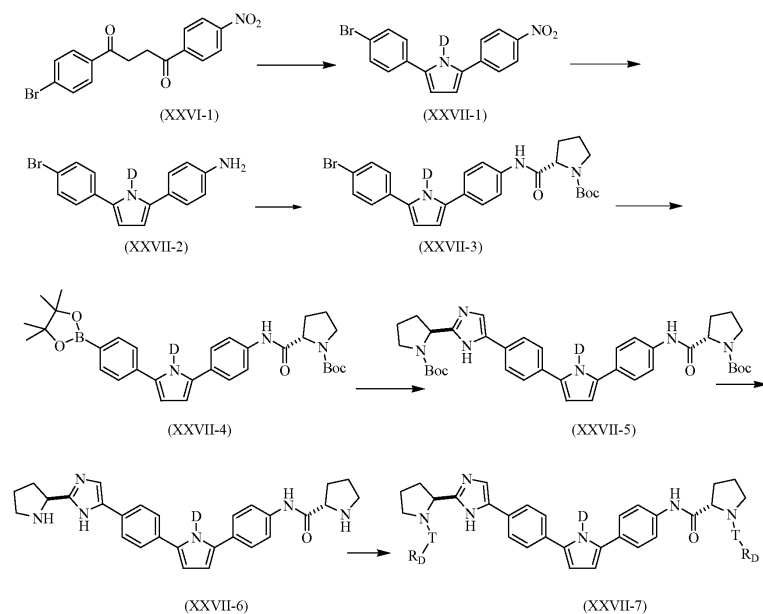
[0558]

[0559]

본 발명의 화학식 XXVII-7의 화합물은 반응식 XXVII(여기서, D, T 및 R<sub>D</sub>는 상기 정의된 바와 같다)에 일반적으로 제시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화합물(XXVI-1)은, 화학식 3의 화합물을 화학식 11의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 XII의 일반 조건을 사용하여 화합물(XXVII-1)로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVII-1)은 반응식 II에 일반적으로 상술된 조건을 사용하여 환원시켜 화합물(XXVII-2)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 화학식 XXVII-1의 화합물(1당량)은 환류 온도 이하로 가열하면서 에탄올:THF:물(1:1:0.25) 중에서 철 분말(약 6당량) 및 염화암모늄(약 3당량)으로 환원시켜 화합물(XXVII-2)를 제공할 수 있다. 화합물(XXVII-2)는 반응식 II에서 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IX의 화합물로, 반응식 XII에서 화학식 12의 화합물을 화학식 13의 화합물로, 또는 반응식 XXVI에서 화학식 XXVI-7의 화합물을 화학식 XXVI-8의 화합물로 전환시키기 위한 상기 기술된 조건을 사용하여 화합물(XXVII-3)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVII-3)은 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물 내지 화학식 V의 화합물로 전환시키기 위한 반응식 VII에 일반적으로 기술된 방법 및 조건을 사용하여 화합물(XXVII-4) 및 화합물(XXVII-5)로 순차적으로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVII-5)는 일반적으로 상술된 방법 및 조건을 사용하여, 예를 들면, 반응식 II에서 화학식 IX의 화합물을 화학식 X의 화합물 내지 화학식 XI의 화합물로 전환시키기 위한 방법을 사용하여 화합물(XXVII-6) 및 화합물(XXVII-7)로 순차적으로 전환시킬 수 있다.

[0560]

반응식 XXVII

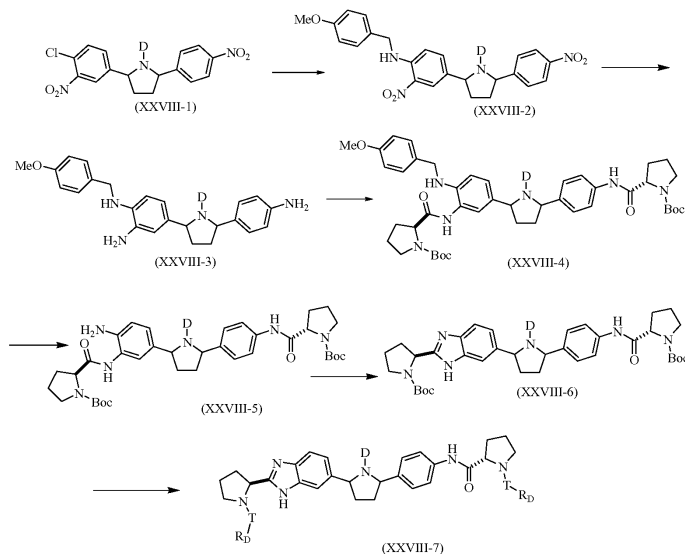


[0561]

[0562]

본 발명의 화학식 XXVIII-7의 특정 화합물(여기서, D, T 및  $R_D$ 는 상기 기술된 바와 같다)은 반응식 XXVIII의 순서에 따라 제조될 수 있다. 화합물(XXVIII-1)은 반응식 II에서 화합물(VII)을, 반응식 XXVI에서 화합물(XXVI-4)를, 그리고 반응식 IV에서 화합물(VII)을 제조하기 위해 상기 기술된 방법에 따라 2-브로모-1-(4-니트로페닐)에탄올, 1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄올, 및 아민 D-NH<sub>2</sub>로부터 제조될 수 있다. 화합물(XXVIII-1)(1당량)은 약 140 내지 150℃로 가열하면서 순수한 4-메톡시벤질아민(약 4 내지 6당량)과 반응시켜 화합물(XXVIII-2)로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVIII-2)는 화학식 VIII의 화합물을 제조하기 위해 반응식 II에 일반적으로 기술된 조건에 따라 환원시켜 화합물(XXVIII-3)으로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 수소 대기하(1 내지 4atm)에 에탄올:THF(1:1)와 같은 용매 중에서 화합물(XXVIII-2)(1당량)과 PtO<sub>2</sub>(약 0.4 내지 0.5당량)의 반응으로 화합물(XXVIII-3)을 제공할 수 있다. 화합물(XXVIII-3)은 화학식 IX의 화합물을 제조하기 위해 반응식 II에 일반적으로 기술된 조건에 따라 화합물(XXVIII-4)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 실온에서 DMSO와 같은 용매 중에서 화합물(XXVIII-3)(1당량)과 1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(약 2 내지 3당량), HATU(약 2 내지 3당량) 및 디이소프로필에틸아민(약 3당량)의 반응으로 화합물(XXVIII-4)를 제공할 수 있다. 화합물(XXVIII-4)(1당량)는 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:물(20:1)의 용매 혼합물 중에서 DDQ(약 1.2당량)와 반응시켜 화합물(XXVIII-5)로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVIII-5)는 화합물(XI)을 제조하기 위해 반응식 IV에 기술된 일반 방법에 따라(예: 아세트산 중에서 약 60 내지 70℃로 가열하여) 화합물(XXVIII-6)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXVIII-6)은 화합물(XIII) 또는 화합물(XIV)을 제조하기 위해 반응식 IV에서 언급된 표준 탈보호 및 커플링 방법을 사용하여 화합물(XXVIII-7)로 추가로 전환시킬 수 있다.

[0563] 반응식 XXVIII

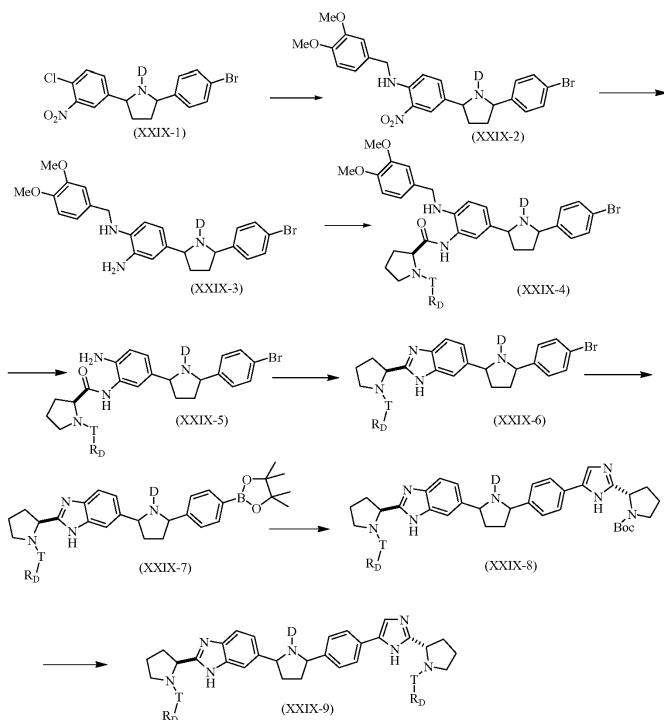


[0564]

[0565]

본 발명의 화학식 XXIX-9의 특정 화합물(여기서, D, T 및 R<sub>0</sub>는 상기 기술된 바와 같다)은 반응식 XXIX의 순서에 따라 제조될 수 있다. 화합물(XXIX-1)은 반응식 II에서 화합물(VII)를, 반응식 XXVI에서 화합물(XXVI-4)을, 반응식 IV에서 화합물(VII)을 제조하기 위해 상기 기술된 방법에 따라 2-브로모-1-(4-브로모페닐)에탄올, 1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄올 및 아민 D-NH<sub>2</sub>로부터 제조될 수 있다. 화합물(XXIX-1)(1당량)은 약 140 내지 150℃ 이하로 가열하면서 순수한 3,4-디메톡시벤질아민(약 10당량)과 반응시켜 화합물(XXIX-2)로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXIX-2)는 화합물(VIII)을 제조하기 위해 반응식 II에 일반적으로 기술된 조건에 따라 환원시켜 화합물(XXIX-3)으로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 수소 대기하(예: 1atm)에 에탄올:THF:EtOAc(1:1)와 같은 용매 중에서 화합물(XXIX-2)(1당량)과 PtO<sub>2</sub>(약 0.1당량)의 반응으로 화합물(XXIX-3)을 제공할 수 있다. 화합물(XXIX-3)은 화합물(IX)를 제조하기 위해 반응식 II에 일반적으로 기술된 조건에 따라 화합물(XXIX-4)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 실온에서 DMF와 같은 용매 중에서 화합물(XXIX-3)(1당량)과 (S)-1-((S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-카복실산(약 1.2 내지 1.5당량)과 같은 치환된 프롤린, HOBt(약 1.2 내지 1.5당량), EDAC(약 1.2 내지 1.5당량) 및 N-메틸모르폴린(약 5 내지 6당량)의 반응으로 화합물(XXIX-4)을 제공할 수 있다. 화합물(XXIX-4)는 약 실온에서 메틸렌 클로라이드와 같은 용매 중에서 과량의 TFA와 반응시켜 화합물(XXIX-5)로 탈보호시킬 수 있다. 화합물(XXIX-5)는 화합물(XI)를 제조하기 위한 반응식 IV에 기술된 일반 방법에 따라(예: 아세트산 중에서 약 60 내지 80℃로 가열하여) 화합물(XXIX-6)으로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXIX-6)은 화합물(III)을 제조하기 위한 반응식 VII의 일반 조건에 따라 화합물(XXIX-7)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 약 80 내지 100℃로 가열하면서 톨루엔과 같은 용매 중에서 화합물(XXIX-6)(1당량)과 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(약 0.1당량), 칼륨 아세테이트(약 3-5당량) 및 비스(피나콜라토)디보론(약 3당량)의 반응으로 화합물(XXIX-7)을 제공할 수 있다. 화합물(XXIX-7)은 화합물(V)를 제조하기 위한 반응식 VII의 일반 조건에 따라 화합물(XXIX-8)로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 약 80 내지 100℃에서 톨루엔과 같은 용매 중에서 화합물(XXIX-7)(1당량)과 중간체 1D(약 2당량), 1M 탄산나트륨(약 3당량) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(약 0.1당량)의 반응으로 화합물(XXIX-8)을 제공할 수 있다. 화합물(XXIX-8)은 화합물(XIV)를 제조하기 위한 반응식 IV에 언급된 표준 탈보호(예: HCl/디옥산) 및 커플링 방법(예: 카복실산, HOBt, EDAC, 및 N-메틸모르폴린)을 사용하여 화합물(XXIX-9)로 추가로 전환시킬 수 있다.

[0566] 반응식 XXIX

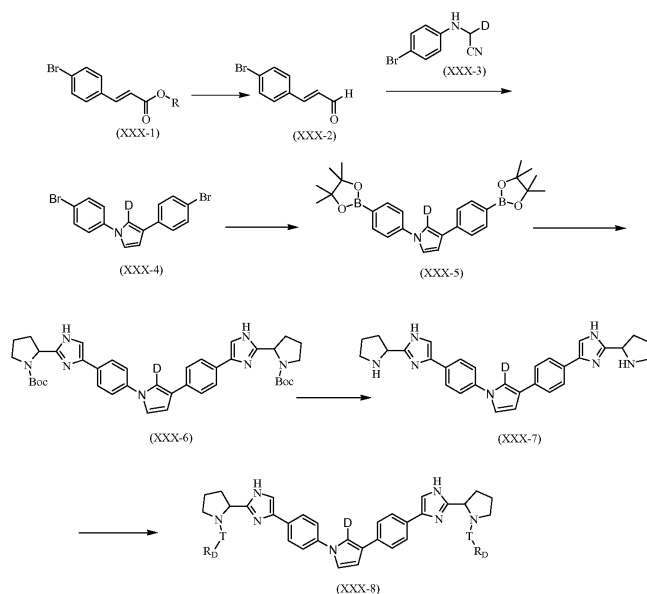


[0567]

[0568]

본 발명의 화학식 XXX-8의 특정 화합물은 반응식 XXX에 제시된 바와 같이 제조될 수 있다. 에스테르(XXX-1)는 THF, 디클로로메탄 또는 디에틸 에테르와 같은 용매 중에서 DIBAL-H와 같은 적합한 환원제와 반응하여 상응하는 알콜을 수득한 다음, 디클로로메탄, THF 또는 디에틸 에테르와 같은 용매 중에서 PDC와 같은 적합한 산화제를 사용하여 알데히드(XXX-2)로 산화될 수 있다. 화학식 XXX-4의 피롤은 화학식 XXX-3의 화합물(스트렉커 반응 (Strecker reaction)을 사용하여 아닐린, 알데히드 및 KCN으로부터 이용가능함)을 에탄올과 같은 용매 중에서 수산화칼륨과 같은 염기와 알데히드(XXX-2)를 함께 반응시킴으로써 제조될 수 있다(참조: *Synlett*, **2003**, pp1427-1430). 피롤 화합물(XXX-4) 중의 브롬 원자는 반응식 VII에서 상기 기술된 바와 같이 팔라듐 촉매작용을 사용하여 비스-보란 화합물(XXX-5)로 전환시킬 수 있다. 피롤 화합물(XXX-5)은 스즈키 반응 조건을 사용하여 중간체 1D와 같은 브로모이미다졸과 반응시켜 페닐이미다졸(XXX-6)을 수득할 수 있다. 각종 반응 조건이 스즈키 반응을 매개하는데 효과적인 것으로 당업자들에게 익히 공지되어 있다. 특히, 화학식 XXX-6의 화합물을 생성하기 위한 반응은 톨루엔과 물의 혼합물 중에서 약 100℃로 가열하면서 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> 촉매 및 탄산칼륨으로 수행할 수 있다. 화학식 XXX-7의 화합물을 수득하기 위한 Boc 보호 그룹의 제거는 TFA, HCl 또는 포름산과 같은 산으로 처리하여 달성될 수 있다. 본 발명의 화학식 XXX-8의 특정 화합물(여기서, T, R<sub>D</sub> 및 D는 상기 정의된 바와 같다)은 표준 펩타이드 커플링 시약 및 상기한 조건을 사용하여 화학식 XXX-7의 화합물을 선택된 산과 커플링시켜 제조할 수 있다.

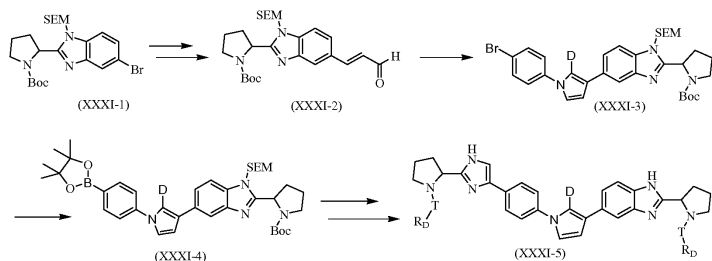
[0569] 반응식 XXX



[0570]

[0571] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 반응식 XXXI 내지 XXXIII를 예상한다. 예를 들면, 본 발명의 화학식 XXXI-5의 화합물은 반응식 XXXI에 일반적으로 요약된 단계의 순서를 사용하여 제조될 수 있다. 이 순서는 반응식 XXX의 순서와 동일하다. 화합물(XXXI-1)은 에틸아크릴레이트에 의한 순차적인 Heck 반응(Heck reaction)에 이어, 알데히드(XXXI-2)로의 환원에 의해 화합물(XXXI-2)로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXXI-2)와 같은 알데히드는 화합물(XXXI-3)을 제공하기 위한 반응식 XXX의 조건과 유사하게 화합물(XXX-3)과 반응시킬 수 있다. 화합물(XXXI-3)은 또한 반응식 VII에 일반적으로 상술된 조건을 사용하여 보로네이트 화합물(XXXI-4)로 전환시킬 수 있다. 화합물(XXXI-4)를 상기 반응식들에서 일반적으로 기술된 스즈키 반응, 탈보호 및 커플링을 포함하는 다수의 단계로 화합물(XXXI-5)로 전환시킬 수 있다.

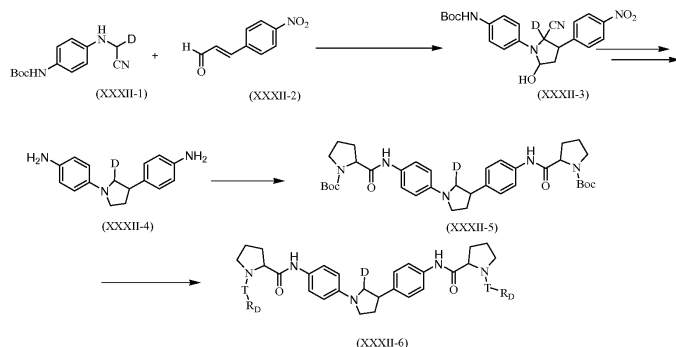
[0572] 반응식 XXXI



[0573]

[0574] 문헌[참조: Meyer et al. *Synthesis*, **2005**, pp. 945-956 및 Meyer et al *Synlett*, **2003**, pp1427-1430]에 기술된 바와 같이, 치환된  $\alpha$ -아미노니트릴을  $\alpha, \beta$ -불포화 카보닐 화합물과 반응시켜 치환된 하이드록시-시아노 피롤리딘을 제공할 수 있다. 유사한 방식으로, 화합물(XXXII-1)을  $\alpha, \beta$ -불포화 알데히드(XXXII-2)와 반응시켜 피롤리딘(XXXII-3)을 수득할 수 있다. 화학식 XXXII-3의 화합물과 같은 화합물의 하이드록시 및 시아노 그룹은  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  또는  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 과 같은 시약을  $\text{FeSO}_4$ 와 함께 사용하여 문헌[참조: *Synthesis*, **2005**, pp. 945-956]에 기술된 바와 같이 환원 제거할 수 있다. 화학식 XXXII-3의 화합물과 같은 화합물의 니트로 그룹은 촉매적 수소화 또는 철 분말 및 염화암모늄을 사용하는 환원과 같은 표준 조건을 사용하여 환원시킬 수 있다. 통상적인 니트로 환원 조건은 본원에서 다른 곳에 기술된다. 화학식 XXXII-3의 화합물과 같은 화합물의 Boc 그룹은 디옥산 중에서 TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  또는 HCl을 사용하는 것과 같은 표준 조건을 사용하여 제거할 수 있다. 화학식 XXXII-4의 화합물과 같은 화합물은 본원에서 다른 곳에 기술된 표준 조건하에 적합한 *N*-보호된 프롤린 산과 반응시켜 화합물(XXXII-5)을 수득할 수 있다. 화학식 XXXII-5의 화합물과 같은 화합물은 탈보호시키고, 본원에서 기술된 바와 같이 선택된 산과 커플링시켜 화합물(XXXII-6)(여기서, T,  $\text{R}_0$  및 D는 본원에서 기술된 바와 같다)을 수득할 수 있다.

## [0575] 반응식 XXXII



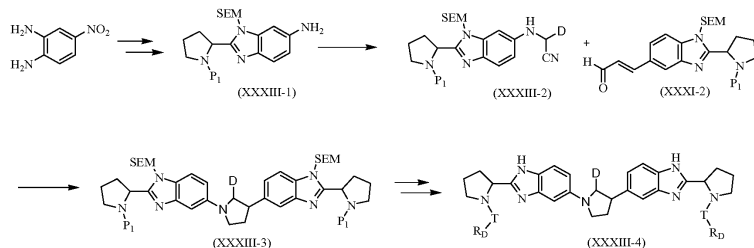
[0576]

[0577]

본 발명의 추가의 화합물은 반응식 XXXIII에 일반적으로 요약된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 XXXIII-1의 화합물과 같은 화합물은 보호된 프롤린 산에 의한 아실화(참조: Tetrahedron **2003**, pp 2701-2712), 폐환(참조: Tet. Lett. **2003**, 5807-5810), SEM 보호, 및 니트로 환원에 의해 4-니트로-*o*-페닐렌디아민으로부터 제조될 수 있다. 화학식 XXXIII-1의 화합물과 같은 화합물은 반응식 XXX에 언급된 방법과 유사하게 알데히드 D-CHO 및 KCN과 반응시켜 스트래커 생성물(XXXIII-2)로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXXIII-2의 화합물과 같은 화합물은 화학식 XXXI-2의 화합물과 같은 화합물로 축합시킨 후 환원시켜 화학식 XXXIII-3의 화합물과 같은 화합물을 수득할 수 있다(참조: Meyer et al. *Synthesis*, **2005**, pp. 945-956 및 Meyer et al. *Synlett*, **2003**, pp1427-1430). 화학식 XXXIII-3의 화합물과 같은 화합물을 Boc 및 SEM 그룹을 제거하기 위한 표준 조건(참조: 일반 절차 23)을 사용하여 탈보호시킬 수 있고, 수득된 아미노 화합물을 통상의 아미드 결합 형성 조건하에 적합한 산과 반응시켜 화학식 XXXIII-4의 화합물(여기서, T, R<sub>D</sub>, 및 D는 본원에서 기술된 바와 같다)을 수득한다.

[0578]

## 반응식 XXXIII



[0579]

[0580]

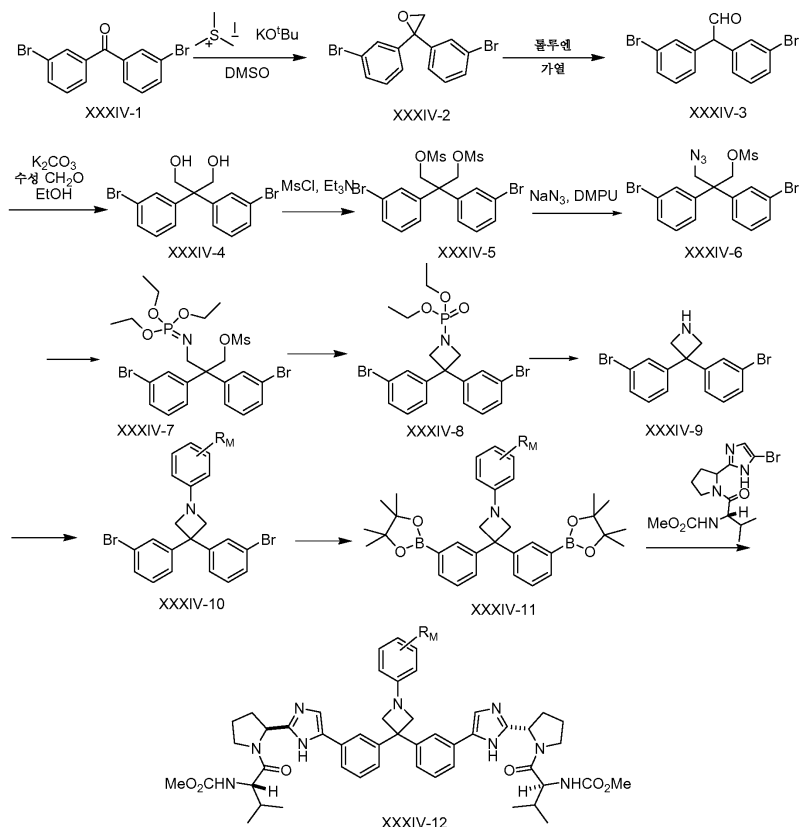
본 발명의 특정 화합물은 또한 반응식 XXXIV에 일반적으로 제시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 화학식 XXXIV-1의 케톤(참조: US20090076076; p19, [0146])을 2단계로 화학식 XXXIV-3의 알데히드로 일치시킬 수 있다. 제1 단계에서, 케톤을 디메틸설폭사이드 중에서 디메틸설포늄 메틸리드와 반응시켜 화학식 XXXIV-2의 에폭사이드를 생성할 수 있다. 당해 에폭사이드를 약 80 내지 110°C의 온도에서 톨루엔 중에서 가열하면서 *p*-톨루엔설포나와 같은 산으로 처리하여 알데히드로 재배열시킬 수 있다(참조: J. Am. Chem. Soc. (1965) 1353, 1358; J. Org. Chem. (1972) 4075, 4076, 4077; Bioorg. Med. Chem. Lett. (2009) 5684, 5686). 화학식 XXXIV-3의 알데히드는 문헌(참조: J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, p5171 및 US5095153, 실시예 3a)에 일반적으로 기술된 바와 같이 에탄올 중에서 탄산칼륨 및 포름알데히드를 사용하여 화학식 XXXIV-4의 디올로 전환시킬 수 있다. 당해 디올은 0°C 내지 실온에서 디클로로메탄 중에서 과량의 메탄설포닐 클로라이드 및 트리에틸아민과 반응시켜 화학식 XXXIV-5의 비스메실레이트로 전환시킬 수 있다. 당해 비스메실레이트는 DMPU 중에서 나트륨 아지드(약 1당량)와 반응시키고, 약 110°C 이하로 가열하여 화학식 XXXIV-6의 아지드로 전환시킬 수 있다. 당해 아지드는 실온에서 무수 톨루엔/테트라하이드로퓨란 중에서 새로 증류된 트리에틸포스파이트(약 1당량)와 반응시켜 화학식 XXXIV-7의 포스포리미네이트로 전환시킬 수 있다. 당해 포스포리미네이트는 *o*-크실렌 중에서 약 150°C 이하로 가열하여 화학식 XXXIV-8의 아제티딘-포스포네이트로 전환시킬 수 있다. 당해 아제티딘-포스포네이트는 실온에서 디클로로메탄 중에서 트리플루오로아세트산과 반응시켜 화학식 XXXIV-9의 아제티딘으로 전환시킬 수 있다. 당해 아제티딘은 부흐발트 반응을 사용하여 적합한 아릴 할라이드(예: 요오다이드)와 반응시켜 화학식 XXXIV-10의 *N*-아릴아제티딘을 생성할 수 있다. 적합한 조건은, 임의로 마이크로파로 방사선 조사하면서 디옥산과 같은 용매 중에서 80 내지 100°C로 가열하면서 아릴요오다이드(약 2당량), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(약 0.025 당량), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(크산트포스; 약 0.1당량) 및 나트륨 3급-부톡사이드(약 1.2



당량)와의 반응을 포함한다. 당해 비스브로마이드는 DME, 디옥산 또는 DMSO와 같은 용매 중에서 약 85℃ 이하로 가열하면서 비스(피나콜라토)디보란, 칼륨 아세테이트 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)와 반응시켜 화학식 XXXIV-11의 비스보로네이트로 전환시킬 수 있다. 당해 비스보로네이트는 메틸 (S)-1-((S)-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트와 같은 적합한 할라이드(즉, 스즈키 반응)와 반응시켜 본 발명의 화학식 XXXIV-12의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0581]

반응식 XXXIV

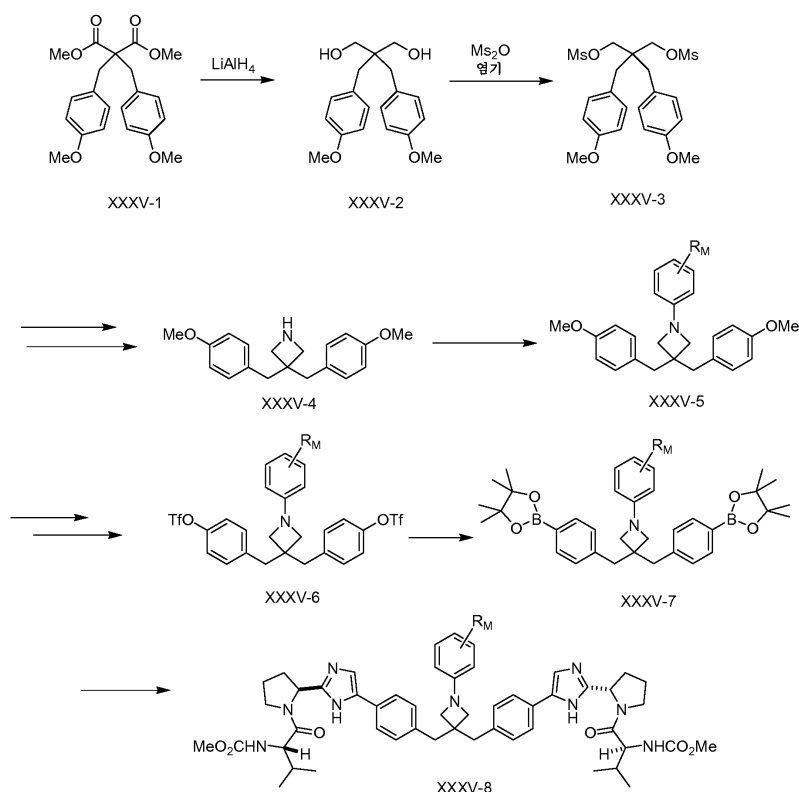


[0582]

[0583]

본 발명의 특정 화합물은 또한 반응식 XXXV에 일반적으로 제시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 화학식 XXXV-1의 화합물과 같은 화합물은 벤질 할라이드에 의한 말로네이트 에스테르의 알킬화에 의해 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 화학식 XXXV-1의 화합물은 수소화리튬알루미늄으로 환원시켜 화학식 XXXV-2의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXXV-2의 화합물은 Ms<sub>2</sub>O와 디이소프로필에틸아민과 같은 염기와 반응시켜 화학식 XXXV-3의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXXV-3의 화합물은 화학식 XXXIV-5의 화합물을 화학식 XXXIV-9의 화합물로 전환시키기 위한 방법(참조: 반응식 XXXIV)과 유사한 방법을 사용하여 화학식 XXXV-4의 화합물로 전환시킬 수 있다. 유사하게는, 화학식 XXXV-4의 화합물은 반응식 XXXIV와 유사한 부흐발트 반응을 사용하여 화학식 XXXV-5의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXXV-5의 화합물은 또한 탈메틸화(예: BBr<sub>3</sub> 사용) 및 Tf<sub>2</sub>O에 의한 트리플레이트 형성에 의해 화학식 XXXV-6의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 XXXV-6의 화합물은 화학식 XXXIV-10의 화합물을 화학식 XXXIV-11의 화합물로의 전환과 유사하게 화학식 XXXV-7의 화합물로 전환시킬 수 있다. 최종적으로, 화학식 XXXV-7의 화합물은 반응식 XXXIV의 스즈키 커플링을 사용하여 화학식 XXXV-8의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0584] 반응식 XXXV



[0585]

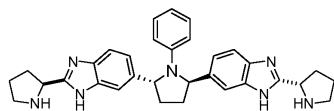
[0586] 상기 반응식들(반응식 I 내지 XXXV)에서, 방향족 환(예: 페닐)이 특정 위치화학(regiochemistry)(예: 파라)에 있는 그룹들로 치환되어 있는 화합물들이 도시되어 있다. 상기 반응식들에서 파라-치환을 갖는 출발 물질 또는 중간체는 파라-치환을 갖는 최종 생성물을 제공한다. 상기 반응식들에서 상이한 위치화학(예: 메타)을 갖는 출발 물질 또는 중간체의 치환은 상이한 위치화학을 갖는 최종 생성물을 제공할 것으로 당업자들에게 이해된다. 예를 들면, 상기 반응식들에서 파라-치환된 출발 물질 또는 중간체를 메타-치환된 출발 물질 또는 중간체로 대체하면, 메타-치환된 생성물을 유도할 것이다.

[0587] 본원에 기술된 모이어티(예:  $-NH_2$  또는  $-OH$ )가 합성 방법과 적합하지 않을 경우, 당해 모이어티는 당해 방법에 사용되는 반응 조건에 안정한 적합한 보호 그룹으로 보호될 수 있다. 보호 그룹을 반응 순서에서의 적합한 시점에서 제거하여 목적하는 중간체 또는 표적 화합물을 제공할 수 있다. 모이어티들의 보호 또는 탈보호를 위한 적합한 보호 그룹 및 방법은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 이의 예는 문헌(참조: Greene and Wuts, 위에 기재되어 있음)에서 찾을 수 있다. 각각의 개별 단계를 위한 최적의 반응 조건 및 반응 시간은 사용되는 특정 반응물 및 사용되는 반응물에 존재하는 치환체에 따라 달라질 수 있다. 용매, 온도 및 기타의 반응 조건들은 본 발명에 기초하는 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 용이하게 선택될 수 있다.

[0588] 당업자들에게 인식되는 바와 같이, 본 발명의 기타 화합물은 상술된 반응식 뿐 아니라 하기 중간체, 일반 절차 및 실시예에 기술된 절차에 따라 유사하게 제조될 수 있다. 상술된 양태 및 반응식 및 하기 중간체, 일반 절차 및 실시예는 예시를 위해 제공될 뿐 제한의 의도가 없는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 범위 내에서 다양한 변화와 변형이 이루어질 수 있음이 본 명세서로부터 당업자에게 명백해질 것이다.

[0589] 하기 실시예의 화합물들은 ACD 명칭 버전 12(ACD 명칭 v12)를 사용하여 명명되었다. ACD 명칭 v12를 사용하여 명명되는 것으로 다르게 기술되지 않는 한, 기타 화합물들은 ChemDraw 버전 9.0(v9)를 사용하여 명명된 것이다. 두 명명 프로그램은 명명을 위해 선택된 토오토머 구조에 좌우되는 화학 명칭을 제공할 수 있다. 구조물들은 임의의 화학적으로 상이한 토오토머로서 제시되거나 명명될 수 있다.

[0590] 예를 들면, 토오토머 구조:



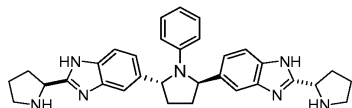
[0591]

[0592] 예는 다음 명칭이 제시된다:

[0593] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-페닐피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸)(Chemdraw v9);

[0594] 6,6'-[(2R,5R)-1-페닐피롤리딘-2,5-디일]비스{2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12).

[0595] 토오토머 구조:



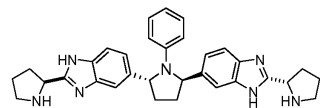
[0596]

[0597] 예는 다음 명칭이 제시된다:

[0598] (S)-5,5'-((2R,5R)-1-페닐피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸)(Chemdraw v9);

[0599] 5,5'-[(2R,5R)-1-페닐피롤리딘-2,5-디일]비스{2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12).

[0600] 토오토머 구조:



[0601]

[0602] 예는 다음 명칭이 제시된다:

[0603] (S)-5,5'-((2R,5R)-1-페닐피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸)(Chemdraw v9);

[0604] 5-[(2R,5R)-1-페닐-5-{2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸(ACD 명칭 v12).

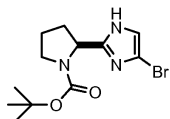
[0605] 하기 실시예에서 특정 화합물들은 역상 HPLC를 사용하여 정제될 수 있다. 정제는 C18 또는 C8 역상 컬럼 중의 어느 하나를 사용하여 수행될 수 있다. 화합물들은 0.1% 수성 TFA 중의 약 10-100% 아세토니트릴; 10mM 수성 암모늄 아세테이트 중의 약 60-100% 메탄올; 또는 10mM 수성 암모늄 아세테이트 중의 약 10-95% 메탄올의 구배를 사용하여 용출시킬 수 있다. TFA에 의해 수행되는 정제의 경우, 이렇게 수득된 생성물은 TFA 염의 형태로 존재할 수 있다. 화합물들은 중화, 추출 및 분리 후 TFA 염 또는 유리 염기로서 특성화될 수 있다.

[0606] 하기 실시예에서 몇몇 화합물들은 통상의 플래시 크로마토그래피 또는 예비충전된 실리카 겔 컬럼(55 또는 35μm 실리카 겔, Isco gold columns)을 사용하는 자동화 정제 시스템(예: Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash)을 포함하는 정상 상 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제할 수 있다. 화합물들은 또한 제 조용-TLC에 의해 정제할 수 있다.

[0607] 실리카 겔 크로마토그래피를 위한 통상의 용매는 헥산 중의 에틸 아세테이트, 헥산 중의 디에틸 에테르, 헥산 중의 THF, 메틸렌 클로라이드 중의 에틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드 중의 메탄올, NH<sub>4</sub>OH 함유 메틸렌 클로라이드 중의 메탄올, 헥산 중의 아세톤, 및 헥산 중의 메틸렌 클로라이드를 포함한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0608] 중간체의 합성



[0609]

[0610] 중간체 1

[0611] (S)-3급-부틸 2-(4-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[0612] 중간체 1A

[0613] (S)-3급-부틸 2-포르밀피롤리딘-1-카복실레이트

[0614] 질소로 퍼징된 오븐 건조된 500mL 3구 플라스크에 염화옥살릴(5.32mL, 60.8mmol) 및 무수 디클로로메탄(125mL)을 첨가하고, 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 무수 디클로로메탄(25mL) 중의 무수 DMSO(7.30mL, 103mmol)의 용액을 20분 동안 일정한 압력 적가 편넬로부터 적가했다. 무수 디클로로메탄(50mL) 중의 (S)-3급-부틸 2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(9.41g, 46.8mmol)의 용액을 20분 동안 일정한 압력 적가 편넬로부터 적가한 다음, 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 트리에틸아민(32.6mL, 234mmol)을 5분 동안 주사기를 통해 적가하고, 진한 흰색 혼합물을 30분 동안 빙수욕에서 교반시켰다. 반응물을 10% (w/v) 수성 시트르산 (30mL)으로 급냉시켰다. 혼합물을 분리 편넬에서 Et<sub>2</sub>O(550mL)와 10% (w/v) 수성 시트르산 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 유기 상을 물 및 염수로 세척했다. 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 황색 오일(9.4g)을 수득하고, 이를 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0615] 중간체 1B

[0616] (S)-3급-부틸 2-(1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[0617] 중간체 1A로부터의 생성물(20g, 100mmol)을 메탄올(50.2mL)에 용해시키고, 수산화암모늄(50.2mL)을 첨가하였다. 이 용액에 글리옥살(물 중 40%; 24.08mL, 211mmol)을 10분 동안 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 감압하에 농축시키고, 50mL의 물로 희석시킨 다음, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 황갈색 고체로 농축시켰다. 고체를 에테르로 처리하고, 농축시켰다. 이어서, 고체를 2:1 디에틸 에테르:헥산(150mL)으로 연마하여 17g의 고체를 수득하고, 이를 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0618] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.14/1.40 (s, 9H), 1.81-2.12 (m, 4H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 1H), 4.72-4.81 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

[0619] 중간체 1C

[0620] (S)-3급-부틸 2-(4,5-디브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[0621] *N*-브로모석신이미드(108mmol)를 디클로로메탄(200mL) 중의 중간체 1B의 생성물(12.05g, 50.8mmol)의 차가운(0℃) 용액에 첨가했다. 혼합물을 빙욕에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 농축시키고, 에틸 아세테이트(250mL)에 용해시키고, 물(3x150mL) 및 염수(1x100mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 매우 짙은 잔사로 농축시켰다. 잔사를 함께 혼합하고 디클로로메탄/헥산(1:1)으로부터 농축시켜 갈색 고체(약 19g)를 수득하였다. 고체를 에테르(약 100mL)로 연마하고, 여과시켜 황갈색 고체(13.23g, 65% 수율)를 분리시켰다.

[0622] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.49 (s, 9H), 1.86 - 2.17 (m, 3H), 2.80 - 2.95 (m, 1H), 3.30 - 3.44 (m, 2H), 4.85 (dd, *J*=7.54, 2.55 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H); MS (DCI+) *m/z* 394/396/398 (M+H)<sup>+</sup>.

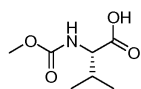
[0623] 중간체 1D

[0624] (S)-3급-부틸 2-(4-브로모-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[0625] 중간체 1C로부터의 생성물(6.25g, 15.82mmol)을 응축기 및 유리 마개가 장착된 1L 환저 플라스크에서 디옥산(200mL) 및 물(200mL)에 용해시켰다. 물(200mL) 중의 아황산나트륨(22.38g, 174mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디옥산 및 약간의 물을 회전 증발로 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄으로 추출시켰다. 합한 유기 상을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시키고, 2:1 헥산/디클로로메탄(100mL)으로 공증발시켜 베이지색 발포체(4.38g)를 수득하였다. 당해 발포체를 디클로로메탄(2mL)에 용해시키고, 헥산(2mL)을 첨가하고, 생성되는 용액을 컬럼에 적용하고, 30% 내지 80% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(3.48g)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 1.83 - 2.33 (m, 3 H), 2.79 - 3.02 (m, 1 H), 3.37 (dd, *J*=7.10, 5.37 Hz, 2 H), 4.88 (dd, *J*=7.59, 2.49 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 10.70 (br s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 316/318 (M+H)<sup>+</sup>.

[0626]



[0627]

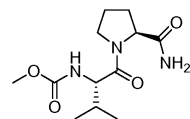
[0628] 중간체 2

[0629] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산

[0630] 디옥산(277mL)에 용해된 (S)-2-아미노-3-메틸부탄산(57g, 487mmol)에 2N 수산화나트륨 수용액(803mL, 1606mmol)을 첨가한 다음, 1시간 동안 용액의 가운을 일으키는 메틸 클로로포르메이트(75mL, 973mmol)를 적가했다. 첨가 후, 혼합물을 60℃에서 22시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 디클로로메탄(400mL)으로 추출시켰다. 생성되는 수성 층을 빙욕에서 냉각시킨 다음, 12N 염산을 pH가 2일 때까지 적가하였다. 생성되는 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 생성되는 고체를 진공 여과로 수집하고, 진공 오븐에서 건조시켜 80g(94%)의 표제 화합물을 무색 고체로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.50 (bs, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

[0631]



[0632]

[0633] 중간체 3

[0634] 메틸 (S)-1-((S)-2-카바모일피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트

[0635] 중간체 3A

[0636] (S)-피롤리딘-2-카복스아미드 하이드로클로라이드 염

[0637] (S)-3급-부틸 2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트(29.8g, 139mmol)에 디옥산 중의 4N HCl 용액(209mL, 836mmol)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 디에틸 에테르로 연마한 다음, 진공 여과시키고 진공하에 건조시켜 21.6g(104%)의 표제 생성물을 무색 고체로서 제공하였다.

[0638] 중간체 3B

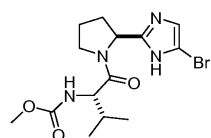
[0639] 메틸 (S)-1-((S)-2-카바모일피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트

[0640] 중간체 3A(21.6g, 144mmol), 중간체 2(29.1g, 166mmol), 1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물(27.6g, 180mmol), *N*<sup>1</sup>-((에틸이미노)메틸렌)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드(34.6g, 180mmol) 및 4-메틸모르폴린(63.5mL, 578mmol)을 디클로로메탄(960mL)에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 이어서, 생성되는 용액을 잔사로 농축시킨 다음, 물을 첨가하고, 용액을 클로로포름 용액 중의 25% 이소프로판올(2x2000mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척한 다음, 유기 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 황색 오일로 농축시키고, 이를 디클로로메탄 중의 0 내지 10% 메탄올의 구배로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 25g(64%)의 표제 화합물을 무색 고체로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.28 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H).

[0641]



[0642]

[0643] 중간체 4

[0644] 메틸 (S)-1-((S)-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트

[0645] 중간체 4A

[0646] (S)-5-브로모-2-(피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸 하이드로클로라이드

[0647] 4M HCl/디옥산(40mL) 중의 중간체 1D(5.0g, 15.8mmol)의 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축시켜 3.99g(100%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 217 (M+H)<sup>+</sup>.

[0648] 중간체 4B

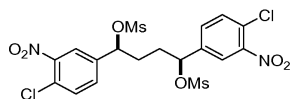
[0649] 메틸 (S)-1-((S)-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트

[0650] DMF(150mL) 중의 중간체 4A(3.99g, 15.8mmol), 중간체 2(2.77g, 15.8mmol), *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드(3.63g, 19.0mmol), 1-하이드록시-벤조트리아졸 수화물(2.90g, 19.0mmol) 및 *N*-메틸모르폴린(12.2mL, 111.0mmol)의 혼합물을 밤새 교반시켰다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 희석시키고, EtOAc(3x300mL)로 추출시켰다. 유기물을 H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척했다. 이어서, 유기 상을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 75% EtOAc)로 정제하여 5.2g(88%)의 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.79

(dd, *J*=6.67, 3.63 Hz, 6 H), 1.84 - 1.96 (m, 3 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.66 - 3.80 (m, 2 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 4.91 - 4.99 (m, 1 H), 7.06 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H), 12.01 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 373 (M+H)<sup>+</sup>.

[0651]



[0652]

[0653]

중간체 5

[0654]

(1S,4S)-1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트

[0655]

중간체 5A

[0656]

2-브로모-1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄온

[0657]

방법 A:

[0658]

자기 교반 바가 장착된 플라스크에  $N_2$  대기하에 4'-클로로-3'-니트로아세트페논(10.0g, 50.1mmol) 및 THF(100mL)를 첨가하였다. 이 교반 혼합물에 15분 동안 페닐트리메틸암모늄 트리브로마이드(19.78g, 52.6mmol)를 나누어 첨가하였다. 이어서, 생성되는 혼합물을 매시간 LCMS를 통해 모니터링하면서 교반시켰다. 3시간 후, 혼합물을 여과시키고, 생성되는 고체를 EtOAc로 세척하였다. 이어서, 유기 용액을 농축시키고,  $H_2O$  및 10% 수성  $NaHCO_3$ 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2x300mL)로 세척하였다. 이어서, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고( $MgSO_4$ ), 여과시키고, 농축시켰다. 이어서, 잔사 물질을 결정화를 통해 정제시켰다. 잔사를 EtOAc(100mL)에 용해시키고, 혼합물이 혼탁해질 때까지 헥산을 서서히 첨가하였다. 약간의 시간 동안 정치시킨 후, 2-브로모-1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄온(9.81g, 70%)을 회백색 고체 생성물로서 수집하였다.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 5.00 (s, 2

[0659]

H) 7.98 (d,  $J=8.54$  Hz, 1 H) 8.24 (dd,  $J=8.54$ , 2.14 Hz, 1 H) 8.61 (d,  $J=1.98$  Hz, 1 H).

[0660]

방법 B:

[0661]

500mL 환적 플라스크에 벤젠(75mL) 중의 1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄온(11.98g, 60mmol)을 첨가하여 백색 현탁액을 수득하였다. 브롬(9.59g, 60.0mmol)을 5분 동안 적가하여 짙은 적색 용액을 수득하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 수득하고, 이를 진공하에 황색 고체로 농축시켰다. 9:1 헥산/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 2-브로모-1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄온을 황색 침상으로서 수득하였다.

[0662]

중간체 5B

[0663]

1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디온

[0664]

염화아연(II)(14.68g, 108mmol)을 톨루엔(81mL)에 첨가한 다음, 디에틸아민(8.35mL, 81mmol) 및 3급-부탄올(7.73mL, 81mmol)을 첨가하였다. 생성되는 불균질한 용액을 실온에서 약 2시간 동안 교반시켰다. 중간체 5A(15.0g, 53.9mmol) 및 4'-클로로-3'-니트로아세트페논(16.13g, 81mmol)을 당해 용액에 한번에 첨가한 후, 생성되는 혼합물을 실온에서 42시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응물을 5% 수성 황산(500mL)으로 급냉시키고, 격렬하게 교반시켜 고체 형성을 유도했다. 생성되는 고체를 진공 여과로 수집한 다음, 톨루엔, 물 및 메탄올로 연속 세척하였다. 이어서, 고체를 뜨거운 에틸 아세테이트의 용액에 첨가하고, 생성되는 불균질한 용액을 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 고체를 수집하고, 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 16.6g(78%)의 표제 화합물을 제공하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,

$DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J=1.9$  Hz, 2H), 8.27 (dd,  $J=8.4$ , 1.9 Hz, 2H), 7.96 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 3.48 (s,

[0665]

4H).

[0666]

중간체 5C



[0667] (1S,4S)-1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디올

[0668] (R)-(+)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -디페닐-2-피롤리딘메탄올(1.08g, 4.28mmol)을 질소하에 무수 플라스크에서 주위 온도에서 70mL의 THF에 용해시키고, 트리메틸 보레이트(650 $\mu$ L, 5.54mmol)를 적가했다. 생성되는 용액을 1시간 동안 교반하였다. 용액을 빙욕에서 약 10℃로 냉각시키고, N,N-디에틸아닐린 보란(9.18mL, 51.6mmol)을 약간 버블링시키면서 적가하였다. 15분 후, 이 용액을 적가 편넬로 옮기고, 200mL의 THF에 현탁된 1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디온(중간체 5B)(10.0g, 25.2mmol)에 적가하고, 약 10℃로 냉각시켰다. 버블링을 관찰하였다. 첨가 후, 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 버블링이 중지될 때까지 30mL의 메탄올을 적가한 다음, 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과시켜 불용성 비반응된 출발 물질의 흔적을 제거하였다. 여액을 농축시키고, 1M HCl에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물(9.9g, 99%)을 황색 왁스상 고체로서 수득하였다. 키랄성 HPLC e.e. >99.9% (RR 디올은 검출되지 않았다).

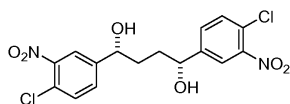
[0669]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 2H), 4.65 (m, 2H), 1.62 (m, 4H).

[0670] 중간체 5D

[0671] (1S,4S)-1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트

[0672] 중간체 5C(20.0g, 49.9mmol)를 함유하는 1L 환저 플라스크에 310mL의 디클로로메탄을 빙욕에서 교반하고 냉각시키면서 첨가하였다. 슬러리에 트리에틸아민(20.84mL, 150mmol)을 첨가하고, 빙욕에서 10분 교반한 후, 디클로로메탄(10mL) 중의 메탄설포닐 클로라이드의 용액(8.5mL, 110mmol)을 반응물에 적가했다. 적가 완료 후, 플라스크를 빙욕으로부터 제거하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물에 물(400mL)을 20분 동안 격렬하게 교반하면서 첨가하였다. 고체를 여과로 수집하고, 물, 디클로로메탄 및 디에틸 에테르로 철저히 세척하였다. 고체를 진공 건조 오븐에서 60℃에서 밤새 건조시켜 백색 고체(20.49g, 73.7% 수율)를 제공하였다.

[0673]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 2.06 (m, 2 H) 3.18 (s, 6 H) 5.73 - 5.84 (m, 2 H) 7.71 - 7.77 (m, 2 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H) 8.13 (d, J=1.74 Hz, 2 H).

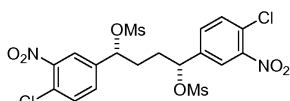


[0674]

[0675] 중간체 5.1

[0676] (1R,4R)-1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디올

[0677] (1R,4R)-1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디올은 (S)-(-)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -디페닐-2-피롤리딘메탄올 및 중간체 5C의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

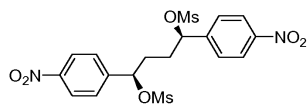


[0678]

[0679] 중간체 5.2

[0680] (1R,4R)-1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트

[0681] (1R,4R)-1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디올은 중간체 5D하에 기술된 바와 같이 (1R,4R)-1,4-비스(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트로 변형시킬 수 있다.



- [0682]
- [0683] 중간체 6
- [0684] (1R,4R)-1,4-비스(4-니트로페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트

- [0685] 중간체 6A
- [0686] 1,4-비스(4-니트로페닐)부탄-1,4-디온

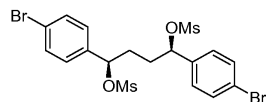
[0687] 무수 염화아연(II)(2.73g, 20.00mmol)을 무수 벤젠(15mL) 중에서 교반하면서 디에틸아민(1.558mL, 15.00mmol) 및 3급-부탄올(1.435mL, 15.00mmol)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하여 탁한 용액을 수득하였다. 이 혼합물에 2-브로모-1-(4-니트로페닐)에탄올(2.44g, 10.00mmol) 및 1-(4-니트로페닐)에탄올(2.477g, 15.00mmol)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 물(50mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3x50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과시켜 농축시켰다. 생성되는 잔사는 디클로로메탄으로 연마하여 오렌지색 고체를 수득하고, 이를 여과로 수집하고 건조시켜 표제 화합물(2.0g, 61% 수율)을 수득하였다.

- [0688] 중간체 6B
- [0689] (1R,4R)-1,4-비스(4-니트로페닐)부탄-1,4-디올

[0690] (S)-(-)- $\alpha, \alpha$ -디페닐-2-피롤리딘메탄올(2.71g, 10.70mmol)에 THF(80mL)를 23℃에서 첨가하였다. 매우 연한 현탁액을 30초 동안 트리메틸 보레이트(1.44g, 13.86mmol)로 처리하고, 생성되는 용액을 23℃에서 1시간 동안 혼합하였다. 용액을 16 내지 19℃로 냉각시키고, N,N-디에틸아닐린 보란(21.45g, 132mmol)을 3 내지 5분 동안 주사기를 통해 적가하고(주의: 격렬한  $\text{H}_2$  발생), 그 동안 내부 온도를 16 내지 19℃로 유지시켰다. 15분 후,  $\text{H}_2$  발생이 중단되었다. 별도의 용기에 실시예 6A로부터의 생성물(22.04g, 95wt%, 63.8mmol)에 이어, THF(80mL)를 첨가하여 오렌지색 슬러리를 형성시켰다. 슬러리를 11℃로 냉각시킨 후, 보란 용액을 3 내지 5분 동안 캐놀라를 통해 디온 슬러리 속으로 옮겼다. 이 기간 동안, 슬러리의 내부 온도를 16℃로 상승시켰다. 첨가 완료 후, 반응물을 추가의 2.5시간 동안 20 내지 27℃에서 유지시켰다. 반응 완료 후, 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 메탄올(16.7g, 521mmol)을 5 내지 10분 동안 내부 온도를 20℃ 미만으로 유지시키면서(주의: 격렬한  $\text{H}_2$  발생) 적가하였다. 발열반응이 중단된 후(약 10분), 온도를 23℃로 조정하고, 반응물을 고체의 완전 용해가 발생할 때까지 혼합시켰다. 에틸 아세테이트(300mL) 및 1M HCl(120mL)을 첨가하고, 상을 분리시켰다. 이어서, 유기 상을 1M HCl(2x120mL),  $\text{H}_2\text{O}$ (65mL) 및 10% 수성 NaCl(65mL)로 연속적으로 세척시켰다. 유기물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시켜 진공하에 농축시켰다. 생성물의 결정화가 농축 동안 발생했다. 슬러리를 50℃로 가온시키고, 헵탄(250mL)을 15분 동안 첨가하였다. 이어서, 슬러리를 23℃에서 30분 동안 혼합시키고, 여과시켰다. 습윤 케이크를 3:1 헵탄:에틸 아세테이트(75mL)로 세척하고, 오렌지색 결정성 고체를 45℃에서 24시간 동안 건조시켜 표제 화합물(15.35g, 99.3% ee, 61% 수율)을 제공하였고, 이는 11% 메소 이성체(dl 이성체에 대해)로 오염되었다.

- [0691] 중간체 6C
- [0692] (1R,4R)-1,4-비스(4-니트로페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트

[0693] 중간체 6B의 생성물(5.01g, 13.39mmol)을 2-메틸테트라하이드로푸란(70mL)과 배합하고, -5℃로 냉각시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(6.81g, 52.7mmol)을 30초 동안 첨가하였다. 별도로, 2-메틸테트라하이드로푸란(30mL) 중의 메탄설포산 무수물의 용액(6.01g, 34.5mmol)을 제조하여 3분 동안 디올 슬러리에 내부 온도를 -15℃ 내지 -25℃로 유지시키면서 첨가하였다. -15℃에서 5분 동안 혼합한 후, 빙욕을 제거하고, 반응물을 서서히 23℃로 가온시키고, 30분 동안 혼합하였다. 반응 완료 후, 조악한 슬러리를 정제 또는 분리하지 않고 직접 사용한다.



- [0694]  
[0695] 중간체 7  
[0696] ((1*R*,4*R*)-1,4-비스(4-브로모페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트

- [0697] 중간체 7A  
[0698] 1,4-비스(4-브로모페닐)부탄-1,4-디온

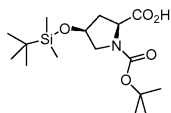
[0699] 벤젠(108mL) 중의 염화아연(II)의 용액(19.62g, 144mmol)에 디에틸아민(11.16mL, 108mmol) 및 2-메틸프로판-2-올(10.32mL, 108mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 2-브로모-1-(4-브로모페닐)에탄온(20.0g, 72mmol) 및 1-(4-브로모페닐)에탄온(21.48g, 108mmol)을 한번에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반시켰다(18시간). 반응 혼합물을 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(500mL)로 급냉시키고, 격렬하게 교반시켜 생성물의 침전을 야기하고, 이를 진공 여과로 수집하고 벤젠, 물, 메탄올에 이어, 디클로로메탄으로 연속적으로 세척하였다. 생성물을 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(11.15g, 39.1% 수율)로서 수득하였다.

- [0700] 중간체 7B  
[0701] (1*R*,4*R*)-1,4-비스(4-브로모페닐)부탄-1,4-디올

[0702] (S)-(-)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -디페닐-2-피롤리딘메탄올(3.81g, 15.04mmol)에 THF(140mL)를 23℃에서 첨가하였다. 묽은 슬러리를 트리메틸 보레이트(2.189mL, 19.63mmol)로 처리하여 투명한 용액을 형성시켰다. 1.5시간 동안 교반한 후, 용액을 10 내지 15℃로 냉각시키고, *N,N*-디에틸아닐린 보란(33.1mL, 186mmol)을 주사기를 통해 5 내지 10분 동안 첨가하였다. 약간의 발열반응 및 H<sub>2</sub> 발생이 관찰되었다. 별도의 용기에 중간체 7A(35.045g, 88mmol)에 이어, THF(140mL)를 충전시켜 슬러리를 형성하였다. 슬러리를 10℃로 냉각시켰다. 냉각된 보란 용액을 내부 온도를 25℃ 미만으로 유지시키면서 약 5분 동안 캐놀라를 통해 디온 슬러리로 옮겼다. 이동을 완료시킨 후, 슬러리를 15℃에서 5분 동안 유지시킨 다음, 온도를 23℃에서 3시간 동안 유지시켰다. 반응 완료 후, 용액을 5℃로 냉각시키고, 메탄올(31.6mL, 780mmol)을 서서히 첨가하여 내부 온도를 20℃ 미만으로 유지시켰다(주의: 격렬한 수소 증발). 완전한 급냉을 보장하기 위해 탁한 용액을 추가로 1시간 동안 혼합시켰다. 탁한 용액을 EtOAc(500mL) 및 1*M* HCl(220mL)로 희석시켰다. 상을 분리시키고, 유기 상을 1*M* HCl(2x220mL), H<sub>2</sub>O(110mL) 및 25% 수성 NaCl(110mL)로 연속 세척하였다. 유기 층을 진공하에 농축시킨 다음, 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 여과시키고, 농축시키고, EtOAc/헥산으로부터 결정화하여 표제 화합물(16.92g; 100% ee; 47% 분리 수율)을 제공하였다.

- [0703] 중간체 7C  
[0704] (1*R*,4*R*)-1,4-비스(4-브로모페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트

[0705] 0℃에서 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL) 중의 중간체 7B(0.60g, 1.500mmol)에 Et<sub>3</sub>N(0.627mL, 4.50mmol)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 균질한 용액이 수득될 때까지 0℃에서 10분 동안 교반시켰다. 냉각된 용액에 메탄설포닐 클로라이드(0.292mL, 3.75mmol)를 적가하고, 생성되는 혼합물을 TLC(1:1 EtOAc:헥산)에 의해 측정된 바와 같이 반응이 완료될 때까지 0℃에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 고체를 수득하고, 이를 진공하에 건조시켰다.



[0706]

[0707]

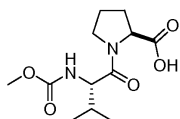
중간체 8

[0708]

(2S,4S)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-2-카복실산

[0709]

(2S,4S)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(5.31g, 22.96mmol) 및 이미다졸(7.82g, 115mmol)을 주위 온도에서 디클로로메탄(106mL) 및 디메틸포름아미드(22mL)에서 배합하고, 3급-부틸클로로디메틸실란(7.61g, 50.5mmol)을 나누어 첨가하여 처리하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반한 후, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 농축시켜 표제 화합물을 제공하였다.



[0710]

[0711]

중간체 9

[0712]

(S)-1-((S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-카복실산

[0713]

중간체 2(150g, 856mmol), HOBt 수화물(138g, 899mmol) 및 DMF(1500mL)를 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 15분 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. EDC 하이드로클로라이드(172g, 899mmol)를 충전시키고, 20분 동안 혼합하였다. 혼합물을 13℃로 냉각시키고, (L)-프롤린 벤질 에스테르 하이드로클로라이드(207g, 856mmol)를 충전시켰다. 이어서, 트리에틸아민(109g, 1079mmol)을 30분 내에 충전시켰다. 생성되는 현탁액을 실온에서 1.5시간 동안 혼합하였다. 반응 혼합물을 15℃로 냉각시키고, 1500mL의 6.7% NaHCO<sub>3</sub>를 1.5시간 내에 충전시키고, 추가의 1200mL의 물을 60분 동안 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 이를 여과시키고, 물/DMF 혼합물(1:2, 250mL)에 이어, 물(1500mL)로 세척하였다. 습윤 케이크를 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 282g의 생성물 (S)-벤질 1-((S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-카복실레이트를 백색 고체(90%)로서 수득하였다.

[0714]

(S)-벤질 1-((S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-카복실레이트(40g) 및 5% Pd/알루미나를 파르 반응기(Parr reactor)에 충전시킨 다음, THF(160mL)를 충전시켰다. 반응기를 밀봉하고, 질소(6x20psig)로 퍼징한 다음, 수소(6x30psig)로 퍼징하였다. 반응기를 수소로 30psig로 가압하고, 실온에서 약 15시간 동안 진탕시켰다. 생성되는 슬러리를 GF/F 필터를 통해 여과시키고, 약 135g 용액으로 농축시켰다. 헵탄(120mL)을 첨가하고, 용액을 고체가 형성될 때까지 교반하였다. 추가의 2 내지 3시간 후, 추가의 헵탄(240mL)을 적가하고, 슬러리를 약 1시간 동안 교반한 후, 여과시켰다. 고체를 건조시켜 표제 화합물 (S)-1-((S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-카복실산을 수득하였다.

[0715]

중간체 10

[0716]

4-사이클로헥실-3-플루오로아닐린 하이드로클로라이드

[0717]

중간체 10A

[0718]

3-플루오로-4-요오도아닐린

[0719]

1:1 메탄올-디클로로메탄(20mL) 중의 3-플루오로아닐린(1.0mL, 1.16g, 10.39mmol) 및 고체 중탄산나트륨(1.75g, 20.79mmol)의 현탁액에 0℃에서 디클로로메탄(15mL) 중의 벤질 트리메틸암모늄 디클로로요오테이트(3.62g, 10.39mmol)의 용액을 30분 동안 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 1시간 동안 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 물을 첨가하여 급냉시키고, 유기 층을 물(2x)로 추출시켰다. 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 및 진공하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 100g의 실리카 겔 카트리지 상에서 헥산 중의 10 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피하였다. 이들 절차는 표제 화합물(2.20g, 89%)을 핑크색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1 H), 6.42 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.27 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 3.81 (s, 2 H); MS +ESI *m/z* (rel abundance) 238 (100, M+H).

[0720]

중간체 10B

[0721]

4-(사이클로헥센-1-일)-3-플루오로아닐린

[0722]

표제 화합물을 제조하기 위한 절차는 일반 절차 1.2A에 기술된다.

[0723]

중간체 10C

[0724]

4-사이클로헥실-3-플루오로아닐린 하이드로클로라이드

[0725]

에탄올(30mL) 중의 4-(사이클로헥센-1-일)-3-플루오로아닐린의 용액(일반 절차 1.2A)(1.16g, 6.07mmol)을 탄소상 10% 팔라듐(300mg)으로 처리한 다음, 1기압에서 18시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과시키고, 약 1/4 용적으로 농축시키고, 디옥산 중의 염화수소의 용액(4*N*, 10mL)으로 처리했다. 이어서, 혼합물을 약 1/4 용적으로 진공하에 부분 농축시키고, 에테르(약 100mL)로 희석시키고, 고체를 여과로 수집하였다. 50℃에서 3시간 동안 진공 오븐에서 건조시킨 후, 이러한 절차는 표제 화합물(1.13g, 81%)을 연회색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 9.4 Hz, 2 H), 2.76 (dd, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1 H), 1.74 (m, 5 H), 1.40 (m, 4 H), 1.21 (m, 1 H). MS (DCI+) *m/z* ( 상대적 풍부 ) 194 (100, M+H), 211 (67, M+NH<sub>4</sub>).

[0727]

중간체 11A

[0728]

*N*-(4-브로모-5-플루오로-2-니트로페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

[0729]

트리플루오로아세트산 무수물(10.0mL, 70.5mmol)을 함유하는 플라스크에 0℃에서 4-브로모-3-플루오로아닐린(2.0g, 10.5mmol)을 첨가하고, 30분 동안 계속 교반하였다(참조: Charifson, P.S.; et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263). 질산칼륨(1.3g, 12.6mmol)을 첨가하고, 용액을 25℃로 가온시켰다. 용액을 농축시키고, 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 10% NaHCO<sub>3</sub> 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시켰다. 여액을 농축시켜 표제 화합물(3.5g, 10.5mmol, 100%)을 수득하였다.

[0730]

중간체 11B

[0731]

4-브로모-5-플루오로-2-니트로아닐린

[0732]

*N*-(4-브로모-5-플루오로-2-니트로페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(3.5g, 10.5mmol)에 CH<sub>3</sub>OH(30mL)에 이어, 1.0*M* K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.5mL, 10.5mmol)를 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다(참조: Charifson, P.S.; et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263). 용액을 H<sub>2</sub>O로 희석시키고, 1시간 동안 교반하였다. 생성되는 오렌지색 고체를 여과로 수집하고, 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물(2.1g, 8.8mmol, 84%)을 수득하였다.

[0733]

중간체 11C

[0734]

4-브로모-5-플루오로벤젠-1,2-디아민

[0735]

THF(9.0mL), EtOH(9.0mL) 및 H<sub>2</sub>O(3mL) 중의 4-브로모-5-플루오로-2-니트로아닐린의 용액(1.0g, 4.3mmol)에 철분말(1.2g, 21.3mmol) 및 염화암모늄(0.34g, 6.4mmol)을 첨가하고, 혼합물을 95℃에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 EtOH로 희석시키고, 필터를 통해 추가의 색상이 나타나지 않을 때까지 규조토를 통해 여과시키고

[0736]

고, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, H<sub>2</sub>O, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시켰다. 헥산을 첨가하고, 생성되는 고체를 여과로 수집하여 표제 화합물(710mg, 3.5mmol, 81%)을 수득했다.

[0737] 중간체 12

[0738] 4-브로모-3-클로로벤젠-1,2-디아민

[0739] 중간체 12A

[0740] 4-브로모-3-클로로-2-니트로아닐린

[0741] 3-클로로-2-니트로아닐린(5.00g, 29.0mmol)을 빙초산(258mL)에 용해시켰다. *N*-브로모석신이미드(5.06g, 28.4mmol)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부어 침전물을 수득하고, 이를 여과시키고, 물로 세정하고, 일정 중량으로 건조시켜 표제 화합물(4.78g, 67%)을 수득했다.

[0742] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.46 (d, *J* = 9.0, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.0, 1H), 4.74 (s, 2H).

[0743] 중간체 12B

[0744] 4-브로모-3-클로로벤젠-1,2-디아민

[0745] 4-브로모-3-클로로-2-니트로아닐린(4.78g, 19.01mmol)을 에탄올(112mL)에 용해시켰다. 염화주석(II)(14.42g, 76mmol)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 12시간 동안 환류에서 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 포화된 중탄산나트륨 용액으로 pH 5로 조정하였다. 생성된 고체를 여과시키고, 에틸 아세테이트로 충분히 세정하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조약한 생성물을 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.32g, 79%)을 수득했다.

[0746] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.94 (d, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.0, 1H), 3.87 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H).

[0747] 중간체 13

[0748] 4-브로모-3-메틸벤젠-1,2-디아민

[0749] 중간체 13A

[0750] *N*-(3-브로모-2-메틸-6-니트로페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

[0751] 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.0mL) 중의 3-브로모-2-메틸아닐린의 용액(1.0g, 5.37mmol)에 트리플루오로아세트산 무수물(2.0mL, 14.2mmol)을 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 고체 질산칼륨(0.679g, 6.72mmol)을 첨가했다. 냉각을 제거하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. LCMS는 형성된 단일 생성물을 나타냈다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 물 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)에 분배시켰다. 유기 층을 배합하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 조 생성물을 수성 EtOH로부터 결정화로 정제하여 표제 화합물(1.3g, 74%)을 수득했다.

[0752] 중간체 13B

[0753] 3-브로모-2-메틸-6-니트로아닐린

[0754] CH<sub>3</sub>OH(30mL) 중의 *N*-(3-브로모-2-메틸-6-니트로페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드의 용액(1.3g, 3.97mmol)을 탄산칼륨(1.099g, 7.95mmol)으로 처리하고, 혼합물을 50℃에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 실온에서 냉각시



키고, 물에 붓고, 1N 수성 HCl을 첨가하여 pH 6으로 조정하고, 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x)로 추출시켰다. 배합된 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 건조제를 여과 제거하고, 용매를 진공하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체 (0.57g, 62%)로서 수득하였다.

[0755] 중간체 13C

[0756] 4-브로모-3-메틸벤젠-1,2-디아민

[0757] EtOH(6mL) 중의 3-브로모-2-메틸-6-니트로아닐린의 용액(0.45g, 1.95mmol)에 염화주석(II)(1.48g, 7.8mmol)을 첨가하고, 생성되는 용액을 70℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 1N 수성 NaOH를 첨가하여 pH >7로 조정했다. 생성되는 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2x)로 추출시키고, 배합된 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 진공하에 제거하여 표제 화합물을 오일(0.34g, 88%)로서 수득했다.

[0758] 중간체 14

[0759] 5-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디아민

[0760] THF(4.6mL), EtOH(4.6mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL) 중의 4-브로모-2-플루오로-6-니트로아닐린의 용액(0.5g, 2.1mmol)에 철 분말(0.6g, 10.6mmol) 및 염화암모늄(0.17g, 3.2mmol)을 첨가했다. 생성되는 혼합물을 95℃에서 22시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과시켰다. 고체를 추가의 색상이 필터를 통해 나타내지 않을 때까지 EtOH로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔사를 EtOAc에 용해시키고,  $\text{H}_2\text{O}$  및 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(0.43g, 99%)을 갈색 왁스상 고체로서 수득했다.

[0761] 중간체 15

[0762] 4-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디아민

[0763] 중간체 15A

[0764] 3-플루오로-2-니트로아닐린

[0765] 압력 튜브에 1,3-디플루오로-2-니트로벤젠(2.8mL, 26.4mmol) 및  $\text{CH}_3\text{OH}$  중의 7N  $\text{NH}_3$ (10mL, 70mmol)를 첨가했다. 튜브를 밀봉시키고, 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반시켰다. 용액을  $\text{H}_2\text{O}$ 로 희석시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출시키고, 배합된 추출물을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 헥산으로 연마하고, 생성되는 오렌지색 고체를 여과로 수집하여 표제 화합물(2.1g, 51%)을 수득했다.

[0766] 중간체 15B

[0767] 4-브로모-3-플루오로-2-니트로아닐린

[0768] 0℃에서 DMF(30mL) 중의 3-플루오로-2-니트로아닐린의 용액(2.1g, 13.4mmol)에 DMF(20mL) 중의 *N*-브로모석신이미드의 용액(2.4g, 13.4mmol)을 첨가했다. 생성되는 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 1시간 동안 실온으로 가온시켰다. 용액을 EtOAc로 희석시키고,  $\text{H}_2\text{O}$  및 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(3.1g, 97%)을 수득했다.

[0769] 중간체 15C

[0770] 4-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디아민



[0771] THF(30mL) 중의 4-브로모-3-플루오로-2-니트로아닐린의 용액(3.0g, 12.8mmol)에 EtOH(30mL) 및 H<sub>2</sub>O(10mL)에 이어, 철 분말(3.6g, 63.8mmol) 및 염화암모늄(1.0g, 19.2mmol)을 첨가했다. 생성되는 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과시켰다. 고체를 더 이상의 색상이 필터를 통해 나타나지 않을 때까지 EtOH로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 헥산 중의 0 내지 40% EtOAc의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.2g, 84%)을 수득했다.

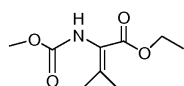
[0772] 중간체 16

[0773] 4-사이클로프로필-2-플루오로아닐린

[0774] 4-사이클로프로필-2-플루오로-1-니트로벤젠(일반 절차 1.2C에 기술된 바와 같이 제조됨)(2.2g, 12.14mmol)을 7mL의 에탄올:THF:물 3:3:1 (v/v) 혼합물에 용해시켰다 이에, 염화암모늄(1.02g, 19.07mmol)에 이어, 철 분말(3.50g, 62.7mmol)을 첨가했다. 생성되는 혼합물을 1시간 동안 신속하게 교반하면서 질소 대기하에 90℃ 오일 욕에서 가열했다. 반응 혼합물을 모래 및 규조토 플러그를 통해 진공 여과시켰다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 디클로로메탄 및 물에 분배시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공하에 농축시켜 오렌지색 오일(1.90g)을 제공하였다.

[0775] 중간체 17

[0776] 2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부트-2-엔산

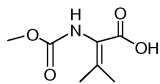


[0777]

[0778] 중간체 17A

[0779] 에틸 2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부트-2-에노에이트

[0780] 에틸-3-메틸-2-옥소부타노에이트(4.03g, 28.0mmol), 메틸 카바메이트(2.098g, 28.0mmol) 및 피리딘 4-메틸벤젠 설포네이트(0.70g, 2.80mmol)의 벤젠 용액(90mL)을 딥-스타크 트랩 및 환류 응축기가 장착된 환저 플라스크에서 환류 가열시켰다. 44시간 가열 후, 혼합물을 냉각시킨 다음, 에틸 아세테이트(50mL) 및 염수(50mL)에 분배시켰다. 유기 상을 염수(2x50mL)로 세척한 다음, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔(에틸 아세테이트-헥산) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 결정성 고체(1.487g, 26%)로서 제공하였다.

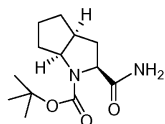


[0781]

[0782] 중간체 17B

[0783] 2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부트-2-엔산

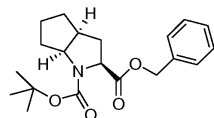
[0784] 중간체 17A의 생성물(0.373g, 1.85mmol)을 실온에서 2mL의 1:1(v/v) 에탄올:물 혼합물에 용해시켰다. 여기에, 수산화리튬(0.095g, 3.99mmol)을 한번에 첨가했다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 고체 NaCl이 첨가된 에틸 아세테이트(25mL) 및 1N HCl(5mL)에 분배했다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 추출시키고, 배합된 유기물을 염수(3x5mL)로 세척한 후, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 농축시켜 표제 화합물(0.289g, 90%)을 분리할 때 사용하기에 충분히 순수한 회백색 고체로서 수득했다.



[0785]

[0786] 중간체 18

[0787] (2S,3aS,6aS)-3급-부틸 2-카바모일헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-카복실레이트

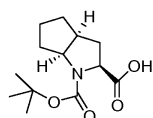


[0788]

[0789] 중간체 18A

[0790] (2S,3aS,6baS)-2-벤질 1-3급-부틸 헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1,2(2H)-디카복실레이트

[0791] 디클로로메탄(36mL) 중의 (2S,3aS,6aS)-벤질 옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(2.0g, 7.10mmol)의 현탁액에 실온에서 디-3급-부틸 디카보네이트(1.70g, 7.81mmol)에 이어, 트리에틸아민(2.18mL, 15.62mmol)을 첨가했다. 용액은 신속하게 침전되는 격렬한 가스 방출과 함께 균질해진다. 2시간 후, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수(3x60mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 조악한 생성물은 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.58g, 정량적)을 투명한 오일로서 수득했다.

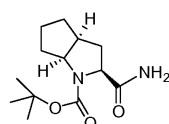


[0792]

[0793] 중간체 18B

[0794] (2S,3aS,6aS)-1-(3급-부톡시카보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-카복실산

[0795] 중간체 18A로부터의 생성물(2.45g, 7.1mmol)은 실온에서 메탄올(35mL)에 용해시켰다. 여기에 펄만 촉매(Pearlman's catalyst)(0.153g)를 첨가한 후, 진공 탈기시키고(3x), 수소 첨가(벌룬)했다. 1시간 후, 반응 혼합물을 규조토를 통해 진공 여과시키고, 여액을 농축시켜, 분리할때 사용하기에 충분히 순수한, 농후한 투명 오일(1.89g, 정량적)을 수득했다.



[0796]

[0797] 중간체 18C

[0798] (2S,3aS,6aS)-3급-부틸 2-카바모일헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-카복실레이트

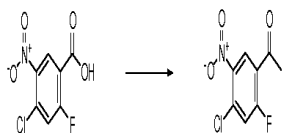
[0799] 중간체 18B로부터 생성물(1.81g, 7.1mmol)은 질소하에 실온에서 THF(40mL)에 용해시켰다. 여기에, N-메틸 모르폴린(1.0mL, 9.09mmol)을 첨가하고, 생성되는 용액을 -15℃로 냉각시켰다. 냉각된 용액에 주사기를 통해 이소부틸클로로포르메이트(1.03mL, 7.81mmol)를 적가했다. 백색 침전물을 한번에 형성한다. 첨가 완료시, 혼합물을 20분 동안 냉각 상태로 교반시켰다. 이어서, 암모니아 기체를 2분 동안 추가로 냉각시키면서 혼합물을 통해 버블링시켜 도입하였다. 첨가 완료시, 반응물을 빙욕 온도로 가온시키고, 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온시켰다. 실온에서 15분 후, 혼합물을 염수(450mL)에 붓고, 디클로로메탄(6x50mL)으로 추출시켰다. 배합된

추출물을 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 표제 화합물(1.68g, 93%)을 점착성 백색 발포체로서 수득했다.

- [0800] 중간체 19
- [0801] (S,E)-3급-부틸 2-(5-(3-옥소프로프-1-에닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트
- [0802] 중간체 19A
- [0803] (S,E)-3급-부틸 2-(5-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-에닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트
- [0804] THF(18mL)에 용해된 (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(2.973g, 5.99mmol), 에틸 아크릴레이트(0.714mL, 6.59mmol), 트리-3급-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.104g, 0.359mmol), *N,N*-디사이클로헥실메틸아민(1.461mL, 6.89mmol) 및 트리스(디벤질 리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.164g, 0.18mmol)에, 용액을 통해 15분 동안 질소 버블링시켜 산소를 제거한 다음, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 구조토를 통해 여과시키고, EtOAc로 세척하였다. 이어서, 여액을 잔사로 농축시킨 다음, 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 추출시켰다. 이어서, 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트 중의 헥산)으로 정제하여 2.56g(83%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  516 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0805] 중간체 19B
- [0806] (S,E)-3급-부틸 2-(5-(3-하이드록시프로프-1-에닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트
- [0807] 중간체 19A(2.56g, 4.97mmol)를 THF(17mL)에 용해시키고, 혼합물을 무수 빙 아세톤 욕에서 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액(THF 중의 1.0N, 22.75mL, 24.75mmol)을 적가했다. 생성되는 혼합물을 밤새 실온으로 서서히 가온시킨 다음, 1N 수산화나트륨 수용액으로 급냉시켰다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트에 첨가하고, 로셸 염(Rochelle's salt)(나트륨, 칼륨 타르테이트)의 수용액으로 추출시켰다. 유기 층을 배합하고, 건조시킨 다음, 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트 중의 헥산)로 정제하여 0.93g(40%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  474 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0808] 중간체 19C
- [0809] (S,E)-3급-부틸 2-(5-(3-옥소프로프-1-에닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트
- [0810] 중간체 19B의 생성물(0.93g, 1.96mmol)을 디클로로메탄(7.5mL)에 용해시키고, 이크롬산피리디늄(1.11g, 2.95mmol)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액은 이에 첨가된 헥산을 갖고, 이어서 이를 구조토를 통해 여과시켰다. 이어서, 여액을 잔사로 농축시킨 다음, 디클로로메탄에 용해시키고 물로 추출시켰다. 이어서, 유기층을 건조시키고, 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트 중의 헥산)로 정제하여 0.3g(32%)의 표제 화합물을 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.82 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.87 (dd, J=15.8, 7.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.14 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.40 (m, 5H), 1.30 (s, 4H), 0.95 (s, 5H), 0.80 (m, 2H), -0.10 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  472 (M+H)<sup>+</sup>.

[0811]



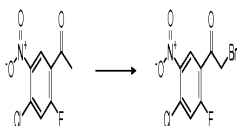
[0812]

[0813] 중간체 20A

[0814] 1-(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)에탄온

[0815] 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (400mL) 중의 4-클로로-2-플루오로-5-니트로벤조산의 용액(16.0g, 72.9mmol)에 염화옥살릴(9.57mL, 109mmol) 및 DMF(2방울)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 가스 방출이 중단될 때까지 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 농축시키고, 진공하에 건조시켰다. 별도의 열 건조된 반응 플라스크에서  $-78^\circ\text{C}$ 에서 무수 THF(300mL) 중의  $\text{ZnBr}_2$ (24.6g, 109mmol)의 혼합물을  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ 의 용액(29.1mL,  $\text{Et}_2\text{O}$  중의 3.0M, 87mmol)에 적가했다. 생성되는 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 15분 동안 교반시킨 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 무수 THF 중의 산 클로라이드 용액(100mL)을 적가한 다음,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.68g, 1.46mmol)를 적가했다. 생성되는 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 교반한 다음, 주위 온도로 가온시키고, 추가로 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 수성 1M HCl을 첨가하여 급냉시키고,  $\text{H}_2\text{O}$ (100mL)로 희석시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x300mL)로 추출시켰다. 배합된 유기 추출물을 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 여과시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 5% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(11.79g, 74%)을 수득했다.

[0816] 중간체 20A는 또한 중간체 산 클로라이드를 디메틸말로네이트,  $\text{MgCl}_2$ , 및 메틸렌 클로라이드 중의 트리에틸아민과 반응시킨 다음, 산 가수분해 및 탈카복실화에 의해 제조될 수 있다.

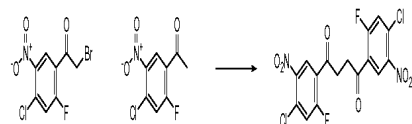


[0817]

[0818] 중간체 20B

[0819] 2-브로모-1-(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)에탄온

[0820] THF(100mL)에 용해된 중간체 20A의 생성물(3.0g, 13.79mmol)을 수분 동안 부분적으로 피리디늄 브로마이드 퍼브로마이드(4.63g, 14.48mmol)로 처리했다. 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과시켰다. 여과된 고체를 EtOAc로 세정하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(3.8g, 93%)을 수득했다.

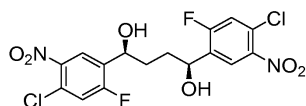


[0821]

[0822] 중간체 20C

[0823] 1,4-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)부탄-1,4-디온

[0824] 중간체 20A(4.92g, 22.62mmol) 및 중간체 20B(4.47g, 15.08mmol)를 중간체 5B에 기술된 방법을 사용하여 처리하여 표제 화합물(4.74g, 73%)을 수득했다.



[0825]

[0826]

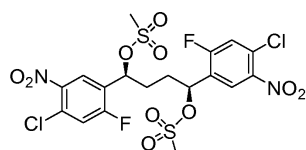
중간체 20D

[0827]

(1S,4S)-1,4-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)부탄-1,4-디올

[0828]

중간체 20C의 생성물(1.0g, 2.309mmol)을 중간체 5C에 기술된 방법을 사용하여 처리하여 표제 화합물(0.96g, 95%)을 수득했다. 중간체 20D를 형성하기 위한 키랄성 환원에서, 반응은 중간체 5C의 경우에서보다 낮은 입체 선택도로 진행한다.



[0829]

[0830]

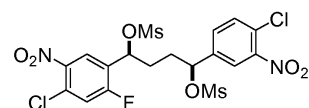
중간체 20E

[0831]

(1S,4S)-1,4-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트

[0832]

0℃에서 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 중의 중간체 20D의 용액(0.95g, 2.17mmol)에 메탄설포닐 클로라이드(0.42mL, 5.43mmol)를 첨가한 다음, 트리에틸아민(0.91mL, 6.52mmol)을 적가했다. 생성되는 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반한 다음, 진공하에 농축시켰다. 헥산을 첨가하고, 생성되는 고체를 여과로 수집하고,  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(1.29g, 100%)을 제공했다.



[0833]

[0834]

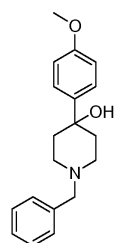
중간체 21

[0835]

(1S,4S)-1-(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)-4-(4-클로로-3-니트로페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트

[0836]

중간체 21은 중간체 20E를 제조하기 위한 일반 방법에 따라 중간체 20B 및 1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄온(알드리치(Aldrich)로부터 시판됨)으로부터 제조될 수 있다.



[0837]

[0838]

중간체 22A

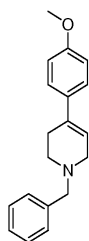
[0839]

1-벤질-4-(4-메톡시페닐)피페리딘-4-올

[0840]

(4-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드(THF 중의 0.5M, 90mL, 45.0mmol)를 캐놀라를 통해 THF(60mL) 중의 1-벤질 피페리딘-4-올(5.4mL, 30.2mmol)의 차가운(0℃) 용액에 서서히(약 25분) 첨가했다. 반응물은 질소하에 0℃에서

2시간 동안 교반했다. 반응물을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 급냉시킨 다음, 에테르로 희석시켰다. 유기 분획을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (2x), 염수(1x)로 세척하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(5 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 4.02g(44%)의 표제 화합물을 제공했다. MS (DCI)  $m/z$  298 (M+H)<sup>+</sup>.



[0841]

[0842] 중간체 22B

[0843] 1-벤질-4-(4-메톡시페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘

[0844] 6M HCl(100mL, 수성)을 디옥산(50mL) 중의 1-벤질-4-(4-메톡시페닐)피페리딘-4-올의 용액(12.31g, 41.36mmol)에 첨가하고, 반응물을 강한 환류(110℃)로 가열하였다. 2시간 후, 반응은 완료되지 않았다. 열을 제거하고, 반응물을 주위 온도에서 2일 동안 교반시켰다. 반응을 진행시켰지만 완료되지 않았고, 따라서 이를 110℃로 가열했다. 1시간 후, 반응물을 냉각시키고, 용적을 약 1/3로 감소시켰다. 이어서, 용액을 빙욕으로 냉각시키고, NaOH 펠릿으로 중화시켰다. 짙은 현탁액을 여과시켰다. 침전을 물로 세정한 다음, 진공하에 70℃에서 건조시켜 6.2g(47%)의 표제 화합물을 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.74 - 2.62 (m, 1H), 3.30 - 3.06 (m, 2H), 3.50 (d, J = 18.5, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 5.7, 13.0, 1H), 4.34 (dd, J = 5.1, 13.0, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.7, 2H), 7.32 (d, J = 8.7, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 2.7, 6.3, 2H), 12.85

(s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  280 (M+H)<sup>+</sup>; MS (DCI)  $m/z$  280 (M+H)<sup>+</sup>.

[0845]



[0846]

[0847] 중간체 22C

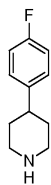
[0848] 4-(4-메톡시페닐)피페리딘

[0849] 트리플루오로에탄올(60mL) 중의 중간체 22B의 생성물(6.2g)을 250mL 스테인레스 강 압력 بوت틀 중의 습윤된 20% Pd(OH)2-C(1.240g, 8.83mmol)에 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 23시간 동안 30psi의 수소하에 진탕시켰다. 혼합물을 PTFE 막을 통해 여과시키고, 농축시키고 진공하에 건조시켜 4.33g의 목적 생성물을 HCl 염(HCl 염)으로 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.03 (d, J = 13.1, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 2H), 2.72 (t, J = 10.2, 1H), 3.08 - 2.91 (m, 2H), 3.62 (d, J = 8.3, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.86 (d, J = 8.3, 2H), 7.16 (d, J = 8.5, 2H), 9.65 (d, J = 83.1, 2H); MS (DCI)  $m/z$  192 (M+H)<sup>+</sup>.

[0850]

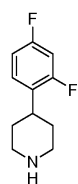
[0851] 중간체 23, 24 및 25는 중간체 22C를 제조하는데 사용된 방법론을 사용하여 제조될 수 있다.



[0852]

[0853] 중간체 23

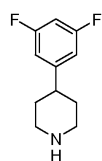
[0854] 4-(4-플루오로페닐)피페리딘



[0855]

[0856] 중간체 24

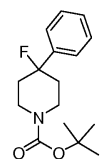
[0857] 4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘



[0858]

[0859] 중간체 25

[0860] 4-(3,5-디플루오로페닐)피페리딘



[0861]

[0862] 중간체 26A

[0863] 3급-부틸 4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-카복실레이트

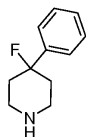
[0864] 디클로로메탄(10mL) 중의 디에틸아미노황 트리플루오라이드의 용액(4mL, 32.7mmol)을 질소하에 디클로로메탄(100mL) 중의 3급-부틸 4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-카복실레이트(8.05g, 29.0mmol)의 차가운(-78℃; 드라이아이스/아세톤 욕) 용액에 첨가했다. 반응물을 -78℃에서 약 1시간 동안 교반했다. 반응물을 욕으로부터 제거하고, 주위 온도로 가온시킨 다음, 추가의 30분 동안 교반했다. 반응물을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(100mL)로 교반했다. 유기 분획을 염수(약 50mL)로 세척했다. 이어서, 3-클로로페옥시벤조산(1.0995g, 6.37mmol)을 반응물에 첨가하고, 주위 온도에서 30분 동안 교반했다. 이 단계를 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(100mL)로 급냉시켰다. 유기 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(1x100mL), 물(1x100mL) 및 염수(1x100mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 퍼옥사이드(3 내지 10ppm)에 대해 시험하고, 담황색 오일로 농축시켰다. 오일을 진공하에 건조시켜 8.27g(100%)의 표제 화합물을 수득했다.



<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.42 (d, J = 5.7, 9H), 1.96 - 1.85 (m, 3.5H), 2.03 (ddd, J = 5.2, 13.3, 17.8, 1.5H), 3.06 (s, 2H), 3.98 (d, J = 12.0, 2H), 7.33 (d, J = 7.1, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 4H); MS (DCI) *m/z* 280 (M+H<sup>+</sup>, 60%), 297 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100%).

[0865]



[0866]

[0867]

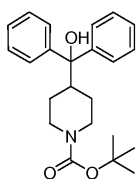
중간체 26B

[0868]

4-플루오로-4-페닐피페리딘

[0869]

염산(디옥산 중의 4*M*, 20mL, 80mmol)을 디옥산(10mL) 중의 3급-부틸 4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-카복실레이트의 용액(8.27g, 29.6mmol)에 첨가했다. 반응물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반했다. 반응물을 오일로 농축시켰다. 에테르를 첨가하고, 생성되는 고체를 초음파 처리한 다음, 밤새 격렬하게 교반하여 황갈색 고체를 제공했다. 고체를 여과시키고, 에테르로 세정하고, 60℃에서 3시간 동안 진공하에 건조시켜 5.56g(87%)의 표제 생성물을 제공했다. MS (DCI) *m/z* 180 (M+H)<sup>+</sup>.



[0870]

[0871]

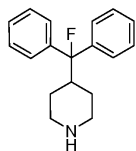
중간체 27A

[0872]

3급-부틸 4-(4-하이드록시디페닐메틸)피페리딘-1-카복실레이트

[0873]

디클로로메탄(15mL) 중의 디-3급-부틸 디카보네이트의 용액(8.43mL, 36.7mmol)을 디클로로메탄(100mL) 중의 디페닐(피페리딘-4-일)메탄올(8.0721g, 30.2mmol)의 용액에 첨가하고, 트리에틸아민(5.1mL, 36.6mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석시킨 다음, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2x), 물(1x) 및 염수(1x)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 농축시켜 11.63g(105%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI) *m/z* 367 (M+H)<sup>+</sup>, 366 (M-H)<sup>+</sup>.



[0874]

[0875]

중간체 27B

[0876]

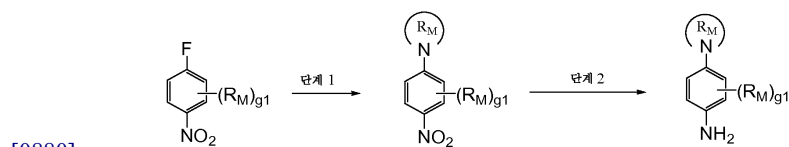
4-(4-플루오로디페닐메틸)피페리딘

[0877]

표제 화합물은 중간체 26A 및 26B의 일반 방법을 사용하여 3급-부틸 4-(4-하이드록시디페닐메틸)피페리딘-1-카복실레이트로부터 제조했다. HCl 염으로서 3.37g(100%), MS (DCI) *m/z* 270 (M+H)<sup>+</sup>.

[0878] 일반 절차

[0879] 일반 절차 1. 4-아미노치환된 아닐린의 합성



[0881] 아닐린에 대한 파라에 아미노 그룹을 갖는 중간체 아닐린은 2단계 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 플루오로니트로벤젠, 플루오로니트로피리딘 또는 플루오로니트로피리미딘은, 임의로 가열하고 임의의 마이크로파로 방사선 조사하면서 DMSO와 같은 용매 중에서 이염기성 인산칼륨(등가물) 또는 탄산칼륨의 존재하에, 단계 1에서 적

합한 아민  $\begin{matrix} \text{R}_M \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$  (여기서,  $\begin{matrix} \text{R}_M \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$  는  $\text{R}_M$ 에 존재할 수 있고 질소를 통해 부착된 임의의 아민 그룹을 나타낸다)과 반응시킬 수 있다. 단계 2는 탄소상 팔라듐 또는 라니-니켈을 사용하여 촉매적 수소화와 같은 표준 니트로 환원 조건으로 달성될 수 있다. 또는, 환원은 용매로서 THF/메탄올/물 중의 철/염화암모늄으로 수행될 수 있다. 그

룹  $\begin{matrix} \text{R}_M \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$  가 임의로 치환되는 폐환 아민(예: 피페리딘, 피롤리딘)일 경우, 임의로 치환되는 사이클릭 아민은 본원에 기술된 바와 같이 또는 일반적으로 공지된 방법론을 사용하여 입수할 수 있다. 예를 들면, 문헌[참조: Patel et al. *J Medicinal Chemistry* **49**(25) 7450 (2006)]에 제시된 방법을 참조한다.

[0882] 일반 절차 1의 예시: 일반 절차 1A

[0883] 단계 1

[0884] 1-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-4-페닐피페리딘

[0885] 100mL 환저 플라스크에 DMSO(15.00mL) 중의 3,4,5-트리플루오로니트로벤젠(1.751mL, 15mmol) 및 이염기성 인산칼륨(5.23g, 30.0mmol)을 혼합하여 황색 현탁액을 수득했다. 4-페닐피페리딘(2.419g, 15.00mmol)을 10분 동안 고체로서 나누어 첨가하여 짙은 황색 현탁액 및 온화한 발열을 생성했다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc 및 물에 분배시켰다. EtOAc 층을 각각 50mL의 물 및 염수로 2x 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체(4.53g, 95% 수율)로서 수득했다.

[0886] 단계 2

[0887] 3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)아닐린

[0888] 500mL 환저 플라스크에, EtOH(60mL)/THF(60mL)/물(20mL)의 용매 혼합물 중의 1-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-4-페닐피페리딘(4.53g, 14.23mmol), 철(3.97g, 71.2mmol) 및 염화암모늄(1.142g, 21.35mmol)을 첨가했다. 혼합물을 격렬하게 교반하면서 3시간 동안 환류시키고, 냉각시키고 규조토를 통해 여과시키고, 여액을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과시키고 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체(3.93g, 96% 수율)로서 수득했다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.63 - 1.81 (m, 4 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.95 - 3.03 (m, 2 H) 3.09 (t,  $J=10.57$  Hz, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 6.10 - 6.21 (m, 2 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 4 H); MS (ESI+)  $m/z$  289 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0889]

[0890] 일반 절차 1의 예시: 일반 절차 1B

[0891] 단계 1

- [0892] 5-니트로-2-(피롤리딘-1-일)피리딘
- [0893] 실온에서 EtOH(100mL) 중의 2-클로로-5-니트로피리딘(10g, 63.1mmol)의 슬러리에 피롤리딘(15.72mL, 189mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열했다. 냉각된 용액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 1M NaOH에 분배시켰다. 유기 층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 용매를 진공하에 제거하여 표제 화합물(9.52g, 78%)을 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  194 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0894] 단계 2
- [0895] 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-아민
- [0896] 5-니트로-2-(피롤리딘-1-일)피리딘(9.52g, 49.3mmol)을 THF(50mL) 및 DMF(40mL)에 용해시키고, 라니-니켈 2800, 수 슬러리(45%)(9.52g, 162mmol)를 함유하는 압력 병에 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 30psi에서 H<sub>2</sub> 가스하에 교반시켰다. 용액을 나일론 막을 통해 여과시키고, CH<sub>3</sub>OH로 세척하고, 여액을 진공하에 농축시켜 표제 화합물(7.78g, 97%)을 수득했다.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.81-1.91 (m, 4H) 3.17-3.29 (m, 4H) 4.30 (s, 2H) 6.25 (d, J=8.7, 1H), 6.90 (dd, J=2.8, 8.7, 1H), 7.55 (d, J=2.6, 1H); MS (ESI)  $m/z$  164 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0897]
- [0898] 일반 절차 1, 단계 2의 예시: 일반 절차 1C
- [0899] 4-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린
- [0900] 1-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-3,5-디메틸피페리딘(14.01g, 51.8mmol) 및 THF(240mL)를 500mL 스테인레스강 압력 보틀 중의 라니-니켈 2800, 수 슬러리(14.01g, 239mmol)에 첨가했다. 혼합물을 30psi 및 실온에서 8시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 나일론 막을 통해 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득했다.
- [0901] 일반 절차 1, 단계 2의 예시: 일반 절차 1D
- [0902] 3-메틸-4-(피페리딘-1-일)아닐린
- [0903] 에틸 아세테이트(50mL) 중의 1-(2-메틸-4-니트로페닐)피페리딘(6.75g, 30.6mmol)의 용액에 탄소상 10% 팔라듐(0.033g, 0.306mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 수소화했다(수소 별론). 이어서, 혼합물을 규조토를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척한 다음, 여액을 농축시켜 5.5g(94%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  191 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0904] 일반 절차 1, 단계 1의 예시: 일반 절차 1E
- [0905] 1-(4-니트로페닐)-4-페닐피페리딘
- [0906] 오븐 건조된 20mL 마이크로파 튜브에 질소하에 4-플루오로니트로벤젠(0.752mL, 7.02mmol), 4-페닐피페리딘(1.166g, 7.02mmol) 및 탄산칼륨(0.970g, 7.02mmol)을 충전시키고, 무수 DMSO(7mL)를 첨가하고, 튜브를 알루미늄 크립프 캡(crimp cap)으로 밀봉시키고, 마이크로파 반응기(Personal Chemistry, 300W, 2.4bar)에서 190℃에서 10분 동안 가열했다. TLC(SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/헥산)는 완전한 반응을 나타냈다. 반응물을 물(50mL)에 붓고, 5분 동안 교반하고, 부흐너 펀넬에서 진공 여과시켰다. 수집된 황색 고체를 물(2x10mL) 및 Et<sub>2</sub>O(5mL)로 세척하고, 밝은 황색 고체를 진공하에 건조시켜 표제 화합물(1.712g, 6.06mmol, 86%)을 제공했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

1.73 - 1.90 (m, 2 H), 2.00 (d, *J*=13.34 Hz, 2 H), 2.73 - 2.86 (m, 1 H), 3.02 - 3.17 (m, 2 H), 4.10 (d, *J*=13.23 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J*=9.43 Hz, 2 H), 7.23 (t, *J*=7.75 Hz, 3 H), 7.33 (t, *J*=7.43 Hz, 2 H), 8.14 (d, *J*=9.33 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 283 (M+H)<sup>+</sup>.

[0907]

[0908] 다음 아민들은 상기 일반 절차 1에 제시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다:

[0909]

4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;

[0910]

4-(2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)-3,5-디플루오로아닐린;

[0911]

3,5-디플루오로-4-(4-이소프로필피페리딘-1-일)아닐린;

[0912]

3,5-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)아닐린;

[0913]

4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;

[0914]

3,5-디플루오로-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아닐린;

[0915]

4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;

[0916]

4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;

[0917]

3,5-디플루오로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)아닐린;

[0918]

3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린;

[0919]

2,3,5,6-테트라플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린;

[0920]

3-메틸-4-(피페리딘-1-일)아닐린;

[0921]

3,5-디플루오로-4-((3*aR*,7*aS*)-1*H*-이소인돌-2(3*H*,3*aH*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,7*aH*)-일)아닐린;

[0922]

*N*<sup>1</sup>-3급-부틸-2-플루오로벤젠-1,4-디아민;

[0923]

3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페리딘-1-일)아닐린;

[0924]

3,5-디클로로-4-(피페리딘-1-일)아닐린;

[0925]

2,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린;

[0926]

4-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;

[0927]

2,3,5-트리플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린;

[0928]

4-((1*R*,5*S*)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)-3,5-디플루오로아닐린;

[0929]

3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린;

[0930]

3,5-디플루오로-4-(3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)아닐린;

[0931]

3,5-디플루오로-4-(이소인돌린-2-일)아닐린;

[0932]

3,5-디플루오로-4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아닐린;

[0933]

4-(4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)아닐린;

[0934]

3-플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)아닐린;

[0935]

4-(4,4-디페닐피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;

[0936]

4-(4-페닐피페리딘-1-일)아닐린;

[0937]

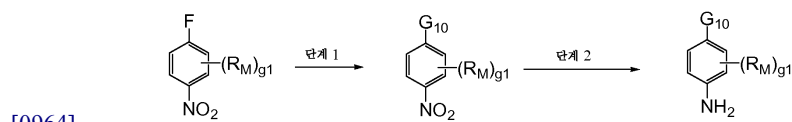
1-(1-(4-아미노-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘-4-일)에탄온;

[0938]

3,5-디플루오로-4-(4-(3-페닐프로필)피페리딘-1-일)아닐린;

- [0939] 3,5-디플루오로-4-(8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아닐린;
- [0940] 3,5-디플루오로-4-(3-페닐피페리딘-1-일)아닐린;
- [0941] 3,5-디플루오로-4-(3-페닐피롤리딘-1-일)아닐린;
- [0942] 3,5-디플루오로-4-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)아닐린;
- [0943] 3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페라진-1-일)아닐린;
- [0944] 4-(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;
- [0945] 3,5-디플루오로-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)아닐린;
- [0946] 3,5-디플루오로-4-(2-페닐모르폴리노)아닐린;
- [0947] (S)-3,5-디플루오로-4-(2-페닐모르폴리노)아닐린
- [0948] 3,5-디플루오로-4-(2-페닐피페리딘-1-일)아닐린;
- [0949] 4-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-3,5-디플루오로아닐린;
- [0950] 4-(4-사이클로헥실피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;
- [0951] 4-(4-벤질피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;
- [0952] 3,5-디플루오로-4-(4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일)아닐린;
- [0953] 3,5-디플루오로-4-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일)아닐린;
- [0954] 4-(4-(3,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;
- [0955] 4-(4-(3,5-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린;
- [0956] 3,5-디플루오로-4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)아닐린;
- [0957] 3,5-디플루오로-4-(4-(플루오로디페닐메틸)피페리딘-1-일)아닐린;
- [0958] 4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)아닐린;
- [0959] 3,5-디플루오로-4-(4-(피리딘-2-일)피페리딘-1-일)아닐린;
- [0960] 3,5-디플루오로-4-(4-(나프탈렌-2-일)피페리딘-1-일)아닐린;
- [0961] 3,5-디플루오로-4-(4-(나프탈렌-1-일)피페리딘-1-일)아닐린; 및
- [0962] 3,5-디플루오로-4-(4-(4-(트리메틸실릴)페닐)피페리딘-1-일)아닐린.

[0963] 일반 절차 1.1. 4-알콕시-치환된 아닐린



[0965] 아닐린에 대한 파라에 알콕시 치환체를 갖는 중간체 아닐린은 2단계 절차를 통해 제조될 수 있고, 여기서 G<sub>10</sub>은 -OR<sub>s</sub>(예: -O-3급-부틸, -O-이소프로필, -O-CH<sub>2</sub>-(3-에틸옥세탄-3-일), -O-CH<sub>2</sub>-(1,3-디옥솔란-4-일), -O-사이클로헥실, -O-사이클로헥실, -O-(1,3-디옥산-5-일))이다. 단계 1에서, 플루오로니트로벤젠을 50 내지 100℃로 가열 하면서 DMSO 또는 유사 용매 중에서 적합한 알콜 및 염기(예: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 칼륨 3급-부톡사이드)와 반응시킨다. 단계 2는 본원에서 다른 곳에서 기술된 바와 같이 탄소상 팔라듐 또는 라니 니켈을 사용하는 촉매적 수소화와 같은 표준 니트로 환원 조건에 의해 달성될 수 있다. 또는, 환원은 용매로서의 THF/메탄올/물 중의 철/염화암모늄으로 수행될 수 있다.

[0966] 일반 절차 1.1의 예시: 일반 절차 1.1A

[0967] 단계 1

[0968] 3-에틸-3-((4-니트로페녹시)메틸)옥세탄

[0969] DMSO(35mL) 중의 4-플루오로니트로벤젠의 용액(3.76mL, 35.4mmol)에 탄산세슘(7.09mL, 89.0mmol)에 이어, 3-에틸-3-옥세탄메탄올(4.48mL, 42.5mmol)을 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 70℃로 가열했다. 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 생성되는 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물(8.28g, 98% 수율)을 제공했다.

[0970] 단계 2

[0971] 4-((3-에틸옥세탄-3-일)메톡시)아닐린

[0972] THF:EtOH:물의 3:3:1 혼합물(140mL) 중의 3-에틸-3-((4-니트로페녹시)메틸)옥세탄의 용액(8.28g, 34.9mmol)에 염화암모늄(2.80g, 52.3mmol)에 이어, 철 분말(9.74g, 174mmol)을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 90℃로 가열한 다음, 이를 THF 세척물을 사용하여 규모토를 통해 뜨겁게 여과시켜 이동을 완료시켰다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시켜 표제 화합물(7.12g, 98% 수율)을 추가로 정제하지 않고 제공했다.

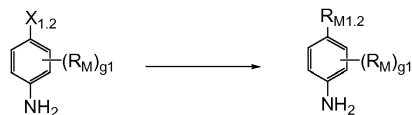
[0973] 다음 아민들은 상기 일반 절차 1에서 제시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다:

[0974] 4-((3-에틸옥세탄-3-일)메톡시)-3,5-디플루오로아닐린;

[0975] 4-((1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)아닐린;

[0976] 4-(1,3-디옥산-5-일옥시)아닐린.

[0977] 일반 절차 1.2. 스즈키형 반응을 통한 아닐린 형성



[0978]

[0979] 특정 중간체 아닐린은 스즈키, 스틸 또는  $\text{R}_{\text{M}1,2}$ 가 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 사이클로알케닐인 생성물을 형성하기 위한 기타 유사한 전이 금속 매개된 탄소-탄소 결합 형성 반응을 통해 브로마이드, 요오다이드 또는 트리플레이트(즉,  $\text{X}_{1,2} = \text{Br}, \text{I}$  또는  $\text{OTf}$ )로부터 제조될 수 있다. 상기는 아닐린 상에서 수행되는 방법의 예시이지만, 당해 방법은 아닐린으로 전환될 수 있는 기타 작용기(예: 니트로 그룹)를 사용하여 수행될 수도 있다.

[0980] 일반 절차 1.2.의 예시: 일반 절차 1.2A.

[0981] 4-(사이클로헥센-1-일)-3-플루오로아닐린

[0982] 압력 튜브에서, 4:1의 디메톡시에탄-물(33mL) 중의 3-플루오로-4-요오도아닐린(2.29g, 9.66mmol) 및 탄산칼륨(1.74g, 12.58mmol)의 용액을 40분 동안 질소 스팅징(sparging)에 이어, 1-사이클로헥세닐 보론산 피나콜 에스테르(2.7mL, 2.61g, 12.56mmol)를 첨가하여 탈기시켰다. 이어서, 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐(II) 클로라이드 디클로로메탄 착물(237mg, 0.29mmol)을 첨가하고, 추가의 5분 동안 탈기시켰다. 압력 튜브를 밀봉시키고, 100℃에서 18시간 동안 가온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시킨 다음, 물 및 포화된 염화나트륨 용액으로 추출시켰다. 용액을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 1시간 동안 3-(머캅토프로필) 실리카 겔과 교반시켰다. 진공하 농축으로 갈색 오일을 수득하고, 이를 340g의 실리카 겔 카트리지 상에서 헥산 중의 10 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시켜 크로마토그래피했다. 이러한 절차들로 표제 화합물(1.16g, 63%)을 담갈색 오일로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.00 (m, 1 H), 6.37 (m, 2 H), 5.84 (s, 1 H), 3.71 (br s, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H); MS (+DCI) *m/z* ( 상대적 풍부 ) 192 (100, M+H).

[0983]

[0984] 일반 절차 1.2.의 예시: 일반 절차 1.2B.

[0985] 4-사이클로프로필-3,5-디플루오로아닐린

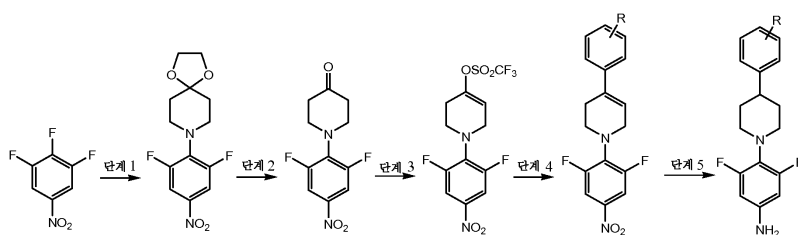
[0986] 압력 튜브에 4-브로모-3,5-디플루오로아닐린(1.0g, 4.8mmol), 탄산세슘(4.7g, 14.4mmol), 톨루엔(10mL) 및 물(1mL)을 첨가했다. 용액을 30분 동안 N<sub>2</sub> 가스로, 이어서 사이클로프로필트리플루오로-보레이트, 칼륨 염(0.8g, 5.3mmol), 디(1-아다만틸)-*n*-부틸포스핀 하이드로요다이드(0.07g, 0.14mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(0.02g, 0.096mmol)를 첨가하여 탈기시켰다. 탈기를 5분 동안 계속하고, 튜브를 밀봉시키고, 100℃에서 18시간 동안 가열했다. 냉각된 용액을 EtOAc로 희석시키고, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시켰다. 여액을 3-머캅토프로필 실리카 겔로 1시간 동안 처리했다. 혼합물을 여과시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.67g, 4.0mmol, 82%)을 수득했다.

[0987] 일반 절차 1.2.의 예시: 일반 절차 1.2C.

[0988] 4-사이클로프로필-2-플루오로-1-니트로벤젠

[0989] 11mL의 톨루엔-물 혼합물 10:1(v/v) 중의 4-브로모-2-플루오로니트로벤젠(0.5g, 2.27mmol), 사이클로프로필보론산(0.293g, 3.41mmol), 삼염기성 인산칼륨(0.965g, 4.55mmol), 트리스사이클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.021g, 0.057mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(6.12mg 0.027mmol)의 용액을 3회 질소 퍼징하고-진공 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 오일 욕에서 85℃에서 4시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 분배하고, 유기 상을 물로 세척한 다음, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.382g, 88%)을 황색 오일로서 수득했다.

[0990] 일반 절차 1.3



[0991]

[0992] 특정 중간체 아닐린은 상기 요약되고 이하 예시되는 일반 순서를 사용하여 제조될 수 있다. 순서는 플루오로니트로벤젠과 사이클릭 아민 모이어티의 반응(단계 1); 비닐 커플링 파트너로의 전환(단계 2 및 3); 비닐 커플링 파트너와 또 다른 적합한 파트너의 커플링(단계 4); 및 니트로 그룹과 올레핀의 환원(단계 5)으로 이루어진다. 또는, 이 경로는 아닐린을 제조하는데 채택될 수 있고, 여기서 올레핀은 니트로 그룹의 선택적 환원을 통해 순수하게 잔류한다. 단계 4에 적합할 수 있는 탄소-탄소 결합 형성 반응은, 예를 들면, 스즈키 반응, 스틸 반응 또는 네기시 반응(Negishi reaction)을 포함한다.

[0993] 일반 절차 1.3의 예시: 일반 절차 1.3A

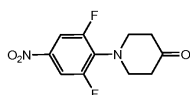
[0994] 단계 1



[0995] 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸

[0996] DMSO(35mL) 중의 1,2,3-트리플루오로-5-니트로벤젠(4.0mL, 34.3mmol), 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(6.59mL, 51.4mmol) 및 탄산칼륨(5.68g, 41.1mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물 및 EtOAc에 분배하고, 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물은 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일을 수득했다.

[0997] 단계 2

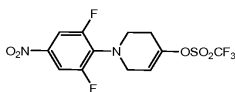


[0998]

[0999] 1-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)피페리딘-4-온

[1000] 선행 절차로부터의 조 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸을 4:1 아세톤:물(100mL)에 용해시켰다. 진한 HCl(5mL)를 첨가하고, 생성되는 혼합물을 50℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 진공하에 약 20mL로 농축시키고, 이를 조심스럽게 진한 수성 NaHCO<sub>3</sub>(100mL)에 첨가하고, EtOAc(2 x 100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 Et<sub>2</sub>O 및 헥산으로 연마하여 밝은 황색 고체를 수득하고, 이를 수집하고 건조시켜 표제 화합물(7.13g, 81%)을 제공했다.

[1001] 단계 3

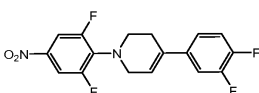


[1002]

[1003] 1-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트

[1004] -78℃에서 무수 N<sub>2</sub> 대기하에 무수 THF(50mL) 중의 1-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)피페리딘-4-온(5.0g, 19.52mmol)의 용액에 10분 동안 THF 중의 리튬 비스(트리에틸실릴)아미드(29.3mL, 29.3mmol)의 1M THF 용액을 적가했다. 생성되는 짙은 적색 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하고, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸설포닐)메탄설포나미드(7.67g, 21.47mmol)를 첨가했다. 생성되는 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 EtOAc(100mL)로 희석시키고, 1N 수성 NaOH(50mL) 및 물(50mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 진공하에 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 헥산 중의 0 내지 40% EtOAc의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하고 이를 진공하에 결정화시켰다(6.12g, 81%).

[1005] 단계 4(스즈키 반응)



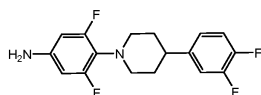
[1006]

[1007] 1-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘

[1008] 무수 DME(15mL) 중의 1-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(1.18g, 3.04mmol), 2-(3,4-디플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.02g, 4.25mmol), 염화리튬(0.387g, 9.12mmol) 및 2.0M의 탄산나트륨(4.56mL, 9.12mmol) 수용액의 혼합물을 20분 동

안  $N_2$  가스로 버블링시키면서 격렬하게 교반시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.176g, 0.152mmol)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 5분 동안 더 탈기시켰다. 반응 플라스크에 응축기를 장착시키고, 100℃ 오일 욕에 위치시켰다. 짙은 혼합물을 무수  $N_2$  대기하에 16시간 동안 100℃에서 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(50mL) 및 EtOAc(2x50mL)에 분배했다. 배합된 유기 층을  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 헥산 중의 0 내지 40% EtOAc의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 정치시 고화되는 황색 오일을 제공했다. 고체를 Et<sub>2</sub>O 및 헥산으로 연마하고, 여과시키고, 건조시켜 표제 화합물(0.67g, 63%)을 제공했다.

#### [1009] 단계 5



(4-(4-(3,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로아닐린

THF(20mL) 중의 1-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(0.67g, 1.90mmol)의 용액에 탄소상 10% Pd(50mg)을 첨가했다. 반응 플라스크를  $N_2$  가스로 플라싱하고, 생성되는 혼합물을 1atm  $H_2$  가스하에 24시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 고체(0.62g, 100%)로서 수득했다.

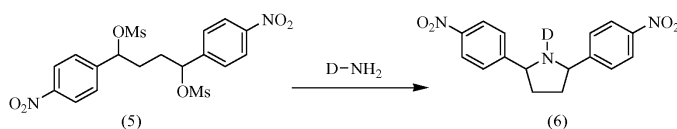
다음 아민들은 상기 일반 절차 1.3에서 제시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다:

3,5-디플루오로-4-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일)아닐린;

3,5-디플루오로-4-(4-(3-(트리메틸실릴)페닐)피페리딘-1-일)아닐린; 및

3,5-디플루오로-4-(4-(5-메틸티오펜-2-일)피페리딘-1-일)아닐린.

#### [1017] 일반 절차 2. 아민 및 디메실레이트(5)로부터 피롤리딘 형성



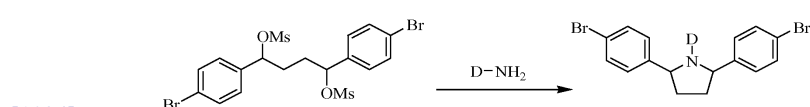
단일 입체이성체 또는 이성체의 혼합물로서 메실레이트(5)(1당량)를 약 실온 내지 약 100℃에서 순수하거나, DMF와 같은 공용매의 존재 또는 부재하에 테트라하이드로푸란 또는 2-메틸테트라하이드로푸란과 같은 용매 중의 1 내지 20당량의 아민, D-NH<sub>2</sub>와 반응시켜 화학식(6)의 화합물과 같은 피롤리딘을 수득할 수 있다. 보다 적은 당량의 아민, D-NH<sub>2</sub>가 사용될 경우(즉, 1 내지 2당량), 디이소프로필에틸아민과 같은 염기를 첨가하여 반응을 촉진시킬 수 있다. 예를 들면, 디메틸실레이트(1당량)와 과량의 아닐린, D-NH<sub>2</sub>(약 5 내지 10당량)의 반응은 반응이 완료될 때까지 2-메틸테트라하이드로푸란 또는 DMF 중에서 50 내지 65℃로 가열하여 수행할 수 있다. 또는, 디메실레이트(1당량)를 실온에서 또는 약 65℃로 가열하면서 과량의 아닐린, D-NH<sub>2</sub>(약 15 내지 20당량)과 순수하게 반응시킬 수 있다. 반응물을 유기 용매(예: 에틸 아세테이트) 및 묽은 수성 HCl에 분배시킨 다음, 유기 층을 분리하고, 유기물을 물로 임의로 세척하고, 유기 층을 건조제(예:  $MgSO_4$ ,  $Na_2SO_4$ )로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시킬 수 있다. 생성물은 에틸 아세테이트와 헥산과의 혼합물과 같은 표준 용매로 용출시키는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제할 수 있거나, 또는 생성물은 연마 또는 재결정화로 정제할 수 있다.

#### [1020] 일반 절차 2의 예시: 일반 절차 2A

[1021] (2S,5S)-1-(4-3급-부틸페닐)-2,5-비스(4-니트로페닐)피롤리딘

[1022] 중간체 6C의 조 생성물 용액(7.35g, 13.39mmol)에 23℃에서 1분 동안 4-3급-부틸아닐린(13.4g, 90mmol)을 첨가했다. 반응물을 2시간 동안 65℃로 가열했다. 완료 후, 반응 혼합물을 23℃로 냉각시키고, 2-메틸테트라하이드로푸란(100mL) 및 1M HCl(150mL)로 희석시켰다. 상을 분배한 후, 유기 상을 1M HCl(140mL), 2-메틸테트라하이드로푸란(50mL) 및 25wt% 수성 NaCl(100mL)로 처리하고, 상을 분배했다. 유기 상을 25wt% 수성 NaCl(50mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 약 20mL로 농축시켰다. 헵탄(30mL) 및 추가의 2-메틸테트라하이드로푸란을 첨가하여 결정화를 유도했다. 슬러리를 추가로 농축시키고, 추가의 헵탄(40mL)을 서서히 첨가하고, 슬러리를 여과시키고, 2-메틸테트라하이드로푸란:헵탄(1:4, 20mL)으로 세척했다. 고체를 CH<sub>3</sub>OH(46mL)에 3시간 동안 현탁시키고, 여과시키고, 습윤 고체를 추가의 CH<sub>3</sub>OH(18mL)로 세척했다. 고체를 45℃에서 진공 오븐에서 16시간 동안 건조시켜 표제 화합물(3.08g)을 제공했다.

[1023] 일반 절차 3. 아민 및 비스브로모페닐디메실레이트로부터 피롤리딘 형성



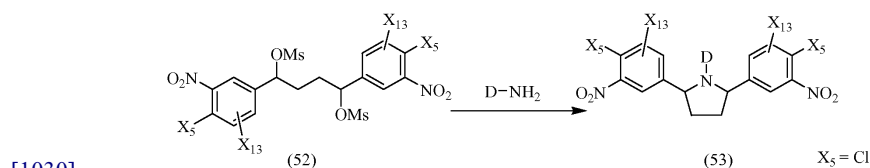
[1025] 일반 절차 3은 일반 절차 2의 조건과 실질적으로 유사한 조건을 사용하여 수행될 수 있다.

[1026] 일반 절차 3의 예시: 일반 절차 3A

[1027] (2S,5S)-2,5-비스(4-브로모페닐)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘

[1028] 중간체 7C를 무수 DMF(5mL)에 용해시키고, 4-3급-부틸아닐린(2.39mL, 15mmol)을 첨가했다. 생성되는 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 이를 1N 수성 HCl(30mL) 및 EtOAc(30mL)에 분배했다. 유기 층을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 진공하에 제거하고, 조 생성물을 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물을 무색 고체(0.71g, 92%)로서 수득했다. <sup>1</sup>H NMR은 이 물질이 트랜스:시스 피롤리딘 이성체의 87:13 혼합물이었음을 지시했다.

[1029] 일반 절차 4. 아민 및 디메실레이트(52)로부터 피롤리딘 형성



[1031] 일반 절차 4는 일반 절차 2의 조건과 실질적으로 유사한 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들면, 단일 입체이성체 또는 이성체의 혼합물로서 디메실레이트(52)(1당량)를 약 실온 내지 약 100℃에서 순수하거나 또는 에탄올, 아세트니트릴, 메틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, DMF 또는 DMA를 포함하는 용매 또는 용매의 혼합물 중의 1 내지 20당량의 아민 D-NH<sub>2</sub>와 반응시켜 화학식 53의 화합물과 같은 피롤리딘을 수득할 수 있다. 또는, 디메실레이트(52)(1당량)를 약 실온 내지 약 70℃의 온도에서 메틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, DMF 또는 DMA를 포함하는 용매 또는 용매의 혼합물 중에서 디이소프로필에틸아민(3 내지 10당량)과 같은 염기의 존재하에 아민 D-NH<sub>2</sub>(1 내지 4당량)와 반응시킬 수 있다. 더 적은 당량의 아민 D-NH<sub>2</sub>이 사용될 경우(즉, 1 내지 2당량), 더 많은 양의 염기(약 8 내지 10당량), 예를 들면, 디이소프로필에틸아민을 첨가하여 반응을 촉진시킬 수 있다. 덜 반응성인 아민(예: 2,5-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)아닐린, 2-플루오로피리딘-4-아민)의 경우, 수 일의 반응 시간이 필요할 수 있다. 반응물을 유기 용매(예: 에틸 아세테이트) 및 물 또는 묽은 수성 HCl에 분배한 다음, 유기 층을 분리하고, 유기물을 물 및/

또는 염수로 임의로 세척하고, 유기 층을 건조제(예:  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시킬 수 있다. 생성물(53)은 헥산 중의 에틸 아세테이트 및 헥산 또는 메틸렌 클로라이드의 혼합물과 같은 표준 용매로 용출시키는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제할 수 있다. 메틸렌 클로라이드/헥산 시스템을 사용하여 잔류성 아민을 제거할 수 있고, 여기서 반응물은 수성 HCl 대신 물에서 급냉시킨다. 이러한 경우, 에틸 아세테이트/헥산 시스템을 사용하는 제2 크로마토그래피가 트랜스 피롤리딘 생성물로부터 시스를 분리하는데 필요할 수 있다. 또는, 생성물은 연마 또는 재결정화로부터 정제할 수 있다.

[1032] 일반 절차 4: 일반 절차 4A

[1033] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-사이클로헥실페닐)피롤리딘

[1034] 디메틸포름아미드(8mL) 중의 중간체 5D(4.99mmol)에 4-사이클로헥실아닐린(5.24g, 29.9mmol)을 첨가하고, 용액을 65°C에서 2시간 동안 가열했다. 이어서, 반응 혼합물을 1*M* HCl에 붓고 디클로로메탄에서 추출시켰다. 유기 상을 농축시키고, 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 CombiFlash® 80g의 실리카 컬럼으로 정제하여 1.38g(51%)의 표제 화합물을 수득했다.

[1035] 일반 절차 4: 일반 절차 4B

[1036] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘

[1037] 250mL 플라스크에 3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)아닐린(3.1g, 10.76mmol), 중간체 5D(5.0g, 8.97mmol), DMF(15mL) 및 디이소프로필에틸아민(15.7mL, 90mmol)을 충전시켰다. 생성되는 슬러리를 60°C 오일 욕에 위치시키고,  $\text{N}_2$ 하에 18시간 동안 가열했다. 호박색 용액을 냉각시키고, 300mL의 에틸 아세테이트로 희석시키고, 2x100mL 물, 2x100mL 1*N* HCl, 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과시키고, 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중의 50 내지 80% 디클로로메탄으로 용출시키는 330g 실리카 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피하여 비반응된 아닐린을 제거했다. 생성물을 함유하는 컬럼 분획을 배합하고, 농축시켜 오렌지색 고체를 수득하고, 이를 20mL의 뜨거운 에틸 아세테이트에 용해시키고, 15mL 헥산으로 처리하고, 주위 온도에서 밤새 교반하여 침전물(시스 피롤리딘)을 생성하고 이를 여과 제거했다. 여액을 농축시키고, 헥산 중의 40 내지 70% 메틸렌 클로라이드로 용출시키는 330g 실리카 카트리지 상에서 다시 크로마토그래피하여 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘을 오렌지색 발포체(2.26g, 36%)로서 수득했다. MS (ESI+)  $m/z$  653 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[1038] 일반 절차 4의 예시: 일반 절차 4C

[1039] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-4-페닐피페리딘

[1040] 중간체 5D(6.0g, 10.76mmol), 3-플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)아닐린(4.37g, 16.15mmol) 및 디이소프로필에틸아민(15.04mL, 86mmol)을 *N,N*-디메틸아세트아미드(15mL)에서 배합하고, 60°C에서 3시간 동안 가열했다. 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 염수로 세척했다. 유기물을 농축시키고, 헥산 중의 30 내지 100% 디클로로메탄으로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 5.05g(74%)의 황색 고체를 수득했다.

[1041] 일반 절차 4의 예시: 일반 절차 4D

[1042] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-에톡시페닐)피롤리딘

[1043] 중간체 5D(2.5805g, 4.63mmol) 및 4-에톡시아닐린(2.4mL, 18.60mmol)을 DMF(30mL)에서 배합하고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 EtOAc/에테르로 희석시키고, 물(2x), 염수(1x)로 세척하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc)로 정제하여 1.8g의 표제 화합물(77%)을 제공했다.

- [1044] 일반 절차 4의 예시: 일반 절차 4E
- [1045] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘
- [1046] CH<sub>3</sub>CN(4.5mL) 중의 (1S,4S)-1,4-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)부탄-1,4-디일 디메탄설포네이트 (500mg, 0.843mmol)의 용액에 3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)아닐린(358mg, 1.685mmol) 및 휘니그 염기 (0.736mL, 4.21mmol)를 첨가했다. 현탁액을 75℃에서 24시간 동안 가열했다. 용매를 회전 증발로 제거하고, 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 1N HCl, H<sub>2</sub>O, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 20 내지 70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/헥산으로 용출시키는 ISCO 24g의 실리카 겔 카트리지 상에서 크로마토그래피하여 상응하는 시스-피롤리딘 이성체의 일부와 함께 표제 화합물을 제공했다.
- [1047] 다음 치환된 피롤리딘들은 상기 일반적 방법을 사용하여 제조할 수 있다:
- [1048] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4,4-디메틸피페리딘;
- [1049] 2-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄;
- [1050] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-이소프로필피페리딘;
- [1051] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘;
- [1052] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-3급-부틸피페리딘;
- [1053] 6-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-6-아자스피로[2.5]옥탄;
- [1054] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4,4-디메틸피페리딘;
- [1055] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘;
- [1056] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-페녹시페닐)피롤리딘;
- [1057] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [1058] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(2,5-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘;
- [1059] 2-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)페닐)옥사졸;
- [1060] 4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2-플루오로피리딘;
- [1061] (2R,5R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘;
- [1062] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘;
- [1063] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-플루오로피페리딘;
- [1064] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘;
- [1065] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-플루오로페닐)피롤리딘;
- [1066] (2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘;
- [1067] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-사이클로프로필-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘;
- [1068] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-사이클로헥실-3-플루오로페닐)피롤리딘;
- [1069] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘;
- [1070] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)피롤리딘;
- [1071] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3,5-디메틸피페리딘;
- [1072] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-[4-(펜타플루오로-λ<sup>6</sup>-설파닐)페닐]피롤리딘(ACD 명칭 v12);
- [1073] 2-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)페닐)피리딘;



- [1074] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)피롤리딘;
- [1075] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-(2-메톡시에톡시)-3-메틸페닐)피롤리딘;
- [1076] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-클로로페닐)피롤리딘;
- [1077] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-((3-에틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)피롤리딘;
- [1078] (2*R*,5*R*)-1-(비페닐-4-일)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘;
- [1079] (2*R*,5*R*)-1-(4-(1,3-디옥산-5-일옥시)페닐)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘;
- [1080] (2*R*,5*R*)-1-(4-((1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)페닐)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘;
- [1081] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-((3-에틸옥세탄-3-일)메톡시)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘;
- [1082] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피페리딘;
- [1083] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2-메틸페닐)피페리딘;
- [1084] (3*aR*,7*aS*)-2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)옥타하이드로-1*H*-이소인돌;
- [1085] 4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-*N*-3급-부틸-2-플루오로아닐린;
- [1086] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸피페리딘;
- [1087] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-(사이클로펜틸옥시)-3-플루오로페닐)피롤리딘;
- [1088] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(3-플루오로-4-(메틸티오)페닐)피롤리딘
- [1089] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디클로로페닐)피페리딘;
- [1090] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,5-디플루오로페닐)피페리딘;
- [1091] (2*R*,6*S*)-1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2,6-디메틸피페리딘;
- [1092] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,3,6-트리플루오로페닐)피페리딘;
- [1093] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-사이클로프로필페닐)피롤리딘;
- [1094] (1*R*,5*S*)-3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄;
- [1095] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)피롤리딘;
- [1096] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2-플루오로페닐)피페리딘;
- [1097] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)페닐)-4-페닐피페리딘;
- [1098] 3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-아자스피로[5.5]운데칸;
- [1099] 2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)이소인돌린;
- [1100] 8-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸;
- [1101] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘;
- [1102] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4,4-디페닐피페리딘;
- [1103] 1-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘-4-일)에탄온;
- [1104] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘;

- [1105] 1-(4-(2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘;
- [1106] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(3-페닐프로필)피페리딘;
- [1107] 8-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-8-아자스피로[4.5]데칸;
- [1108] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(나프탈렌-2-일)피페리딘;
- [1109] 2-(1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘-4-일)피리딘;
- [1110] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(4-(트리메틸실릴)페닐)피페리딘;
- [1111] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(나프탈렌-1-일)피페리딘;
- [1112] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(3-페닐프로필)피페리딘;
- [1113] 6-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-6-아자스피로[2.5]옥탄;
- [1114] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-3급-부틸피페리딘;
- [1115] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(나프탈렌-2-일)피페리딘;
- [1116] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3,5-디메틸피페리딘;
- [1117] 1'-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2,3-디하이드로스피로[인텐-1,4'-피페리딘];
- [1118] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-페닐피페리딘;
- [1119] (2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(3,5-디플루오로-4-(3-페닐피롤리딘-1-일)페닐)피롤리딘;
- [1120] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
- [1121] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-플루오로-4-페닐피페리딘;
- [1122] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)페닐)-4-플루오로-4-페닐피페리딘;
- [1123] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(플루오로디페닐메틸)피페리딘;
- [1124] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘;
- [1125] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘;
- [1126] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(3,4-디플루오로페닐)피페리딘;
- [1127] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(3,5-디플루오로페닐)피페리딘;
- [1128] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(3-(트리메틸실릴)페



닐)피페리딘;

- [1129] (2R,5R)-1-(4-(벤질옥시)페닐)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘;
- [1130] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진;
- [1131] 1-(4-((2R,5R)-2-(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)-5-(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘;
- [1132] 4-벤질-1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘;
- [1133] 4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-페닐모르폴린;
- [1134] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-페닐피페리딘;
- [1135] (2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2,6-디메틸모르폴린;
- [1136] 3-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-아자스피로[5.5]운데칸;
- [1137] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-사이클로헥실피페리딘;
- [1138] (S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-페닐모르폴린;
- [1139] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘;
- [1140] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘;
- [1141] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페라진;
- [1142] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진;
- [1143] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진;
- [1144] 2-(4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)피리미딘;
- [1145] 5-((2S,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2-(4-페닐피페리딘-1-일)피리미딘;
- [1146] 5-((2S,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)피리미딘;
- [1147] 1-(4-((2S,5S)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진;
- [1148] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(5-메틸티오펜-2-일)피페리딘; 및
- [1149] 1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-플루오로-4-페닐피페리딘.

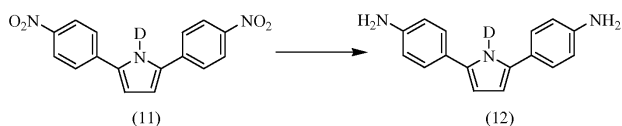
[1150] 일반 절차 5. 니트로 환원



[1151]

[1152] 화합물(6)(1당량)은 약 60 내지 80℃로 가열하면서 THF:에탄올:물(1:1:0.2)의 용매 중에서 철 분말(약 6당량) 및 염화암모늄(약 3당량)과 반응시켜 화합물(7)로 환원시킬 수 있다. 반응물을 냉각시켜 후처리하고, 구조토를 통해 여과시키고, 에탄올로 세척하고, 진공하에 농축시킬 수 있다. 또는, 화합물(6)(1당량)은 에탄올:THF(약 1:1)의 용매 중에서 PtO<sub>2</sub>(약 0.4당량)의 존재하에 수소화(30psi H<sub>2</sub>)로 화합물(7)로 환원시킬 수 있다. 반응물을 여과 및 용매의 증발로 후처리할 수 있다. 또는, 화합물(6)(1당량)의 화합물(7)로의 환원은 테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에서 진탕시키면서 라니-니켈 그레이스 2800(반응물 50중량%)의 존재하에 30psig 수소 기체에 노출시켜 수행할 수 있다. 반응물은 여과 및 용매의 증발로 후처리시킬 수 있다. 생성물(7)을 에틸 아세테이트와 헥산과의 혼합물을 포함하는 통상적인 유기 용매를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제할 수 있다.

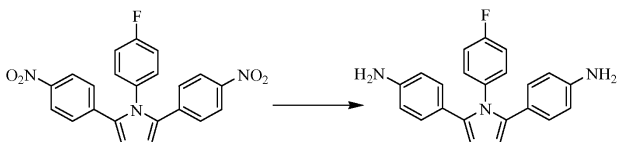
[1153] 일반 절차 5.1. 피롤을 위한 니트로 환원



[1154]

[1155] 화합물(11)은 일반 절차 5에 대해 일반적으로 기술된 조건을 사용하여, 특히 철 환원 방법을 통해 화합물(12)로 전환시킬 수 있다.

[1156] 일반 절차 5.1의 예시: 일반 절차 5.1A

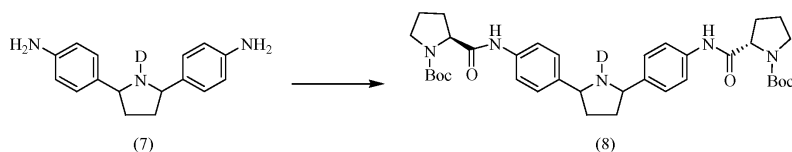


[1157]

[1158] 4,4'-(1-(4-플루오로페닐)-1H-피롤-2,5-디일)디아닐린

[1159] 에탄올(15mL) 및 THF(15mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-2,5-비스(4-니트로페닐)-1H-피롤(1.017g, 2.496mmol)의 용액에 철 분말(0.836g, 14.98mmol)에 이어, 염화암모늄(0.401g, 7.49mmol) 및 물(3.75mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 45분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 구조토를 통해 슬러리 여과시키고, 에탄올로 세척했다. 배합된 여액을 농축시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(30% 내지 50% EtOAc:헥산으로부터 구배 용출)로 정제하여 1.09g(77%)의 표제 화합물을 제공했다.

[1160] 일반 절차 6. 아마이드 커플링

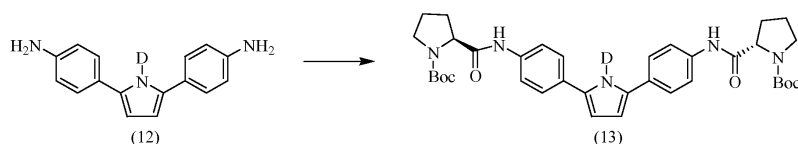


[1161]

[1162] 화합물(7)(1당량)은 약 실온에서 DMSO 중의 디이소프로필에틸아민(3 내지 4당량)의 존재하에 1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(약 2.5당량) 및 HATU(약 2 내지 3당량)와 반응시켜 화합물(8)로 전환시킬 수 있다. HATU를 사용하는 대신, 이 반응은 T3P 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드/1-하이드록시벤조트

리아졸을 사용하여 촉진시킬 수 있다. 당해 반응은 또한 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 DMF와 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. 반응물을 유기 용매(예: 에틸 아세테이트) 및 물 또는 묽은 수성 HCl에 분배시킨 다음, 유기물을 물 및/또는 염수로 임의로 세척하여 유기 층을 분리하고, 유기 층을 건조제(예: MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조시키고, 여과시키고 용매를 증발시켜 후처리할 수 있다. 생성물(8)을 에틸 아세테이트와 헥산과의 혼합물을 포함하는 표준 유기 용매로 용출시키는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제시킬 수 있다.

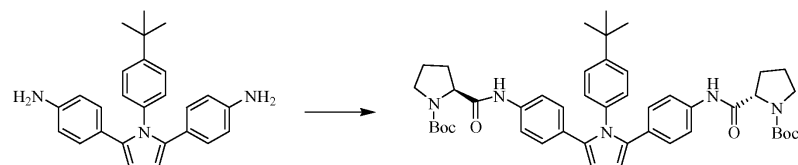
[1163] 일반 절차 6.1. 피롤을 위한 아미드 커플링



[1164]

[1165] 아닐린 화합물(12)은 일반 절차 6에서 일반적으로 상술된 조건을 사용하여 아미드(13)으로 전환시킬 수 있다.

[1166] 일반 절차 6.1의 예시: 일반 절차 6.1A



[1167]

[1168] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-(1-(4-3급-부틸페닐)-1*H*-피롤-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌)비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌))디피롤리딘-1-카복실레이트

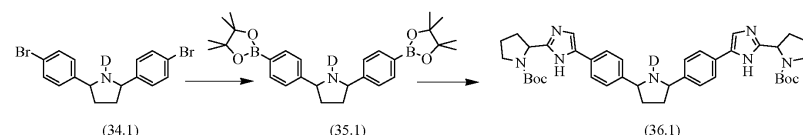
[1169] DMF(5mL) 중의 4,4'-(1-(4-3급-부틸페닐)-1*H*-피롤-2,5-디일)디아닐린(0.310g, 0.813mmol)의 용액에 (S)-1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(0.385g, 1.79mmol) 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.274g; 1.79mmol) 및 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.343g, 1.79mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반시켰다. 혼합물을 물에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 에테르로 연마하여 정제하여 325mg(51%)의 표제 화합물을 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.25 (s, 24 H) 1.83 (s, 6 H)

2.15 (s, 2 H) 3.45 (m, 4 H) 4.18 (s, 2 H) 6.40 (s, 2 H) 6.98 (s, 6 H) 7.37 (s, 6 H) 9.98 (s, 2 H).

[1170]

[1171] 일반 절차 7. 스즈키 커플링

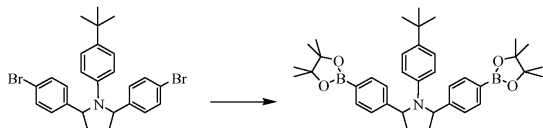


[1172]

[1173] 디브로모 화합물(34.1)(1당량)은 DME, 디옥산 또는 DMSO와 같은 용매 중에서 비스(피나콜라토)디보란(약 2 내지 4당량), 칼륨 아세테이트(약 4 내지 8당량) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 클로라이드 디클로로메탄 착물(PdCl<sub>2</sub>(dppf))(약 0.1 내지 0.2당량)와 혼합하고, 혼합물을 탈기시키고, 약 85°C로 가열하여 디보란레이트 화합물(35.1)로 전환시킬 수 있다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 유기물을 물 및/또는 염수로 임의로 세척하고, 유기물을 건조제(예: MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜 후처리할 수 있다. 화합물(35.1)을 디메톡시에탄 또는 톨루엔:에탄올(1:1)와 같은 용매 중에서 중간체 1D(약 1 내지 2당량), 탄산나트륨 수용액(약 1 내지 3.5당량) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(약 0.03 내지 0.2당

량)와 혼합하고, 탈기시키고, 반응물을 약 80 내지 100℃로 가열하여 화합물(36.1)로 전환시킬 수 있다. 반응물은 실온으로 냉각시키고, 유기 용매(예: 에틸 아세테이트) 및 물에 분배하고, 유기물을 물 및/또는 염수로 임의로 세척하고, 유기물을 건조제(예:  $MgSO_4$ ,  $Na_2SO_4$ )로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜 후처리할 수 있다. 또는, 반응물을 진공하에 농축시키고, 25% 이소프로필알콜/클로로포름에 분배하고, 유기물을 건조시키고(예:  $Na_2SO_4$ ), 여과시키고, 용매를 증발시켜 후처리할 수 있다. 화합물(35.1) 및 화합물(36.1)은 에틸 아세테이트와 헥산과의 혼합물을 포함하는 표준 유기 용매로 용출시키는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하거나 연마 또는 재결정화로 정제할 수 있다.

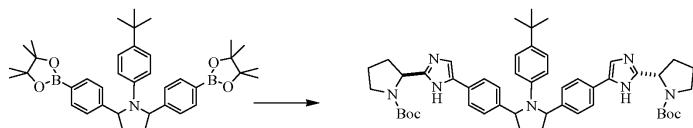
[1174] 일반 절차 7의 예시: 일반 절차 7A



[1175]

[1176] 라세미 트랜스-1-(4-3급-부틸페닐)-2,5-비스(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘

[1177] 라세미 트랜스-2,5-비스(4-브로모페닐)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘(3.88g, 7.56mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(6.72g, 26.5mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.617g, 0.756mmol) 및 칼륨 아세테이트(3.34g, 34.0mmol)를 디메톡시에탄(70mL) 중에서 배합하고, 질소 기체를 10분 동안 용액을 통해 스팅지시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 85℃에서 1시간 동안 가열했다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트(20mL)로 세척했다. 여액을 건조시키고, 농축시키고, 잔사를 헥산 중의 0 내지 10% 에틸 아세테이트의 용매 구배로 용출시키는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제한 다음, 생성된 고체를 디에틸 에테르로 연마하여 표제 화합물(1.14g, 25%)을 트랜스 입체이성체의 1/1 혼합물로서 수득했다.

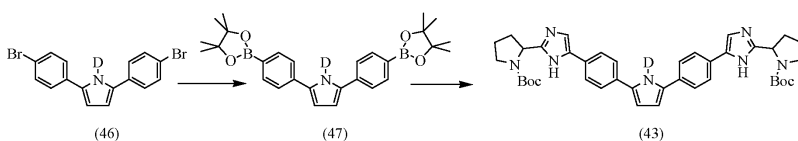


[1178]

[1179] (2S,2'S)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트

[1180] 라세미 트랜스-1-(4-3급-부틸페닐)-2,5-비스(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘(0.915g, 1.506mmol), 중간체 1D(1.429g, 4.52mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.123g, 0.151mmol)를 톨루엔(7mL), 에탄올(7mL) 및 2N 중탄산나트륨 수용액(2.64mL, 5.28mmol)의 혼합물에 용해시켰다. 질소 기체를 10분 동안 용액을 통해 버블링시킨 후, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열했다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 물(20mL)을 첨가했다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄(50mL)으로 추출시키고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 0 내지 80% 에틸 아세테이트의 용매 구배로 용출시키는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.93g, 75%)을 트랜스 입체이성체의 1/1 혼합물로서 수득했다.

[1181] 일반 절차 7.1. 피롤을 위한 스즈키 커플링

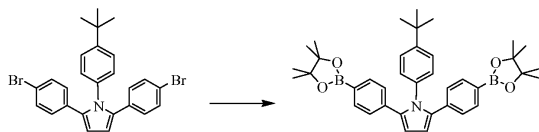


[1182]

[1183] 디브로모 화합물(46)을 일반 절차 7에서 일반적으로 상술된 조건을 사용하여 화합물(47) 및 화합물(43)로 순차

적으로 전환시킬 수 있다.

[1184] 일반 절차 7.1의 예시: 일반 절차 7.1B

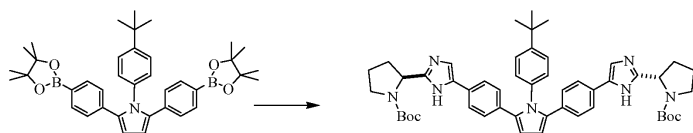


[1185]

[1186] 1-(4-3급-부틸페닐)-2,5-비스(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피롤

[1187]

실온에서 DMSO(26mL) 중의 2,5-비스(4-브로모페닐)-1-(4-3급-부틸페닐)-1H-피롤(2.32g, 4.56mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보란(2.54g, 10.02mmol), 칼륨 아세테이트(5.00g, 36.4mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(744mg, 0.91mmol)를 첨가했다. 혼합물을 탈기시키고, 85℃로 가열했다. 4시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물에 이어, 염수로 세척했다. 유기 상을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 잔사를 20% 에틸 아세테이트/헥산에 용해시키고, 짧은 실리카 겔의 플러그(20% 에틸 아세테이트:헥산으로 용출)를 통해 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체(1.62g; 59% 수율)로서 수득했다.



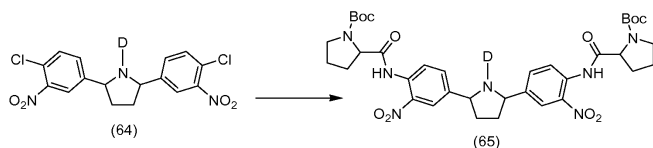
[1188]

[1189] (2S,2'S)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-3급-부틸페닐)-1H-피롤-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(1H-이미다졸-4,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트

[1190]

DME(2800μl) 중의 중간체 1D(664mg, 2.10mmol), 1-(4-3급-부틸페닐)-2,5-비스(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피롤(1.48g, 2.45mmol), 2M 탄산나트륨(1400μl, 2.80mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(51.2mg, 0.070mmol)의 혼합물을 140℃에서 20분 동안 마이크로파 방사선 조사했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시킨 다음, 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 생성물을 30 내지 70% 에틸 아세테이트:헥산으로 용출시키는 실리카 겔 상에서 정제하여 표제 화합물(140mg; 24% 수율)을 제공했다.

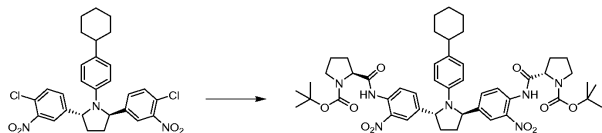
[1191] 일반 절차 8. 부호발트 반응



[1192]

[1193] 화합물(64)(1당량)은 디옥산 중에서 3급-부틸 2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트(약 3당량), 탄산세슘(약 3당량), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(약 0.05 내지 0.3당량) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(약 0.05 내지 0.2당량)과 혼합하고, 혼합물을 탈기시키고, 약 1 내지 8시간 동안 약 100℃로 가열하여 화합물(65)로 전환시킬 수 있다. 또는, 반응은 탄산칼륨(약 3당량), Pd(OAc)<sub>2</sub>(약 0.02당량) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(약 0.04당량)을 사용하여 수행될 수 있다. 반응은 불활성 대기하 또는 밀봉된 튜브에서 환류 응축기가 장착된 플라스크에서 수행될 수 있다. 생성물(65)를 에틸 아세테이트 및 메틸렌 클로라이드를 포함하는 표준 용매로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제할 수 있다.

[1194] 일반 절차 8의 예시: 일반 절차 8A



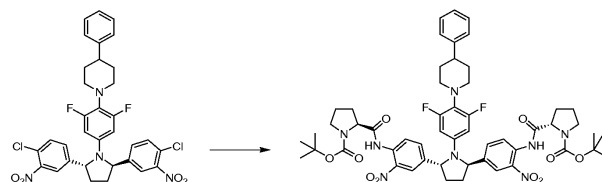
[1195]

[1196] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-사이클로헥실페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-니트로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트

[1197]

(2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-사이클로헥실페닐)피롤리딘 (일반 절차 4A)(1.29g, 2.39mmol), (*S*)-3급-부틸 2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트(1.53g, 7.16mmol), 탄산세슘(2.33g, 7.16mmol), 4,5-비스(디페닐포스핀)-9,9-디메틸크산텐(0.33g, 0.573mmol) 및 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(0.328g, 0.358mmol)을 디옥산(18mL) 중에서 배합하고, 용액을 통해 15분 동안 질소를 버블링시켰다. 이어서, 플라스크는 환류 응축기로 뚜껑을 막고, 용액을 8시간 동안 100℃에서 가열했다. 규조토를 통해 여과시키고, 농축시킨 후, 잔사를 디클로로메탄 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 CombiFlash® 80g 실리카 컬럼으로 정제하여 1.71g(80%)의 표제 화합물을 수득했다.

[1198] 일반 절차 8의 예시: 일반 절차 8B, 실시예 1A

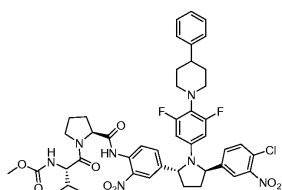


[1199]

[1200] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-니트로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트

[1201]

100mL 환저 플라스크에 디옥산(34.6mL) 중의 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘(2.26g, 3.46mmol), (*S*)-3급-부틸 2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트(2.223g, 10.37mmol), 탄산세슘(3.38g, 10.37mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(0.190g, 0.207mmol) 및 (9,9-디메틸-9*H*-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀)(0.300g, 0.519mmol)을 첨가하여 자주색 현탁액을 수득했다. 혼합물을 N<sub>2</sub>로 20분 동안 스파징시키고, N<sub>2</sub>하에 100℃에서 3시간 동안 가열하고, 냉각시키고, EtOAc에 붓는다. EtOAc 층을 2x50mL H<sub>2</sub>O에 이어, 포화된 NaCl로 세척했다. EtOAc 층을 1시간 동안 3-머캅토프로필 실리카 및 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 동시에 처리하고, 여과시키고, 농축시켰다. 메틸렌 클로라이드 중의 1 내지 3% 메탄올로 용출시키는 120g의 실리카 카트리지를 상에서 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 HPLC로 90% 순수한 물질을 수득했다. 헥산 중의 15 내지 50% EtOAc로 용출시키는 120g 실리카 카트리지를 상의 제2 컬럼은 표제 화합물을 오렌지색 발포체(2.6g, 72%, HPLC에 의해 97% 순도)를 제공했다. MS (ESI+) *m/z* 1009 (M+H)<sup>+</sup>.



[1202]

[1203] 일반 절차 8의 예시: 일반 절차 8B, 실시예 1B (일-치환)

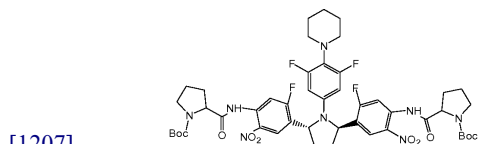
[1204]

메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-(4-((2*R*,5*R*)-5-(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2-일)-2-니트로페닐카바모일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트



[1205] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘(0.745g, 1.14mmol)을 튜브에서 디옥산(12mL)에 용해시키고, 메틸 (S)-1-((S)-2-카바모일피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트(0.309g, 1.14mmol), 탄산세슘(0.409g, 1.25mmol), 크산트포스(0.066g, 0.11mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.052g, 0.057mmol)으로 처리했다. 이 혼합물을 통해 15분 동안 질소를 버블링시킨 다음, 튜브를 밀봉시키고, 100℃에서 2시간 동안 가열했다. 혼합물을 물로 희석시키고, 디클로로메탄 속에서 추출시키고, 농축시키고, 디클로로메탄 중의 0 내지 5% 메탄올로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 0.44g(43%)의 짙은 황색 오일을 수득했다.

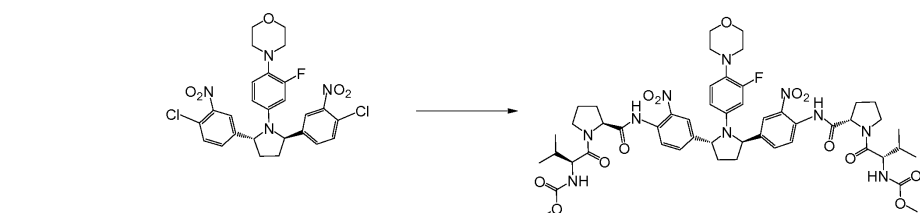
[1206] 일반 절차 8의 예시: 일반 절차 8B, 실시예 2



[1208] 3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-니트로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트

[1209] 환저 플라스크에서 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘(4.1g, 6.68mmol), (S)-3급-부틸 2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트(4.30g, 20.05mmol), 탄산세슘(6.1g, 18.72mmol) 및 크산트포스(0.696g, 1.203mmol)에 이어, 디옥산(30mL)을 배합하고, 용액을 N<sub>2</sub> 기체로 30분 동안 탈기시켰다. 용액을 격렬하게 교반시켜 고체를 혼합시키고, N<sub>2</sub> 기체의 유속을 고속으로 유지시켜 혼합물의 완전 탈기를 보장했다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0.367g, 0.401mmol)을 첨가하고, 용액을 N<sub>2</sub> 기체하에 2시간 동안 100℃에서 가열했다. 용액을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 30분 동안 3-머캅토프로필-작용화된 실리카 겔로 처리하고, 여과시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득했다. 0 내지 40% EtOAc/헥산으로 용출시키는 ISCO 120g의 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물(4.52g, 4.66mmol, 69.8%)을 수득했다.

[1210] 일반 절차 8.1. 디펩티드에 의한 부호발트



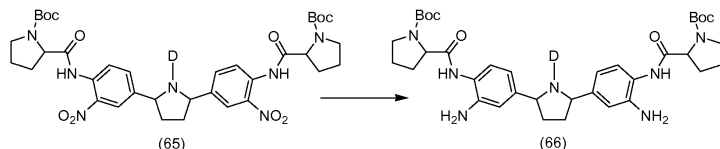
[1212] 디메틸 (2*R*,2'*R*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-니트로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트

[1213] 마이크로파 튜브에서, 디옥산(14mL) 중의 4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2-플루오로페닐)모르폴린(1.39g, 2.48mmol), 중간체 3B(2.02g, 7.43mmol), 크산트포스(129mg, 0.22mmol) 및 탄산세슘(2.42g, 7.43mmol)의 현탁액을 30분 동안 질소 스팅으로 탈기시켰다. 혼합물을 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(68mg, 0.074mmol)으로 처리한 후, 추가의 5분 동안 탈기시켰다. 마이크로파 튜브를 밀봉시키고, 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물(3x) 및 포화된 염화나트륨 용액으로 추출시켰다. 용액을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 3-(머캅토프로필) 실리카 겔로 밤새 교반시켰다. 여과 및 진공하에 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 디클로로메탄 중의 0 내지 10% 메탄올로 용출시키는 340g의 실리카 겔 카트리지 상에서 크로마토그래피하였다. 이러한 절차들로 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득했다.



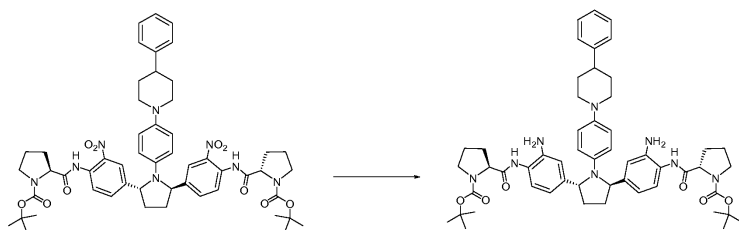
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.80-0.90 (m, 12H) 1.74 (br s, 2H) 1.82-2.03 (m, 10H) 2.08-2.20 (m, 2H) 2.71-2.81 (m, 4H) 3.52 (s, 6H) 3.62 (m, 4H) 3.76 (s, 2H) 4.02 (m, 2H) 4.50 (d,  $J=4.4$  Hz, 2H) 5.39 (s, 2H) 6.04-6.19 (m, 2H) 6.74f6.81 (m, 1H) 7.32 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H) 7.47-7.60 (m, 4H) 7.80 (d,  $J=1.5$  Hz, 2H) 10.41 (s, 2H); MS (ESI)  $m/z$  1031 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### [1215] 일반 절차 9. 니트로 환원



화합물(65)(1당량)은 테트라하이드로푸란, 에탄올 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 중에서  $\text{PtO}_2$ (약 0.2 내지 0.3당량) 또는 라니-니켈(예: 50% 수성; 1중량당량)과 같은 촉매 상에서 수소 기체(1 내지 4atm)로 수소화시켜 화합물(66)으로 전환시킬 수 있다. 반응물을 규조토 또는 실리카 겔을 통해 여과시켜 후처리하고, 여액을 농축시켜 화합물(66)을 수득했다. 화합물(65)(1당량)의 환원은 또한 약 60 내지 100℃로 가열하면서 THF:에탄올:물(1:1:0.2)의 용매 중에서 철 분말(약 6당량) 및 염화암모늄(약 3당량)의 반응에 의해 수행될 수도 있다.

#### [1218] 일반 절차 9의 예시: 일반 절차 9A, 실시예 1



(2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트

THF(60mL) 중의 (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-니트로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트(2.287g, 2.350mmol)의 용액을 250mL 스테인레스 강 압력 보틀에서  $\text{PtO}_2$ (0.457g, 2.014mmol)에 첨가하고, 실온에서 30psi 수소 압력하에 4시간 동안 교반했다. 이어서, 혼합물을 나일론 막을 통해 여과시키고, 여액을 회전 증발로 농축시키고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체(2.02g, 94%)로서 수득했다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.30 - 1.44 (m, 18 H), 1.53 - 1.98 (m, 11 H), 2.08 - 2.29 (m, 1 H), 2.43 - 2.60 (m, 3 H), 3.35 - 3.50 (m, 4 H), 4.16 - 4.29 (m, 2 H), 4.79 (d,  $J=35.46$  Hz, 4 H), 4.97 (s, 2 H), 6.21 (d,  $J=8.89$  Hz, 2 H), 6.41 (dd,  $J=20.66$ , 7.86 Hz, 2 H), 6.53 - 6.61 (m, 2 H), 6.66 (d,  $J=8.89$  Hz, 2 H), 6.93 - 7.06 (m, 2 H), 7.17 (t,  $J=6.89$  Hz, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 4 H), 9.18 (d,  $J=39.25$  Hz, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  913 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  911 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

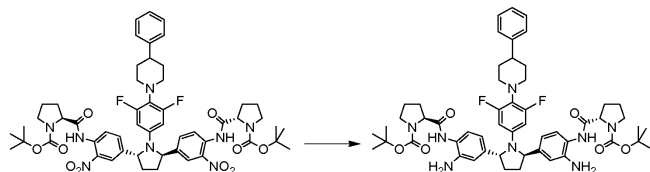
#### [1223] 일반 절차 9의 예시: 일반 절차 9A, 실시예 2

3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-5-플루오로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트

3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-니트로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트(4.5g, 4.64mmol) 및

THF(100mL)를 250mL 스테인레스 강 압력 보틀에서  $\text{PtO}_2$ (0.900g, 3.96mmol)에 첨가하고, 실온에서 수소 대기하(30psi)에 22시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 나일론 막을 통해 여과시키고, 황색-오렌지색 발포체로 농축시켰다.

[1226] 일반 절차 9의 예시: 일반 절차 9B

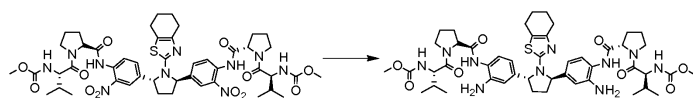


[1227]

[1228] (2S,2'S)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트

[1229] 250mL 압력 보틀에서, THF(40mL) 중의 (2S,2'S)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-니트로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트(일반 절차 8B)(2.6g, 2.58mmol) 및 라니-니켈 2800(물 중의 45% w/w, 2.6g, 44mmol)을 배합했다. 용기를 밀봉시키고, 30psi  $\text{H}_2$ 하에 5시간 동안 교반했다. 용액을 나일론 막을 통해 여과시키고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 황갈색 발포체(2.44g, 정량적 수율)로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용했다. MS (ESI+)  $m/z$  949 (M+H)<sup>+</sup>.

[1230] 일반 절차 9의 예시: 일반 절차 9C

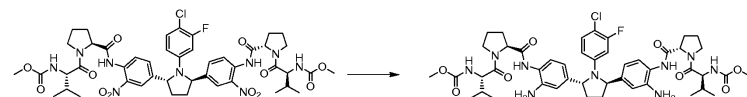


[1231]

[1232] 디메틸 [(2R,5R)-1-(4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-일)피롤리딘-2,5-디일]비스{(2-아미노벤젠-4,1-디일)카바모일(2S)피롤리딘-2,1-디일[(2S)-3-메틸-1-옥소부탄-1,2-디일]}비스카바메이트(ACD 명칭 v12))

[1233] 디메틸 [(2R,5R)-1-(4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2-일)피롤리딘-2,5-디일]비스{(2-니트로벤젠-4,1-디일)카바모일(2S)피롤리딘-2,1-디일[(2S)-3-메틸-1-옥소부탄-1,2-디일]}비스카바메이트(ACD 명칭 v12))(0.59g, 0.596mmol)를 테트라하이드로푸란(15mL)에 용해시키고, 물 중의 라니-니켈 슬러리(0.25mL)로 처리했다. 플라스크를 비우고, 수소 벌룬에 개방하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반했다. 용액을 실리카 플러그를 통해 여과시키고, 농축 건조시켜 표제 화합물을 수득했다.

[1234] 일반 절차 9의 예시: 일반 절차 9D



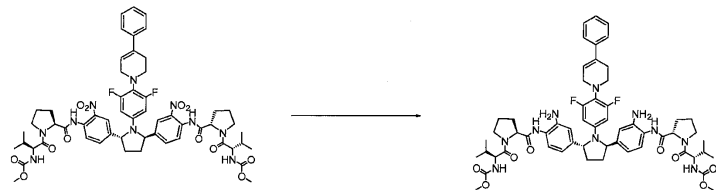
[1235]

[1236] 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트

[1237] 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-니트로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트(1.0g, 1.02mmol) 및 테트라하이드로푸란(25mL)을 압력 보틀에서 산화백금(0.20g, 0.88mmol)에 첨가하고, 주위 온도에서 30psi에서 수소하에 1.5시간 동안 교반했다. 용액을 나일론 막을 통해 여과시키고,

농축 건조시켜 100% 수율의 갈색 잔사를 수득하고, 정제하지 않고 사용했다.

[1238] 일반 절차 9의 예시: 일반 절차 9E



[1239]

[1240] 디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트

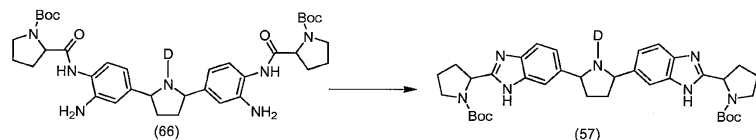
[1241] 디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-니트로-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트(150mg, 0.134mmol)를 질소하에 THF(1mL)와 무수 EtOH(1mL)의 혼합물에 용해시켰다. 물(0.333mL) 중의 염화암모늄 용액(10.73mg, 0.201mmol)에 이어, 철 분말(37.4mg, 0.669mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 응축기하에 오일 욕에서 90℃에서 가열했다. 1시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 545의 상(bed)을 통해 진공 여과시키고, EtOAc로 철저히 세척했다. 여액을 회전 증발로 농축시켜 유기 용매를 제거했다. 잔사를 EtOAc(50mL)에 용해시키고, 물(2x25mL) 및 염수(25mL)로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켰다. 잔사를 3 내지 4% 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 단계 구배로 용출시키는 SiO<sub>2</sub> 플래시 크로마토그래피(올테크 엑스트랙트-클린 컬럼(Alltech Extract-Clean column), 10g 상)로 정제하여 생성물을 황색 고체(77mg, 0.073mmol, 54%)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.92 (dd, *J*=13.07, 6.56 Hz, 12 H), 1.58 - 1.75 (m, 2 H), 1.83 - 2.09 (m, 8 H), 2.13 - 2.28 (m, 1 H), 3.17 (s, 2 H), 3.38 - 3.68 (m, 8 H), 3.55 (s, 6 H), 3.84 (s, 2 H), 4.05 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 4.37 - 4.47 (m, 2 H), 4.93 (s, 4 H), 5.01 (d, *J*=5.10 Hz, 2 H), 5.85 - 6.00 (m, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 6.44 (d, *J*=8.02 Hz, 2 H), 6.55 - 6.66 (m, 2 H), 7.02 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H), 7.21 - 7.49 (m, 8 H), 9.28 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1061 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1059 (M-H)<sup>-</sup>.

[1242]

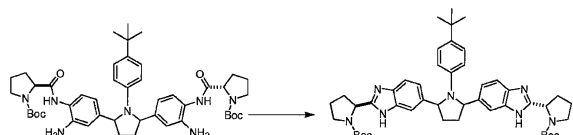
[1243] 일반 절차 10. 벤즈이미다졸 형성



[1244]

[1245] 화합물(66)은 50 내지 80℃에서 아세트산 중에서 순수하게 또는 톨루엔 또는 디옥산 중에서 아세트산으로 가열하여 화합물(57)로 전환시킬 수 있다. 반응물은, 용액을 농축시키고, 중탄산나트륨 수용액으로 중화시키고, 유기 용매(예: 디클로로메탄)로 추출시키고, 유기 용매 혼합물(예: MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)을 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 후처리 할 수 있다. 반응은 또한 50 내지 80℃로 가열하면서 첨가된 아세트산(약 3 내지 5당량)과 함께 용매로서의 톨루엔 중에서 수행될 수도 있다. 후처리는 간단한 용매 증발 및 톨루엔의 첨가 및 증발로 잔류성 아세트산의 제거로 이루어질 수 있다. 화합물(57)은 에틸 아세테이트/디클로로메탄 또는 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제할 수 있다. 상기 묘사된 폐환이, 부착된 3급-부톡시카보닐(Boc) 그룹에 의해 제시되지만, 반응은 또한 부착된 그룹 -T-R<sub>0</sub>로 수행될 수 있고, 여기서 T 및 R<sub>0</sub>는 상기 정의된 바와 같다.

[1246] 일반 절차 10의 예시: 일반 절차 10A; 실시예 1

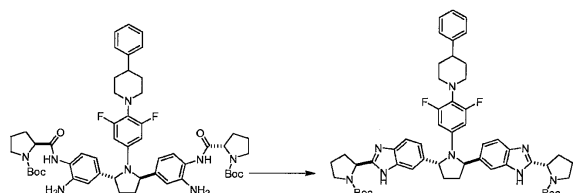


[1247]

[1248] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트

[1249] 트랜스 부분입체이성체의 혼합물로서, (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-5,1-페닐렌)비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌))디피롤리딘-1-카복실레이트(0.355g)를 순수한 아세트산(3mL)에 용해시키고, 72°C에서 2시간 동안 가열했다. 용액을 농축시킨 다음, 물에 붓고, 여기서 pH는 중탄산나트륨으로 약 7 내지 8로 조정했다. 생성물을 디클로로메탄에서 추출시키고, 농축시키고, 0 내지 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 40g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 0.185g(55%)의 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득했다.

[1250] 일반 절차 10의 예시: 일반 절차 10A; 실시예 2



[1251]

[1252] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트

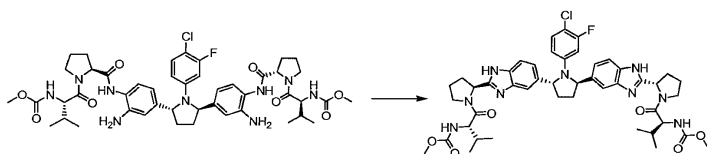
[1253] 톨루엔(50mL) 중의 (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌)비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트(2.4g, 2.57mmol) 및 아세트산(1.54g, 25.7mmol)의 용액을 70°C에서 2시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 농축시켰다. 잔사를 톨루엔과 3x15mL로 공비혼합하고, 진공하에 건조시켜 황색 발포체(2.34g, 정량적 수율)를 수득하여 정제하지 않고 사용했다. MS (ESI+)  $m/z$  913 (M+H)<sup>+</sup>.

[1254] 일반 절차 10의 예시: 일반 절차 10A; 실시예 3

[1255] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트

[1256] 조약한 3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-5-플루오로-4,1-페닐렌)비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트(일반 절차 9A, 실시예 2로부터)에, 톨루엔(45mL)에 이어, 아세트산(2.66mL, 46.4mmol)을 첨가하고, 용액을 50°C에서 16시간 동안 교반했다. 냉각된 용액을 농축시키고, 톨루엔과 2회 공비혼합하고, 조 잔사를 0 내지 5% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출시키는 ISCO 40g의 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물(2.85g)을 수득했다.

[1257] 일반 절차 10의 예시: 일반 절차 10B, 실시예 1



[1258]

[1259]

메틸

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트(ACD 명칭 v12)

[1260]

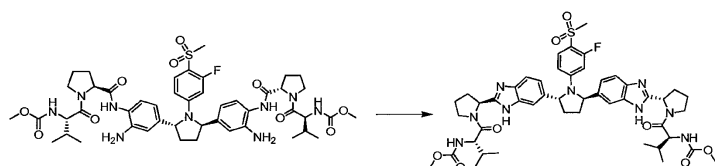
디메틸 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트(일반 절차 9D)(0.98g, 1.01mmol)를 톨루엔(12mL)에 용해시키고, 빙초산(1.16mL, 20.2mmol)으로 처리하고, 65℃에서 1.5시간 동안 가열했다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄에 용해시키고, 중탄산나트륨 용액으로 세척했다. 유기 반응 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 중의 0 내지 6% 메탄올로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 0.17g(19%)의 표제 화합물을 암황색 고체로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.77 - 0.90 (m, 12 H) 1.66 -

1.78 (m, 2 H) 1.88 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 4 H) 2.15 - 2.24 (m, 4 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.79 - 3.86 (m, 4 H) 4.06 (t, J=8.46 Hz, 2 H) 5.10 - 5.18 (m, 2 H) 5.37 - 5.45 (m, 2 H) 6.16 (dd, J=9.49, 2.01 Hz, 1 H) 6.22 (dd, J=13.55, 2.06 Hz, 1 H) 7.00 - 7.11 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.57 Hz, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 12.07 (d, J=2.93 Hz, 2 H); MS (APCI+) m/z 884 (M+H)<sup>+</sup>.

[1261]

일반 절차 10의 예시: 일반 절차 10B; 실시예 2



[1263]

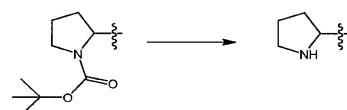
메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트(ACD 명칭 v12)

[1265]

톨루엔(2mL) 중의 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트(0.190g, 0.197mmol)의 현탁액에 아세트산(1mL, 17.48mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반했다. LCMS는 반응의 완료를 나타낸다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척했다. 유기 추출물을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발기(rotovap) 상에서 농축시키고, 5 내지 100% 아세트니트릴/물(TFA)을 사용하여 역상 HPLC로 정제했다. 순수한 분획을 배합하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중화시키고, 농축시켰다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출시켰다. 유기 추출물을 분리시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(30mg)을 백색 고체로서 공급했다.

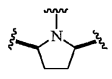
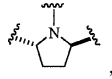
[1266]

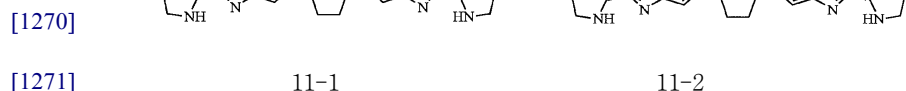
일반 절차 11. 3급-부톡시카보닐 보호 그룹을 제거하기 위한 절차



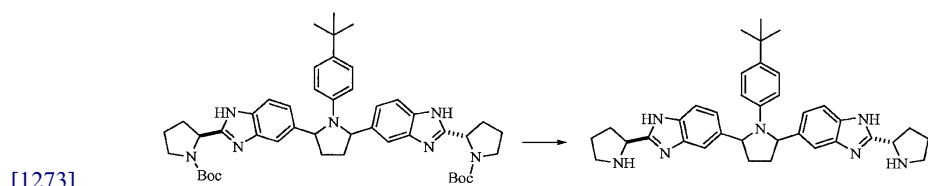
[1267]

3급-부톡시카보닐(Boc) 보호 그룹의 제거는 상기 설명에 따라 TFA, HCl 또는 포름산과 같은 산에 의한 처리와 같은 표준 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들면, 실온에서 디옥산 중의 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 또는 HCl과의 반응은 Boc 보호 그룹을 제거할 수 있다. 화합물은 염 또는 유리 염기로서 사용되거나 분리될 수 있다.

[1269] Boc-보호 그룹의 제거 후 및 화합물이 시스, , 및 트랜스, , 피롤리딘의 혼합물로서 전반에 걸쳐 처리될 경우, 시스 및 트랜스 부분입체이성체는 표준 크로마토그래피 방법(예: 정상 상 실리카 겔 또는 역상)을 사용하여 분리시킬 수 있다. 예를 들면, 일반 형태 11-1 및 11-2의 화합물이 이러한 방식으로 분리될 수 있다.



[1272] 일반 절차 11의 예시. 일반 절차 11A(HCl-디옥산), 실시예 1



[1274] (S)-5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸)

[1275] (2S,2'S)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1H-벤조[d]이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트(0.204g, 0.264mmol)를 실온에서 THF(2mL)에 용해시키고, 디옥산(2mL) 중의 4M HCl로 처리했다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축 건조시켜 조 표제 화합물을 제공했다.

[1276] 일반 절차 11의 예시. 일반 절차 11A(HCl-디옥산), 실시예 2

[1277] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸)

[1278] 디옥산(25mL) 중의 (2S,2'S)-3급-부틸 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1H-벤조[d]이미다졸-6,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트(2.34g, 2.57mmol)의 용액을 디옥산 중의 4M 염화수소(16.06mL, 64.3mmol)로 처리하여 황갈색 현탁액을 수득했다. 혼합물을 10분 동안 초음파 처리하여 고체를 미세한 현탁액으로 분해하고, 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔사를 톨루엔과 3x30mL로 공비혼합하고, 건조시켜 표제 화합물의 HCl 염을 황갈색 분말로서 수득하여 정제하지 않고 사용했다(정량적 수율 가정, 2.57mmol). MS (ESI+)  $m/z$  713 (M+H)<sup>+</sup>.

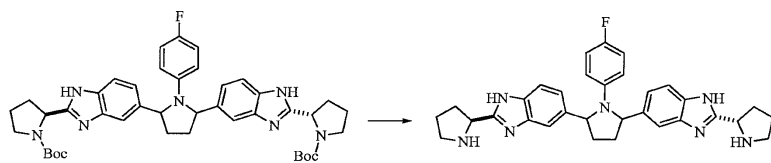
[1279] 일반 절차 11의 예시. 일반 절차 11A(HCl-디옥산), 실시예 3

[1280] 6,6'-((2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일)비스{5-플루오로-2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12)

[1281] 디옥산(10mL) 중의 (2S,2'S)-3급-부틸 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-6,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트(2.85g, 3.26mmol)의 용액에 4M HCl/디옥산(10.0mL, 40.0mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 격렬하게 교반했다. 용액을 농축시키고, 최소 H<sub>2</sub>O에 용해시키고, ISCO 130g C18 카트리지에 적용하고 0 내지 100% CH<sub>3</sub>CN/(0.1% TFA/H<sub>2</sub>O)으로 용출시켰다. 목적하는 분획을 배합하고, 10% NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출시켰다. 배합된 추출물을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(932.5mg, 1.386mmol, 42.5%)을 수득했다.



[1282] 일반 절차 11의 예시. 일반 절차 11B(TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



[1283]

[1284] (S)-5,5'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸)

[1285] (2S,2'-S)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1H-벤조[d]이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트(0.120g, 0.163mmol)를 실온에서 디클로로메탄(2mL)에 용해시키고, TFA(1mL)로 처리했다. 혼합물을 농축 건조시키고, 25% 이소프로판올/디클로로메탄에 용해시키고, 중탄산나트륨 용액으로 세척했다. 생성되는 고체를 여과 제거하고 건조시켰다. 유기 여액을 농축시키고, 건조시켜 추가의 표제 화합물을 수득했다. 회백색 고체의 배치를 배합하여 표제 화합물(0.062g, 72% 수율)을 수득했다.

[1286] 유리 염기 또는 염으로서의 다음 화합물들은 일반 절차 8, 일반 절차 9A(PtO<sub>2</sub>), 일반 절차 10/10A 및 일반 절차 11/11A를 사용하여 제조될 수 있다:

[1287] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(피롤리딘-2-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1288] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1289] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1290] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-클로로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1291] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-메틸-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1292] (S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-사이클로프로필-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1293] (S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1294] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1295] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1296] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1297] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1298] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1299] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(이소인돌란-2-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

[1300] 2-(4-((2R,5R)-2,5-비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄;

[1301] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-이소프로필피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피



롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

- [1302] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1303] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1304] 6,6'-{((2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일)비스{5-플루오로-2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);
- [1305] (S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸)
- [1306] (S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1307] (S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1308] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,3-디하이드로스포[인텐-1,4'-피페리딘]-1'-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1309] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1310] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1311] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1312] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(플루오로디페닐메틸)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1313] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1314] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1315] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(3-(트리메틸실릴)페닐)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1316] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1317] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,5-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1318] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1319] 6-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)-5-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-2-일)-5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸;
- [1320] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-벤질피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1321] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-벤질피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1322] (S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-

2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

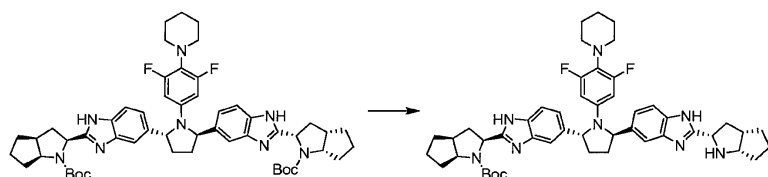
- [1323] 4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-페닐모르폴린;
- [1324] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(2-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1325] (2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2,6-디메틸모르폴린;
- [1326] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(3-아자스포로[5.5]운데칸-3-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1327] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-사이클로헥실피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1328] (S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-페닐모르폴린;
- [1329] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1330] (S,R)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,4R)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1331] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1332] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1333] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1334] (S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1335] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(5-메틸티오펜-2-일)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸); 및
- [1336] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸).
- [1337] 유리 염기 또는 염으로서 다음 화합물들은 일반 절차 8, 일반 절차 9B(라니-니켈), 일반 절차 10/10A 및 일반 절차 11/11A를 사용하여 제조될 수 있다:
- [1338] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(비페닐-4-일)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1339] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(사이클로헥틸옥시)-3-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1340] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-((3aR,7aS)-1H-이소인돌-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1341] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디클로로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1342] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(2,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1343] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-((2R,6S)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

- [1344] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(2,3,5-트리플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1345] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-사이클로헥실-3-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1346] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1347] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-에톡시페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1348] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1349] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1350] 6,6'-{((2R,5R)-1-[4-(펜타플루오로- $\lambda^6$ -설파닐)페닐]피롤리딘-2,5-디일)비스{2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1H-벤조이미다졸}(ACD 명칭 v12);
- [1351] (S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-사이클로프로필페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1352] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1353] (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,4S)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1354] (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1355] (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1356] (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,4S)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1357] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1358] (S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1359] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((3S)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1360] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-인돌린-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1361] (S,R)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1362] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-4-메틸렌피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1363] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4,4-디페닐피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1364] 1-(1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘-4-일)에탄올;
- [1365] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-

1H-벤조[d]이미다졸);

- [1366] (S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1367] (S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1368] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1369] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1370] (S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1371] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(3-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1372] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(3-페닐피롤리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1373] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1374] (S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(4-페닐피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸); 및
- [1375] (S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸).
- [1376] 유리 염기 또는 염으로서 다음 화합물들은 일반 절차 8, 일반 절차 9E(Fe/NH<sub>4</sub>Cl), 일반 절차 10/10A 및 일반 절차 11/11A를 사용하여 제조될 수 있다:
- [1377] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(3-페닐프로필)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1378] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1379] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1380] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(나프탈렌-2-일)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸); 및
- [1381] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(벤질옥시)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸).

[1382] 일반 절차 11의 예시. 일반 절차 11C(모노탈보호)

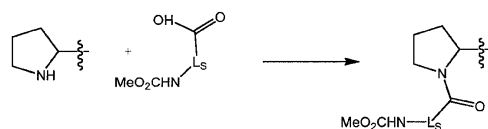


[1383]

[1384] (2S,3aS,6aS)-3급-부틸 2-(5-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)-5-(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[1385] 출발 디-Boc-보호된 아민(1.24g, 1.36mmol)을 주위 온도에서 디클로로메탄(12mL)에 용해시키고, 1.5시간 동안 30분 마다 트리플루오로아세트산(0.10mL, 1.35mmol)의 분액으로 처리했다. 용액을 농축 건조시킨 다음, 디클로로메탄에 재용해시키고, 중탄산나트륨 용액으로 세척했다. 농축 후, 잔사를 디클로로메탄 중의 0 내지 20% 메탄올로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 425mg(38%)의 표제 모노-탈보호된 아민을 황색 분말로서 수득했다.

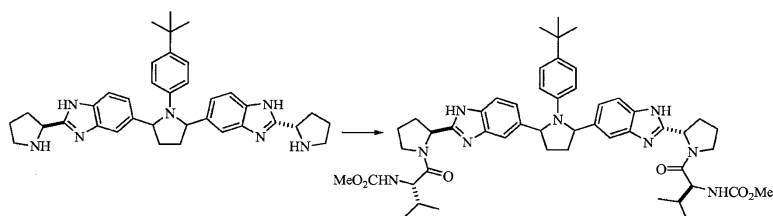
[1386] 일반 절차 12. 엔드캡 첨가(endcap addition)



[1387]

[1388] 상기 묘사된 아미드를 형성하기 위한 아민과 산과의 반응은 반응식 1 및 기타 상기 반응식들에서 일반적으로 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 당해 반응은 THF, DMF, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트 또는 DMSO와 같은 용매 중에서 휘니그 염기, N-메틸모르폴린, 피리딘, 2,6-루티딘 또는 트리에틸아민과 같은 아민 염기를 첨가하거나 첨가하지 않고 EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P 또는 DEPBT와 같은 펩티드 커플링 시약에 의해 촉진시켜 아미드 생성물을 수득할 수 있다. 예를 들면, 아민(1당량)은 2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산, 2-(메톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산, 2-사이클로헥실-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산, 2-(메톡시카보닐아미노)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산, 또는 일반 절차 19에서 이하 기술된 것과 같지만 이에 제한되지 않는 산(2당량)과 반응시킬 수 있다. 최종 커플링 생성물은 피롤리딘 환에 대해 가변량의 입체이성체를 함유할 수 있다. 불소 치환된 벤즈이미다졸 함유 생성물(예; 실시예 6.1, 실시예 6.12, 실시예 6.16)의 경우에, 또 다른 입체이성체의 잔류량을 제거하기 위한 최종 정제는 일반 절차 12C에서 이하 기술된 바와 같은 키랄성 크로마토그래피를 필요로 할 수 있다.

[1389] 일반 절차 12의 예시. 일반 절차 12A



[1390]

[1391] 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1H-벤조[d]이미다졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트 및 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1H-벤조[d]이미다졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트

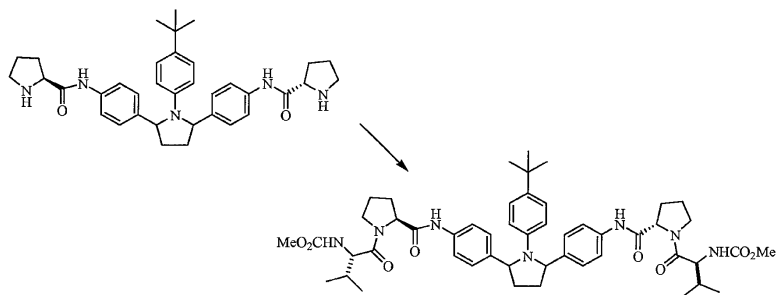
[1392] (S)-5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸)(0.150g, 0.261mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.365mL, 2.09mmol)을 실온에서 DMSO(3mL)에 용해시키고, (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(0.105g, 0.601mmol)에 이어, HATU(0.204g, 0.536mmol)로 처리했다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 희석시켰다. 고체 생성물을 여과 제거하고, 디클로로메탄 중의 0 내지 8% 메탄올로 용출시키는 12g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 0.143g(60%)의 황색 고체를 트랜스 부분입체이성체의 혼합물로서 수득했다.

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 0.92 (m, 12 H) 1.07 (s, 9 H) 1.64 - 1.76 (m, 2 H) 1.85 - 2.04 (m, 6 H) 2.12 - 2.26 (m, 4 H) 2.43 (dd, J=7.75, 4.07 Hz, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.76 - 3.87 (m, 4 H) 4.04 (dd, J=11.49, 6.51 Hz, 2 H) 5.12 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.35 (d, J=3.25 Hz, 2 H) 6.25 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 6.85 - 6.96 (m, 2 H) 7.07 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 7.19 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.35 Hz, 3 H) 7.38 (dd, J=8.19, 1.90 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 11.97 - 12.09 (m, 2 H).

[1393]

[1394] 일반 절차 12의 예시. 일반 절차 12B



[1395]

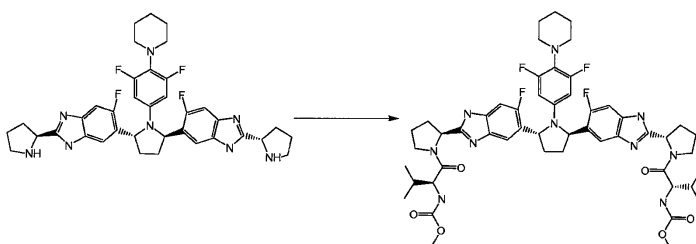
[1396] 디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일)비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트 및 디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일)비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트

[1397] (2*S*,2'*S*)-*N,N'*-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌))디피롤리딘-2-카복사미드 및 (2*S*,2'*S*)-*N,N'*-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌))디피롤리딘-2-카복사미드(29.0mg, 0.050mmol), (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(19.27mg, 0.110mmol), EDAc(21.09mg, 0.110mmol), HOBt(16.85mg, 0.110mmol) 및 *N*-메틸모르폴린(0.027mL, 0.250mmol)을 DMF(2mL)에서 배합했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물에 분배했다. 유기 층을 염수로 2회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 헥산 중의 에틸 아세테이트(50% 내지 80%)로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 고체를 수득했다. 당해 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로 연마하여 표제 화합물(13mg, 29%)을 트랜스 입체이성체의 혼합물로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.85 - 0.95 (m, 12 H) 1.11 (s, 9 H) 1.59 - 1.65 (m, 2 H) 1.79 - 2.04 (m, 8 H) 2.10 - 2.18 (m, 2 H) 2.41-2.46 (m, 2H) 3.52 (s, 6 H) 3.57 - 3.67 (m, 2 H) 3.76 - 3.86 (m, 2 H) 4.00 (t, J=7.56 Hz, 2 H) 4.39 - 4.46 (m, 2 H) 5.15 (d, J=7.00 Hz, 2 H) 6.17 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 6.94 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=7.37 Hz, 4 H) 7.30 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=8.24 Hz, 4 H) 9.98 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 895 (M+H)<sup>+</sup>.

[1398]

[1399] 일반 절차 12의 예시. 일반 절차 12C



[1400]

[1401] 메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]피롤리딘-2-일]-6-플루오로-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[1402] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.0mL) 중의 (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(116mg, 0.660mmol)의 용액에 EDC(127mg, 0.660mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 20분 동안 교반했다. 이어서, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.000mL) 중의 6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12)(148mg, 0.220mmol) 및 휘니그 염기(0.231mL, 1.320mmol)의 용액 속에서 캐놀화한 후, HOBt(101mg, 0.660mmol)를 첨가한 후, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, H<sub>2</sub>O로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시켜 농축시켰다. 생성물을 추가로 정제시킬 수 있다.



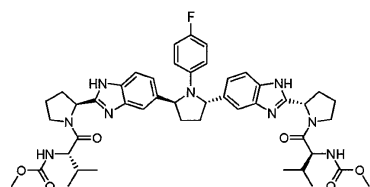
[1403] 상기 커플링 절차를 사용하는 개별 실험으로부터, 조 생성물(약 4mmol)을 30분 동안 0 내지 30% CH<sub>3</sub>CN/(0.1% TFA/H<sub>2</sub>O)로 용출시키는 Teledyne/ISCO Combiflash<sup>®</sup> Rf 시스템 상에서 정제했다. 목적하는 분획을 10% NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출시켰다. 배합된 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시켜 백색 고체(545mg)를 수득했다. 이어서, 이 물질을 40분 동안 0 내지 95% CH<sub>3</sub>CN/(0.1% TFA/H<sub>2</sub>O)로 용출시키는 C18 컬럼을 사용하는 Waters의 제조용 HPLC 시스템 상에서 재정제하여, 대부분 표제 화합물 및 잔류량의 부분입체이성체 생성물을 함유하는 물질(195mg)을 수득했다. 잔류량의 부분입체이성체를 제거하기 위해, Chiralpak<sup>®</sup> IA 컬럼(5cm x 15cm, 20mL/분)을 사용하고 55/30/15 헥산/THF/[CH<sub>3</sub>OH/EtOH 8:2]로 용출시켜 이 샘플 상에서 키랄성 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물(116mg, 0.118mmol)을 수득했다.

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.51-10.60 (m, 1H) 10.33-10.41 (m, 1H) 7.43-7.50 (m, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.13 (d, 1H) 6.93 (t, 1H) 5.82 (d, 2H) 5.28-5.48 (m, 6H) 4.26-4.39 (m, 2H) 3.78-3.90 (m, 2H) 3.70-3.71 (d, 6H) 3.57-3.67 (m, 2H) 3.44-3.57 (m, 1H) 2.99-3.12 (m, 2H) 2.79-2.98 (m, 4H) 1.78-2.58 (m, 12H) 1.41-1.51 (m, 2H) 0.80-0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 987 (M+H)<sup>+</sup>.

[1404]

[1405] 일반 절차 14. 키랄성 분리



[1406]

[1407] 디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트

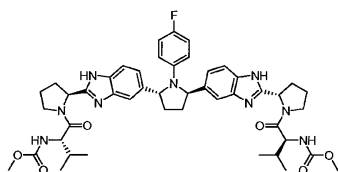
[1408] 트랜스 부분입체이성체의 혼합물을 헥산/EtOH/CH<sub>3</sub>OH/1,2-디클로로에탄/디에틸아민(25/25/25/25/0.1)의 혼합물로 용출시키는 Chiralpak IA 컬럼 상에서 키랄성 크로마토그래피로 크로마토그래피하여 2개의 별개의 이성체를 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 0.89 (m, 12 H) 1.64 - 1.73 (m, 2 H) 1.85 - 2.03 (m, 6 H) 2.12 - 2.24 (m, 4 H) 2.81 - 2.90 (m, 2 H) 3.52 (s, 6 H) 3.76 - 3.87 (m, 4 H) 4.01 - 4.09 (m, 2 H) 5.08 - 5.16 (m, 2 H) 5.34 (q, *J*=6.65 Hz, 2 H) 6.26 (dd, *J*=9.05, 4.50 Hz, 2 H) 6.67 - 6.78 (m, 2 H) 7.03 (t, *J*=8.02 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 3 H) 7.36 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=7.92 Hz, 1 H) 12.01 - 12.07 (m, 2 H).

[1409]

[1410] 및



[1411]

[1412] 디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*R*,5*R*)-1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 0.93 (m, 12 H) 1.69 (t, *J*=9.65 Hz, 2 H) 1.82 - 2.06 (m, 6 H) 2.09 - 2.26 (m, 4 H) 3.04 - 3.23 (m, 2 H) 3.52 (s, 6 H) 3.73 - 3.90 (m, 4 H) 4.06 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H) 5.05 - 5.21 (m, 2 H) 5.29 - 5.44 (m, 2 H) 6.21 - 6.32 (m, 2 H) 6.67 - 6.86 (m, 2 H) 7.05 (t, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 3 H) 7.37 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H) 12.04 (d, *J*=14.96 Hz, 2 H).

[1413]

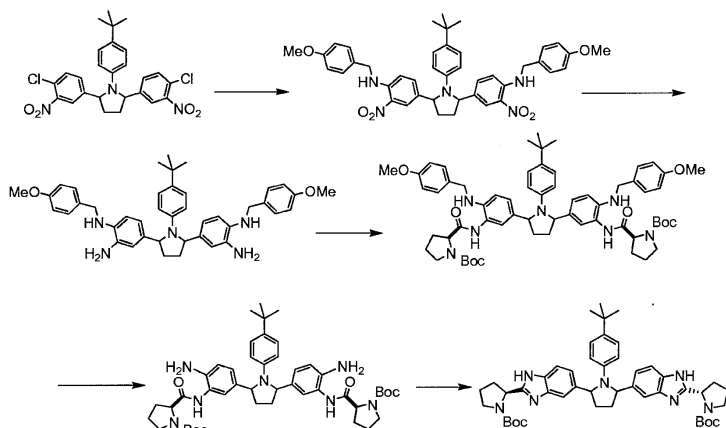
[1414] 일반 절차 15. 메톡시벤질아민 치환 경로 I을 통해 벤즈이미다졸 합성

[1415]

특정 화합물(57) 및 (59)를 제조하기 위한 방법이 반응식 VIII에 일반적으로 제시된다. D가 4-3급-부틸페닐인 화합물(57)의 대표적인 합성이 일반 절차 15A에서 이하 예시된다.

[1416]

일반 절차 15의 예시. 일반 절차 15A



[1417]

[1418] 상기 예시된 5단계는 다음 실험 절차에 의해 기술된다:

[1419]

4,4'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(*N*-(4-메톡시벤질)-2-니트로아닐린)

[1420]

1-(4-3급-부틸페닐)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘(4.41g, 8.57mmol)을 *p*-메톡시 벤질아민(8.93mL, 68.6mmol)과 순수하게 배합하고, 145°C에서 1시간 동안 가열했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고 여과시켰다. 여액을 0.5M HCl, NaHCO<sub>3</sub> 용액에 이어, 염수로 세척했다. 유기 상을 농축시키고, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 80g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 4.13g(67%)의 오렌지색 발포성 고체를 수득했다.

[1421]

4,4'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(*N*-(4-메톡시벤질)벤젠-1,2-디아민)

[1422]

4,4'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(*N*-(4-메톡시벤질)-2-니트로아닐린)(2g, 2.79mmol)을 THF(15mL), 에탄올(15mL) 및 에틸 아세테이트(5mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이어서, 산화백금(0.254g, 1.12mmol)을 THF 슬러리로서 첨가했다. 플라스크를 비우고, 질소로 2회 퍼징한 다음, 비우고, 수소 별론에 개방했다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 구조토를 통해 여과시키고, 농축시키고, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출시키는 80g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 트랜스 생성물(0.508g, 28%)의 제1 피크를 수득했다.

[1423]

(2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-(4-메톡시벤질아미노)-5,1-페닐렌)비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌))디피롤리딘-1-카복실레이트

[1424]

4,4'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(*N*-(4-메톡시벤질)벤젠-1,2-디아민)(0.422g, 0.643mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.674mL, 3.86mmol)을 실온에서 DMSO(6mL)에 용해시키고, *S*-Boc-프롤린(0.319g, 1.48mmol)에 이어, HATU(0.514g, 1.35mmol)로 처리했다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 희석시켰다. 고체 생성물을 여과 제거하고, 디클로로메탄 중의 0 내지 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 40g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.565g, 84%)을 황색 고체로서 수득했다.

[1425]

(2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-5,1-페닐렌)비스(아잔디

일)비스(옥소메틸렌))디피롤리딘-1-카복실레이트

[1426] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-(4-메톡시벤질아미노)-5,1-페닐렌)비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌))디피롤리딘-1-카복실레이트(0.565g, 0.538mmol)를 실온에서 디클로로메탄(5mL) 및 물(0.25mL)에 용해시키고, 2분 동안 DDQ(0.244g, 1.076mmol)로 부분 처리했다. 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석시키고, 디클로로메탄 속에서 추출시키고, 농축시키고, 0 내지 15% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 40g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.355g, 81%)을 황색 고체로서 수득했다.

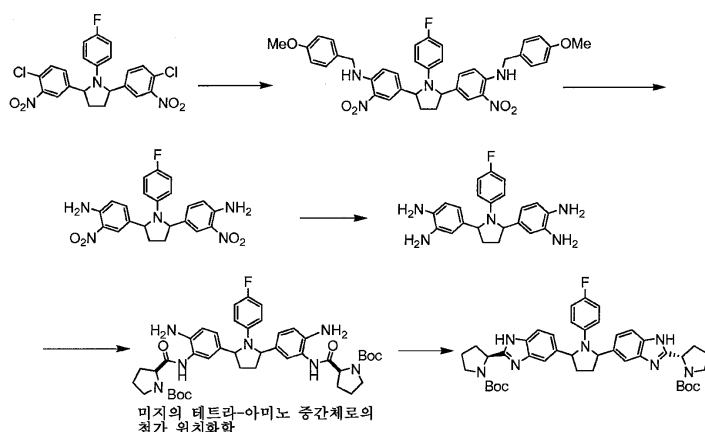
[1427] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1*H*-벤조[d]이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트

[1428] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-5,1-페닐렌)비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌))디피롤리딘-1-카복실레이트를 순수한 아세트산(3mL)에 용해시키고, 72°C에서 2시간 동안 가열했다. 용액을 농축시킨 다음, 물에 부었다. 중탄산나트륨으로 pH를 약 7 내지 8로 조정했다. 생성물을 디클로로메탄 속에서 추출시키고, 농축시키고, 0 내지 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 40g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.185g, 55%)을 담황색 고체로서 수득했다.

[1429] 일반 절차 16. 메톡시벤질아민 치환 경로 II를 통한 벤즈이미다졸 합성

[1430] 특정 화합물(57) 및 (59)를 제조하기 위한 방법이 반응식 VIII에 일반적으로 제시된다. D가 4-플루오로페닐인 화합물(57)의 대표적인 합성이 일반 절차 16A에서 이하 예시된다.

[1431] 일반 절차 16의 예시. 일반 절차 16A



[1432]

상기 제시된 5단계는 다음 실험 절차로 기술된다:

[1433]

4,4'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(*N*-(4-메톡시벤질)-2-니트로아닐린)

[1434]

[1435] 2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-플루오로페닐)피롤리딘(0.88g, 1.86mmol)을 4-메톡시 벤질아민(3.64mL, 28.0mmol)과 배합하고, 마이크로파 반응기에서 145°C에서 1시간 동안 가열했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 여과시켰다. 여액을 농축시키고, 0 내지 60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 330g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 0.79g(62%)의 오렌지색 발포체 고체를 수득했다.

[1436] 4,4'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-니트로아닐린)

[1437] 4,4'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(*N*-(4-메톡시벤질)-2-니트로아닐린)(0.78g, 1.15mmol)을 실온에서 디클로로메탄(10mL)에 용해시키고, TFA(1.8mL, 23.0mmol)로 3시간 동안 처리했다. 잔사를 농축시키고, 디클로로메탄 및 중탄산나트륨 용액에 분배했다. 유기물을 농축시키고, 디클로로메탄으로 용출시키는 40g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 0.218g(43%)의 트랜스 이성체를 수득했다.

[1438] 4,4'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)디벤젠-1,2-디아민

[1439] 4,4'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-니트로아닐린)(0.218g, 0.50mmol)을 DMF(5mL)에 용해시킨 다음, 산화백금(0.226g, 0.99mmol)을 THF 슬러리로서 첨가했다. 플라스크를 비우고, 질소로 2회 퍼징한 다음,

비우고, 수소 별론에 개방했다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 용액을 정제하지 않고 다음 단계에서 취했다.

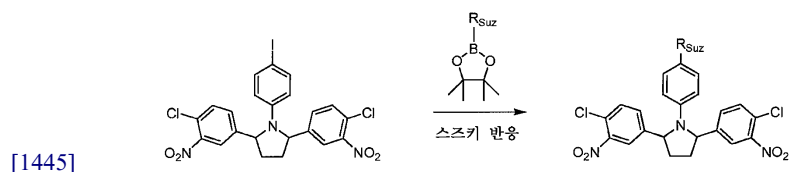
[1440] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-5,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트

[1441] 4,4'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)디벤젠-1,2-디아민의 조 DMF 용액을 디이소프로필에틸아민(0.296mL, 1.70mmol) 및 *S*-Boc-프롤린(0.192g, 0.89mmol)에 이어, HATU(0.322g, 0.85mmol)로 처리했다. 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 고체 생성물을 여과 제거하고, 디클로로메탄 중의 0 내지 3% 메탄올로 용출시키는 12g 컬럼을 갖는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 0.235g(72%)의 황색 고체를 수득하고, 아실화의 위치화학은 메타-아미노 그룹에서 반응할 때 임의로 할당되었다.

[1442] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(1*H*-벤조[d]이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트

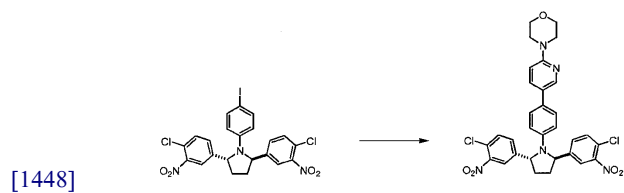
[1443] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-5,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트를 순수한 아세트산(2mL)에 용해시키고, 60°C에서 1시간 동안 가열했다. 용액을 농축시킨 다음, 물에 붓고, 중탄산나트륨으로 pH 약 7 내지 8로 조정했다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출시키고, 농축시키고, 디클로로메탄 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 12g 컬럼을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.124g, 55%)을 담황색 고체로서 수득했다.

[1444] 일반 절차 17. *N*-아릴 그룹의 스즈키 커플링 제거



[1446] 2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-요오도페닐)피롤리딘(또는 상응하는 트리플레이트, 노나플레이트 또는 브로마이드)과 같은 중간체 화합물은 적합한 보론산 또는 에스테르(여기서, R<sub>Suz</sub>는 적합한 사이클로알킬, 아릴, 사이클로알케닐 또는 헤테로아릴 그룹이다)로 제시된 바와 같이 스즈키 반응을 통해 추가로 제조할 수 있다. 이 스즈키 반응을 수행하기에 적합한 조건은 화합물(37)을 합성하기 위한 반응식 V에 기술된 것들을 포함한다.

[1447] 일반 절차 17의 예시: 일반 절차 17A



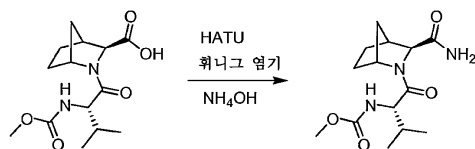
[1449] 4-(5-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)페닐)피리딘-2-일)모르폴린

[1450] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-요오도페닐)피롤리딘(1.869g, 3.2mmol), 4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모르폴린(0.929g, 3.20mmol), 인산칼륨(1.359g, 6.40mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.029g, 0.032mmol) 및 1,3,5,7-테트라메틸-6-페닐-2,4,8-트리옥사-6-포스파다만테(0.028g, 0.096mmol)를 THF(18mL)/물(6mL)에서 배합했다. 혼합물을 질소로 15분 동안 퍼징시키고, 실온에서 24시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화된 중탄산나트륨에 분배했다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산(20% 내지 40%)으로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.01g, 51%)을 고체로서 수득했다.

[1451] 일반 절차 18. 프롤린 아미드 합성

[1452] 특별한 치환된 프롤린 아미드는 일반 절차 18A 내지 18C에 제시된 바와 같은 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[1453] 일반 절차 18의 예시. 일반 절차 18A

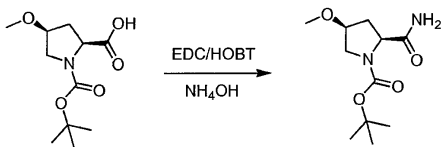


[1454]

[1455] 메틸 (2S)-1-((3S)-3-카바모일-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트

[1456] (3S)-2-((S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-카복실산(1.78g, 5.97mmol), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(2.49g, 5.56mmol) 및 디이소프로필에틸아민(2.61mL, 14.92mmol)을 주위 온도에서 아세트니트릴(30mL)에 용해시키고, 28% 수산화암모늄 용액(2.49g, 17.98mmol)을 적가하여 처리했다. 생성되는 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 메틸 (2S)-1-((3S)-3-카바모일-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트를 왁스상 백색 고체로서 수득할 수 있다.

[1457] 일반 절차 18의 예시. 일반 절차 18B



[1458]

[1459] (2S,4S)-3급-부틸 2-카바모일-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트

[1460] (2S,4S)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산(2.9g, 11.82mmol)을 아세트니트릴(150mL)에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다.  $N^1$ -((에틸이미노)메틸렌)- $N^3,N^3$ -디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드(2.72g, 14.19mmol) 및 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물(2.17g, 14.19mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반하여 투명해졌다. 28% 수산화암모늄(4.93mL, 35.5mmol)를 적가하여 침전을 생성시켰다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 100% 수율의 (2S,4S)-3급-부틸 2-카바모일-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트를 왁스상 백색 고체로서 수득했다.

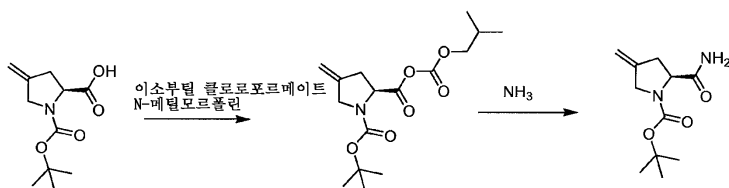
[1461] 일반 절차 18B를 사용하여 제조될 수 있는 기타 아미드들은 다음을 포함한다:

[1462] (2S,4R)-3급-부틸 2-카바모일-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트;

[1463] (2S,4S)-3급-부틸 2-카바모일-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트; 및

[1464] (S)-3급-부틸 5-카바모일-2,2-디메틸피롤리딘-1-카복실레이트.

[1465] 일반 절차 18의 예시. 일반 절차 18C

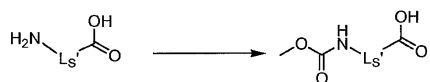


[1466]

[1467] (S)-3급-부틸 2-카바모일-4-메틸렌피롤리딘-1-카복실레이트

[1468] (S)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸렌피롤리딘-2-카복실산(1.05g, 4.48mmol) 및 *N*-메틸모르폴린(0.64mL, 5.83mmol)을 테트라하이드로푸란(25mL)에 용해시키고, 드라이 아이스/아세톤 욕에서 -15℃로 냉각시켰다. 이소부틸 클로로포르메이트(0.65mL, 4.93mmol)를 적가하고, 용액을 15분 동안 교반했다. 내부 온도를 -25℃로 감소시키고, 암모니아(g)를 2분 동안 용액을 통해 버블링시킨 다음, 플라스크를 빙욕으로 옮기고, 추가의 20분 동안 교반했다. 용액을 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 에테르/헥산으로 연마하고, 여과시키고, 건조시켜 0.97g(81%)의 (S)-3급-부틸 2-카바모일-4-메틸렌피롤리딘-1-카복실레이트를 백색 고체로서 수득했다.

[1469] 일반 절차 19



[1470]

[1471] 아미노산 카바메이트 중간체는 중간체 2를 제조하기 위해 상기 제시된 방법 및 일반 예시를 사용하여 제조할 수 있다.

[1472] 다음 화합물들은 적합한 아미노산으로부터 출발하여 이하의 일반 절차 19에 따라 제조할 수 있다:

[1473] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아세트산;

[1474] (S)-2-사이클로헥실-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산;

[1475] (S)-2-사이클로펜틸-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산;

[1476] (S)-2-사이클로부틸-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산;

[1477] (S)-2-사이클로프로필-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산;

[1478] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산;

[1479] (2*S*,3*R*)-3-메톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산;

[1480] (2*S*,3*S*)-3-메톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산;

[1481] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-2-((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)아세트산;

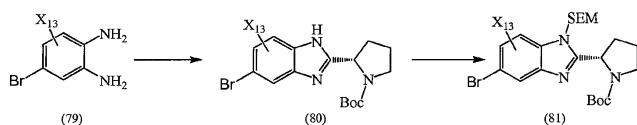
[1482] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-2-((*S*)-테트라하이드로푸란-3-일)아세트산;

[1483] (S)-2-(2,3-디하이드로-1*H*-인텐-2-일)-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산.

[1484] (S)-3-에틸-2-(메톡시카보닐아미노)펜탄산; 및

[1485] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산.

[1486] 일반 절차 20



[1487]

[1488] 반응식 XIII에서 일반적으로 상기한 바와 같이, 디아민(79)은 2단계로 벤즈이미다졸(81)로 전환시킬 수 있다.

[1489] 일반 절차 20의 예시. 일반 절차 20A

[1490] (S)-3급-부틸 2-(6-브로모-5-플루오로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[1491] DMSO(42mL) 중의 4-브로모-5-플루오로벤젠-1,2-디아민(1.7g, 8.4mmol)의 용액에 (S)-1-(3급-부톡시카보닐)피롤

리딘-2-카복실산(1.8g, 8.4mmol)에 이어, HATU(3.5g, 9.3mmol) 및 *N,N*-디이소프로필-*N*-에틸아민(3.7mL, 21.1mmol)을 첨가하고, 용액을 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시킨다. 아세트산(40mL)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔사를 톨루엔으로 2회 공비혼합하여 조 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.5g, 6.4mmol, 77%)을 수득했다.

[1492] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[1493] THF(32mL) 중의 (S)-3급-부틸 2-(6-브로모-5-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(2.5g, 6.4mmol)의 용액에 수소화나트륨(0.27g, 6.8mmol)을 첨가하고, 30분 동안 계속 교반했다. 2-(트리메틸실릴)-에톡시메틸 클로라이드(1.2mL, 6.8mmol)를 첨가하고, 30분 동안 계속 교반했다. 물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 1*N* HCl, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시켜 오일로 농축시켰다. 오일을 플래시 크로마토그래피(0 내지 30% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.9g, 5.7mmol, 89%)을 수득했다.

[1494] 다음 화학식 81의 화합물들은 적합한 디아민으로부터 출발하여 이하의 일반 절차 20에 따라 제조될 수 있다:

[1495] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1496] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1497] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-4-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1498] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-4-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1499] (S)-3급-부틸 2-(6-브로모-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1500] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-7-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1501] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-6-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1502] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-6-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1503] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-7-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1504] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-6-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트;

[1505] (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-7-메톡시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; 및

[1506] (S)-메틸 5-브로모-2-(1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-카복실레이트.

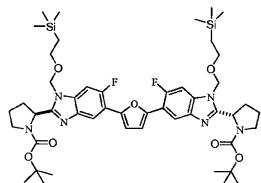
[1507] 일반 절차 21

[1508] 반응식 XIII에서 일반적으로 상기 기술된 바와 같이, 화합물(81)을 화합물(82.2)로 전환시킬 수 있다. X<sub>13</sub>이 벤



즈이미다졸 모이어티의 6-위치에서 플루오로인 화합물(82.2)의 대표적인 합성은 일반 절차 21A에 이하 예시된다. 편리한 예시를 위해, 벤즈이미다졸 상의 SEM 보호 그룹은 벤즈이미다졸의 특별한 질소에 부착된 것으로 제시된다. 일반 절차 21A 및 22A에서, SEM 그룹의 실제 치환 위치는 측정되지 않고, 질소에서 일 수 있다.

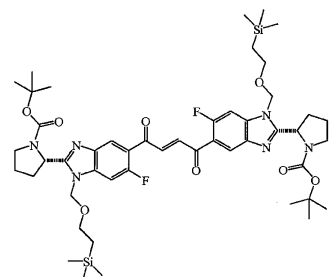
[1509] 일반 절차 21의 예시. 일반 절차 21A.



[1510]

[1511] (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(푸란-2,5-디일)비스(6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트

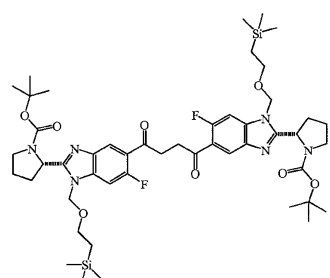
[1512] 압력 튜브에서, (*S*)-3급-부틸 2-(5-브로모-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(600mg, 1.2mmol), 2,5-비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)푸란(186mg, 0.6mmol), 불화세슘(353mg, 2.3mmol) 및 DMF(4mL)를 배합하고, 혼합물을 N<sub>2</sub> 기체로 30분 동안 탈기시켰다. 이 혼합물에 [(*t*-Bu)<sub>2</sub>PCl]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(PXPd)(15.7mg, 0.03mmol)를 첨가하고, 튜브를 밀봉시키고, 100℃에서 18시간 동안 가열했다. 냉각된 용액을 EtOAc로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시켰다. 여액을 H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고 3-머캅토프로필 실리카 겔로 30분 동안 처리했다. 혼합물을 여과시키고, 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(269mg, 0.29mmol, 50%)을 수득했다.



[1513]

[1514] 디-3급-부틸 (2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*E*)-1,4-디옥소부트-2-엔-1,4-디일]비스(6-플루오로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)}디피롤리딘-1-카복실레이트(ACD 명칭 v12)

[1515] THF(8mL) 중의 (2*S*,2'*S*)-3급-부틸 2,2'-(5,5'-(푸란-2,5-디일)비스(6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트(340mg, .36mmol)의 용액에 Selectfluor<sup>®</sup>(1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트))(258mg, 0.73mmol)에 이어, H<sub>2</sub>O(1mL)를 첨가했다. 이 용액을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득했다.



[1516]



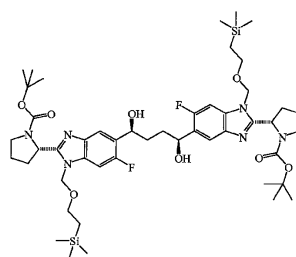
[1517] 디-3급-부틸 (2*S*,2'*S*)-2,2'-[(1,4-디옥소부탄-1,4-디일)비스(6-플루오로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)]디피롤리딘-1-카복실레이트(ACD 명칭 v12)

[1518] EtOAc(7mL) 중의 디-3급-부틸 (2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*E*)-1,4-디옥소부트-2-엔-1,4-디일]비스(6-플루오로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)}디피롤리딘-1-카복실레이트(346mg, 0.36mmol)의 용액에 백금(탄소 상 3%)(71mg, 0.36mmol)을 첨가하고, 용액을 H<sub>2</sub> 기체하에 1atm에서 2시간 동안 교반했다. 용액을 여과시키고, EtOAc로 세척하고, 여액을 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(269mg, 0.28mmol, 78%)을 수득했다.

[1519] 일반 절차 22

[1520] 반응식 XIII에서 일반적으로 상기 기술된 바와 같이, 화합물(82.2)을 화합물(84)로 전환시킬 수 있다. D가 4-3급-부틸페닐인 화합물(84)의 대표적인 합성이 일반 절차 22A에서 이하 기술되고, 부탄-1,4-디일 그룹 상의 알콜의 입체화학은 둘 다 (*S*)이고, X<sub>13</sub>은 6-플루오로이다. 피롤리딘을 형성하기 위한 폐환은 가변량의 시스-피롤리딘과 함께 트랜스-피롤리딘을 형성할 수 있다. 시스-피롤리딘은 탈보호 후(참조: 일반 절차 23) 또는 탈보호 후 임의 단계 후 분리시킬 수 있다.

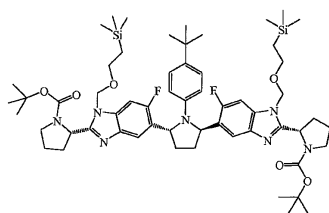
[1521] 일반 절차 22의 예시. 일반 절차 22A



[1522]

[1523] 디-3급-부틸 (2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(1*S*,4*S*)-1,4-디하이드록시부탄-1,4-디일]비스(6-플루오로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)}디피롤리딘-1-카복실레이트(ACD 명칭 v12)

[1524] THF(2.8mL) 중의 (*R*)-(+) - α, α-디페닐-2-피롤리딘메탄올(59.9mg, 0.24mmol)의 용액에 트리메틸보레이트(0.034mL, 0.31mmol)를 첨가하고, 생성되는 용액을 90분 동안 교반했다. 용액을 0°C로 냉각시키고, *N,N*-디에틸아닐린 보란(0.4mL, 2.2mmol)을 0°C에서 계속 교반하면서 30분 동안 나누어 첨가했다. 이 용액을 THF(2.8mL) 중의 디-3급-부틸 (2*S*,2'*S*)-2,2'-[(1,4-디옥소부탄-1,4-디일)비스(6-플루오로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)]디피롤리딘-1-카복실레이트(265mg, .28mmol)의 0°C 용액에 캐놀라를 통해 첨가한 다음, 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반했다. 이 용액을 0°C로 냉각시키고, CH<sub>3</sub>OH(0.09mL, 2.2mmol)를 첨가하고, 용액을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반했다. 1*N* HCl을 첨가하고, 수용액을 EtOAc로 추출시켰다. 배합된 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시켜 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(0 내지 3% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 화합물(248mg, 0.26mmol, 93%)을 수득했다.

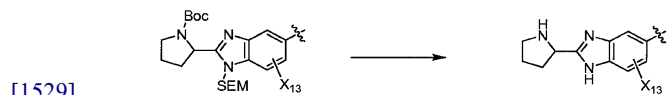


[1525]

[1526] 디-3급-부틸 (2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스(6-플루오로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)}디피롤리딘-1-카복실레이트(ACD 명칭 v12)

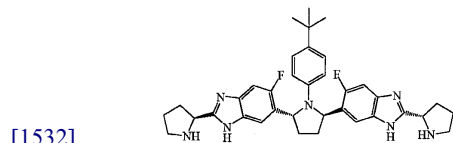
[1527] -20℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL) 중의 디-3급-부틸 (2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(1*S*,4*S*)-1,4-디하이드록시부탄-1,4-디일]비스(6-플루오로-1-{2-(트리메틸실릴)에톡시}메틸)-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일}}디피롤리딘-1-카복실레이트(100mg, .10mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.044mL, 0.31mmol)에 이어, 메실 클로라이드(0.018mL, 0.23mmol)를 첨가하고, 용액을 -20℃에서 1시간 동안 교반했다. 4-3급-부틸 아닐린(0.083mL, 0.52mmol)을 한번에 첨가하고, 용액을 교반하면서 실온으로 밤새 가온시켰다. 용액을 EtOAc로 희석시키고, 1*N* HCl, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시켜 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(46mg, 0.04mmol, 41%)을 수득했다.

[1528] 일반 절차 23. 탈-*boc*/탈-*SEM* 절차



[1530] 상기 설명에 따라 Boc 및 SEM 보호 그룹의 동시 제거는, 약 실온 내지 약 60℃의 온도에서 디옥산 또는 메탄올 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 중에서 HCl과 같은 산으로 처리함과 같은 표준 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 탈보호시 수득된 혼합물은 역상 HPLC에 의해 분리될 수 있는 입체이성체의 혼합물로 이루어질 수 있다. 수득된 탈보호된 화합물은 반응 또는 역상 HPLC로부터 직접 염으로서 분리시킬 수 있거나, 또는 중화, 유기 용매로 추출 및 표준 분리 후 유리 염기로서 분리시킬 수 있다.

[1531] 일반 절차 23의 예시. 일반 절차 23A



[1533] 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12)

[1534] 디옥산(1mL) 중의 디-3급-부틸 (2*S*,2'*R*)-2,2'-{[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스(6-플루오로-1-{2-(트리메틸실릴)에톡시}메틸)-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일}}디피롤리딘-1-카복실레이트(44mg, 0.04mmol)의 용액에 4*M* HCl/디옥산(1mL, 4.0mmol)을 첨가하고, 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반했다. 냉각된 용액을 농축시키고, 진공하에 1시간 동안 위치시켜 조 표제 화합물을 제공하고, 이를 정제 없이 사용했다.

[1535] 다음 디아민 목록,

[1536] 4-브로모-3-메틸벤젠-1,2-디아민;

[1537] 5-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디아민;

[1538] 4-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디아민;

[1539] 4-브로모-3-클로로벤젠-1,2-디아민; 및

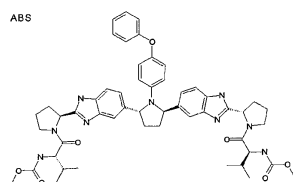
[1540] 4-브로모-5-플루오로벤젠-1,2-디아민을 일반 절차 20/20A, 21/21A, 22/22A, 23/23A의 순서에 적용하여 다음 화합물을 수득할 수 있다:

[1541] 6,6'-[1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{4-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

[1542] 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

[1543] 6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

- [1544] 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-클로로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);
- [1545] 6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-클로로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);
- [1546] 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-메틸-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);
- [1547] 6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-메틸-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);
- [1548] 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-[3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일]비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);
- [1549] 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일]비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12); 및
- [1550] 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일]비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12).
- [1551] 실시예
- [1552] 다음 실시예 화합물 1.1 내지 1.8은 일반 절차 8.1, 일반 절차 9C(라니-니켈) 및 일반 절차 10B의 방법에 따라 적합하게 나열된 치환된 피롤리딘으로부터 제조할 수 있다.
- [1553] 피롤리딘:
- [1554] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-페녹시페닐)피롤리딘;
- [1555] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)페닐)피리딘-2(1*H*)-온;
- [1556] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(2,5-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘;
- [1557] 4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2-플루오로피리딘;
- [1558] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘;
- [1559] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-플루오로피페리딘;
- [1560] (2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-((3-에틸옥세탄-3-일)메톡시)페닐)피롤리딘; 및
- [1561] (1*R*,5*S*)-3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄.

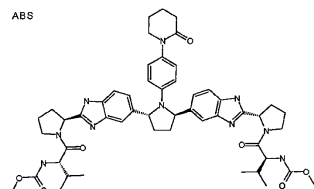


- [1562]
- [1563] 실시예 1.1
- [1564] 메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}-1-(4-페녹시페닐)피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.78 - 0.91 (m, 12 H) 1.70 (d, J=6.83 Hz, 2 H) 1.86 - 1.96 (m, 2 H) 1.99 (d, J=2.17 Hz, 4 H) 2.15 - 2.25 (m, 4 H) 2.55 - 2.61 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (t, J=8.40 Hz, 2 H) 5.13 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 5.35 - 5.43 (m, 2 H) 6.35 (d, J=9.11 Hz, 2 H) 6.62 - 6.69 (m, 2 H) 6.71 (d, J=8.02 Hz, 2 H) 6.93 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.08 (t, J=9.43 Hz, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 3 H) 7.27 - 7.34 (m, 3 H) 7.39 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 12.05 (d, J=12.04 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 924.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1565]

ABS



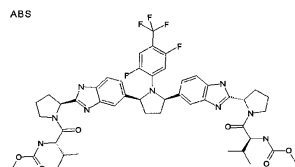
실시예 1.2

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}-1-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.92 (m, 12 H) 1.66 - 1.76 (m, 6 H) 1.91 (dd, J=13.61, 7.54 Hz, 2 H) 1.95 - 2.04 (m, 4 H) 2.20 (dd, J=16.26, 3.80 Hz, 6 H) 2.58 - 2.64 (m, 2 H) 3.39 - 3.45 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.02 - 4.09 (m, 2 H) 5.09 - 5.19 (m, 2 H) 5.35 - 5.43 (m, 2 H) 6.29 (d, J=8.89 Hz, 2 H) 6.70 - 6.78 (m, 2 H) 7.07 (d, J=8.13 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 12.04 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 929.5 (M+H)<sup>+</sup>.

[1569]

ABS



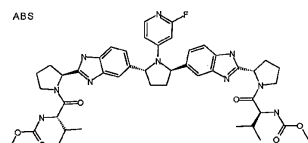
실시예 1.3

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*S*,5*R*)-1-[2,5-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.94 (m, 12 H) 1.83 - 2.07 (m, 8 H) 2.14 - 2.28 (m, 4 H) 2.35 - 2.45 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.75 - 3.94 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=8.19, 4.93 Hz, 2 H) 5.19 (dd, J=31.50, 3.74 Hz, 4 H) 6.48 - 6.61 (m, 1 H) 7.20 - 7.35 (m, 5 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 12.12 (d, J=4.66 Hz, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 936.24 (M+H)<sup>+</sup>.

[1573]

ABS



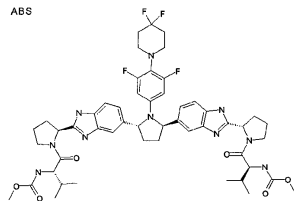
실시예 1.4

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-1-(2-플루오로피리딘-4-일)-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.77 - 0.91 (m, 12 H) 1.32 (td, J=14.99, 7.43 Hz, 1 H) 1.53 (dt, J=21.23, 6.63 Hz, 1 H) 1.74 (dd, J=11.93, 6.07 Hz, 2 H) 1.86 - 2.05 (m, 6 H) 2.14 - 2.23 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.77 - 3.86 (m, 4 H) 4.05 - 4.10 (m, 2 H) 5.11 - 5.18 (m, 2 H) 5.45 - 5.59 (m, 2 H) 5.79 (s, 1 H) 6.18 - 6.23 (m, 1 H) 7.03 - 7.13 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.34 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 2 H) 12.11 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 851.3 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

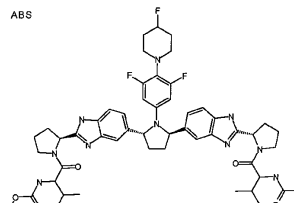


실시예 1.5

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 0.93 (m, 12 H) 1.63 - 1.74 (m, 2 H) 1.85 - 2.06 (m, 12 H) 2.19 (dd, J=9.49, 5.37 Hz, 4 H) 2.86 - 2.96 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.76 - 3.86 (m, 4 H) 4.07 (t, J=8.24 Hz, 2 H) 5.09 - 5.20 (m, 2 H) 5.33 - 5.42 (m, 2 H) 5.92 (d, J=12.90 Hz, 2 H) 7.07 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 3 H) 7.41 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 12.08 (d, J=12.90 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 987.5 (M+H)<sup>+</sup>.

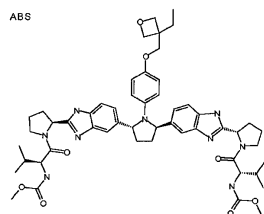
ABS



실시예 1.6

메틸 {1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 0.91 (m, 12 H) 1.63 - 1.71 (m, 6 H) 1.76 - 1.97 (m, 4 H) 1.98 - 2.07 (m, 4 H) 2.14 - 2.23 (m, 4 H) 2.71 - 2.78 (m, 2 H) 2.90 - 3.00 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (t, J=8.73 Hz, 2 H) 4.58 - 4.78 (m, 1 H) 5.11 - 5.18 (m, 2 H) 5.33 - 5.43 (m, 2 H) 5.90 (d, J=12.69 Hz, 2 H) 7.07 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 3 H) 7.41 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 12.07 (d, J=16.48 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 969.5 (M+H)<sup>+</sup>.



[1586]

[1587]

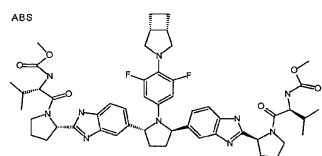
실시예 1.7

[1588]

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[(3-에틸옥세탄-3-일)메톡시]페닐}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.26 – 11.98 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 4H), 7.05 (t, *J* = 8.1, 2H), 6.62 – 6.53 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 8.8, 2H), 5.40 – 5.30 (m, 2H), 5.17 – 5.08 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 5.7, 2H), 4.22 (d, *J* = 5.8, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.3, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 6H), 3.53 (s, 6H), 2.54 (s, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 4H), 2.06 – 1.83 (m, 6H), 1.75 – 1.62 (m, 4H), 0.91 – 0.74 (m, 15H); MS (ESI+) *m/z* 946.5 (M+H)<sup>+</sup>.

[1589]



[1590]

[1591]

실시예 1.8

[1592]

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[(1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일]-3,5-디플루오로페닐}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.82 (s, 12 H) 1.61 (s, 3 H) 1.71 (d, 2 H) 1.97 (m, 9 H) 2.20 (s, 2 H) 2.74 – 2.78 (m, 2 H) 2.85 (s, 5 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (s, 3 H) 4.06 (s, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.91 (s, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.37 (m, 6 H) 7.63 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 12.05 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 963.5 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 961.4 (M-H)<sup>-</sup>.

[1593]

[1594]

다음 실시예 화합물 2.1 내지 2.17은 일반 절차 8.1, 일반 절차 9D(PtO2) 및 일반 절차 10B의 방법에 따라 적합하게 나열된 치환된 피롤리딘으로부터 제조할 수 있다.

[1595]

피롤리딘:

[1596]

2-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)페닐)옥사졸;

[1597]

(2R,5R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘;

[1598]

(2R,5R)-1-(4-(1,3-디옥산-5-일옥시)페닐)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘;

[1599]

(2R,5R)-1-(4-((1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)페닐)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘;

[1600]

(2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(4-((3-에틸옥세탄-3-일)메톡시)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘;

[1601]

1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피페리딘;

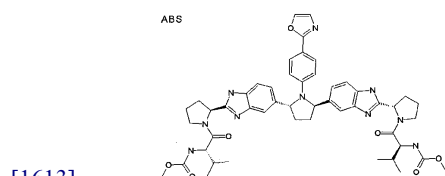
[1602]

(2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)피롤리딘((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)-1-(3-플루오로-4-(메틸티오)페닐)피롤리딘의 mCPBA 산화로 수득됨);

[1603]

4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-N-3급-부틸-2-플루오로아닐린;

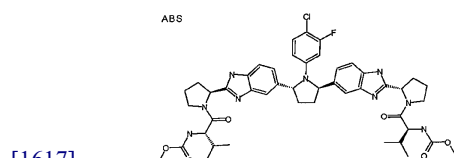
- [1604] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸피페리딘;
- [1605] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(3-페닐프로필)피페리딘;
- [1606] 8-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-8-아자스피로[4.5]데칸;
- [1607] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(나프탈렌-2-일)피페리딘;
- [1608] 2-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)피페리딘-4-일)피리딘;
- [1609] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(4-(트리메틸실릴)페닐)피페리딘;
- [1610] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(나프탈렌-1-일)피페리딘;
- [1611] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-2-플루오로-5-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3,5-디메틸피페리딘; 및
- [1612] 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진.



[1614] 실시예 2.1

[1615] 메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}-1-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[1616] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 0.91 (m, 12 H) 1.70 - 1.79 (m, 2 H) 1.89 (ddd, J=14.20, 7.05, 6.94 Hz, 2 H) 1.95 - 2.04 (m, 4 H) 2.13 - 2.23 (m, 4 H) 2.55 - 2.61 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.77 - 3.84 (m, 4 H) 4.05 (t, J=8.67 Hz, 2 H) 5.09 - 5.18 (m, 2 H) 5.46 - 5.54 (m, 2 H) 6.45 (d, J=8.89 Hz, 2 H) 7.08 (t, J=7.75 Hz, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.45 - 7.56 (m, 3 H) 7.94 (s, 1 H) 12.06 (s, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 899.4 (M+H)<sup>+</sup>.



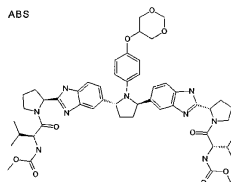
[1618] 실시예 2.2

[1619] 메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.77 - 0.90 (m, 12 H) 1.66 - 1.78 (m, 2 H) 1.88 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 4 H) 2.15 - 2.24 (m, 4 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.79 - 3.86 (m, 4 H) 4.06 (t,  $J=8.46$  Hz, 2 H) 5.10 - 5.18 (m, 2 H) 5.37 - 5.45 (m, 2 H) 6.16 (dd,  $J=9.49, 2.01$  Hz, 1 H) 6.22 (dd,  $J=13.55, 2.06$  Hz, 1 H) 7.00 - 7.11 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 7.28 (d,  $J=8.57$  Hz, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 7.47 (d,  $J=8.13$  Hz, 1 H) 12.07 (d,  $J=2.93$  Hz, 2 H); MS (APCI+)  $m/z$  884 (M+H) $^+$ .

ABS

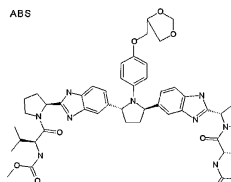


실시예 2.3

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(1,3-디옥산-5-일옥시)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.28 - 11.98 (m, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 7.37 (d,  $J = 8.2$ , 1H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.62 - 6.51 (m, 2H), 6.24 (d,  $J = 8.9$ , 2H), 5.40 - 5.27 (m, 2H), 5.18 - 5.09 (m, 2H), 4.72 (d,  $J = 6.1$ , 1H), 4.67 (d,  $J = 6.2$ , 1H), 4.06 (t,  $J = 8.4$ , 2H), 4.01 - 3.75 (m, 7H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.52 (d,  $J = 15.9$ , 6H), 2.28 - 1.83 (m, 12H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 0.93 - 0.73 (m, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  934.5 (M+H) $^+$ .

ABS

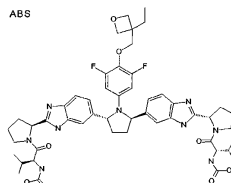


실시예 2.4

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(1,3-디옥솔란-4-일메톡시)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.27 - 11.95 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 8.2$ , 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (t,  $J = 7.4$ , 2H), 6.59 - 6.47 (m, 2H), 6.23 (d,  $J = 8.8$ , 2H), 5.39 - 5.27 (m, 2H), 5.16 - 5.04 (m, 2H), 4.83 (d,  $J = 2.6$ , 1H), 4.74 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.04 (t,  $J = 8.3$ , 2H), 3.88 (t,  $J = 7.5$ , 1H), 3.83 - 3.67 (m, 6H), 3.57 - 3.47 (m, 7H), 2.29 - 1.80 (m, 12H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 0.93 - 0.71 (m, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  934.4 (M+H) $^+$ .

ABS

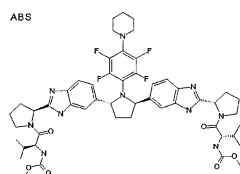


실시예 2.5

[1631] 메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-{4-[(3-에틸옥세탄-3-일)메톡시]-3,5-디플루오로페닐}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.30 – 12.02 (m, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.3, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.3, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 4H), 7.06 (t,  $J$  = 7.0, 2H), 5.98 (d,  $J$  = 12.3, 2H), 5.46 – 5.30 (m, 2H), 5.24 – 5.05 (m, 2H), 4.29 (d,  $J$  = 5.5, 2H), 4.21 (d,  $J$  = 5.8, 2H), 4.05 (t,  $J$  = 8.2, 2H), 3.90 – 3.72 (m, 6H), 3.52 (s, 6H), 2.27 – 1.81 (m, 12H), 1.73 – 1.60 (m, 4H), 0.91 – 0.69 (m, 15H); MS (ESI+)  $m/z$  982.4 (M+H) $^+$ .

[1632]



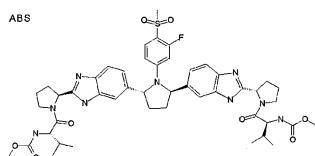
[1633]

[1634] 실시예 2.6

[1635] 메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}-1-[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.10 (dd,  $J$  = 58.0, 37.7, 2H), 7.52 – 7.21 (m, 6H), 7.07 (t,  $J$  = 8.1, 2H), 5.52 – 5.29 (m, 2H), 5.17 – 5.03 (m, 2H), 4.12 – 3.93 (m, 2H), 3.88 – 3.66 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.87 – 2.71 (m, 4H), 2.27 – 1.76 (m, 14H), 1.50 – 1.32 (m, 6H), 0.93 – 0.70 (m, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  987.3 (M+H) $^+$ .

[1636]



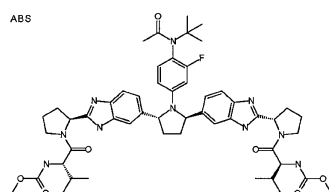
[1637]

[1638] 실시예 2.7

[1639] 메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.81 – 0.97 (m, 12 H), 1.30 (s, 2 H), 1.82 (d,  $J$ =4.2 Hz, 2 H), 1.90 – 2.35 (m, 12 H), 3.60 (s, 6 H), 3.88 (s, 3 H), 4.13 (t,  $J$ =8.3 Hz, 2 H), 5.20 (t,  $J$ =7.3 Hz, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 6.26 – 6.40 (m,  $J$ =9.5 Hz, 2 H), 7.15 (d,  $J$ =7.0 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.32 – 7.45 (m, 4 H), 7.49 (d,  $J$ =8.2 Hz, 1 H), 7.56 (d,  $J$ =8.1 Hz, 1 H), 12.16 (s, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  928.4 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  926.3 (M-H) $^-$ .

[1640]



[1641]

[1642] 실시예 2.8

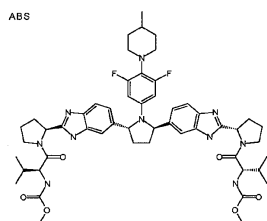
[1643] 메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-\{4-[아세틸(3급-부틸)아미노]-3-플루오로페닐\}-5-(2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

[1644] 4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-N-3급-부틸-2-플루오로아닐린으로부터 출발하여, 상기 요약된 순서의 초기 생성물은 메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[4-(3급-부틸아미노)-3-플루오로페닐\}-5-(2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트(ACD 명칭 v12)이었다. N-아세틸 그룹은 아세트산 무수물/피리딘과의 반응으로 첨가하여 표제 화합물을 수득하였다.$

$^1H$  NMR (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.73 - 0.90 (m, 12 H), 1.13 (d,  $J=5.20$  Hz, 9 H), 1.37 - 1.44 (m, 4 H), 1.62 - 1.72 (m, 2 H), 1.92 - 2.02 (m, 9 H), 2.10 - 2.26 (m, 5 H), 2.51 - 2.58 (m, 2 H), 3.52 (s, 6 H), 3.73 - 3.85 (m, 4 H), 3.98 - 4.12 (m, 2 H), 5.09 - 5.17 (m, 2 H), 5.36 - 5.48 (m, 3 H), 6.08 - 6.18 (m, 3 H), 6.74 - 6.87 (m, 1 H), 7.08 (dd,  $J=13.72, 8.29$  Hz, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 4 H), 7.40 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H), 7.48 (d,  $J=8.13$  Hz, 1 H), 12.01 (s, 1 H), 12.17 (s, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  964 (M+H) $^+$ .

[1645]



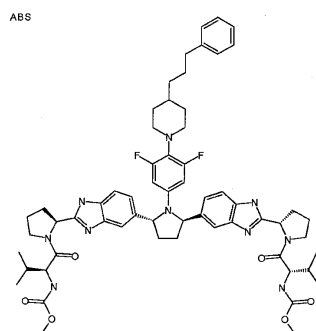
[1646]

[1647] 실시예 2.9

[1648] 메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페리딘-1-일)페닐\}-5-(2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.75 - 0.90 (m, 12 H), 1.05 - 1.18 (m, 2 H), 1.24 - 1.37 (m, 2 H), 1.45 - 1.54 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.84 - 2.05 (m, 7 H), 2.12 - 2.25 (m, 5 H), 2.69 - 2.81 (m, 4 H), 3.52 (s, 6 H), 3.77 - 3.86 (m, 4 H), 4.05 (t,  $J=8.35$  Hz, 2 H), 5.10 - 5.18 (m, 2 H), 5.35 (q,  $J=7.34$  Hz, 2 H), 5.87 (d,  $J=12.69$  Hz, 2 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 3 H), 7.39 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J=8.13$  Hz, 1 H), 12.06 (d,  $J=20.93$  Hz, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  966 (M+H) $^+$ .

[1649]



[1650]

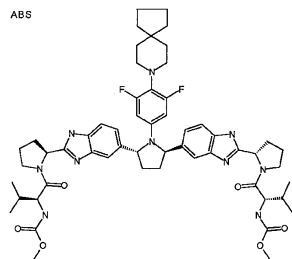
[1651] 실시예 2.10

[1652] 메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{3,5-디플루오로-4-[4-(3-페닐프로필)피페리딘-1-일]페닐\}-5-(2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.72 - 0.95 (m, 12 H), 1.00 - 1.31 (m, 9 H), 1.46 - 1.59 (m, 4 H), 1.61 - 1.79 (m, 2 H), 1.83 - 2.08 (m, 6 H), 2.11 - 2.27 (m, 4 H), 2.77 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 5.08 - 5.19 (m, 2 H), 5.28 - 5.46 (m, 2 H), 5.88 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.01 - 7.10 (m, 2 H), 7.10 - 7.33 (m, 9 H), 7.40 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 11.71 - 12.51 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1069 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1067 (M-H)<sup>-</sup>.

[1653]

ABS



[1654]

실시예 2.11

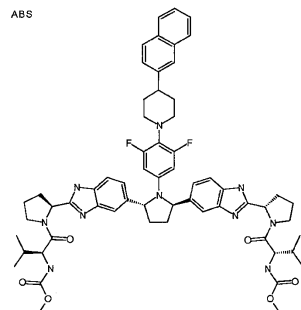
[1655]

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(8-아자스피로[4.5]데크-8-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.73 - 0.93 (m, 12 H), 1.29 - 1.43 (m, 9 H), 1.52 (t, *J*=6.83 Hz, 5 H), 1.68 (s, 2 H), 1.81 - 2.08 (m, 6 H), 2.10 - 2.26 (m, 4 H), 2.75 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.40 Hz, 2 H), 5.09 - 5.19 (m, 2 H), 5.29 - 5.46 (m, 2 H), 5.88 (d, *J*=12.58 Hz, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 3 H), 7.40 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 11.63 - 12.57 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1005 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1003 (M-H)<sup>-</sup>.

[1657]

ABS



[1658]

실시예 2.12

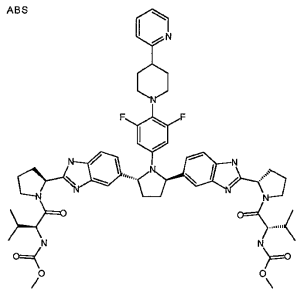
[1659]

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(2-나프틸)피페리딘-1-일]페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.91 (m, 12 H), 1.24 (d, *J*=2.28 Hz, 2 H), 1.63 - 2.08 (m, 12 H), 2.20 (s, 4 H), 2.86 - 3.19 (m, 5 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.29 Hz, 2 H), 5.10 - 5.22 (m, 2 H), 5.32 - 5.48 (m, 2 H), 5.93 (d, *J*=12.90 Hz, 2 H), 7.03 - 7.16 (m, 2 H), 7.19 - 7.36 (m, 4 H), 7.39 - 7.55 (m, 5 H), 7.69 - 7.89 (m, 4 H), 11.71 - 12.63 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1077 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1075 (M-H)<sup>-</sup>.

[1661]

ABS



[1662]

[1663]

실시예 2.13

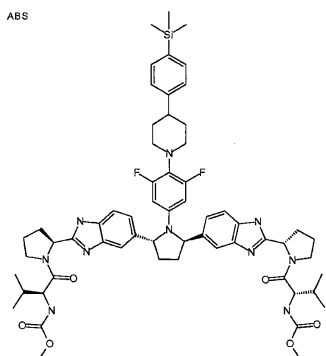
[1664]

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(피리딘-2-일)피페리딘-1-일]페닐}-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.71 - 1.02 (m, 12 H), 1.62 - 1.83 (m, 6 H), 1.81 - 2.08 (m, 7 H), 2.10 - 2.29 (m, 4 H), 2.47 - 2.63 (m, 2 H), 2.81 - 3.07 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t,  $J=8.89$  Hz, 2 H), 5.10 - 5.21 (m, 2 H), 5.31 - 5.47 (m, 2 H), 5.91 (d,  $J=12.69$  Hz, 2 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 5 H), 7.41 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J=8.35$  Hz, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 1 H), 8.45 (d,  $J=4.55$  Hz, 1 H), 11.74 - 12.57 (m, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1028 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1026 (M-H) $^-$ .

[1665]

ABS



[1666]

[1667]

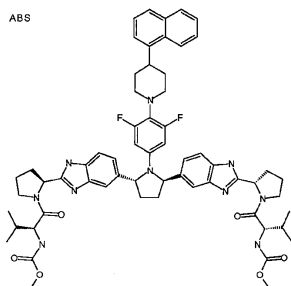
실시예 2.14

[1668]

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-{4-[4-(트리메틸실릴)페닐]피페리딘-1-일}페닐)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.20 (s, 9 H), 0.74 - 0.94 (m, 12 H), 1.59 - 1.75 (m, 6 H), 1.83 - 2.09 (m, 7 H), 2.13 - 2.29 (m, 4 H), 2.44 - 2.59 (m, 2 H), 2.84 - 3.15 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t,  $J=8.46$  Hz, 2 H), 5.15 (d,  $J=3.04$  Hz, 2 H), 5.31 - 5.47 (m, 2 H), 5.92 (d,  $J=12.79$  Hz, 2 H), 7.04 - 7.14 (m, 2 H), 7.21 (d,  $J=7.92$  Hz, 3 H), 7.27 - 7.37 (m, 3 H), 7.37 - 7.45 (m, 3 H), 7.50 (d,  $J=8.02$  Hz, 1 H), 12.10 (d,  $J=17.57$  Hz, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1099 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1097 (M-H) $^-$ .

[1669]



[1670]

[1671]

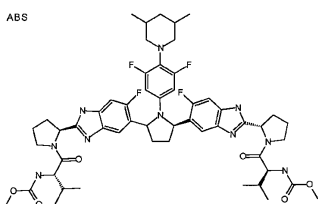
실시예 2.15

[1672]

메틸 { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(1-나프틸)피페리딘-1-일]페닐}-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 0.94 (m, 12 H), 1.64 - 2.05 (m, 12 H), 2.13 - 2.29 (m, 3 H), 2.45 - 2.62 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, *J*=11.06 Hz, 2 H), 3.08 - 3.25 (m, 2 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.29 Hz, 2 H), 5.08 - 5.23 (m, 2 H), 5.32 - 5.52 (m, 2 H), 5.94 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H), 7.04 - 7.17 (m, 2 H), 7.20 - 7.37 (m, 4 H), 7.38 - 7.59 (m, 6 H), 7.75 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H), 7.86 - 7.95 (m, 1 H), 8.14 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 11.61 - 12.69 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1077 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI-) *m/z* 1075 (M-H)<sup>-</sup>.

[1673]



[1674]

[1675]

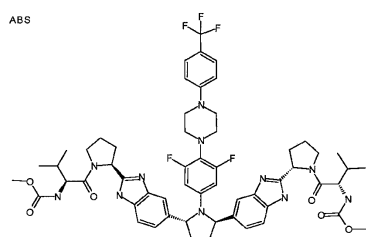
실시예 2.16

[1676]

메틸 { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (5*R*)-1-[4-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{6-플루오로-2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.64 - 0.94 (m, 18 H) 1.56 - 1.73 (m, 4 H) 1.75 - 1.93 (m, 6 H) 1.95 - 2.06 (m, 6 H) 2.12 - 2.26 (m, 4 H) 2.69 - 2.79 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.53 (s, 6 H) 3.74 - 3.89 (m, 4 H) 3.97 - 4.10 (m, 2 H) 5.05 - 5.19 (m, 2 H) 5.48 - 5.62 (m, 2 H) 5.87 (dd, *J*=11.49, 7.92 Hz, 2 H) 7.02 (dd, *J*=3.90, 1.95 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=6.83 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 3 H) 7.40 (dd, *J*=11.11, 6.02 Hz, 1 H) 12.08 - 12.16 (m, 1 H) 12.23 - 12.31 (m, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 1016 (M+H)<sup>+</sup>.

[1677]



[1678]

[1679]

실시예 2.17

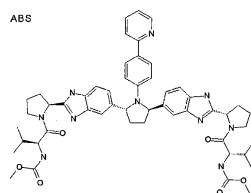
- [1680] 메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}페닐)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.69 - 0.96 (m, 14 H) 1.10 - 1.29 (m, 2 H) 1.69 (m, 2 H) 1.99 (m, 4 H) 2.20 (m, 2 H) 2.99 (m, 6 H) 3.22 - 3.26 (m, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (m, 6 H) 5.15 (m, 2 H) 5.39 (m, 2 H) 5.95 (m, 2 H) 7.03 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 7.22 (m, 2 H) 7.24 - 7.36 (m, 2 H) 7.40 - 7.56 (m, 4 H) 12.06 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1096.4, (ESI-) *m/z* 1094.3.
- [1681]
- [1682] 다음 실시예 화합물 3.1 내지 3.51은 일반 절차 12/12A의 방법에 따라 적합한 나열된 중간체로부터 제조할 수 있다.
- [1683] 중간체 아민:
- [1684] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(피롤리딘-2-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1685] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1686] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1687] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-클로로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1688] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(비페닐-4-일)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1689] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1690] (S,S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2*S*,4*S*)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1691] (S,S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1692] (S,S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1693] (S,S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2*S*,4*S*)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1694] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1695] (S,S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1696] (S)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1697] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1698] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1699] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1700] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-



2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);

- [1701] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((3*S*)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1702] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-인돌린-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1703] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-4-메틸렌피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1704] (S,S,S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2*S*,3*aS*,6*aS*)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1705] (S,S,S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2*S*,3*aS*,6*aS*)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1706] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1707] 6,6'-{((2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일)비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤조이미다졸}(ACD 명칭 v12);
- [1708] (S,S,S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((2*S*,3*aS*,6*aS*)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1709] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1710] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(3-(트리메틸실릴)페닐)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1711] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(3,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1712] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(3,5-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1713] (S)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(2-(4-페닐피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1714] (S)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1715] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸);
- [1716] (S)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸); 및
- [1717] (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸).
- [1718] 중간체 산:
- [1719] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산;
- [1720] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아세트산;
- [1721] (S)-2-사이클로헥실-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산;
- [1722] (S)-2-사이클로펜틸-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산;

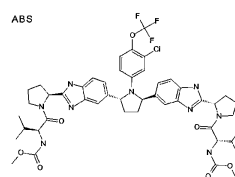
- [1723] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산;
- [1724] (2S,3R)-3-메톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산;
- [1725] (2S,3S)-3-메톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산;
- [1726] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)아세트산;
- [1727] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아세트산;
- [1728] (S)-2-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산;
- [1729] 2-(3급-부톡시카보닐아미노)아세트산;
- [1730] 2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부트-2-엔산;
- [1731] (S)-테트라하이드로푸란-2-카복실산
- [1732] (S)-3-에틸-2-(메톡시카보닐아미노)펜탄산; 및
- [1733] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산.



- [1734]
- [1735] 실시예 3.1
- [1736] 메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-1-[4-(피리딘-2-일)페닐]피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.28 – 11.98 (m, 2H), 8.42 (d, *J* = 4.4, 1H), 7.70 – 7.56 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.16 – 7.02 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 8.7, 2H), 5.56 – 5.42 (m, 2H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 9.3, 2H), 3.88 – 3.73 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 2.25 – 1.62 (m, 14H), 0.92 – 0.67 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 909.5 (M+H)<sup>+</sup>.

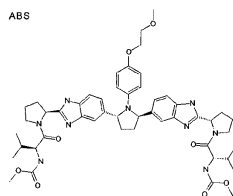
[1737]



- [1738]
- [1739] 실시예 3.2
- [1740] 메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.31 – 12.01 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 4H), 7.15 – 6.99 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.9, 1H), 5.55 – 5.37 (m, 2H), 5.19 – 5.04 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.8, 2H), 3.89 – 3.73 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 2.28 – 1.79 (m, 12H), 1.77 – 1.59 (m, 2H), 0.92 – 0.64 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 950.4 (M+H)<sup>+</sup>.

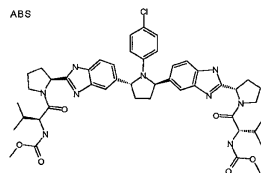
[1741]



실시예 3.3

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}-1-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

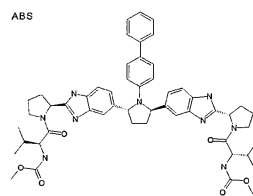
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.27 – 11.97 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 6.58 – 6.47 (m, 2H), 6.24 (d, *J* = 9.0, 2H), 5.40 – 5.27 (m, 2H), 5.19 – 5.08 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.3, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 6H), 3.54 (s, 6H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.26 – 1.83 (m, 12H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 0.93 – 0.74 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 906.4 (M+H)<sup>+</sup>.



실시예 3.4

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-클로로페닐)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.05 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.2, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 9.1, 2H), 5.42 – 5.32 (m, 2H), 5.16 – 5.04 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.4, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 4H), 3.51 (s, 6H), 2.25 – 1.58 (m, 14H), 0.90 – 0.73 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 866.4 (M+H)<sup>+</sup>.

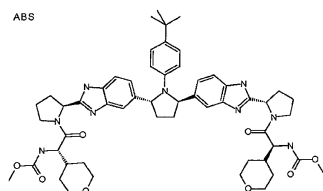


실시예 3.5

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(비페닐-4-일)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.11 – 11.66 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.19 (m, 7H), 7.17 – 7.06 (m, 3H), 6.43 (d, *J* = 8.8, 2H), 5.52 – 5.41 (m, 2H), 5.18 – 5.09 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.2, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.25 – 2.11 (m, 4H), 2.05 – 1.62 (m, 10H), 0.91 – 0.74 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 908.5 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

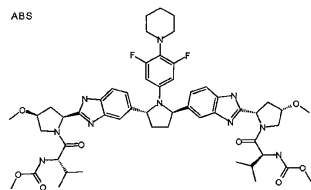


실시예 3.6

디메틸 {[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일(2*S*)피롤리딘-2,1-디일}[(1*S*)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 1.22 - 1.32 (m, 2 H) 1.42 - 1.57 (m, 4 H) 1.64 - 1.72 (m, 2 H) 1.82 (dd, *J*=21.90, 10.63 Hz, 4 H) 1.92 - 2.02 (m, 4 H) 2.10 - 2.25 (m, 4 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 3.04 - 3.19 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.56 - 3.63 (m, 1 H) 3.66 - 3.79 (m, 4 H) 3.83 (d, *J*=3.04 Hz, 4 H) 4.14 (q, *J*=8.10 Hz, 2 H) 5.07 - 5.15 (m, 2 H) 5.33 - 5.40 (m, 2 H) 6.24 (d, *J*=8.89 Hz, 2 H) 6.85 - 6.94 (m, 2 H) 7.09 (dd, *J*=14.10, 8.46 Hz, 2 H) 7.16 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 - 7.41 (m, 3 H) 7.44 (d, *J*=9.43 Hz, 1 H) 11.99 - 12.12 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 972.5 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

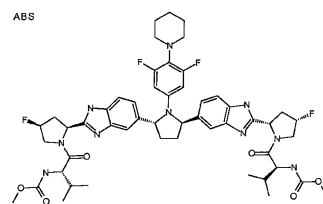


실시예 3.7

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-메톡시-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일]-4-메톡시피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.87 (m, 12 H) 1.35 - 1.40 (m, 2 H) 1.45 (s, 4 H) 1.66 - 1.72 (m, 2 H) 1.95 (dd, *J*=13.28, 7.17 Hz, 2 H) 2.14 (td, *J*=12.32, 5.87 Hz, 2 H) 2.41 - 2.46 (m, 2 H) 2.76 (s, 4 H) 3.03 - 3.18 (m, 2 H) 3.25 (d, *J*=3.66 Hz, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 3.64 (td, *J*=11.14, 5.65 Hz, 2 H) 4.05 - 4.13 (m, 4 H) 4.19 - 4.27 (m, 2 H) 5.10 - 5.16 (m, 2 H) 5.31 - 5.39 (m, 2 H) 5.88 (d, *J*=12.66 Hz, 2 H) 7.06 (t, *J*=8.47 Hz, 2 H) 7.21 - 7.31 (m, 4 H) 7.41 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.48 (dd, *J*=8.39, 1.83 Hz, 1 H) 11.81 - 11.91 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1011.6 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS



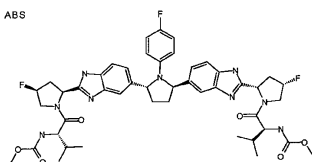
실시예 3.8

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-플루오로-

1-((2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-플루오로피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.80 - 0.99 (m, 12 H) 1.38 (d, J=4.73 Hz, 2 H) 1.45 (s, 4 H) 1.64 - 1.74 (m, 2 H) 2.00 - 2.08 (m, 2 H) 2.37 - 2.45 (m, 2 H) 2.76 (s, 4 H) 3.08 - 3.19 (m, 2 H) 3.55 (s, 6 H) 3.99 - 4.26 (m, 6 H) 5.30 - 5.39 (m, 4 H) 5.47 (d, J=53.41 Hz, 4 H) 5.89 (d, J=12.66 Hz, 2 H) 7.02 - 7.11 (m, 2 H) 7.27 (d, J=25.02 Hz, 2 H) 7.41 (d, J=8.09 Hz, 3 H) 7.47 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 11.85 (d, J=31.74 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 987.5 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS



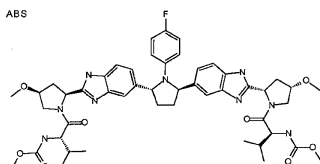
실시예 3.9

메틸

{(2S)-1-[(2S,4S)-4-플루오로-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S,4S)-4-플루오로-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-1-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.82 - 0.98 (m, 12 H) 1.68 - 1.77 (m, 2 H) 1.91 - 2.09 (m, 4 H) 2.36 - 2.44 (m, 2 H) 2.59 - 2.66 (m, 2 H) 3.52 - 3.57 (m, 6 H) 3.72 - 3.98 (m, 2 H) 4.07 - 4.18 (m, 4 H) 5.19 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 5.31 - 5.44 (m, 4 H) 5.48 - 5.57 (m, 1 H) 6.24 - 6.31 (m, 2 H) 6.70 - 6.78 (m, 2 H) 7.02 - 7.12 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H) 7.39 (t, J=7.92 Hz, 2 H) 7.47 (dd, J=20.38, 8.35 Hz, 1 H) 11.78 - 12.06 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 886.4 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

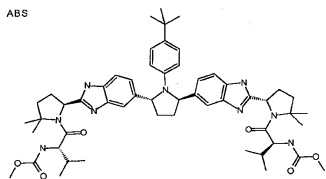


실시예 3.10

메틸 {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-플루오로페닐)-5-{2-[(2S,4S)-4-메톡시-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-메톡시피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.77 - 0.90 (m, 12 H) 1.66 - 1.76 (m, 2 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.54 - 2.62 (m, 2 H) 3.25 (d, J=5.86 Hz, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 3.59 - 3.72 (m, 2 H) 3.97 - 4.14 (m, 6 H) 4.16 - 4.30 (m, 2 H) 5.05 - 5.19 (m, 2 H) 5.36 (d, J=3.25 Hz, 2 H) 6.28 (dd, J=7.26, 4.34 Hz, 2 H) 6.69 - 6.79 (m, 2 H) 7.04 (d, J=8.57 Hz, 2 H) 7.22 - 7.33 (m, 4 H) 7.38 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 11.81 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 910.4 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS



[1774]

[1775] 실시예 3.11

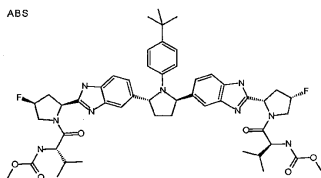
[1776]

메틸 {(2*S*)-1-[(5*S*)-5-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일]-5,5-디메틸피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}-2,2-디메틸피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.81 (d, *J*=6.61 Hz, 6 H) 0.89 (d, *J*=6.72 Hz, 6 H) 1.07 (s, 9 H) 1.38 (s, 6 H) 1.62 (s, 6 H) 1.68 - 1.77 (m, 4 H) 1.82 (s, 2 H) 1.94 (dd, *J*=13.61, 6.78 Hz, 2 H) 2.10 - 2.18 (m, 2 H) 2.27 (dd, *J*=4.12, 2.60 Hz, 2 H) 3.15 (d, *J*=3.36 Hz, 6 H) 3.96 - 4.03 (m, 2 H) 5.30 - 5.43 (m, 6 H) 6.24 - 6.31 (m, 2 H) 6.70 (t, *J*=6.67 Hz, 2 H) 6.84 - 6.91 (m, 2 H) 7.05 - 7.13 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.36 (d, *J*=1.08 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=7.59 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 12.16 (d, *J*=29.28 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 944.5 (M+H)<sup>+</sup>.

[1777]

ABS



[1778]

[1779] 실시예 3.12

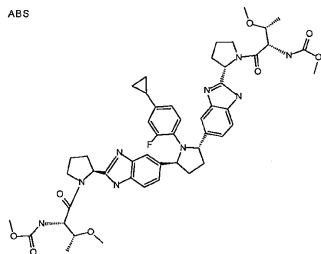
[1780]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-플루오로-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}-4-플루오로피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.79 - 0.97 (m, 12 H) 1.07 (s, 9 H) 1.66 - 1.75 (m, 2 H) 1.99 - 2.08 (m, 2 H) 2.40 (dd, *J*=17.02, 3.04 Hz, 2 H) 3.09 - 3.21 (m, 4 H) 3.55 (s, 6 H) 4.05 - 4.13 (m, 4 H) 4.16 - 4.27 (m, 2 H) 5.35 (dd, *J*=8.51, 3.09 Hz, 4 H) 5.46 (d, *J*=53.24 Hz, 2 H) 6.23 - 6.29 (m, 2 H) 6.91 (d, *J*=8.89 Hz, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 7.23 (d, *J*=3.47 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.39 (dd, *J*=8.08, 4.72 Hz, 3 H) 7.44 (d, *J*=8.57 Hz, 1 H) 11.80 (d, *J*=20.06 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 924.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1781]

ABS



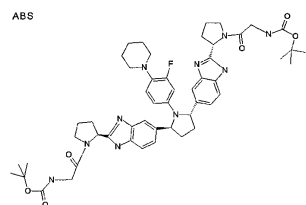
[1782]

[1783] 실시예 3.13

[1784]

메틸 {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)-5-(2-[(2*S*)-1-[*N*-(메톡시카보닐)-0-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

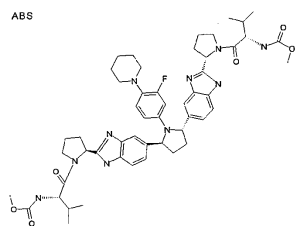
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.35 - 0.57 (m, 2 H) 0.66 - 0.85 (m, 2 H) 1.07 - 1.17 (m, 7 H) 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.82 (s, 2 H) 1.95 - 2.12 (m, 5 H) 2.13 - 2.33 (m, 5 H) 3.17 - 3.35 (m, 6 H) 3.48 - 3.65 (m, 6 H) 3.85 - 3.95 (m, 4 H) 4.29 - 4.38 (m, 2 H) 5.11 - 5.25 (m, 2 H) 5.58 (s, 2 H) 6.44 - 6.57 (m, 2 H) 6.59 - 6.70 (m, 1 H) 7.07 - 7.19 (m, 2 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.45 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H) 12.05 (d, *J*=16.63 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 922.4 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 920.3 (M-H)<sup>-</sup>.



실시예 3.14

3급-부틸 {2-[(2*S*)-2-(5-{(2*S*,5*S*)-5-{2-[(2*S*)-1-[(3급-부톡시카보닐)아미노]아세틸}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]-1-[3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-2-옥소에틸}카바메이트

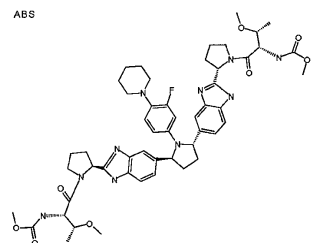
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 - 1.43 (m, 18 H) 1.42 - 2.27 (m, 14 H) 2.58 - 2.70 (m, 5 H) 3.38 - 4.02 (m, 9 H) 5.14 (s, 2 H) 5.33 (s, 3 H) 6.04 (s, 2 H) 6.74 (s, 3 H) 7.04 - 7.60 (m, 7 H) 11.83 - 12.43 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 933.4 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 931.4 (M-H)<sup>-</sup>.



실시예 3.15

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-[3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.73 - 0.93 (m, 12 H) 1.32 - 1.57 (m, 6 H) 1.58 - 2.06 (m, 14 H) 2.18 (s, 4 H) 2.67 (dd, *J*=3.69, 1.95 Hz, 4 H) 3.75 - 3.87 (m, 6 H) 4.07 (t, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 5.37 (dd, *J*=6.02, 2.11 Hz, 2 H) 6.04 (s, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 7.09 (s, 2 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.23 - 7.48 (m, 5 H) 12.01 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 933.5 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 931.4 (M-H)<sup>-</sup>.

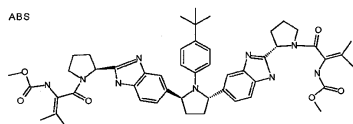


실시예 3.16



[1796] 메틸  $\{(2S,3R)-1-[(2S)-2-\{5-[(2S,5S)-1-[3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-(2-[(2S)-1-[N-(메톡시카보닐)-O-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일]피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.00 - 1.14 (m, 6 H) 1.33 - 1.55 (m, 6 H) 1.59 - 2.28 (m, 14 H) 2.58 - 2.71 (m, 4 H) 3.10 - 3.27 (m, 6 H) 3.54 (d,  $J=1.41$  Hz, 6 H) 3.71 - 3.90 (m, 6 H) 4.21 - 4.33 (m, 2 H) 5.02 - 5.22 (m, 2 H) 5.37 (dd,  $J=6.02, 2.01$  Hz, 2 H) 6.04 (s, 2 H) 6.58 - 6.84 (m, 1 H) 7.06 (d,  $J=22.88$  Hz, 2 H) 7.16 - 7.32 (m, 2 H) 7.39 (d,  $J=8.13$  Hz, 2 H) 11.90 - 12.34 (m, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  965.5 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  963.3 (M-H) $^-$ .



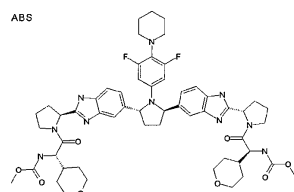
[1798]

[1799] 실시예 3.17

[1800] 디메틸  $\{[(2S,5S)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스[1H-벤즈이미다졸-5,2-디일(2S)피롤리딘-2,1-디일(3-메틸-1-옥소부트-2-엔-1,2-디일)]\}비스카바메이트$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.87 - 1.20 (m, 9 H) 1.60 - 1.77 (m, 14 H) 1.80 - 2.35 (m, 10 H) 3.16 - 3.79 (m, 10 H) 5.14 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 6.24 (d,  $J=3.04$  Hz, 2 H) 6.92 (dd,  $J=8.57, 6.29$  Hz, 2 H) 7.11 (s, 3 H) 7.31 (s, 1 H) 7.39 (d,  $J=8.13$  Hz, 1 H) 7.50 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 8.89 (d, 2 H) 11.64 - 12.14 (m, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  884.5 (M+H) $^+$ , 918.4 (M+NH $_3$ +NH $_4$ ) $^+$ .

[1801]



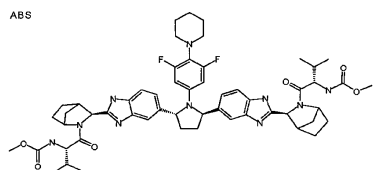
[1802]

[1803] 실시예 3.18

[1804] 디메틸  $\{(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일\}비스\{1H-벤즈이미다졸-5,2-디일(2S)피롤리딘-2,1-디일[(1S)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-2,1-디일]\}비스카바메이트$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.13 - 1.33 (m, 4 H) 1.36 - 1.57 (m, 10 H) 1.65 - 1.71 (m, 2 H) 1.79 - 1.90 (m, 2 H) 1.96 - 2.03 (m, 4 H) 2.13 - 2.26 (m, 4 H) 2.76 (s, 4 H) 2.93 - 3.15 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.62 (dd,  $J=10.03, 2.01$  Hz, 2 H) 3.68 - 3.80 (m, 4 H) 3.81 - 3.88 (m, 4 H) 4.11 - 4.18 (m, 2 H) 5.10 - 5.18 (m, 2 H) 5.33 - 5.40 (m, 2 H) 5.82 - 5.92 (m, 2 H) 7.09 (dd,  $J=12.52, 8.29$  Hz, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.35 (t,  $J=8.35$  Hz, 2 H) 7.41 (d,  $J=7.92$  Hz, 1 H) 7.47 (d,  $J=6.94$  Hz, 1 H) 12.05 (d,  $J=1.73$  Hz, 1 H) 12.15 (d,  $J=2.17$  Hz, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1035.5 (M+H) $^+$ .

[1805]



[1806]

[1807] 실시예 3.19

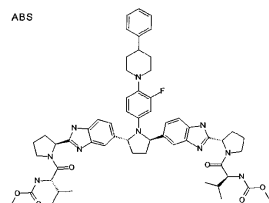
[1808] 메틸  $\{(2S)-1-[(3S)-3-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-(2-[(3S)-2-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일]-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-3-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일]피롤리딘-2-일]-$

1*H*-벤즈이미다졸-2-일}-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.80 - 0.87 (m, 6 H) 0.93 (t, J=7.05 Hz, 6 H) 1.36 - 1.48 (m, 10 H) 1.49 - 1.57 (m, 2 H) 1.64 - 1.70 (m, 4 H) 1.72 - 1.79 (m, 4 H) 1.84 - 1.90 (m, 2 H) 1.92 - 1.98 (m, 2 H) 2.61 (s, 2 H) 2.72 - 2.78 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 4.10 - 4.17 (m, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 4.59 (d, J=7.48 Hz, 2 H) 5.32 - 5.41 (m, 2 H) 5.89 (d, J=12.58 Hz, 2 H) 7.07 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.18 (d, J=9.65 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 12.01 (dd, J=12.58, 1.08 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1003.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1809]

ABS



[1810]

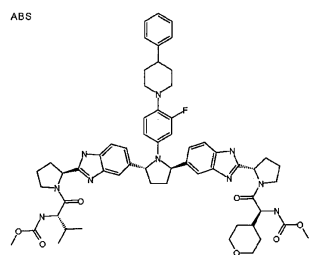
[1811] 실시예 3.20

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.77 - 0.90 (m, 12 H) 1.66 - 1.75 (m, 8 H) 1.86 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.05 (m, 4 H) 2.14 - 2.24 (m, 4 H) 3.04 - 3.14 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.77 - 3.86 (m, 4 H) 4.06 (t, J=8.40 Hz, 2 H) 5.11 - 5.17 (m, 2 H) 5.35 (q, J=6.83 Hz, 2 H) 6.05 - 6.12 (m, 2 H) 6.71 (ddd, J=13.99, 9.22, 4.34 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.05 Hz, 2 H) 7.16 (t, J=6.94 Hz, 2 H) 7.20 - 7.32 (m, 8 H) 7.39 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 12.05 (d, J=5.64 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1009.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1813]

ABS



[1814]

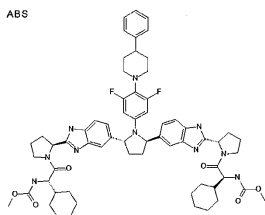
[1815] 실시예 3.21

메틸 [(1*S*)-2-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에틸]카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.92 (m, 6 H) 1.47 - 1.57 (m, 2 H) 1.65 - 1.76 (m, 8 H) 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 1.94 - 2.04 (m, 4 H) 2.15 - 2.23 (m, 4 H) 3.03 - 3.15 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.57 - 3.67 (m, 2 H) 3.70 - 3.79 (m, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 4 H) 4.07 - 4.20 (m, 2 H) 5.10 - 5.19 (m, 2 H) 5.32 - 5.41 (m, 2 H) 6.04 - 6.11 (m, 2 H) 6.66 - 6.75 (m, 1 H) 7.03 - 7.36 (m, 12 H) 7.39 (dd, J=8.78, 1.63 Hz, 1 H) 7.46 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 12.02 - 12.14 (m, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 1051 (M+H)<sup>+</sup>.

[1817]

ABS



[1818]

[1819]

실시예 3.22

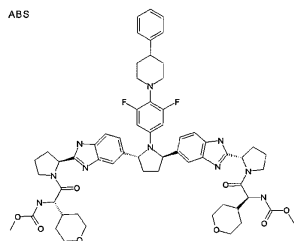
[1820]

디메틸  $\{(2R,5R)$ -1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-1-사이클로헥실-2-옥소에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

[1821]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 0.81 - 1.14 (m, 11 H) 1.40 - 1.71 (m, 20 H) 1.94 - 2.05 (m, 4 H) 2.14 - 2.26 (m, 4 H) 2.83 - 2.91 (m, 2 H) 2.93 - 3.02 (m, 2 H) 3.52 (d,  $J=3.80$  Hz, 6 H) 3.76 - 3.87 (m, 4 H) 4.08 (q,  $J=8.53$  Hz, 2 H) 5.14 (d,  $J=5.86$  Hz, 2 H) 5.33 - 5.45 (m, 2 H) 5.85 - 5.98 (m, 2 H) 7.05 - 7.31 (m, 11 H) 7.42 (d,  $J=9.76$  Hz, 1 H) 7.49 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 12.00 (s, 1 H) 12.16 (d,  $J=3.58$  Hz, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1107.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

ABS



[1822]

[1823]

실시예 3.23

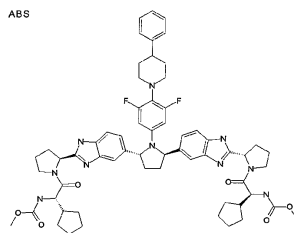
[1824]

디메틸  $\{(2R,5R)$ -1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

[1825]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 - 1.37 (m, 4 H) 1.43 - 1.57 (m, 4 H) 1.61 - 1.72 (m, 6 H) 1.77 - 1.91 (m, 2 H) 1.96 - 2.05 (m, 4 H) 2.14 - 2.25 (m, 4 H) 2.87 - 3.02 (m, 6 H) 3.06 - 3.22 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.58 - 3.67 (m, 2 H) 3.68 - 3.79 (m, 5 H) 3.81 - 3.89 (m, 4 H) 4.11 - 4.19 (m, 2 H) 5.14 (dd,  $J=7.32, 2.98$  Hz, 2 H) 5.34 - 5.42 (m, 2 H) 5.85 - 5.95 (m, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 3 H) 7.19 - 7.29 (m, 6 H) 7.35 (t,  $J=9.05$  Hz, 2 H) 7.42 (d,  $J=8.57$  Hz, 1 H) 7.47 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 12.05 (s, 1 H) 12.16 (d,  $J=1.41$  Hz, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1111.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

ABS



[1826]

[1827]

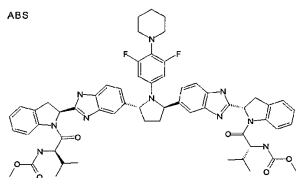
실시예 3.24

[1828]

디메틸  $\{(2R,5R)$ -1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-1-사이클로헥틸-2-옥소에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 - 1.28 (m, 4 H) 1.31 - 1.54 (m, 10 H) 1.55 - 1.73 (m, 10 H) 1.95 - 2.06 (m, 4 H) 2.09 - 2.24 (m, 7 H) 2.85 - 3.07 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.15 (t,  $J=8.51$  Hz, 2 H) 5.11 - 5.18 (m, 2 H) 5.34 - 5.43 (m, 2 H) 5.92 (d,  $J=12.69$  Hz, 2 H) 7.06 - 7.18 (m, 3 H) 7.19 - 7.31 (m, 6 H) 7.37 - 7.45 (m, 3 H) 7.50 (d,  $J=8.35$  Hz, 1 H) 12.01 (s, 1 H) 12.08 (s, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1079.4 (M+H) $^+$ .

ABS

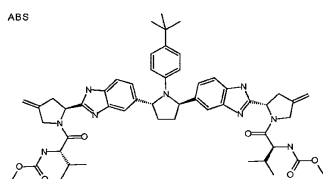


실시예 3.25

메틸 { (2*R*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*R*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.90 (dd,  $J=31.72, 6.23$  Hz, 12 H) 1.31 - 1.51 (m, 7 H) 1.52 - 1.70 (m, 2 H) 2.06 - 2.29 (m, 4 H) 2.74 (s, 6 H) 3.08 (d,  $J=15.40$  Hz, 6 H) 3.69 - 3.89 (m, 2 H) 4.27 (s, 1 H) 5.26 - 5.39 (m, 2 H) 5.77 - 6.01 (m, 4 H) 7.01 - 7.33 (m, 12 H) 7.37 - 7.53 (m, 2 H) 8.12 - 8.25 (m, 2 H) 12.34 (d,  $J=42.07$  Hz, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1047.4 (M+H) $^+$ .

ABS

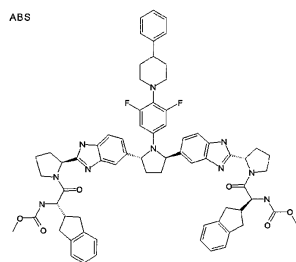


실시예 3.26

메틸 { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}-4-메틸리덴피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}-4-메틸리덴피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.74 - 0.92 (m, 12 H) 1.07 (s, 9 H) 1.68 (s, 2 H) 1.91 (ddd,  $J=14.64, 7.64, 7.43$  Hz, 2 H) 2.61 - 2.75 (m, 2 H) 2.97 - 3.09 (m, 2 H) 3.13 (s, 1 H) 3.54 (s, 6 H) 3.94 - 4.08 (m, 2 H) 4.46 (d,  $J=12.36$  Hz, 2 H) 4.60 (d,  $J=14.20$  Hz, 2 H) 5.02 (s, 3 H) 5.10 (s, 2 H) 5.31 - 5.45 (m, 4 H) 6.24 (d,  $J=8.67$  Hz, 2 H) 6.86 - 6.94 (m, 2 H) 7.07 (t,  $J=8.51$  Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.34 - 7.50 (m, 4 H) 12.05 (d,  $J=15.72$  Hz, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  912.4 (M+H) $^+$ .

ABS

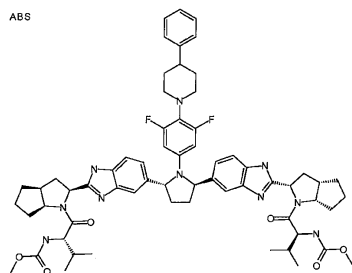


[1839] 실시예 3.27

[1840] 디메틸  $\{(2R,5R)$ -1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-1-(2,3-디하이드로-1*H*-인덴-2-일)-2-옥소에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.51 - 1.76 (m, 6 H) 1.94 - 2.06 (m, 4 H) 2.12 - 2.28 (m, 8 H)  
2.69 - 2.89 (m, 12 H) 2.92 - 3.05 (m, 1 H) 3.55 (s, 6 H) 3.77 - 3.86 (m, 4 H) 4.36 - 4.43 (m, 2 H) 5.16  
- 5.24 (m, 2 H) 5.35 - 5.48 (m, 2 H) 5.97 (d,  $J=12.90$  Hz, 2 H) 7.01 - 7.30 (m, 17 H) 7.34 (s, 1 H) 7.46  
(d,  $J=8.35$  Hz, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 2 H) 12.07 (s, 1 H) 12.18 (s, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1175.5 (M+H) $^+$ .

[1841]



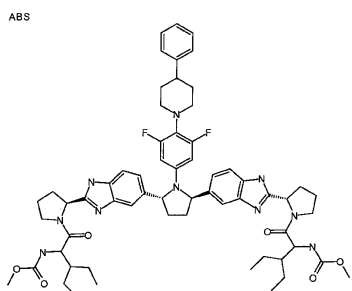
[1842]

[1843] 실시예 3.28

[1844] 메틸  $\{(2S)$ -1-[(2*S*,3*aS*,6*aS*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}옥타하이드로사이클로펜타[*b*]피롤-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}헥사하이드로사이클로펜타[*b*]피롤-1(2*H*)-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.72 - 0.92 (m, 12 H) 1.50 - 1.59 (m, 4 H) 1.62 - 1.72 (m, 8 H)  
1.73 - 1.81 (m, 2 H) 1.83 - 1.92 (m, 4 H) 1.95 - 2.03 (m, 2 H) 2.06 - 2.15 (m, 4 H) 2.38 - 2.46 (m, 2 H)  
2.75 - 2.83 (m, 1 H) 2.86 - 3.01 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 4.01 (td,  $J=13.28, 6.83$  Hz, 4 H) 4.78 (dd,  
 $J=7.70, 4.23$  Hz, 2 H) 5.13 (t,  $J=8.24$  Hz, 2 H) 5.33 - 5.45 (m, 2 H) 5.92 (dd,  $J=12.90, 2.82$  Hz, 2 H)  
7.07 (d,  $J=8.67$  Hz, 2 H) 7.15 (t,  $J=6.94$  Hz, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 5 H) 7.34 (d,  $J=4.01$  Hz, 1 H) 7.39 -  
7.47 (m, 3 H) 7.50 (d,  $J=8.02$  Hz, 1 H) 11.97 (s, 1 H) 12.06 (s, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1107.4 (M+H) $^+$ .

[1845]



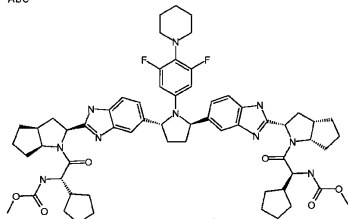
[1846]

[1847] 실시예 3.29

[1848] 메틸  $\{1$ -[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{3-에틸-2-[(메톡시카보닐)아미노]펜타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-에틸-1-옥소펜탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.16 (t, *J*=6.02 Hz, 1 H) 0.34 (t, *J*=6.89 Hz, 1 H) 0.56 - 0.99 (m, 10 H) 1.16 - 1.36 (m, 4 H) 1.53 - 1.80 (m, 8 H) 1.93 - 2.09 (m, 4 H) 2.14 - 2.30 (m, 4 H) 2.80 - 3.13 (m, 11 H) 3.53 (s, 6 H) 3.73 - 3.95 (m, 4 H) 4.24 - 4.41 (m, 2 H) 5.09 - 5.20 (m, 2 H) 5.30 - 5.44 (m, 2 H) 5.83 - 5.96 (m, 2 H) 7.03 - 7.36 (m, 11 H) 7.39 - 7.62 (m, 2 H) 12.00 (s, 1 H) 12.13 - 12.20 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1083.5 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

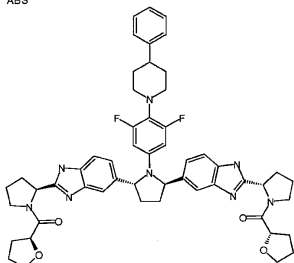


실시예 3.30

디메틸 ((2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스[1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일 (2*S*,3*aS*,6*aS*)헥사하이드로사이클로펜타[*b*]피롤-2,1(2*H*)-디일[(1*S*)-1-사이클로헥틸-2-옥소에탄-2,1-디일]})비스 카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 - 1.32 (m, 10 H) 1.36 - 1.49 (m, 10 H) 1.51 - 1.79 (m, 10 H) 1.87 (dd, *J*=15.83, 7.26 Hz, 2 H) 1.98 (dd, *J*=13.07, 8.40 Hz, 2 H) 2.05 - 2.16 (m, 6 H) 2.36 - 2.46 (m, 4 H) 2.72 - 2.81 (m, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 4.11 (q, *J*=9.40 Hz, 2 H) 4.75 - 4.85 (m, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 2 H) 5.36 (dt, *J*=13.66, 6.83 Hz, 2 H) 5.88 (ddd, *J*=12.69, 3.52, 3.42 Hz, 2 H) 7.07 (d, *J*=8.35 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.31 (d, *J*=4.01 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 3 H) 11.88 (d, *J*=2.49 Hz, 1 H) 12.01 (d, *J*=3.36 Hz, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1083.5 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

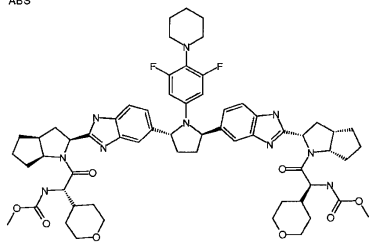


실시예 3.31

((2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스[1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일 (2*S*)피롤리딘-2,1-디일])비스[(2*S*)-테트라하이드로푸란-2-일메탄온]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.36 - 1.49 (m, *J*=15.83 Hz, 2 H) 1.60 - 1.75 (m, 8 H) 1.77 - 1.91 (m, 6 H) 1.94 - 2.12 (m, 8 H) 2.16 - 2.27 (m, 2 H) 2.86 - 3.08 (m, 5 H) 3.74 (t, *J*=6.99 Hz, 6 H) 4.57 - 4.63 (m, 2 H) 5.13 (dd, *J*=9.00, 1.30 Hz, 2 H) 5.33 - 5.43 (m, 2 H) 5.93 (d, *J*=13.34 Hz, 2 H) 7.06 - 7.16 (m, 3 H) 7.20 - 7.29 (m, 5 H) 7.32 (s, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.57 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H) 12.00 (s, 1 H) 12.08 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 909.4 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS



[1858]

[1859]

[1860]

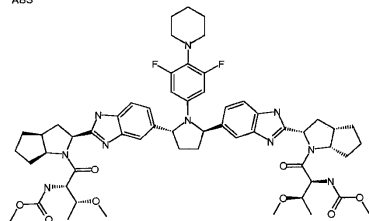
실시예 3.32

디메틸 ((2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일 (2*S*,3*aS*,6*aS*)헥사하이드로사이클로펜타[*b*]피롤-2,1(2*H*)-디일[(1*S*)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.10 - 1.27 (m, 4 H) 1.33 - 1.51 (m, 12 H) 1.51 - 1.65 (m, 6 H) 1.67 - 1.80 (m, 4 H) 1.83 - 2.00 (m, 6 H) 2.08 - 2.17 (m, 4 H) 2.39 - 2.45 (m, 2 H) 2.73 - 2.85 (m, 8 H) 3.03 - 3.12 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.70 - 3.87 (m, 2 H) 4.04 - 4.17 (m, 2 H) 4.74 - 4.83 (m, 2 H) 5.08 - 5.17 (m, 2 H) 5.31 - 5.42 (m, 2 H) 5.83 - 5.93 (m, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.21 (d, J=15.83 Hz, 2 H) 7.41 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 3 H) 11.96 (d, J=4.12 Hz, 1 H) 12.11 (d, J=4.55 Hz, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1115.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1861]

ABS



[1862]

[1863]

[1864]

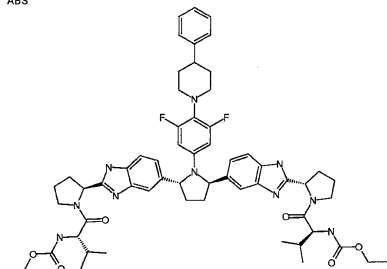
실시예 3.33

메틸 ((2*S*,3*R*)-1-[(2*S*,3*aS*,6*aS*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-(2-{(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[*N*-(메톡시카보닐)-*O*-메틸-L-트레오닐]옥타하이드로사이클로펜타[*b*]피롤-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}헥사하이드로사이클로펜타[*b*]피롤-1(2*H*)-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.95 (d, J=6.18 Hz, 3 H) 1.03 (d, J=5.75 Hz, 3 H) 1.35 - 1.49 (m, 8 H) 1.50 - 1.64 (m, 4 H) 1.66 - 1.81 (m, 6 H) 1.84 - 2.01 (m, 6 H) 2.07 - 2.16 (m, 4 H) 2.73 - 2.84 (m, 6 H) 3.13 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 3.54 (s, 6 H) 4.20 - 4.29 (m, 2 H) 4.76 - 4.84 (m, 2 H) 5.12 (t, J=8.19 Hz, 2 H) 5.37 (dd, J=6.51, 4.88 Hz, 2 H) 5.88 (d, J=13.45 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=8.13 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.40 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.47 - 7.57 (m, 3 H) 11.98 - 12.15 (m, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 1063.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1865]

ABS



[1866]

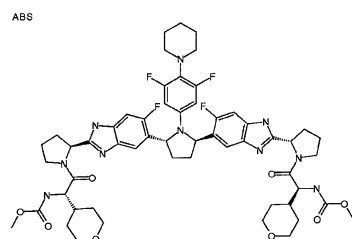


[1867] 실시예 3.34

[1868] 에틸 { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[ (2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(에톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 0.91 (m, 12 H) 1.15 (t, *J*=7.43 Hz, 6 H) 1.60 - 1.74 (m, 6 H) 1.85 - 2.07 (m, 8 H) 2.16 - 2.27 (m, 4 H) 2.86 - 3.04 (m, 4 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 4 H) 3.98 (q, *J*=7.08 Hz, 4 H) 4.05 (t, *J*=8.29 Hz, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 2 H) 5.34 - 5.44 (m, 2 H) 5.92 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.15 (t, *J*=6.94 Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 7 H) 7.31 (s, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=7.92 Hz, 1 H) 12.07 (s, 1 H) 12.12 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1055.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1869]



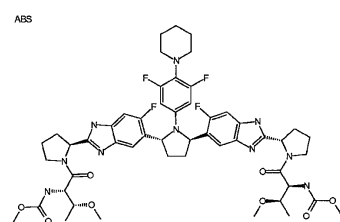
[1870]

[1871] 실시예 3.35

[1872] 디메틸 { ( (2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{ (6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[ (1*S*)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-2,1-디일] }비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.12 - 1.33 (m, 4 H) 1.38 - 1.55 (m, 10 H) 1.66 - 1.90 (m, 6 H) 1.94 - 2.04 (m, 4 H) 2.11 - 2.24 (m, 2 H) 2.75 - 2.85 (m, 6 H) 3.01 - 3.19 (m, 2 H) 3.52 (s, 6 H) 3.63 - 3.77 (m, 4 H) 3.78 - 3.89 (m, 6 H) 4.08 - 4.18 (m, 2 H) 5.07 - 5.16 (m, 2 H) 5.46 - 5.63 (m, 2 H) 5.81 - 5.93 (m, 2 H) 6.99 - 7.12 (m, 2 H) 7.31 - 7.44 (m, 4 H) 12.04 - 12.15 (m, 1 H) 12.28 - 12.35 (m, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 1071.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1873]



[1874]

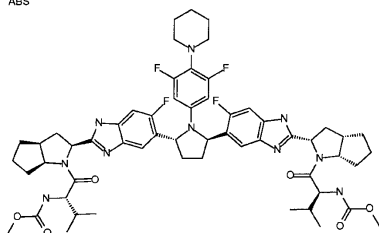
[1875] 실시예 3.36

[1876] 메틸 { (2*S*,3*R*)-1-[ (2*S*)-2-{5-[ (2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-(6-플루오로-2-{(2*S*)-1-[*N*-(메톡시카보닐)-*O*-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.87 - 1.11 (m, 8 H) 1.35 - 1.52 (m, 6 H) 1.71 - 1.84 (m, 2 H) 1.91 - 2.07 (m, 4 H) 2.12 - 2.26 (m, 4 H) 2.79 (s, 4 H) 3.08 (d, *J*=37.41 Hz, 6 H) 3.41 - 3.48 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (d, *J*=4.88 Hz, 4 H) 4.18 - 4.30 (m, 2 H) 5.11 (s, 2 H) 5.47 - 5.63 (m, 2 H) 5.81 - 5.97 (m, 2 H) 6.99 - 7.28 (m, 4 H) 7.37 (dd, *J*=25.54, 9.60 Hz, 2 H) 12.10 (s, 1 H) 12.22 - 12.35 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1019.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1877]

ABS



[1878]

[1879]

[1880]

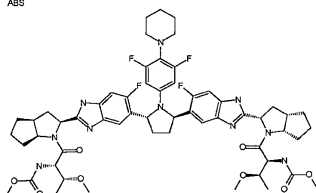
실시예 3.37

메틸  $\{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-(6-플루오로-2-[(2S,3aS,6aS)-1-\{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일\}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일\}헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2*H*)-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.80 (dd,  $J=24.13, 6.45$  Hz, 12 H) 1.36 - 1.67 (m, 10 H) 1.69 - 1.87 (m, 8 H) 1.92 - 2.17 (m, 6 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 2.78 (s, 6 H) 3.53 (s, 6 H) 3.92 - 4.07 (m, 2 H) 4.69 - 4.84 (m, 2 H) 5.08 (t,  $J=8.29$  Hz, 2 H) 5.36 - 5.68 (m, 4 H) 5.86 (dd,  $J=11.71, 8.67$  Hz, 2 H) 7.10 (dd,  $J=31.39, 6.89$  Hz, 2 H) 7.28 - 7.51 (m, 4 H) 12.02 (s, 1 H) 12.21 (d,  $J=7.27$  Hz, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1067.4 (M+H) $^+$ .

[1881]

ABS



[1882]

[1883]

[1884]

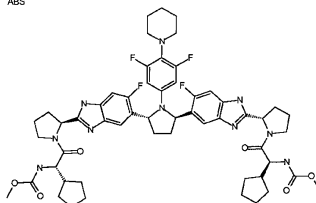
실시예 3.38

메틸  $\{(2S,3R)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-(6-플루오로-2-\{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(메톡시카보닐)-O-메틸-L-트레오닐\}옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일\}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일\}헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2*H*)-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.78 - 1.07 (m, 8 H) 1.36 - 1.51 (m, 8 H) 1.51 - 1.67 (m, 4 H) 1.75 (dd,  $J=12.20, 6.56$  Hz, 4 H) 1.90 (dd,  $J=20.22, 8.95$  Hz, 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 2.79 (s, 6 H) 3.04 - 3.20 (m, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 4.14 - 4.29 (m, 2 H) 4.77 (dd,  $J=18.00, 7.48$  Hz, 2 H) 5.07 (t,  $J=8.24$  Hz, 2 H) 5.47 - 5.65 (m, 2 H) 5.80 - 5.94 (m, 2 H) 7.08 (dd,  $J=27.27, 6.78$  Hz, 2 H) 7.28 - 7.57 (m, 4 H) 12.04 (s, 1 H) 12.26 (s, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1099.4 (M+H) $^+$ .

[1885]

ABS



[1886]

[1887]

[1888]

실시예 3.39

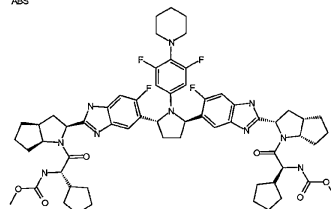
디메틸  $\{[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일\}비스\{(6-플루오로-1*H*-벤즈이미$

다졸-5,2-디일)(2S)피롤리딘-2,1-디일[(1S)-1-사이클로펜틸-2-옥소에탄-2,1-디일])비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.10 - 1.29 (m, 6 H) 1.34 - 1.62 (m, 18 H) 1.71 - 1.86 (m, 2 H) 1.94 - 2.10 (m, 4 H) 2.11 - 2.24 (m, 4 H) 2.74 - 2.84 (m, 4 H) 2.94 - 3.12 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.73 - 3.87 (m, 4 H) 4.06 - 4.17 (m, 2 H) 5.07 - 5.18 (m, 2 H) 5.47 - 5.63 (m, 2 H) 5.82 - 5.95 (m, 2 H) 7.03 (d, J=6.40 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=7.37 Hz, 1 H) 7.30 - 7.46 (m, 4 H) 12.07 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 1040.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[1889]

ABS



[1890]

실시예 3.40

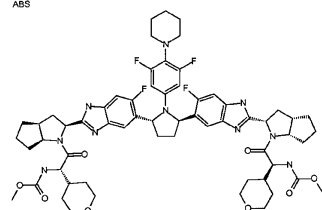
[1891]

디메틸 ((2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일)비스{(6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)(2*S*,3*aS*,6*aS*)헥사하이드로사이클로펜타[*b*]피롤-2,1(2*H*)-디일[(1*S*)-1-사이클로펜틸-2-옥소에탄-2,1-디일])비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.12 - 1.25 (m, 8 H) 1.35 - 1.64 (m, 18 H) 1.70 - 1.88 (m, 6 H) 1.92 - 2.15 (m, 8 H) 2.36 - 2.46 (m, 4 H) 2.78 (s, 6 H) 3.53 (s, 6 H) 4.07 (dt, J=18.38, 9.24 Hz, 2 H) 4.72 - 4.83 (m, 2 H) 5.07 (t, J=8.08 Hz, 2 H) 5.46 - 5.65 (m, 2 H) 5.81 - 5.91 (m, 2 H) 7.06 (d, J=6.07 Hz, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 1 H) 7.34 (dd, J=10.63, 4.88 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=11.22, 7.21 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=13.99, 7.92 Hz, 2 H) 11.95 (s, 1 H) 12.20 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1119.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1893]

ABS



[1894]

실시예 3.41

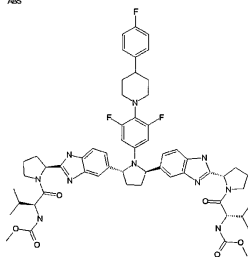
[1895]

디메틸 ((2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일)비스{(6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)(2*S*,3*aS*,6*aS*)헥사하이드로사이클로펜타[*b*]피롤-2,1(2*H*)-디일[(1*S*)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-2,1-디일])비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 - 1.65 (m, 18 H) 1.69 - 1.94 (m, 12 H) 2.05 - 2.15 (m, 4 H) 2.37 - 2.45 (m, 4 H) 2.73 - 2.87 (m, 6 H) 2.97 - 3.11 (m, 3 H) 3.53 (s, 6 H) 3.77 (dd, J=27.65, 10.08 Hz, 4 H) 4.06 - 4.14 (m, 2 H) 4.71 - 4.81 (m, 2 H) 5.07 (t, J=8.35 Hz, 2 H) 5.43 - 5.65 (m, 2 H) 5.78 - 5.92 (m, 2 H) 6.99 - 7.05 (m, 1 H) 7.09 (t, J=6.94 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=10.03, 6.13 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=18.16, 7.86 Hz, 2 H) 11.99 (s, 1 H) 12.29 (d, J=5.75 Hz, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1151.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1897]

ABS



[1898]

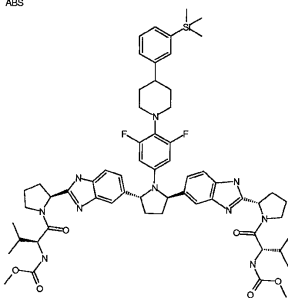
[1899] 실시예 3.42

[1900] 메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]페닐}-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.08 (d, *J* = 18.9, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 6H), 7.13 – 7.01 (m, 4H), 5.91 (d, *J* = 13.1, 2H), 5.42 – 5.33 (m, 2H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.6, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.03 – 2.83 (m, 5H), 2.28 – 1.54 (m, 18H), 0.91 – 0.73 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 1045.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1901]

ABS



[1902]

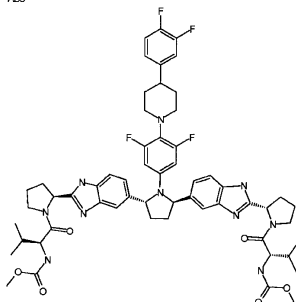
[1903] 실시예 3.43

[1904] 메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-{4-[3-(트리메틸실릴)페닐]피페리딘-1-일}페닐)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.31 – 12.04 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 8H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 5.95 – 5.86 (m, 2H), 5.43 – 5.31 (m, 2H), 5.18 – 5.09 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.3, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.12 – 2.82 (m, 4H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.26 – 1.83 (m, 11H), 1.72 – 1.58 (m, 6H), 0.90 – 0.73 (m, 12H), 0.20 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 1099.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[1905]

ABS



[1906]

[1907]

실시예 3.44

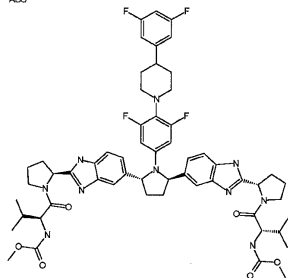
[1908]

메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(3,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일]-3,5-디플루오로페닐}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.32 – 12.04 (m, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 8.5, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.3, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 3H), 5.91 (d,  $J$  = 12.8, 2H), 5.37 (dd,  $J$  = 6.0, 2.1, 2H), 5.18 – 5.11 (m, 2H), 4.06 (t,  $J$  = 8.3, 2H), 3.86 – 3.79 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.12 – 2.83 (m, 4H), 2.27 – 2.10 (m, 4H), 2.08 – 1.49 (m, 15H), 0.93 – 0.67 (m, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  1063.3 (M+H) $^+$ .

[1909]

ABS



[1910]

[1911]

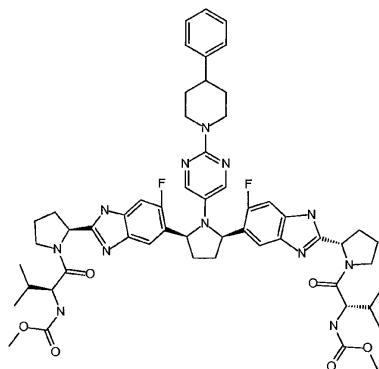
실시예 3.45

[1912]

메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(3,5-디플루오로페닐)피페리딘-1-일]-3,5-디플루오로페닐}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.47 – 11.91 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.19 (m, 4H), 7.10 (d,  $J$  = 7.9, 2H), 7.04 – 6.92 (m, 3H), 5.92 (d,  $J$  = 12.7, 2H), 5.46 – 5.32 (m, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 2H), 4.06 (t,  $J$  = 8.3, 2H), 3.89 – 3.75 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.13 – 2.82 (m, 4H), 2.63 – 2.54 (m, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 4H), 2.08 – 1.84 (m, 6H), 1.77 – 1.56 (m, 6H), 0.91 – 0.71 (m, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  1063.4 (M+H) $^+$ .

[1913]



[1914]

[1915]

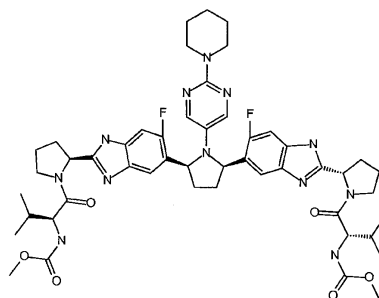
실시예 3.46

[1916]

메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-(6-플루오로-5-((2R,5S)-5-(6-플루오로-2-[(2S)-1-((2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일)-1-[2-(4-페닐피페리딘-1-일)피리미딘-5-일]피롤리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 12.42 – 12.16 (m, 2H), 7.81 – 7.55 (m, 4H), 7.45 – 7.12 (m, 9H), 5.23 – 5.06 (m, 2H), 5.02 – 4.86 (m, 2H), 4.57 – 4.45 (m, 2H), 4.13 – 3.96 (m, 2H), 3.92 – 3.70 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.75 (t,  $J=12.8$ , 2H), 2.62 – 2.54 (m,  $J=8.1$ , 2H), 2.28 – 1.59 (m, 15H), 1.53 – 1.36 (m, 2H), 0.98 – 0.66 (m, 12H). MS (ESI;  $M+H$ )  $m/z$  = 1029.4.

[1917]



[1918]

[1919]

실시예 3.47

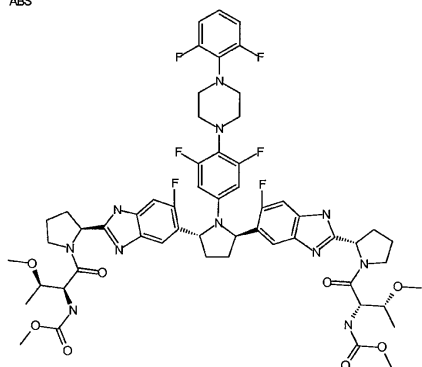
[1920]

메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-(6-플루오로-5-((2R,5S)-5-(6-플루오로-2-[(2S)-1-((2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일)-1-[2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일]피롤리딘-2-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.41 – 12.15 (m, 2H), 7.79 – 7.54 (m, 4H), 7.45 – 7.24 (m, 4H), 5.20 – 5.06 (m, 2H), 5.01 – 4.85 (m, 2H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.88 – 3.73 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.50 – 3.42 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.27 – 1.77 (m, 12H), 1.51 (s, 2H), 1.38 (s, 4H), 0.93 – 0.73 (m, 12H). MS (ESI;  $M+H$ )  $m/z$  = 953.4.

[1921]

ABS



[1922]

[1923]

실시예 3.48

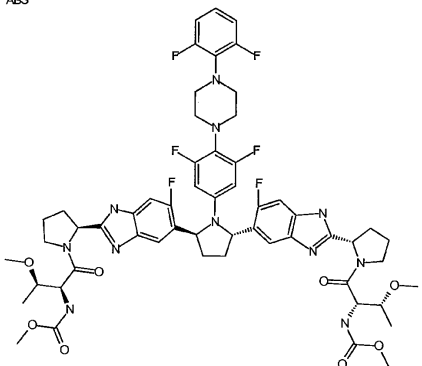
[1924]

메틸  $\{(2S,3R)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{4-[4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일]-3,5-디플루오로페닐\}-5-(6-플루오로-2-\{(2S)-1-[N-(메톡시카보닐)-O-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일\}-1H-벤즈이미다졸-5-일)피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.37 – 12.08 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J$  = 11.2, 6.3, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 10.4, 4.7, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 8.3, 1H), 7.18 – 6.97 (m, 6H), 5.90 (dd,  $J$  = 22.3, 9.7, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.16 – 5.06 (m, 2H), 4.25 (dd,  $J$  = 15.5, 8.2, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.25 (d,  $J$  = 3.5, 1H), 3.13 (d,  $J$  = 1.1, 3H), 3.09 (s, 4H), 3.04 (d,  $J$  = 2.6, 3H), 2.96 (s, 4H), 2.55 – 2.47 (m, 2H), 2.26 – 1.71 (m, 10H), 1.08 – 0.89 (m, 6H). MS (ESI; M+H)  $m/z$  = 1132.4.

[1925]

ABS



[1926]

[1927]

실시예 3.49

[1928]

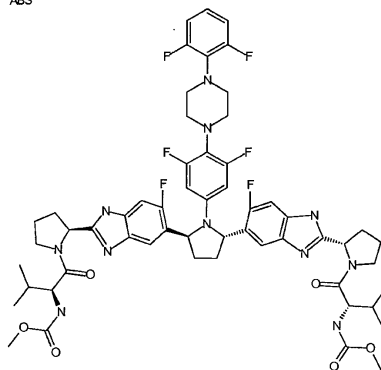
메틸  $\{(2S,3R)-1-[(2S)-2-\{5-[(2S,5S)-1-\{4-[4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일]-3,5-디플루오로페닐\}-5-(6-플루오로-2-\{(2S)-1-[N-(메톡시카보닐)-O-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일\}-1H-벤즈이미다졸-5-일)피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.33 – 12.04 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J$  = 11.3, 4.7, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 10.5, 3.0, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 7.9, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8.1, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 7.8, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 4H), 5.92 (q,  $J$  = 10.7, 2H), 5.69 – 5.49 (m, 2H), 5.12 (dd,  $J$  = 7.6, 4.1, 2H), 4.27 (t,  $J$  = 7.6, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (d,  $J$  = 3.1, 6H), 3.47 (d,  $J$  = 6.3, 2H), 3.24 (d,  $J$  = 2.3, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 2.96 (s, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.28 – 1.71 (m, 10H), 1.09 – 1.00 (m, 6H). MS (ESI; M+H)  $m/z$  = 1132.4.

[1929]



ABS



[1930]

[1931]

실시예 3.50

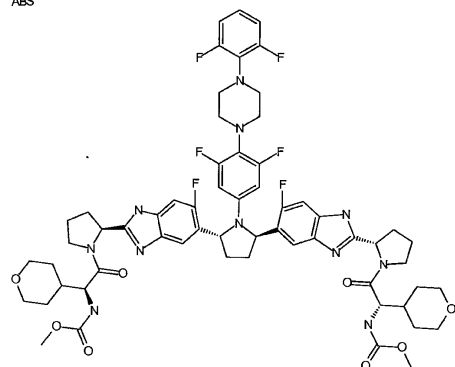
[1932]

메틸  $\{(2S)$ -1-[( $2S$ )-2-{5-[( $2S,5S$ )-1-{4-[4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일]-3,5-디플루오로페닐}-5-{6-플루오로-2-[( $2S$ )-1-[( $2S$ )-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1 $H$ -벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1 $H$ -벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.47 – 11.97 (m, 2H), 7.44 – 7.26 (m, 4H), 7.19 – 6.96 (m, 5H), 5.93 (q,  $J$  = 12.0, 2H), 5.67 – 5.48 (m, 2H), 5.18 – 5.07 (m, 2H), 4.05 (dd,  $J$  = 14.8, 8.3, 2H), 3.87 – 3.71 (m, 4H), 3.53 (d,  $J$  = 3.1, 6H), 3.09 (s, 4H), 2.96 (s, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.25 – 1.70 (m, 12H), 0.89 – 0.76 (m, 12H). MS (ESI;  $M+H$ )  $m/z$  = 1100.4.

[1933]

ABS



[1934]

[1935]

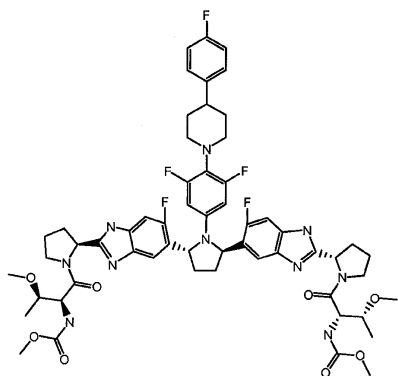
실시예 3.51

[1936]

디메틸  $\{[(2R,5R)$ -1-{4-[4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일]-3,5-디플루오로페닐}피롤리딘-2,5-디일]비스{[(6-플루오로-1 $H$ -벤즈이미다졸-5,2-디일)( $2S$ )피롤리딘-2,1-디일[( $1S$ )-2-옥소-1-(테트라하이드로-2 $H$ -피란-4-일)에탄-2,1-디일]}]비스카바메이트

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.37 – 12.08 (m, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 4H), 7.12 – 6.95 (m, 5H), 5.90 (q,  $J$  = 11.6, 2H), 5.66 – 5.47 (m, 2H), 5.16 – 5.05 (m, 2H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 3.88 – 3.61 (m, 7H), 3.52 (d,  $J$  = 3.1, 6H), 3.23 – 2.80 (m, 13H), 2.26 – 1.67 (m, 12H), 1.55 – 1.05 (m, 10H). MS (ESI;  $M+H$ )  $m/z$  = 1184.4

[1937]



[1938]

[1939]

실시예 3.52

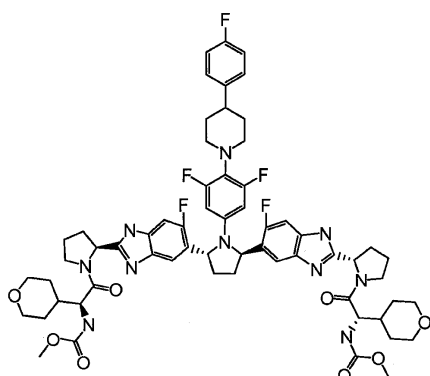
[1940]

메틸  $\{(2S,3R)$ -1-[( $2S$ )-2-{5-[( $2R,5R$ )-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]페닐}-5-(6-플루오로-2-[( $2S$ )-1-[ $N$ -(메톡시카보닐)- $O$ -메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일)-1 $H$ -벤즈이미다졸-5-일]피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1 $H$ -벤즈이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.36 –

12.06 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J$  = 11.2, 6.3, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 10.4, 4.8, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.17 – 6.98 (m, 5H), 5.98 – 5.82 (m, 2H), 5.65 – 5.47 (m, 2H), 5.17 – 5.06 (m, 2H), 4.25 (dd,  $J$  = 15.6, 8.1, 2H), 3.88 – 3.74 (m, 3H), 3.53 (d,  $J$  = 1.3, 6H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.31 (d, 1H), 3.25 (d,  $J$  = 3.7, 1H), 3.13 (d,  $J$  = 1.3, 3H), 3.03 (d,  $J$  = 2.3, 3H), 3.00 – 2.84 (m, 3H), 2.60 – 2.53 (m,  $J$  = 2.5, 2H), 2.26 – 1.55 (m, 14H), 1.28 – 1.13 (m, 1H), 1.10 – 0.88 (m, 6H). MS (ESI;  $M+H$ )  $m/z$  = 1113.4.

[1941]



[1942]

[1943]

실시예 3.53

[1944]

디메틸  $\{[(2R,5R)$ -1-{3,5-디플루오로-4-[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]페닐}피롤리딘-2,5-디일]비스{[(6-플루오로-1 $H$ -벤즈이미다졸-5,2-디일)( $2S$ )피롤리딘-2,1-디일[( $1S$ )-2-옥소-1-(테트라하이드로-2 $H$ -피란-4-일)에탄-2,1-디일]}]비스카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

DMSO)  $\delta$  12.36 – 12.07 (m, 2H), 7.44 – 7.22 (m, 6H), 7.12 – 6.99 (m, 4H), 5.88 (dd,  $J$  = 23.6, 11.2, 2H), 5.64 – 5.47 (m, 2H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 3.89 – 3.61 (m, 7H), 3.52 (d,  $J$  = 3.3, 6H), 3.25 – 2.82 (m, 9H), 2.26 – 2.08 (m, 4H), 2.05 – 1.92 (m, 4H), 1.91 – 1.57 (m, 9H), 1.54 – 1.38 (m, 4H), 1.38 – 1.02 (m, 6H). MS (ESI;  $M+H$ )  $m/z$  = 1165.5.

[1945]

[1946]

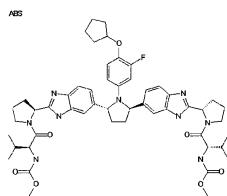
다음 실시예 화합물 4.1 내지 4.62는 일반 절차 12/12B의 방법에 따라 적합한 나열된 중간체로부터 제조될 수 있다.

- [1947] 중간체 아민:
- [1948] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(사이클로펜틸옥시)-3-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1949] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-메틸-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1950] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-((3aR,7aS)-1H-이소인돌-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1951] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디클로로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1952] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(2,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1953] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-((2R,6S)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1954] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(2,3,5-트리플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1955] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-사이클로헥실-3-플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1956] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1957] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-에톡시페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1958] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1959] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1960] 6,6'-{((2R,5R)-1-[4-(펜타플루오로-λ<sup>6</sup>-설파닐)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1H-벤조이미다졸}(ACD 명칭 v12);
- [1961] (S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-사이클로프로필페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1962] (S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-사이클로프로필-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1963] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1964] 1-(1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘-4-일)에탄온;
- [1965] (S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1966] (S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1967] 2-(4-((2R,5R)-2,5-비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄;
- [1968] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-이소프로필피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

- [1969] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1970] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1971] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1972] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(3-페닐프로필)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1973] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1974] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(나프탈렌-2-일)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1975] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,3-디하이드로스포로[인덴-1,4'-피페리딘]-1'-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1976] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(3-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1977] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(3-페닐피롤리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1978] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1979] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1980] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1981] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(플루오로디페닐메틸)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1982] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1983] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(벤질옥시)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1984] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1985] 6-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)-5-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-2-일)-5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸;
- [1986] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-벤질피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1987] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-벤질피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1988] (S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1989] 4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-페닐모르폴린;
- [1990] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(2-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-

2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);

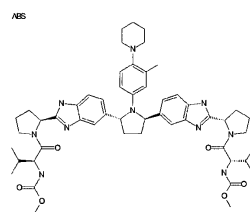
- [1991] (2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2,6-디메틸모르폴린;
- [1992] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1993] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-사이클로헥실피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1994] (S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-2-페닐모르폴린;
- [1995] (S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1996] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1997] (S,R)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2S,4R)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1998] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [1999] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸);
- [2000] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸).
- [2001] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(5-메틸티오펜-2-일)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸); 및
- [2002] (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸).
- [2003] 중간체 산:
- [2004] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산;
- [2005] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산;
- [2006] (2S,3R)-3-메톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산;
- [2007] (S)-2-사이클로프로필-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산;
- [2008] (2S,3R)-3-3급-부톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산;
- [2009] (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산;
- [2010] (S)-2-사이클로펜틸-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산; 및
- [2011] (2S,3R)-3-메톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산.



실시예 4.1

메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[4-(\text{사이클로펜틸옥시})-3\text{-플루오로페닐}]-5-(2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{메톡시카보닐})\text{-아미노}]-3\text{-메틸부타노일}\}\text{피롤리딘-2-일}]-1H\text{-벤즈이미다졸-6-일}\}\text{피롤리딘-2-일}]-1H\text{-벤즈이미다졸-2-일}\}\text{피롤리딘-1-일}]-3\text{-메틸-1-옥소부탄-2-일}\}\text{카바메이트}$

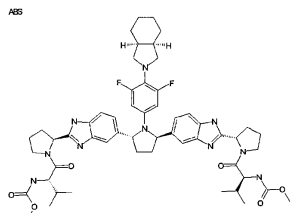
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.74 - 0.89 (m, 12 H), 1.37 - 1.77 (m, 12 H), 1.81 - 2.06 (m, 6 H), 2.11 - 2.29 (m, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.72 - 3.92 (m, 4 H), 3.95 - 4.16 (m, 2 H), 4.40 - 4.52 (m, 1 H), 5.07 - 5.23 (m, 2 H), 5.26 - 5.44 (m, 2 H), 5.96 - 6.17 (m, 2 H), 6.63 - 6.98 (m, 2 H), 7.00 - 7.16 (m, 2 H), 7.16 - 7.35 (m, 4 H), 7.35 - 7.54 (m,  $J=31.23$  Hz, 2 H), 11.93 - 12.32 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  = 934.5 (M+H) $^+$ .



실시예 4.2

메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-(5-\{(2R,5R)-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{메톡시카보닐})\text{-아미노}]-3\text{-메틸부타노일}\}\text{피롤리딘-2-일}]-1H\text{-벤즈이미다졸-5-일}\}-1-[3\text{-메틸-4-(피페리딘-1-일)페닐}\}\text{피롤리딘-2-일}\}-1H\text{-벤즈이미다졸-2-일}\}\text{피롤리딘-1-일}]-3\text{-메틸-1-옥소부탄-2-일}\}\text{카바메이트}$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.74 - 0.89 (m, 12 H) 1.35 - 1.41 (m, 2 H) 1.44 - 1.52 (m, 4 H) 1.62 - 1.67 (m, 2 H) 1.86 - 1.93 (m, 5 H) 1.94 - 2.03 (m, 4 H) 2.15 - 2.24 (m, 4 H) 2.48 - 2.54 (m, 6 H) 3.52 (s, 6 H) 3.74 - 3.84 (m, 4 H) 4.00 - 4.09 (m, 2 H) 5.06 - 5.18 (m, 2 H) 5.28 - 5.37 (m, 2 H) 6.07 - 6.12 (m, 1 H) 6.17 - 6.21 (m, 1 H) 6.56 - 6.62 (m, 1 H) 6.99 - 7.30 (m, 6 H) 7.35 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 7.44 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 11.94 - 12.04 (m, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  929.5 (M+H) $^+$ .

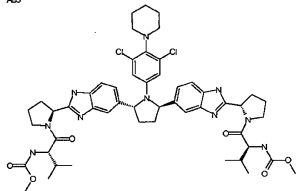


실시예 4.3

메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-\{3,5\text{-디플루오로-4-}[(3aR,7aS)\text{-옥타하이드로-2H-이소인돌-2-일}\}\text{페닐}\}-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{메톡시카보닐})\text{-아미노}]-3\text{-메틸부타노일}\}\text{피롤리딘-2-일}]-1H\text{-벤즈이미다졸-5-일}\}\text{피롤리딘-2-일}\}-1H\text{-벤즈이미다졸-2-일}\}\text{피롤리딘-1-일}]-3\text{-메틸-1-옥소부탄-2-일}\}\text{카바메이트}$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.71 - 0.94 (m, 12 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.35 - 1.53 (m, 6 H) 1.66 - 1.74 (m, 2 H) 1.86 - 2.24 (m, 12 H) 2.90 - 2.97 (m, 2 H) 3.05 - 3.15 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.77 - 3.86 (m, 4 H) 4.06 (t, *J*=8.29 Hz, 2 H) 5.09 - 5.20 (m, 2 H) 5.29 - 5.40 (m, 2 H) 5.89 (d, *J*=12.25 Hz, 2 H) 7.03 - 7.13 (m, 2 H) 7.18 - 7.33 (m, 4 H) 7.40 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 11.95 - 12.25 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 991.5 (M+H)<sup>+</sup>.

MS

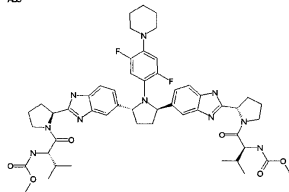


실시예 4.4

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디클로로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.68 - 0.94 (m, 12 H) 1.36 - 2.28 (m, 20 H) 2.84 (s, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.04 - 4.09 (m, 2 H) 5.09 - 5.19 (m, 2 H) 5.33 - 5.50 (m, 2 H) 6.30 (t, *J*=2.49 Hz, 2 H) 6.99 - 7.57 (m, 8 H) 12.04 (s, 1 H) 12.09 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 983 (M+H)<sup>+</sup>.

MS

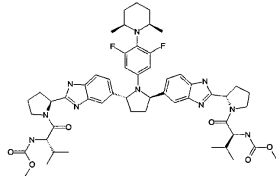


실시예 4.5

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[2,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.80 (s, 12 H) 1.08 - 2.71 (m, 24 H) 3.53 (s, 6 H) 3.81 (s, 4 H) 3.97 - 4.11 (m, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.34 - 6.70 (m, 2 H) 7.00 - 7.60 (m, 8 H) 11.87 - 12.30 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 952 (M+H)<sup>+</sup>.

MS

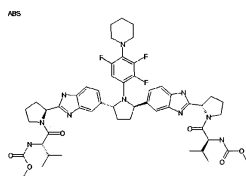


실시예 4.6

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[(2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페리딘-1-일]-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트



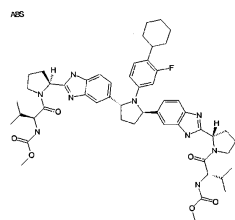
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.58 (s, 6 H) 0.73 - 0.92 (m, 12 H) 1.08 - 2.37 (m, 20 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (q,  $J=7.92$  Hz, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 5.88 (d,  $J=13.01$  Hz, 2 H) 7.02 - 7.58 (m, 10 H) 12.01 (s, 1 H) 12.18 (s, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  979 (M+H) $^+$ .



실시예 4.7

메틸 {((2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}-1-[2,3,5-트리플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

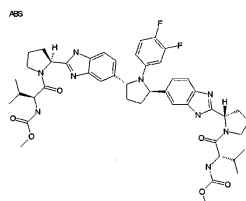
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.72 - 0.93 (m, 12 H) 1.34 - 2.38 (m, 20 H) 2.77 (s, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.00 - 4.13 (m, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 6.27 - 6.47 (m, 1 H) 6.97 - 7.49 (m, 8 H) 12.01 (s, 1 H) 12.08 (d,  $J=1.84$  Hz, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  970 (M+H) $^+$ .



실시예 4.8

메틸 {((2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-사이클로헥실-3-플루오로페닐)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm 10.48 (m, 1 H), 10.32 (s, 1 H), 7.70 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.34 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.13 (d,  $J=5.5$  Hz, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 6.03 (m, 2 H), 5.40 (m, 5 H), 5.26 (d,  $J=1.7$  Hz, 3 H), 4.34 (dd,  $J=8.7, 7.0$  Hz, 2 H), 3.84 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 3.70 (s, 6 H), 3.62 (m, 3 H), 3.09 (m, 2 H), 2.57 (m, 4 H), 2.33 (m, 2 H), 2.17 (m, 5 H), 1.97 (m, 3 H), 1.73 (m, 8 H), 1.17 (m, 8 H), 0.89 (t,  $J=6.4$ , 12 H); MS (ESI+)  $m/z$  (상대적 풍부) 933 (100, M+H), 934 (53).



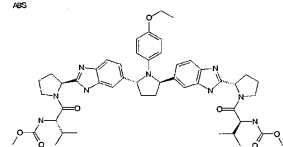
실시예 4.9

메틸 {((2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,4-디플루오로페닐)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.49 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 7.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.12 (dd,  $J = 10.9, 6.3$  Hz, 3 H), 6.69 (dd,  $J = 9.4, 5.7$  Hz, 1 H), 6.13 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 5.41 (m, 4 H), 5.27 (m, 2 H), 4.34 (m, 2 H), 4.06 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.73 (s, 6 H), 3.64 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.61 (m, 2 H), 2.34 (m, 2 H), 2.19 (m, 4 H), 1.96 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 1.64 (m, 4 H), 0.92 (m, 12 H); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (상대적 풍부) 868 (100, M+H), 869 (43).

ABS

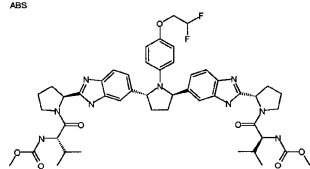


실시예 4.10

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-에톡시페닐)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.92 - 0.75 (m, 12H), 1.21 - 1.10 (m, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 7H), 2.28 - 2.08 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 3.73 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 3.81 (s, 4H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.24 (d,  $J = 8.9$ , 2H), 6.51 (dt,  $J = 4.9$ , 9.4, 2H), 7.04 (t,  $J = 7.7$ , 2H), 7.34 - 7.18 (m, 4H), 7.36 (d,  $J = 8.2$ , 1H), 7.44 (d,  $J = 8.2$ , 1H), 12.02 (s, 2H); MS (ESI)  $m/z$  876 (M+H) $^+$ , 874 (M-H) $^-$ .

ABS

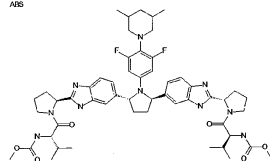


실시예 4.11

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(2,2-디플루오로에톡시)페닐]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0.85 (dd,  $J = 6.7, 20.0$ , 12H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 4.13 - 3.76 (m, 6H), 4.22 (dd,  $J = 5.4, 10.3$ , 1H), 5.28 - 5.17 (m, 2H), 5.37 (t,  $J = 6.4$ , 2H), 5.96 (tt,  $J = 3.9, 55.2$ , 1H), 6.31 (t,  $J = 9.7$ , 2H), 6.60 - 6.51 (m, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.23 (d,  $J = 8.3$ , 2H), 7.35 (d,  $J = 17.8$ , 2H), 7.50 (d,  $J = 8.3$ , 2H); MS (ESI)  $m/z$  912 (M+H) $^+$ , 910 (M-H) $^-$ .

ABS



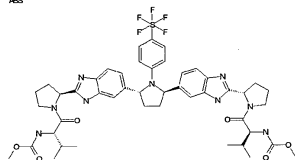
실시예 4.12

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-

2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.50 (q, J = 11.9, 1H), 0.97 - 0.64 (m, 18H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 1.81 - 1.46 (m, 5H), 2.09 - 1.80 (m, 6H), 2.32 - 2.13 (m, 5H), 2.75 (dd, J = 10.0, 40.2, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.82 (s, 4H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.36 (d, J = 7.2, 2H), 5.88 (d, J = 12.8, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.2, 1H), 7.49 (d, J = 8.2, 1H), 12.37 - 11.98 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 979 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

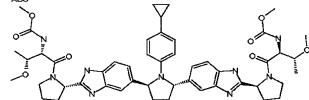


실시예 4.13

메틸 {[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-{[(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}-1-[4-(펜타플루오로-λ<sup>6</sup>-설파닐)페닐]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.92 - 0.69 (m, 12H), 2.08 - 1.61 (m, 8H), 2.20 (s, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.82 (s, 4H), 4.05 (t, J = 8.0, 2H), 5.13 (dt, J = 4.9, 9.8, 2H), 5.49 (dd, J = 10.8, 15.8, 2H), 6.37 (d, J = 8.6, 2H), 7.13 - 6.81 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.8, 1H), 7.28 (dd, J = 4.6, 9.9, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.2, 1H), 12.16 (dd, J = 22.6, 68.2, 2H); MS (ESI) *m/z* 958 (M+H)<sup>+</sup>, 956 (M-H)<sup>-</sup>.

ABS

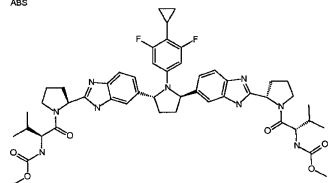


실시예 4.14

메틸 {[(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-(4-사이클로프로필페닐)-5-(2-{[(2*S*)-1-[*N*-(메톡시카보닐)-*O*-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.37 (m, 2 H) 0.68, (s, 2 H) 1.08 (d, 6 H) 1.54 -1.64 (m, 2 H) 1.69 (s, 2 H) 1.99 (s, 4 H) 2.17 (s, 7 H) 3.18 (s, 6 H) 3.42 - 3.53 (m, 2 H) 3.54 (s, J=1.41 Hz, 6 H) 3.84 (s, 3 H) 4.28 (s, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 6.22 (s, 2 H) 6.61 (s, 2 H) 7.05 (s, 2 H) 7.16 (s, 2 H) 7.36 (s, 2 H) 11.97 (s, 1 H), 12.08 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 904.5 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 902.3 (M-H)<sup>-</sup>.

ABS



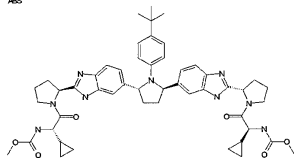
실시예 4.15

[2070] 메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-(4-사이클로프로필-3,5-디플루오로페닐)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.47 (br s, 1H) 10.30-10.41 (br s, 1H) 7.69 (br s, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.30-7.43 (br s, 1H) 7.04-7.20 (m, 3H) 5.75-5.89 (m, 2H) 5.37 (m, 4H) 5.23 (s, 2H) 4.34 (t, 2H) 3.83 (m, 2H) 3.71 (s, 6H) 3.56-3.67 (m, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.58 (br s, 2H) 2.33 (m, 2H) 2.08-2.27 (m, 4H) 2.01 (m, 2H) 1.78 (br s, 2H) 0.82-0.96 (m, 12H) 0.71 (m, 4H).

[2071]

ABS



[2072]

실시예 4.16

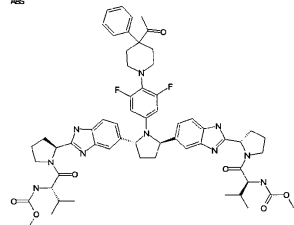
[2073]

[2074] 디메틸 { [(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{1*H*-벤즈이미다졸-6,2-디일(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-1-사이클로프로필-2-옥소에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.48 - 0.24 (m, 7H), 0.89 - 0.81 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.14 (dd, *J* = 8.7, 16.6, 1H), 1.32 - 1.17 (m, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 2.05 - 1.78 (m, 4H), 2.24 - 2.09 (m, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.53 (s, 6H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 2H), 5.17 - 5.04 (m, 1H), 5.44 - 5.26 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 8.8, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.3, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.3, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 12.28 - 11.84 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 884 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 882 (M-H)<sup>-</sup>.

[2075]

ABS



[2076]

실시예 4.17

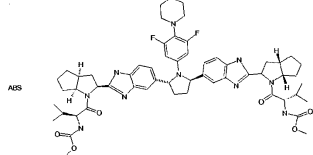
[2077]

[2078] 메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-아세틸-4-페닐피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 0.91 (m, 12 H) 1.68 (d, *J*=4.66 Hz, 2 H) 1.83 (s, 3 H) 1.87 - 2.38 (m, 16 H) 2.78 - 2.90 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H) 5.09 - 5.18 (m, 2 H) 5.27 - 5.41 (m, 2 H) 5.88 (d, *J*=12.90 Hz, 2 H) 7.02 - 7.51 (m, 13 H) 12.07 (d, *J*=16.91 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1070 (M+H)<sup>+</sup>.

[2079]

ABS

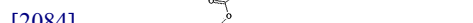


[2080]

[2081] 실시예 4.18

[2082] 메틸  $\{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-\{2-[(3aS,6aS)-1-\{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

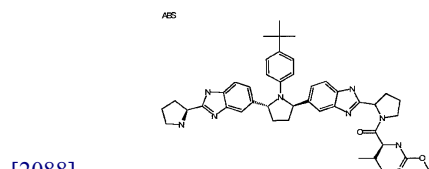
[2083]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.64 - 0.96 (m, 13 H) 1.31 - 2.18 (m, 21 H) 3.50 - 3.57 (m, 6 H) 3.93 - 4.07 (m, 2 H) 4.72 - 4.85 (m, 1 H) 5.13 (t, 1 H) 5.37 (s, 2 H) 5.90 (dd, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.33 (d, 1 H) 7.36 - 7.56 (m,  $J=8.13$  Hz, 4 H) 11.96 (s, 1 H) 12.03 - 12.08 (m, 1 H) 12.24 (없음, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1031.5 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  1029.4 (M-H) $^-$ .



[2085] 실시예 4.19

[2086] 메틸  $\{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-\{5-[(2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-\{2-[(3aS,6aS)-1-\{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

[2087]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.62 - 0.93 (m, 13 H) 1.42 - 2.16 (m, 25 H) 2.78 (s, 1 H) 3.54 (s, 6 H) 4.01 (s, 2 H) 4.77 (s, 1 H) 5.11 (t,  $J=8.08$  Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.26 (d,  $J=8.67$  Hz, 2 H) 6.83 - 6.97 (m, 2 H) 7.05 (s, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.34 - 7.55 (m, 4 H) 11.92 (s, 1 H) 12.01 (s, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  968.5 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  966.4 (M-H) $^-$ , 1011.7 (M+COOH-H) $^-$ .



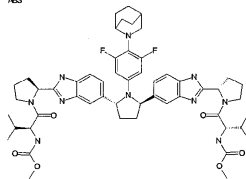
[2089] 실시예 4.20

[2090] 메틸  $[(2S)-1-(2-\{5-[(2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-\{2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트$

[2091] 표제 화합물은 아민을 2당량 대신 산 1당량과 반응시켜 제조할 수 있다.

[2092]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.67 - 0.90 (m, 6 H) 0.97 - 1.17 (m, 9 H) 1.53 - 2.46 (m, 13 H) 3.26 - 3.42 (m,  $J=11.39$  Hz, 2 H) 3.54 (s, 3 H) 3.85 (d,  $J=4.34$  Hz, 2 H) 4.07 - 4.13 (m, 1 H) 4.88 - 4.98 (m, 1 H) 5.15 - 5.23 (m, 1 H) 5.45 (d,  $J=7.16$  Hz, 1 H) 5.50 (d,  $J=6.94$  Hz, 1 H) 6.26 (d,  $J=8.78$  Hz, 2 H) 6.92 (d,  $J=8.78$  Hz, 2 H) 7.19 - 7.77 (m, 7 H) 9.15 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  731 (M+H) $^+$ .

ABS



[2093]

[2094]

실시예 4.21

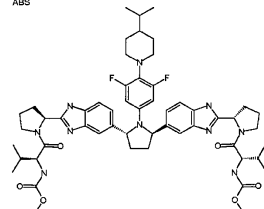
[2095]

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(2-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-2-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[ (메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 1.02 (m, 12 H), 1.41 - 2.27 (m, 26 H), 2.65 (s, 1 H), 3.05 - 3.26 (m, 3 H), 3.54 (s, 6 H), 4.06 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 5.07 - 5.20 (m, 2 H), 5.26 - 5.45 (m, 2 H), 5.89 (d, *J*=12.36 Hz, 2 H), 7.00 - 7.14 (m, 2 H), 7.16 - 7.33 (m, 4 H), 7.44 (dd, *J*=32.42, 8.24 Hz, 2 H), 12.06 (two s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 977 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 975 (M-H)<sup>-</sup>.

[2096]

ABS



[2097]

[2098]

실시예 4.22

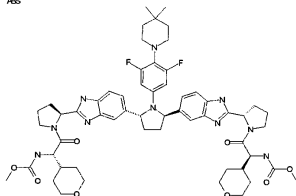
[2099]

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(프로판-2-일)피페리딘-1-일]페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[ (메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 0.91 (m, 18 H), 0.91 - 1.05 (m, 1 H), 1.07 - 1.21 (m, 3 H), 1.31 - 1.43 (m, 1 H), 1.51 (d, *J*=11.17 Hz, 2 H), 1.63 - 1.77 (m, 2 H), 1.84 - 2.26 (m, 11 H), 2.72 - 2.88 (m, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (br s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 5.07 - 5.23 (m, 2 H), 5.29 - 5.45 (m, 2 H), 5.88 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.02 - 7.12 (m, 2 H), 7.16 - 7.32 (m, 4 H), 7.41 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 12.07 (two s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 994 (M+H)<sup>+</sup>.

[2100]

ABS



[2101]

[2102]

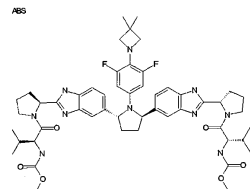
실시예 4.23

[2103]

디메틸 { (2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.87 (s, 6 H), 1.18 - 1.34 (m, 9 H), 1.34 - 1.59 (m, 4 H), 1.61 - 1.93 (m, 5 H), 1.93 - 2.06 (m, 4 H), 2.09 - 2.27 (m, 4 H), 2.77 (s, 4 H), 2.90 - 3.27 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.62 (d,  $J=11.71$  Hz, 1 H), 3.67 - 3.89 (m, 7 H), 4.14 (q,  $J=8.10$  Hz, 2 H), 5.08 - 5.20 (m, 2 H), 5.30 - 5.43 (m, 2 H), 5.81 - 5.94 (m, 2 H), 7.03 - 7.52 (m, 8 H), 12.10 (two s, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1063 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  1061 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

[2104]



[2105]

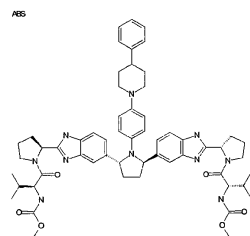
실시예 4.24

[2106]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.76-0.94 (m, 12 H), 1.13 (s, 6 H), 1.61-1.74 (m, 2 H), 1.81-2.28 (m, 9 H), 3.07-3.18 (m, 1 H), 3.49 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (br s, 4 H), 4.07 (t,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 5.14 (t,  $J=7.54$  Hz, 2 H), 5.25-5.40 (m, 2 H), 5.79-5.94 (m, 2 H), 7.01-7.07 (m, 2 H), 7.08-7.34 (m, 4 H), 7.39 (d,  $J=8.13$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H), 12.05 (two s, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  951 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[2108]



[2109]

실시예 4.25

[2110]

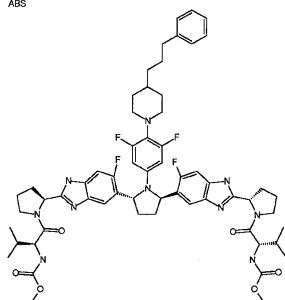
메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}-1-[4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.74 - 0.93 (m, 12 H), 1.61 - 1.79 (m, 6 H), 1.84 - 2.09 (m, 6 H), 2.11 - 2.27 (m, 4 H), 2.40 - 2.60 (m, 4 H), 3.35 (s, 3 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t,  $J=8.29$  Hz, 2 H), 5.08 - 5.19 (m, 2 H), 5.28 - 5.46 (m, 2 H), 6.26 (d,  $J=8.67$  Hz, 2 H), 6.55 - 6.67 (m, 2 H), 7.06 (t,  $J=7.32$  Hz, 2 H), 7.13 - 7.32 (m, 9 H), 7.37 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H), 12.02 (s, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  991 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  989 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

[2112]



ABS

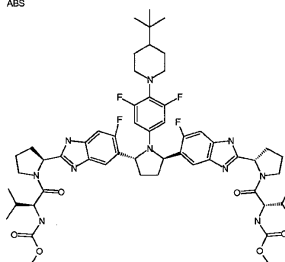


실시예 4.26

메틸 {((2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(3-페닐프로필)피페리딘-1-일]페닐}-5-{6-플루오로-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.68 - 0.84 (m, 12 H), 0.98 - 1.30 (m, 8 H), 1.47 - 1.60 (m, 5 H), 1.63 - 2.07 (m, 9 H), 2.09 - 2.24 (m, 3 H), 2.78 (s, 4 H), 3.51 (s, 6 H), 3.71 - 3.87 (m, 4 H), 3.97 - 4.12 (m, 2 H), 5.03 - 5.17 (m, 2 H), 5.43 - 5.63 (m, 2 H), 5.78 - 5.96 (m, 2 H), 7.02 (dd,  $J=6.78, 2.33$  Hz, 1 H), 7.08 - 7.19 (m, 4 H), 7.19 - 7.35 (m, 5 H), 7.39 (dd,  $J=11.28, 6.29$  Hz, 1 H), 11.50 - 12.73 (m, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1105 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1103 (M-H) $^-$ .

ABS

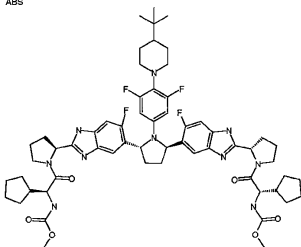


실시예 4.27

메틸 {((2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{6-플루오로-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.69 - 0.76 (m, 4 H), 0.76 - 0.91 (m, 17 H), 1.13 - 1.27 (m, 3 H), 1.55 (d,  $J=11.39$  Hz, 2 H), 1.67 - 2.09 (m, 9 H), 2.11 - 2.26 (m, 4 H), 2.72 - 2.94 (m, 4 H), 3.50 - 3.57 (m, 6 H), 3.62 - 3.86 (m, 5 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 5.03 - 5.17 (m, 2 H), 5.46 - 5.63 (m, 2 H), 5.87 (dd,  $J=12.52, 7.21$  Hz, 2 H), 7.03 (d,  $J=6.40$  Hz, 1 H), 7.13 (d,  $J=6.94$  Hz, 1 H), 7.25 - 7.37 (m, 3 H), 7.40 (dd,  $J=11.17, 6.29$  Hz, 1 H), 11.67 - 12.63 (m, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1043 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1041 (M-H) $^-$ .

ABS

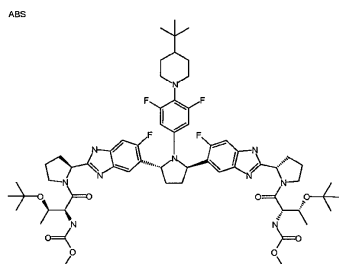


[2122] 실시예 4.28

[2123] 디메틸  $\{(2R,5R)$ -1-[4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{(6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일)(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-1-사이클로헥실-2-옥소에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.80 (s, 9 H), 1.08 - 1.63 (m, 24 H), 1.65 - 1.87 (m, 3 H), 1.92 - 2.25 (m, 10 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.73 - 2.93 (m, 4 H), 3.60 - 3.91 (m, 4 H), 4.13 (t,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 5.11 (d,  $J=6.83$  Hz, 2 H), 5.45 - 5.63 (m, 2 H), 5.80 - 5.97 (m, 2 H), 6.95 - 7.08 (m, 1 H), 7.13 (d,  $J=6.61$  Hz, 1 H), 7.34 (dd,  $J=10.25, 3.74$  Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 3 H), 11.73 - 12.50 (m, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1095 (M+H) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  1093 (M-H) $^-$ .

[2124]



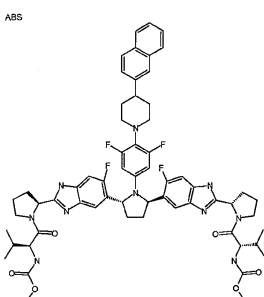
[2125]

[2126] 실시예 4.29

[2127] 메틸  $\{(2S,3R)$ -3-3급-부톡시-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*,3*R*)-3-3급-부톡시-2-[(메톡시카보닐)아미노]부타노일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}-1-[4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.82 (d,  $J=14.64$  Hz, 13 H), 0.88 - 0.96 (m, 4 H), 1.02 (s, 7 H), 1.12 (d,  $J=33.83$  Hz, 11 H), 1.49 - 2.31 (m, 9 H), 2.69 - 2.93 (m, 4 H), 3.27 (s, 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 6 H), 3.64 - 3.94 (m, 9 H), 4.03 - 4.31 (m, 3 H), 5.06 - 5.23 (m, 1 H), 5.38 - 5.69 (m, 2 H), 5.78 - 5.95 (m, 2 H), 6.46 - 6.63 (m, 1 H), 6.70 - 6.87 (m, 1 H), 6.92 - 7.04 (m, 1 H), 7.08 - 7.29 (m, 1 H), 7.34 (dd,  $J=10.63, 1.84$  Hz, 1 H), 7.38 - 7.55 (m, 1 H), 11.40 - 12.88 (m, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1159 (M+H) $^+$ .

[2128]



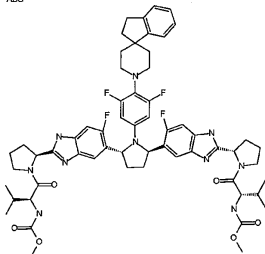
[2129]

[2130] 실시예 4.30

[2131] 메틸  $\{(2S)$ -1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(2-나프틸)피페리딘-1-일]페닐}-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.73 (d, *J*=6.51 Hz, 4 H), 0.76 - 0.85 (m, 8 H), 1.19 - 1.32 (m, 2 H), 1.69 - 2.08 (m, 12 H), 2.11 - 2.25 (m, 3 H), 2.67 - 2.78 (m, 1 H), 2.92 - 3.18 (m, 5 H), 3.52 (d, *J*=1.19 Hz, 6 H), 3.72 - 3.87 (m, 4 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 5.06 - 5.19 (m, 2 H), 5.49 - 5.67 (m, 2 H), 5.83 - 6.00 (m, 2 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 7.16 (d, *J*=7.05 Hz, 1 H), 7.25 - 7.37 (m, 3 H), 7.38 - 7.53 (m, 4 H), 7.68 - 7.93 (m, 4 H), 11.88 - 12.65 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1113 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1111 (M-H)<sup>-</sup>.

ABS

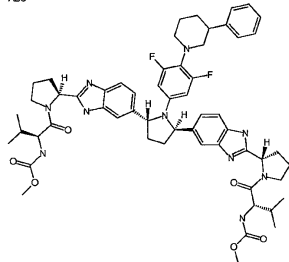


실시예 4.31

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(2,3-디하이드로-1'*H*-스피로[인텐-1,4'-피페리딘]-1'-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.53-10.63 (m, 1H) 10.31-10.41 (m, 1H) 7.43-7.52 (m, 1H) 7.30-7.40 (m, 1H) 7.10-7.25 (m, 5H) 6.92-7.00 (m, 1H) 5.86 (d, 2H) 5.23-5.51 (m, 6H) 4.26-4.40 (m, 2H) 3.77-3.91 (m, 2H) 3.68-3.72 (m, 6H) 3.56-3.66 (m, 2H) 2.83-3.26 (m, 8H) 1.81-2.61 (m, 16H) 0.71-1.10 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 1089 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

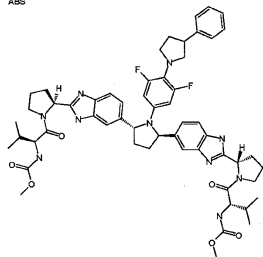


실시예 4.32

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(3-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.07 (s, 1 H), 12.01 (s, 1 H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.20 (s, 8 H), 7.09 (m, 2 H), 5.90 (d, *J* = 12.9 Hz, 2 H), 5.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 3.81 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 2.85 (s, 4 H), 2.18 (s, 5 H), 1.94 (m, 7 H), 1.61 (m, 5 H), 0.77 (m, 12 H); MS (ESI+) *m/z* (상대적 풍부) 1027 (100, M+H)<sup>+</sup>.

ABS

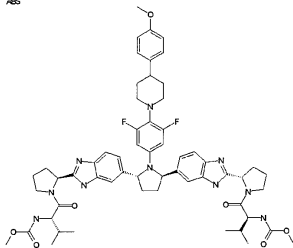


실시예 4.33

메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(3-페닐피롤리딘-1-일)페닐]-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.09 (d,  $J = 14.8$  Hz, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.24 (m, 8 H), 7.08 (s, 2 H), 5.93 (d,  $J = 12.1$  Hz, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 4.06 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 3.82 (s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.13 (m, 4 H), 2.19 (s, 4 H), 1.90 (m, 6 H), 1.70 (s, 2 H), 0.80 (m, 12 H); MS (ESI+)  $m/z$  (상대적 풍부) 1013 (100, M+H) $^+$ , 1014 (58).

ABS

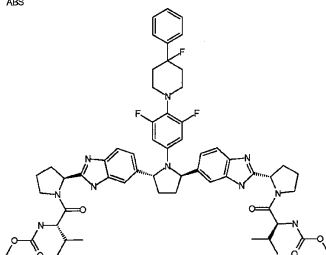


실시예 4.34

메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-\{3,5-디플루오로-4-[4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]페닐\}-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.97 - 0.69 (m, 12H), 1.24 (s, 1H), 1.78 - 1.50 (m, 6H), 2.10 - 1.85 (m, 7H), 2.19 (s, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 3.03 - 2.80 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.82 (s, 4H), 4.17 - 3.93 (m, 2H), 5.22 - 5.08 (m, 2H), 5.45 - 5.29 (m, 2H), 5.91 (d,  $J = 12.8$ , 2H), 6.81 (d,  $J = 8.7$ , 2H), 7.17 - 7.02 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 7.41 (d,  $J = 8.2$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 8.2$ , 1H), 12.17 (dd,  $J = 19.9, 74.7$ , 2H); MS (ESI)  $m/z$  1057 (M+H) $^+$ , 1055 (M-H) $^+$ .

ABS



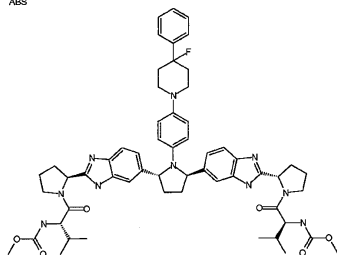
실시예 4.35

메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일\}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.91 - 0.75 (m, 12H), 2.11 - 1.60 (m, 12H), 2.28 - 2.12 (m, 4H), 2.55 (d,  $J = 5.5$ , 2H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.83 (s, 4H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 5.19 - 5.09 (m, 2H), 5.45 - 5.30 (m, 2H), 5.94 (d,  $J = 12.8$ , 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.45 - 7.18 (m, 10H), 7.50 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 12.11 (d,  $J = 15.2$ , 2H); MS (ESI)  $m/z$  1045 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 1043 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$ .

ABS

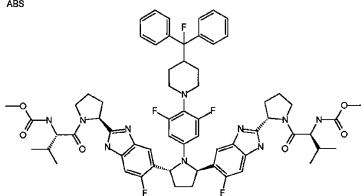


실시예 4.36

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.92 - 0.74 (m, 12H), 1.23 (d,  $J = 3.9$ , 1H), 1.69 (d,  $J = 3.6$ , 2H), 2.09 - 1.80 (m, 9H), 2.26 - 2.09 (m, 5H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 3.26 - 3.10 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.89 - 3.74 (m, 4H), 4.05 (t,  $J = 8.4$ , 2H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 5.34 (d,  $J = 4.5$ , 2H), 6.27 (d,  $J = 8.7$ , 2H), 6.65 (dt,  $J = 4.2$ , 8.6, 2H), 7.06 (t,  $J = 7.8$ , 2H), 7.21 (s, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 9H), 7.45 (d,  $J = 8.2$ , 1H), 12.04 (s, 2H); MS (ESI)  $m/z$  1009 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 1007 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$ .

ABS

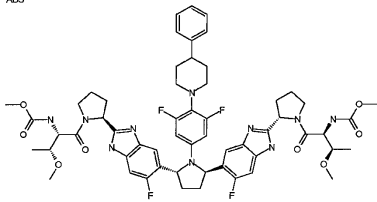


실시예 4.37

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-{4-[플루오로(디페닐)메틸]피페리딘-1-일}페닐)-5-{6-플루오로-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0.99 - 0.69 (m, 12H), 1.42 - 1.26 (m, 3H), 1.55 (dd,  $J = 12.0$ , 24.4, 2H), 2.42 - 1.85 (m, 12H), 2.62 - 2.43 (m, 3H), 3.01 - 2.74 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 4.20 (d,  $J = 7.4$ , 1H), 5.24 - 5.08 (m, 2H), 5.52 (t,  $J = 5.8$ , 2H), 5.92 - 5.72 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.3$ , 2H), 7.29 (t,  $J = 7.5$ , 6H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.3$ , 4H); MS (ESI)  $m/z$  1171 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

ABS



[2161]

[2162]

실시예 4.38

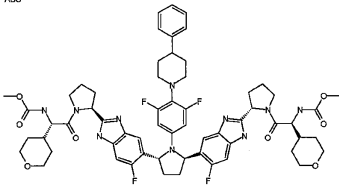
[2163]

메틸  $\{(2S,3R)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-(6-플루오로-2-[(2S)-1-[N-(메톡시카보닐)-O-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일)피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.92 (d,  $J$  = 5.5, 2H), 1.04 (dd,  $J$  = 5.8, 12.0, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.80 (s, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 2.27 - 2.10 (m, 4H), 3.01 - 2.82 (m, 3H), 3.03 (s, 4H), 3.13 (s, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.44 (dd,  $J$  = 6.5, 12.8, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.31 - 4.14 (m, 2H), 5.17 - 5.02 (m, 2H), 5.66 - 5.41 (m, 2H), 5.97 - 5.80 (m, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 7.38 (dd,  $J$  = 9.8, 26.3, 2H), 12.39 - 12.01 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  1095 (M+H) $^+$ , 1093 (M-H) $^+$ .

[2164]

ABS



[2165]

[2166]

실시예 4.39

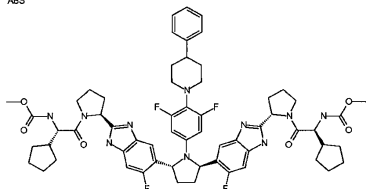
[2167]

디메틸  $\{(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일\}$ 비스 $\{(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-5,2-디일)(2S)피롤리딘-2,1-디일[(1S)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-2,1-디일]\}$ 비스카바메이트

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 - 1.07 (m, 6H), 1.56 - 1.36 (m, 4H), 1.73 - 1.60 (m, 4H), 1.78 (s, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 4H), 2.26 - 2.06 (m, 4H), 3.26 - 2.81 (m, 8H), 3.52 (s, 6H), 3.91 - 3.60 (m, 8H), 4.12 (dd,  $J$  = 6.9, 15.8, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.54 (d,  $J$  = 10.0, 2H), 5.99 - 5.81 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J$  = 6.3, 23.5, 2H), 7.16 (t,  $J$  = 6.9, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 5H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 12.23 (d,  $J$  = 83.3, 2H); MS (ESI)  $m/z$  1147 (M+H) $^+$ .

[2168]

ABS



[2169]

[2170]

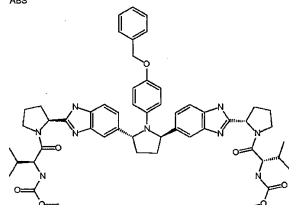
실시예 4.40

[2171]

디메틸  $\{(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일\}$ 비스 $\{(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-5,2-디일)(2S)피롤리딘-2,1-디일[(1S)-1-사이클로헥틸-2-옥소에탄-2,1-디일]\}$ 비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.61 - 1.10 (m, 18H), 1.67 (s, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 6H), 2.18 (s, 4H), 3.08 - 2.86 (m, 4H), 3.17 (d, J = 5.1, 1H), 3.52 (s, 6H), 3.89 - 3.70 (m, 4H), 4.20 - 4.01 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.56 (d, J = 21.5, 2H), 5.96 - 5.83 (m, 2H), 7.04 (d, J = 6.7, 1H), 7.16 (t, J = 7.0, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.39 (dt, J = 8.1, 25.5, 4H), 12.16 (d, J = 61.1, 2H); MS (ESI) *m/z* 1115 (M+H)<sup>+</sup>, 1113 (M-H)<sup>+</sup>.

ABS

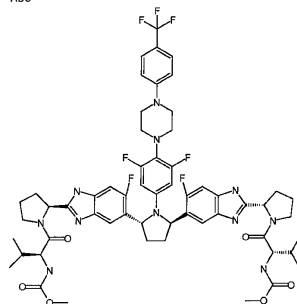


실시예 4.41

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(벤질옥시)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.02 (s, 2H), 7.28 (m, 13H), 6.60 (m, 2H), 6.23 (m, 2H), 5.33 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.56 (s, 6H), 2.20 (m, 6H), 1.98 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 0.86 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 938 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS



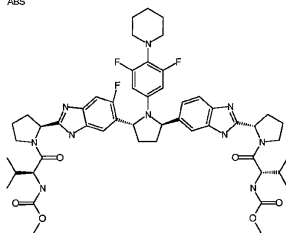
실시예 4.42

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}페닐)-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.99 (m, 2H), 5.63 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.25 (m, 8H), 2.99 (m, 4H), 2.05 (m, 12H), 0.81 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 1132 (M+H)<sup>+</sup>.



ABS



[2181]

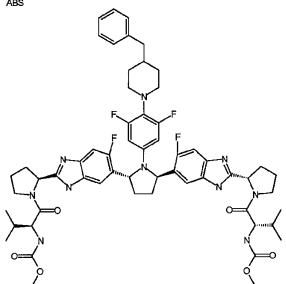
[2182] 실시예 4.43

[2183] 메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{5-플루오로-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.68 - 0.89 (m, 12 H) 1.34 - 1.50 (m, 6 H) 1.65 - 2.06 (m, 9 H) 2.12 - 2.24 (m, 4 H) 2.70 - 2.82 (m, 4 H) 3.52 (d, J=2.49 Hz, 6 H) 3.73 - 3.86 (m, 4 H) 3.99 - 4.08 (m, 2 H) 5.06 - 5.19 (m, 2 H) 5.26 - 5.43 (m, 1 H) 5.46 - 5.56 (m, 1 H) 5.86 (d, J=12.04 Hz, 2 H) 6.98 (d, J=6.51 Hz, 1 H) 7.02 - 7.11 (m, 1 H) 7.21 (d, J=6.94 Hz, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.39 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 1 H) 12.01 - 12.26 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 969 (M+H)<sup>+</sup>.

[2184]

ABS



[2185]

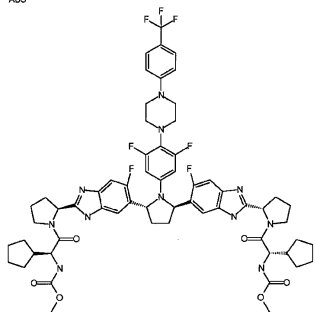
[2186] 실시예 4.44

[2187] 메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(4-벤질피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{5-플루오로-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.67 - 0.88 (m, 12 H) 1.22 (s, 12 H) 1.42 - 1.51 (m, 5 H) 1.73 - 2.04 (m, 12 H) 2.12 - 2.21 (m, 4 H) 2.72 - 2.81 (m, 5 H) 3.48 - 3.54 (m, 6 H) 3.72 - 3.83 (m, 3 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 5.05 - 5.13 (m, 2 H) 5.46 - 5.58 (m, 2 H) 5.79 - 5.89 (m, 2 H) 6.99 - 7.04 (m, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 5 H) 7.20 - 7.34 (m, 6 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.51 - 7.64 (m, 3 H) 12.10 (s, 1 H) 12.23 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1077 (M+H)<sup>+</sup>.

[2188]

ABS



[2189]

[2190]

[2191]

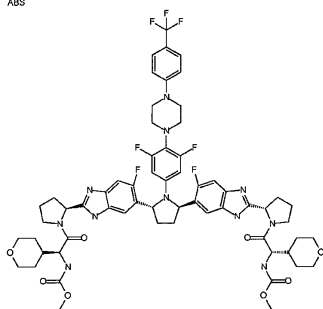
실시예 4.45

디메틸 ([ (2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}페닐)피롤리딘-2,5-디일] 비스{(5-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-6,2-디일)(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-1-사이클로펜틸-2-옥소에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.09 - 1.64 (m, 18 H) 1.71 - 1.86 (m, 2 H) 1.92 - 2.23 (m, 10 H) 2.91 - 3.03 (m, 5 H) 3.22 - 3.30 (m, 4 H) 3.52 (s, 6 H) 3.71 - 3.87 (m, 4 H) 4.12 (t, J=8.40 Hz, 2 H) 5.05 - 5.16 (m, 2 H) 5.48 - 5.65 (m, 2 H) 5.85 - 5.99 (m, 2 H) 7.03 (d, J=8.89 Hz, 3 H) 7.14 (d, J=6.29 Hz, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 1 H) 7.40 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 12.08 (s, 1 H) 12.20 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1184 (M+H)<sup>+</sup>.

[2192]

ABS



[2193]

[2194]

[2195]

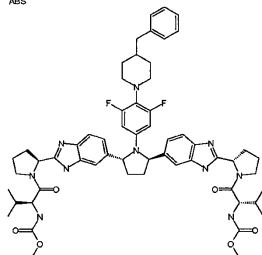
실시예 4.46

디메틸 ([ (2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}페닐)피롤리딘-2,5-디일] 비스{(5-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-6,2-디일)(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.09 - 1.33 (m, 4 H) 1.38 - 1.54 (m, 4 H) 1.70 - 1.88 (m, 4 H) 1.92 - 2.05 (m, 4 H) 2.10 - 2.25 (m, 3 H) 2.95 - 3.03 (m, 4 H) 3.03 - 3.20 (m, 3 H) 3.21 - 3.29 (m, 4 H) 3.51 (s, 6 H) 3.62 - 3.89 (m, 6 H) 4.05 - 4.17 (m, 2 H) 5.06 - 5.15 (m, 2 H) 5.48 - 5.64 (m, 2 H) 5.83 - 5.98 (m, 2 H) 7.03 (d, J=8.67 Hz, 3 H) 7.07 (d, J=6.29 Hz, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 3 H) 7.46 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 12.11 (s, 1 H) 12.32 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1216 (M+H)<sup>+</sup>.

[2196]

ABS



[2197]

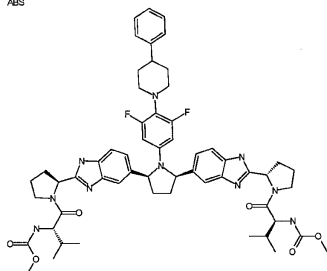
[2198] 실시예 4.47

[2199] 메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[4-(4-벤질피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.07 (d,  $J = 19.1$ , 2H), 7.48 (d,  $J = 8.3$ , 2H), 7.40 (d,  $J = 8.1$ , 2H), 7.34 - 7.10 (m, 8H), 7.07 (s, 2H), 5.87 (d,  $J = 12.3$ , 2H), 5.35 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.78 (d,  $J = 28.9$ , 2H), 3.54 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.19 (s, 4H), 2.07 - 1.80 (m, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.46 (d,  $J = 10.4$ , 3H), 1.25 - 1.08 (m, 2H), 0.92 - 0.71 (m, 12H); MS (ESI+)  $m/z$  1041.4 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  1039.3 (M-H) $^-$ .

[2200]

ABS



[2201]

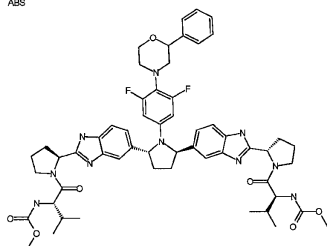
[2202] 실시예 4.48

[2203] 메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2S,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.76 - 0.94 (m, 12 H), 1.60 - 2.30 (m, 14 H), 2.88 - 3.09 (m, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 4.02 - 4.15 (m,  $J=8.1$ , 8.1 Hz, 2 H), 4.77 - 4.97 (m, 2 H), 5.17 (d,  $J=2.9$  Hz, 2 H), 5.95 - 6.10 (m, 2 H), 7.08 - 7.70 (m, 13 H), 12.09 - 12.23 (m, 2 H).

[2204]

ABS



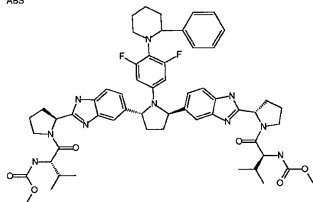
[2205]

[2206] 실시예 4.49

[2207] 메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(2-페닐모르폴린-4-일)페닐]-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.69 - 0.92 (m, 12 H), 1.69 (d,  $J=5.1$  Hz, 2 H), 1.82 - 2.30 (m, 12 H), 2.70 - 3.16 (m,  $J=63.6$  Hz, 6 H), 3.54 (s, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 3.99 - 4.12 (m, 2 H), 4.47 (dd,  $J=9.1$ , 3.7 Hz, 1 H), 5.08 - 5.19 (m, 2 H), 5.29 - 5.48 (m, 2 H), 5.92 (d,  $J=13.4$  Hz, 2 H), 7.07 (t,  $J=7.9$  Hz, 2 H), 7.16 - 7.35 (m,  $J=0.8$  Hz, 10 H), 7.40 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 12.06 (s, 1 H), 12.11 (s, 1 H); MS (APCI+)  $m/z$  1030.1 (M+H).

[2208]

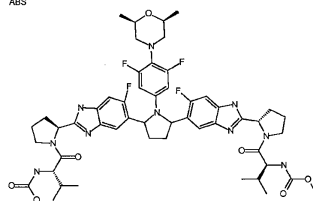


[2210]

[2211]

[2212]

ADS

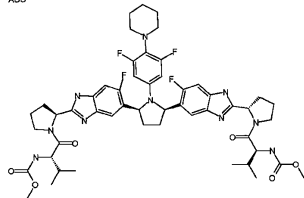


[2214]

[2215]

[2216]

**ABS**



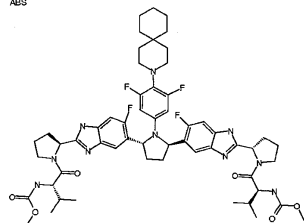
[2218]

[2219]

- 269 -

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.72 - 0.94 (m, *J*=10.5, 10.5 Hz, 12 H), 1.36 - 1.58 (m, 6 H), 1.77 - 2.28 (m, 14 H), 2.83 (s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 3.97 - 4.14 (m, 2 H), 4.92 - 5.07 (m, 2 H), 5.09 - 5.20 (m, 2 H), 5.83 - 6.02 (m, 2 H), 7.21 - 7.79 (m, 6 H), 12.14 - 12.44 (m, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 987.8 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

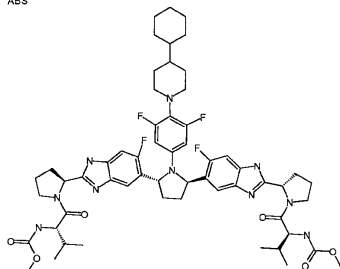


실시예 4.53

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3-아자스피로[5.5]운데크-3-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.64 - 0.94 (m, 12 H), 1.21 - 1.44 (m, 16 H), 1.68 - 2.25 (m, *J*=78.0 Hz, 12 H), 2.78 (s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.80 (s, 4 H), 4.04 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.55 (dd, *J*=19.8, 4.2 Hz, 2 H), 5.79 - 5.99 (m, 2 H), 7.03 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=6.5 Hz, 1 H), 7.24 - 7.48 (m, 4 H), 12.12 (s, 1 H), 12.24 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 1055.4 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

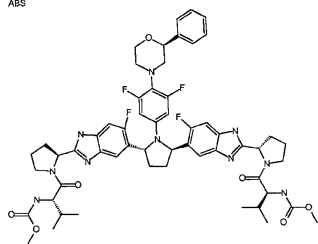


실시예 4.54

메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-사이클로헥실피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.65 - 0.97 (m, 12 H), 0.98 - 1.33 (m, 10 H), 1.50 - 2.25 (m, 20 H), 2.72 - 2.91 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.79 (s, 4 H), 4.04 (t, *J*=8.1 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.54 (dd, *J*=14.7, 6.7 Hz, 2 H), 5.79 - 5.97 (m, 2 H), 7.03 (d, *J*=6.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.46 (m, 4 H), 12.11 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1069.5 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS



[2229]

[2230]

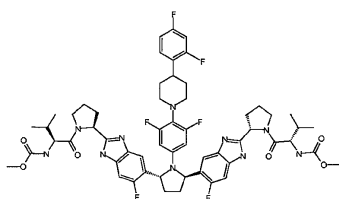
실시예 4.55

[2231]

메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-디플루오로-4-[(2S)-2-페닐모르폴린-4-일]페닐}-5-{6-플루오로-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.60 - 0.95 (m, 12 H), 1.64 - 2.08 (m, 10 H), 2.09 - 2.25 (m, 4 H), 2.70 - 3.18 (m, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.64 - 3.86 (m, 4 H), 3.91 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 4.03 (t, *J*=8.2 Hz, 2 H), 4.48 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.43 - 5.69 (m, 2 H), 5.80 - 6.03 (m, 2 H), 7.03 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=6.7 Hz, 1 H), 7.20 - 7.45 (m, 10 H), 12.10 (s, 1 H), 12.24 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1065.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[2232]



[2233]

[2234]

실시예 4.56

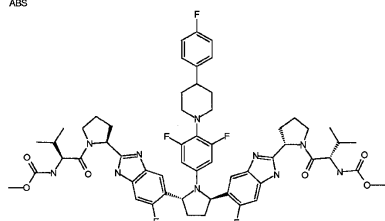
[2235]

메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일]-3,5-디플루오로페닐}-5-{6-플루오로-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.68 - 0.92 (m, 14 H), 1.58 - 2.08 (m, 11 H), 2.09 - 2.27 (m, 4 H), 2.71 - 3.14 (m, 6 H), 3.52 (s, 6 H), 3.68 - 3.89 (m, 4 H), 3.98 - 4.10 (m, 2 H), 5.05 - 5.17 (m, 2 H), 5.48 - 5.68 (m, 2 H), 5.83 - 5.99 (m, 2 H), 6.95 - 7.08 (m, 2 H), 7.09 - 7.21 (m, 2 H), 7.25 - 7.46 (m, 5 H), 12.06 - 12.39 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1099.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[2236]

ABS



[2237]

[2238]

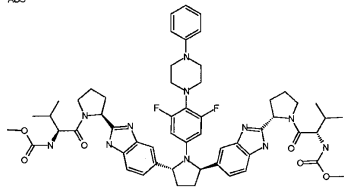
실시예 4.57

[2239]

메틸 { (2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]페닐}-5-{6-플루오로-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.67 - 0.93 (m, 14 H), 1.53 - 2.09 (m, 11 H), 2.10 - 2.25 (m, 4 H), 2.83 - 3.15 (m, 6 H), 3.53 (s, 6 H), 3.69 - 3.88 (m, 4 H), 3.98 - 4.10 (m, 2 H), 5.05 - 5.17 (m, 2 H), 5.48 - 5.67 (m, 2 H), 5.83 - 5.99 (m, 2 H), 6.99 - 7.20 (m, 4 H), 7.22 - 7.47 (m, 6 H), 12.02 - 12.47 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1081.4 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS

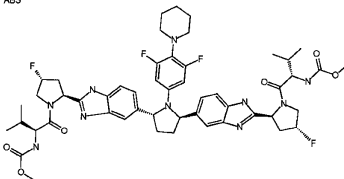


실시예 4.58

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페라진-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.72 - 0.95 (m, 12 H) 1.69 (s, 1 H) 1.84 - 2.11 (m, 2 H) 2.20 (s, 4 H) 2.97 (s, 4 H) 3.09 (s, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.03 (q, J=7.05 Hz, 6 H) 5.15 (s, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 5.95 (s, 2 H) 6.75 (s, 2 H) 6.90 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.08 (t, 2 H) 7.17 (t, J=7.92 Hz, 2 H) 7.30 (s, 2 H) 7.48 (s, 2 H) 7.66 (s, 2 H) 7.92 (s, 2 H) 12.09 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1028.4, (ESI-) *m/z* 1026.4 (M-H).

ABS

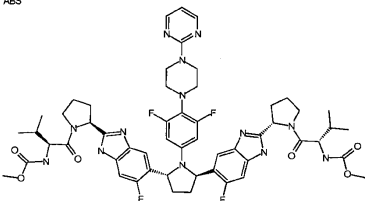


실시예 4.59

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}-4-플루오로피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 (m, 16 H) 0.89 (m, 3 H) 1.45 (m, 5 H) 1.70 (m, 2 H) 1.85 (m, 1 H) 2.76 (d, 2 H) 3.17 (d, J=5.10 Hz, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.87 - 4.13 (m, 4 H) 4.31 (m, 1 H) 5.17 (d, 2 H) 5.36 (m, 3 H) 5.57 (s, 1 H) 5.89 (d, 2 H) 7.09 (m, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.29 (m, 3 H) 7.48 (m, 3 H) 12.22 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 987.4, (ESI-) *m/z* 985.2 (M-H).

ABS



실시예 4.60

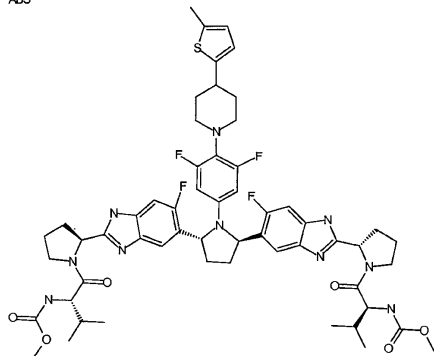
메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일]페닐]-5-{6-플루오



로-2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.67 - 0.93 (m, 12 H) 1.99 (m, 16 H) 2.18 (m, 4 H) 2.87 (m, 4 H) 3.53 (s, 6 H) 3.56 (m, 2H) 3.74 (m, 10 H) 5.11 (m, 2 H) 5.53 (m, 2 H) 5.90 (m, 2 H) 6.60 (t, *J*=4.72 Hz, 1 H) 7.04 (m, 2 H) 7.32 (m, 4 H) 8.33 (d, *J*=4.77 Hz, 2 H) 12.14 (s, 1 H) 12.22 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1066.4, (ESI-) *m/z* 1064.1 (M-H).

ABS

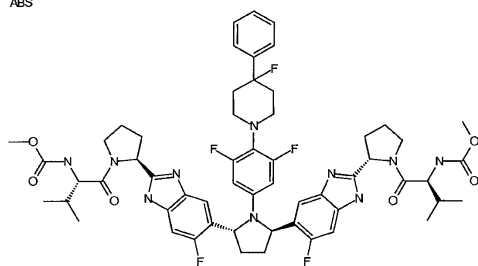


실시예 4.61

메틸 {(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-{3,5-디플루오로-4-[4-(5-메틸-2-티에닐)피페리딘-1-일]페닐}-5-{6-플루오로-2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ ppm 0.71 - 0.98 (m, 12 H), 1.49 - 2.31 (m, 18 H), 2.42 (s, 3 H), 2.87 - 3.11 (m, *J*=14.1 Hz, 5 H), 3.59 (s, 6 H), 3.77 - 3.94 (m, *J*=9.1 Hz, 4 H), 4.05 - 4.17 (m, 2 H), 5.08 - 5.26 (m, 2 H), 5.53 - 5.74 (m, 2 H), 5.89 - 6.05 (m, 2 H), 6.64 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.04 - 7.14 (m, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 1 H), 7.31 - 7.53 (m, 4 H), 12.09 - 12.23 (m, 1 H), 12.26 - 12.41 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 1083.3 (M+H).

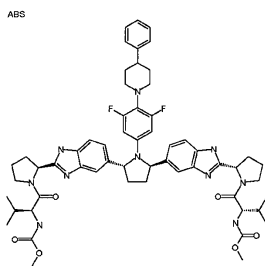
ABS



실시예 4.62

메틸 {(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-{3,5-디플루오로-4-(4-플루오로-4-페닐피페리딘-1-일)페닐}-5-{6-플루오로-2-[ (2S)-1-{ (2S)-2-[ (메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.84 - 0.69 (m, 12H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 7H), 2.00 (dd, *J* = 6.8, 14.5, 8H), 2.23 - 2.12 (m, 5H), 3.52 (s, 6H), 3.87 - 3.73 (m, 4H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 5.16 - 5.06 (m, 2H), 5.65 - 5.48 (m, 2H), 5.99 - 5.86 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 6.7, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.9, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.0, 3H), 7.36 (d, *J* = 7.7, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6, 4H), 12.19 (d, *J* = 44.3, 2H). MS (ESI) *m/z* 1081 (M+H)<sup>+</sup>.



[2261]

[2262] 실시예 5.1

[2263] 메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2264] 병용에서 냉각된 250mL 환저 플라스크에서, DMF(25mL) 중의 (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸)(2.57mmol), (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(0.945g, 5.40mmol) 및 1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물(0.984g, 6.43mmol)을 첨가하여 오렌지색 용액을 수득했다. 4-메틸모르폴린(2.83mL, 25.7mmol) 및 *N*<sup>1</sup>-((에틸이미노)메틸렌)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드(1.232g, 6.43mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석시켰다. EtOAc 층을 수성의 포화된 NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O 및 포화된 NaCl로 세척했다. 유기 층을 3-머캅토프로필 실리카로 1시간 동안 처리하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 황색 발포체(2.74g)로 농축시켰다. 디클로로메탄 중의 2 내지 5% 메탄올로 용출시키는 120g 실리카 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.7g(61%)의 표제 화합물을 황색 분말로서 수득했다. 표제 화합물은 아세토니트릴로부터 재결정화시켜 추가로 정제할 수 있다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

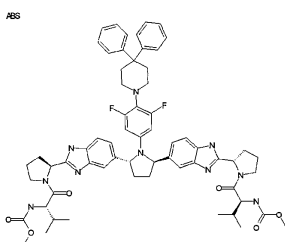
DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.73 - 0.91 (m, 12 H) 1.60 - 1.74 (m, 6 H) 1.86 - 2.04 (m, 6 H) 2.17 - 2.30 (m, 4 H)

2.52 - 2.53 (m, 4 H) 2.84 - 3.02 (m, 4 H) 3.52 - 3.56 (m, 6 H) 3.78 - 3.87 (m, 3 H) 4.00 - 4.12 (m, 2 H)

5.10 - 5.18 (m, 2 H) 5.32 - 5.42 (m, 2 H) 5.88 - 5.95 (m, 2 H) 7.05 - 7.33 (m, 11 H) 7.41 (d, J=8.24

Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 11.97 - 12.30 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1027 (M+H)<sup>+</sup>.

[2265]



[2266]

[2267] 실시예 5.2

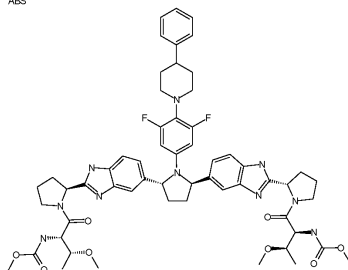
[2268] 메틸 { (2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-디페닐피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2269] 100mL 환저 플라스크에서, DMF(25mL) 중의 (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-디페닐피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸)(0.385g, 0.488mmol), (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(0.180g, 1.025mmol) 및 1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물(0.187g, 1.220mmol)을 첨가하여 오렌지색 용액을 수득했다. 4-메틸모르폴린(0.537mL, 4.88mmol) 및 *N*<sup>1</sup>-((에틸이미노)메

틸렌)- $N^3, N^3$ -디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드(0.234g, 1.220mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석시켰다. 유기 용액을 포화된  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  및 포화된  $\text{NaCl}$ 로 순차적으로 세척했다. 유기 층을 3-머캅토프로필 실리카로 1시간 동안 처리하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과시키고, 황색 발포체로서 농축시켰다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 2 내지 7% 메탄올로 용출시키는 24g 실리카 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 HPLC로 90% 순수한 물질을 제공했다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 2 내지 5% 메탄올로 용출시키는 12g 실리카 카트리지 상에서 선택된 분획의 제2 크로마토그래피로 표제 화합물을 크림색 고체(100mg, 17%)로서 수득했다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.76 - 0.91 (m, 12 H) 1.68 (d,  $J=4.01$  Hz, 2 H) 1.85 - 2.07 (m, 6 H) 2.19 (s, 4 H) 2.38 (s, 4 H) 2.86 (s, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 3.82 (s, 4 H) 4.06 (t,  $J=8.35$  Hz, 2 H) 5.10 - 5.17 (m, 2 H) 5.34 (d,  $J=7.16$  Hz, 2 H) 5.85 (d,  $J=12.79$  Hz, 2 H) 6.84 - 7.54 (m, 20 H) 12.06 (d,  $J=18.98$  Hz, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1103 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

ABS



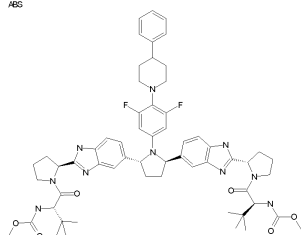
실시예 5.3

메틸 {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-(2-{(2S)-1-[*N*-(메톡시카보닐)-O-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸) 하이드로클로라이드(0.12g)를 디메틸 설폭사이드(2mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 디이소프로필에틸아민(0.195mL, 1.12mmol)에 이어, (2S,3R)-3-메톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산(0.059g, 0.307mmol) 및 HATU(0.112g, 0.293mmol)로 처리했다. 1시간 후, 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 농축시키고, 디클로로메탄 중의 0 내지 8% 메탄올로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 0.071g의 황색 고체(48%)를 수득했다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.03 (dd,  $J=18.22, 6.18$  Hz, 6 H) 1.63 - 1.72 (m, 6 H) 1.99 - 2.08 (m, 6 H) 2.15 - 2.26 (m, 6 H) 2.87 - 3.00 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 3.17 - 3.20 (m, 1 H) 3.43 - 3.52 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.79 - 3.89 (m, 4 H) 4.25 - 4.30 (m, 2 H) 5.11 - 5.18 (m, 2 H) 5.35 - 5.42 (m, 2 H) 5.87 - 5.95 (m, 2 H) 7.09 (t,  $J=8.19$  Hz, 2 H) 7.12 - 7.32 (m, 9 H) 7.41 (d,  $J=8.35$  Hz, 1 H) 7.49 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 12.03 (s, 1 H) 12.10 (s, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1059.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

ABG



[2276]

[2277]

실시예 5.4

[2278]

메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-\{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3,3-디메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트$

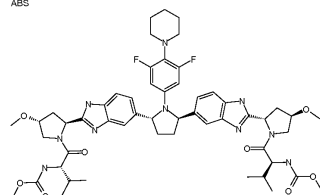
[2279]

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸) 하이드로클로라이드(0.12g)를 디메틸 설펝사이드(2mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 디이소프로필에틸아민(0.195mL, 1.12mmol)에 이어, (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산(0.058g, 0.307mmol) 및 HATU(0.112g, 0.293mmol)로 처리했다. 1시간 후, 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 상을 농축시키고, 디클로로메탄 중의 0 내지 6% 메탄올로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.065g, 44%)을 황색 고체로서 수득했다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.89 (d,  $J=13.88$  Hz, 18 H) 1.61 - 1.73 (m, 8 H) 1.95 - 2.08 (m, 4 H) 2.15 - 2.24 (m, 6 H) 2.86 - 3.02 (m, 4 H) 3.55 (s, 6 H) 3.78 - 3.85 (m, 4 H) 4.23 (dd,  $J=8.89, 4.66$  Hz, 2 H) 5.13 - 5.22 (m, 2 H) 5.33 - 5.43 (m, 2 H) 5.92 (dd,  $J=12.85, 2.98$  Hz, 2 H) 7.05 - 7.18 (m, 4 H) 7.20 - 7.29 (m, 5 H) 7.33 (s, 1 H) 7.42 (d,  $J=8.13$  Hz, 1 H) 7.49 (d,  $J=8.46$  Hz, 1 H) 12.05 (d,  $J=1.63$  Hz, 1 H) 12.09 (d,  $J=1.30$  Hz, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  1055.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[2280]

ABS



[2281]

[2282]

실시예 5.5

[2283]

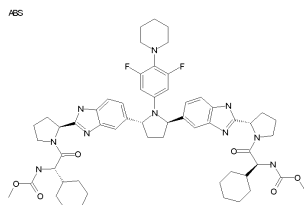
메틸  $\{(2S)-1-[(2S,4R)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-\{2-[(2S,4R)-4-메톡시-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-메톡시피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트$

[2284]

(*S*,*R*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((2*S*,4*R*)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸)(0.20g, 0.287mmol)을 디메틸 설펝사이드(3mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 디이소프로필에틸아민(0.400mL, 2.29mmol)에 이어, (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(0.111g, 0.631mmol) 및 HATU(0.229g, 0.603mmol)로 처리했다. 2시간 후, 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 층을 농축시키고, 디클로로메탄 중의 0 내지 6% 메탄올로 용출시키는 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물(0.163g, 56%)을 황색 고체로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.71 - 0.84 (m, 12 H) 1.35 - 1.49 (m, 8 H) 1.69 (d, J=5.42 Hz, 2 H) 1.83 - 1.94 (m, 2 H) 2.22 - 2.32 (m, 4 H) 2.76 (s, 4 H) 3.29 (s, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 3.87 (dd, J=11.11, 3.85 Hz, 2 H) 4.03 (q, J=7.05 Hz, 4 H) 4.21 (s, 2 H) 5.02 - 5.15 (m, 2 H) 5.36 (d, J=3.25 Hz, 2 H) 5.84 - 5.94 (m, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.19 (s, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 3 H) 7.41 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 12.13 (s, 1 H) 12.19 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1011.6 (M+H)<sup>+</sup>.

[2285]



[2286]

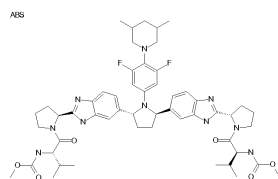
[2287] 실시예 5.6

[2288] 디메틸 ((2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{1*H*-벤즈이미다졸-5,2-디일(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-1-사이클로헥실-2-옥소에탄-2,1-디일]}비스카바메이트

[2289] (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일}비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸)(0.192g, 0.302mmol)을 디메틸 설펡사이드(4mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 디이소프로필 에틸아민(0.421mL, 2.41mmol)에 이어, (*S*)-2-사이클로헥실-2-(메톡시카보닐아미노)아세트산(0.143g, 0.663mmol) 및 HATU(0.241g, 0.633mmol)로 처리했다. 1시간 후, 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 상을 농축시키고, 잔사를 디클로로메탄 중의 0 내지 8% 메탄올로 용출시키는 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물(0.166g, 53%)을 황색 고체로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.80 - 1.12 (m, 8 H) 1.36 - 1.70 (m, 24 H) 1.98 (d, J=4.45 Hz, 4 H) 2.15 - 2.25 (m, 4 H) 2.75 (s, 4 H) 3.52 (s, 6 H) 3.81 (d, J=2.39 Hz, 4 H) 4.08 (q, J=8.57 Hz, 2 H) 5.14 (d, J=4.23 Hz, 2 H) 5.36 (d, J=3.58 Hz, 2 H) 5.82 - 5.93 (m, 2 H) 7.10 (dd, J=13.93, 8.30 Hz, 2 H) 7.15 - 7.28 (m, 4 H) 7.42 (d, J=7.37 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=8.35, 1.84 Hz, 1 H) 12.00 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1031.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[2290]



[2291]

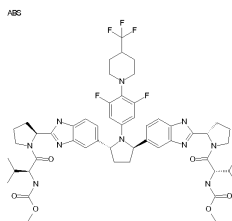
[2292] 실시예 5.7

[2293] 메틸 ((2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-((2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2294] 디이소프로필에틸아민(3mL, 17.18mmol)을 디클로로메탄(20mL) 중의 (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일}비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸)(1.045g, 1.572mmol), (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(0.6852g, 3.91mmol) 및 HATU(1.4995g, 3.94mmol)의 현탁액에 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물(2x), 염수(1x)로 세척하고 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(2 내지 5% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물(0.7107g, 46%)을 수득했다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.50 (q,  $J$  = 11.9, 1H), 0.97 - 0.64 (m, 18H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 1.81 - 1.46 (m, 5H), 2.09 - 1.80 (m, 6H), 2.32 - 2.13 (m, 5H), 2.75 (dd,  $J$  = 10.0, 40.2, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.82 (s, 4H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.36 (d,  $J$  = 7.2, 2H), 5.88 (d,  $J$  = 12.8, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.41 (d,  $J$  = 8.2, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.2, 1H), 12.37 - 11.98 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  979 (M+H) $^+$ .

[2295]



[2296]

[2297] 실시예 5.8

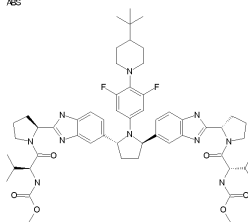
[2298] 메틸  $\{(2S)$ -1-[( $(2S)$ -2-{5-[( $(2R,5R)$ -1-{3,5-디플루오로-4-[4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]페닐}-5-{2-[( $(2S)$ -1-{( $(2S)$ -2-[메톡시카보닐]아미노)-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2299] ( $S$ )-6,6'-(( $(2R,5R)$ -1-(3,5-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-(( $S$ )-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[ $d$ ]이미다졸) 테트라하이드로클로라이드(250mg, 0.294mmol) 및 ( $S$ )-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(113mg, 0.647mmol)을 질소하에 무수 DMF(3mL) 중에서 배합했다. HOBT 수화물(113mg, 0.735mmol) 및 EDAc(144mg, 0.735mmol)를 첨가했다. 호박색 용액을 0℃로 냉각시켰다. 4-메틸모르폴린(0.323mL, 2.94mmol)을 첨가하고, 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 20℃에서 교반했다. 2시간 후, 반응물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 물(3x25mL) 및 염수(25mL)로 세척했다. 유기 상을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 황갈색 고체(300mg)로 농축시켰다. 조 물질의 분액(50mg)을  $\text{H}_2\text{O}$  중의 2mL 아세토니트릴 및 2mL 0.1% TFA에 용해시키고, 95:5의  $\text{H}_2\text{O}$ /아세토니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의  $\text{H}_2\text{O}$ /아세토니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20mL/분으로 100% 아세토니트릴의 10분 구배로 용출시키는 RP-C18 HPLC(Waters Prep LC, Nova-Pak HR C18 6 $\mu\text{m}$  40x100mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm Module)로 정제했다. 순수한 분획을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ (2mL/튜브)로 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 중화된 용액을 250mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세토니트릴을 회전 증발 제거하고, 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2x50mL)로 추출시켰다. 배합된 유기 추출물을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(18mg)로서 수득했다. 추가의 100mg의 정제를 상기한 바와 같이 2개의 50mg 주입물 중에서 제조용-HPLC로 반복했다. 상기한 바와 같이 후처리하여 추가의 표제 화합물을 백색 고체(34mg)로서 수득했다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.73 - 0.90 (m, 12 H), 1.23 (s, 1 H), 1.34 - 1.49 (m, 2 H), 1.63 - 1.76 (m, 4 H), 1.83 - 2.04 (m, 6 H), 2.11 - 2.25 (m, 4 H), 2.84 (m, 4 H), 3.52 (s, 6 H), 3.81 (br s, 4 H), 4.00 - 4.09 (m, 2 H), 5.08 - 5.18 (m, 2 H), 5.28 - 5.42 (m, 2 H), 5.89 (d,  $J$ =12.79 Hz, 2 H), 7.06 (t,  $J$ =7.26 Hz, 2 H), 7.16 - 7.32 (m, 4 H), 7.39 (d,  $J$ =8.24 Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J$ =8.13 Hz, 1 H), 12.06 (two s, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1019 (M+H) $^+$ .

[2300]

ABS



[2301]

[2302]

실시예 5.9

[2303]

메틸 { (2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2304]

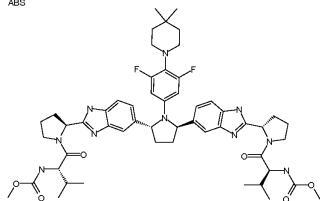
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸) 테트라하이드로클로라이드(250mg, 0.298mmol) 및 (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(115mg, 0.656mmol)을 질소하에 무수 DMF(3mL)에서 배합했다. HOBt 수화물(114mg, 0.745mmol) 및 EDAc(146mg, 0.745mmol)를 첨가한 다음, 호박색 용액을 0℃로 냉각시켰다. 4-메틸모르폴린(0.328mL, 2.98mmol)을 첨가하고, 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 20℃에서 교반했다. 18시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 물(3x25mL) 및 염수(25mL)로 세척했다. 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 황색 고체로 농축시켰다. 3% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출시키는 SiO<sub>2</sub> 플래시 크로마토그래피(Alltech Extract-Clean™ 컬럼, 10g 상)로 예비 정제하여 황색 고체(119mg)를 수득했다. 잔사의 분액(50mg)을 H<sub>2</sub>O 중의 2mL 아세트니트릴 및 2mL 0.1% TFA에 용해시키고, 95:5의 H<sub>2</sub>O/아세트니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의 H<sub>2</sub>O/아세트니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20mL/분(10mL 분획)에서 100% 아세트니트릴에서 10분 구배로 용출시키는 RP-C18 HPLC(Waters Prep LC, Nova-Pak HR C18 6μm 40x100mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm Module)로 정제했다. 순수한 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2mL/튜브)로 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 용액을 250mL 환저 플라스크에서 배합했다. 물질의 나머지 69mg을 상기한 바와 같이 제조용-HPLC로 정제시켰다. 순수한 생성물 함유 분획을 상기한 바와 같이 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 처리하고, 동일한 250mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세트니트릴을 회전 증발로 제거하고, 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2x50mL)로 추출시켰다. 배합된 유기 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(56mg)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.68 - 0.93 (m, 22 H), 1.09 - 1.25 (m, 2 H), 1.53 (d, *J*=11.93 Hz, 2 H), 1.63 - 1.75 (m, 2 H), 1.80 - 2.08 (m, 7 H), 2.12 - 2.27 (m, 4 H), 2.71 - 2.91 (m, 5 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (br s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 5.09 - 5.19 (m, 2 H), 5.30 - 5.44 (m, 2 H), 5.89 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H), 7.02 - 7.11 (m, 2 H), 7.17 - 7.32 (m, 4 H), 7.40 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 12.07 (two s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1007 (M+H)<sup>+</sup>.

[2305]

ABS



[2306]

[2307]

실시예 5.10

[2308]

메틸 { (2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-



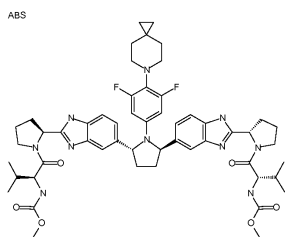
2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2309]

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸) 펜타하이드로클로라이드(250mg, 0.295mmol) 및 (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(109mg, 0.620mmol)을 질소하에 무수 DMF(3mL) 중에서 배합했다. HOBT 수화물(104mg, 0.679mmol) 및 EDAc(133mg, 0.679mmol)를 첨가한 다음, 호박색 용액을 0℃로 냉각시켰다. 4-메틸모르폴린(0.325mL, 2.95mmol)을 첨가하고, 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 20℃에서 교반시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 물(3x25mL) 및 염수(25mL)로 세척했다. 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 황갈색 고체로 농축시켰다. 3% 내지 4% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 단계 구배로 용출시키는 SiO<sub>2</sub> 플래시 크로마토그래피(3.8cmx15cm)로 정제하여 표제 화합물을 고체(115mg)로서 수득했다. 분액을 H<sub>2</sub>O 중의 1.5mL 아세트니트릴 및 1.5mL 0.1% TFA에 용해시키고, 95:5의 H<sub>2</sub>O/아세트니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의 H<sub>2</sub>O/아세트니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20mL/분에서 100% 아세트니트릴에 의한 10분 구배(10mL 분획)로 용출시키는 RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, Nova-Pak HR C18 6μm 40x100mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm Module)로 정제시켰다. 순수한 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2mL/튜브)로 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 용액을 250mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세트니트릴을 진공하에 농축시켜 제거했다. 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2x50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(33mg)로서 수득했다. 잔류하는 불순한 생성물 65mg(실리카 겔 컬럼으로부터)을 상기한 바와 같이 RP-C18 제조용 HPLC로 정제하여 추가의 표제 화합물을 백색 고체(33mg)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 0.91 (m, 12 H), 0.87 (s, 6 H), 1.21 - 1.35 (m, 4 H), 1.63 - 1.77 (m, 2 H), 1.81 - 2.09 (m, 6 H), 2.11 - 2.29 (m, 4 H), 2.49 - 2.59 (m, 2 H), 2.76 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (br s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 5.09 - 5.22 (m, 2 H), 5.30 - 5.44 (m, 2 H), 5.89 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 7.17 - 7.32 (m, 4 H), 7.41 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H), 12.07 (two s, 2 H); (ESI+) *m/z* 979 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 977 (M-H)<sup>-</sup>.

[2310]



[2311]

[2312]

실시예 5.11

[2313]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

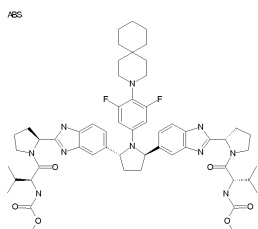
[2314]

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸) 테트라하이드로클로라이드(250mg, 0.309mmol) 및 (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(119mg, 0.680mmol)을 질소하에 무수 DMF(3mL) 중에서 배합했다. HOBT 수화물(118mg, 0.773mmol) 및 EDAc(151mg, 0.773mmol)를 첨가한 다음, 호박색 용액을 0℃로 냉각시켰다. 4-메틸모르폴린(0.340mL, 3.09mmol)을 첨가하고, 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 20℃에서 교반시켰다. 16.5시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 물(3x25mL) 및 염수(25mL)로 세척했다. 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 황색 고체로 농축시켰다. 3% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출시키는 SiO<sub>2</sub> 플래시 크로마토그래피(Alltech Extract-Clean<sup>TM</sup> 컬럼, 10g 상)로 예비 정제하여 베이지색 고체(172mg)를 수득했다. 분액

(50mg)을 H<sub>2</sub>O 중의 1.5mL 아세토니트릴 및 1.5mL 0.1% TFA에 용해시키고, 95:5의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20ml/분에서 100% 아세토니트릴에 의한 10분 구배(10ml 분획)로 용출시키는 RP-C18 HPLC(Waters Prep LC, Nova-Pak HR C18 6 $\mu$ m 40x100mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm Module)로 정제했다. 순수한 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2mL/튜브)로 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 용액을 250mL 환저 플라스크에서 배합했다. 2개의 추가량의 50mg을 상기한 바와 같이 제조용-HPLC로 정제하고, 순수한 생성물-함유 분획을 상기한 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 처리하고, 동일한 250mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세토니트릴을 진공하에 농축시켜 제거하고, 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2x50mL)로 추출시켰다. 배합된 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(42mg)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.22 (s, 4 H), 0.72 - 0.93 (m, 12 H), 1.21 - 1.36 (m, 5 H), 1.61 - 1.78 (m, 2 H), 1.83 - 2.08 (m, 7 H), 2.13 - 2.27 (m, 4 H), 2.81 (br s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.82 (br s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.40 Hz, 2 H), 5.10-5.19 (m, 2 H), 5.29 - 5.45 (m, 2 H), 5.90 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.02 - 7.32 (m, 6 H), 7.41 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 12.07 (two s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 977 (M+H)<sup>+</sup>.

[2315]



[2316]

[2317]

실시예 5.12

[2318]

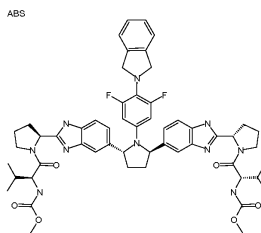
메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2319]

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸) 테트라하이드로클로라이드(250mg, 0.294mmol) 및 (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(113mg, 0.646mmol)을 질소하에 무수 DMF(3mL) 중에서 배합했다. HOBt 수화물(113mg, 0.735mmol) 및 EDAc(144mg, 0.735mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 4-메틸모르폴린(0.323mL, 2.94mmol)을 첨가하고, 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 물(3x25mL) 및 염수(25mL)로 세척했다. 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 베이지색 발포체로 농축시켰다. 조 물질을 4% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출시키는 SiO<sub>2</sub> 플래시 크로마토그래피(3.8cm x 5cm)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(82mg)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.72 - 0.93 (m, 12 H), 1.22 - 1.41 (m, 15 H), 1.63 - 1.74 (m, 2 H), 1.80 - 2.07 (m, 7 H), 2.12 - 2.27 (m, 4 H), 2.75 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.06 (t, *J*=8.40 Hz, 2 H), 5.14 (d, *J*=1.19 Hz, 2 H), 5.27 - 5.42 (m, 2 H), 5.88 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.29 (d, *J*=5.96 Hz, 3 H), 7.40 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 12.07 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1019 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 1017 (M-H)<sup>-</sup>.

[2320]



[2321]

[2322]

실시예 5.13

[2323]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(1,3-디하이드로-2*H*-이소인돌-2-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

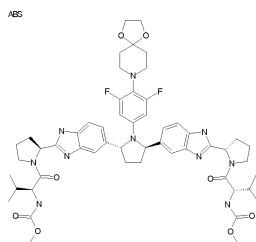
[2324]

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(이소인돌린-2-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸) 테트라하이드로클로라이드(250mg, 0.306mmol) 및 (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(118mg, 0.673mmol)을 질소하에 무수 DMF(3mL) 중에서 배합했다. HOBT 수화물(117mg, 0.765mmol) 및 EDAc(150mg, 0.765mmol)를 첨가한 다음, 호박색 용액을 0℃로 냉각시켰다. 4-메틸모르폴린(0.337mL, 3.06mmol)을 첨가하고, 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 이 혼합물을 물(3x25mL) 및 염수(25mL)로 세척했다. 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 농축색 고체로 농축시켰다. 고체를 4% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출시키는 SiO<sub>2</sub> 플래시 크로마토그래피(3.8cm x 15cm)로 정제하여 회백색 고체(104mg)를 수득했다. 분액(52mg)을 아세토니트릴(2mL) 및 H<sub>2</sub>O 중의 0.1% TFA(2mL)에 용해시키고, 95:5의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20mL/분에서 100% 아세토니트릴에 의한 10분 구배(100mL 분획)로 용출시키는 RP-C18 HPLC(Waters Prep LC, Nova-Pak HR C18 6μm 40x100mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm Module)로 정제시켰다. 순수한 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2mL/튜브)로 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 용액을 500mL 환저 플라스크에서 배합했다. 잔류하는 물질 52mg을 상기한 바와 같이 제조용-HPLC로 정제하고, 순수한 생성물 함유 분획을 상기한 바와 같이 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 처리했다. 생성물 함유 분획을 동일한 500mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세토니트릴을 회전 증발로 제거했다. 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2x50mL)로 추출시켰다. 배합된 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(88mg)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 0.92 (m, 12 H), 1.61 - 2.08 (m, 8 H), 2.11 - 2.26 (m, 3 H), 2.57 (s, 2 H), 3.54 (s, 6 H), 3.83 (s, 4 H), 4.07 (t, *J*=8.29 Hz, 2 H), 4.26 - 4.43 (m, 4 H), 5.10 - 5.23 (m, 2 H), 5.33 - 5.50 (m, 2 H), 5.99 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 7.09 (t, *J*=6.83 Hz, 2 H), 7.20 (s, 4 H), 7.22 - 7.37 (m, 4 H), 7.42 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 12.09 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 985 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 983 (M-H)<sup>-</sup>.

[2325]



[2326]

[2327]

실시예 5.14

[2328]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{2-

[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2329] 파트 A

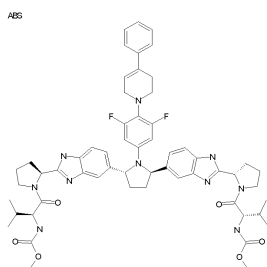
[2330] 화합물 8-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸을 일반 절차 8.1 및 일반 절차 9D(PtO2)의 방법에 따라 변형시켜 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트를 수득할 수 있다.

[2331] 파트 B

[2332] 오븐 건조된 10mL 환저 플라스크에서, 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트(200mg, 0.191mmol)를 질소하에 무수 톨루엔(2mL)에 용해시켰다. 빙초산(0.110mL, 1.914mmol)을 첨가하고, 용액을 빙욕에서 60℃에서 교반시켰다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(50mL)로 희석시키고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(25mL)로 세척했다. 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 조 표제 화합물을 황갈색 고체(185mg)로서 수득했다. 불순한 물질의 분액(93mg)을 아세트니트릴(2mL) 및 H<sub>2</sub>O 중의 0.1% TFA(2mL)에 용해시키고, 95:5의 H<sub>2</sub>O/아세트니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의 H<sub>2</sub>O/아세트니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20mL/분에서 100% 아세트니트릴에 의한 10분 구배로 용출시키는 RP-C18 HPLC(Waters Prep LC, Nova Pak HR C18 6μm 40x100 mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm Module)로 정제했다. 순수한 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2mL/튜브)로 즉시 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 용액을 500mL 환저 플라스크에서 배합했다. 잔류하는 92mg을 상기한 바와 같이 예비-HPLC로 정제하고 순수한 생성물 함유 분획을 상기한 바와 같이 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 처리했다. 추가의 분획을 동일한 500mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세트니트릴을 회전 증발로 제거하고, 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2x50mL)로 추출시켰다. 배합한 유기 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(103mg)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.73 - 0.94 (m, 12 H), 1.51 - 1.61 (m, 4 H), 1.63 - 1.75 (m, 2 H), 1.83 - 2.10 (m, 8 H), 2.13 - 2.29 (m, 4 H), 2.86 (s, 4 H), 3.54 (s, 6 H), 3.83 (s, 8 H), 4.06 (t, *J*=8.51 Hz, 2 H), 5.09 - 5.21 (m, 2 H), 5.30 - 5.42 (m, 2 H), 5.90 (d, *J*=12.69 Hz, 2 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.17 - 7.32 (m, 4 H), 7.40 (s, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 11.71 - 12.53 (m, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 1009 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 1007 (M-H)<sup>-</sup>.

[2333]



[2334]

[2335] 실시예 5.15

[2336] 메틸 {[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)페닐]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2337] 파트 A

[2338] 화합물 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-클로로-3-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘을 일반 절차 8.1 및 일반 절차 9E의 방법에 따라 변형시켜 디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트를 수득할 수 있다.

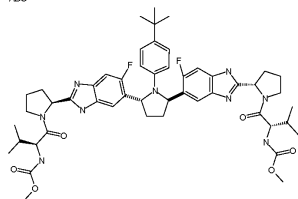
[2339] 파트 B

[2340] 오븐 건조된 5mL 환저 플라스크에서, 디메틸 (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(2-아미노-4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카바메이트(75mg, 0.071mmol)를 질소하에 무수 톨루엔(1mL)에 용해시켰다. 빙초산(0.041mL, 0.707mmol)을 첨가하고, 용액을 오일욕에서 60°C에서 교반시켰다. 1.5시간 후, 황색 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(50mL)로 희석시키고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(25mL)로 세척했다. 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 황색 고체(약 80mg)로 농축시켰다. 잔사를 2mL 아세토니트릴 및 H<sub>2</sub>O 중의 2mL 0.1% TFA에 용해시키고, 95:5의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20mL/분에서 100% 아세토니트릴에 대한 10분 구배(10mL 분획)로 용출시키는 RP-C18 HPLC(Waters Prep LC, Nova-Pak HR C18 6μm 40x100 mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm Module)로 정제했다. 순수한 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2mL/튜브)로 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 용액을 250mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세토니트릴을 회전 증발로 제거하고, 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2x50mL)로 추출시켰다. 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 생성물을 회백색 고체(34mg)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.94 (m, 12 H), 1.70 (d, *J*=4.55 Hz, 2 H), 1.83 - 2.10 (m, 6 H), 2.11 - 2.26 (m, 3 H), 2.44 (s, 1 H), 2.56 (s, 4 H), 3.09 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.54 (s, 6 H), 3.82 (s, 4 H), 4.07 (t, *J*=8.35 Hz, 2 H), 5.09 - 5.22 (m, 2 H), 5.30 - 5.46 (m, 2 H), 5.95 (d, *J*=12.90 Hz, 2 H), 6.09 (s, 1 H), 7.04 - 7.17 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.26 - 7.34 (m, 5 H), 7.36 - 7.45 (m, 3 H), 7.50 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H), 11.71 - 12.63 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1025 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) *m/z* 1023 (M-H)<sup>-</sup>.

[2341]

ABS



[2342]

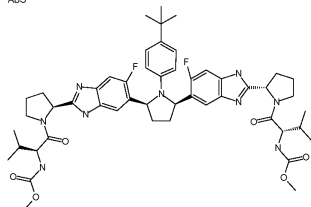
[2343] 실시예 6.1

[2344] 메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{5-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2345] 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}에 DMF(1.0mL)에 이어, *N*-메틸모르폴린(0.045mL, 0.41mmol), (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(15mg, 0.09mmol), EDC(20mg, 0.1mmol) 및 HOBT(16mg, 0.1mmol)를 첨가했다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 역상 HPLC 크로마토그래피(5-100% CH<sub>3</sub>CN/0.1% TFA-H<sub>2</sub>O)로 정제하고, 목적하는 분획을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 중화시키고, EtOAc로 추출시키고, 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜 표제 화합물(6.7mg, 7.2 μmol, 18%)을 수득했다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.48 (m, 1H) 10.25 (m, 1H) 7.39 (m, 1H) 7.14 (m, 1H) 6.98 (m, 3H) 6.29 (m, 1H) 5.54 (br s, 1H) 5.34 (br s, 4H) 4.31 (m, 1H) 3.82 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.51-3.65 (m, 2H) 3.03 (br s, 2H) 2.51 (br s, 2H) 2.23-2.40 (m, 2H) 2.14 (m, 4H) 1.95 (m, 4H) 1.27 (m, 2H) 1.09-1.23 (m, 9H) 1.07 (m, 3H) 0.87 (m, 9H) 0.67-0.79 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  924 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

ABS



실시예 6.2

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{5-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

실시예 6.1의 HPLC 정제로부터, 시스 이성체(6.4mg, 6.9  $\mu\text{mol}$ , 17%)가 또한 수득되었다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 11.62 (s, 1H) 11.37 (s, 1H) 7.45-7.55 (m, 3H) 7.36 (d, 1H) 7.04 (d, 2H) 6.92 (d, 1H) 6.77 (d, 1H) 6.41 (d, 2H) 5.36-5.40 (m, 2H) 5.33 (m, 1H) 5.07 (t, 1H) 3.98-4.07 (m, 1H) 3.93 (m, 1H) 3.74-3.86 (m, 2H) 3.72 (m, 1H) 3.59 (m, 2H) 2.80 (m, 1H) 2.50 (s, 6H) 2.32 (s, 4H) 1.86-2.27 (m, 7H) 1.78 (m, 1H) 1.17 (s, 9H) 0.86-1.01 (m, 9H); MS (ESI)  $m/z$  924 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

다음 실시예 화합물 6.3 내지 6.11은 일반적으로 실시예 6.1의 방법에 따라 적합한 나열된 중간체 아민으로부터 제조될 수 있다:

중간체 아민:

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-클로로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-클로로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-메틸-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)피롤리딘-2,5-디일]비스{7-메틸-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

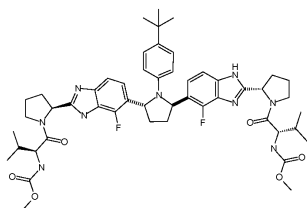
6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-[3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일]비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12);

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일]비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12); 및



[2362] 6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(ACD 명칭 v12).

ABS



[2363]

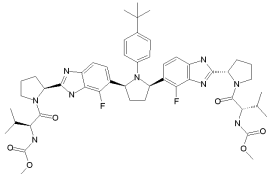
[2364] 실시예 6.3

[2365] 메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{7-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-4-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.41-10.64 (m, 2H) 6.84-7.06 (m, 6H) 6.25-6.36 (m, 2H) 5.55-5.68 (m, 1H) 5.25-5.46 (m, 4H) 4.27-4.40 (m, 1H) 3.79-3.92 (m, 2H) 3.71 (s, 6H) 3.56-3.67 (m, 2H) 3.03-3.27 (m, 2H) 1.83-2.66 (m, 10H) 1.14 (s, 9H) 0.77-1.31 (m, 14H); MS (ESI) *m/z* 924 (M+H)<sup>+</sup>.

[2366]

ABS



[2367]

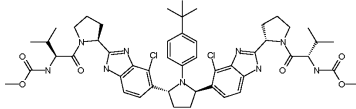
[2368] 실시예 6.4

[2369] 메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*S*)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{7-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-4-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.54-10.71 (m, 2H) 7.54-7.68 (m, 2H) 7.00-7.21 (m, 4H) 6.43-6.54 (m, 2H) 5.27-5.50 (m, 4H) 5.20 (br s, 2H) 4.29-4.42 (m, 1H) 3.80-3.94 (m, 2H) 3.71 (s, 6H) 3.59-3.69 (m, 2H) 3.04-3.29 (m, 2H) 1.86-2.66 (m, 10H) 1.18 (s, 9H) 0.79-1.33 (m, 14H); MS (ESI) *m/z* 924 (M+H)<sup>+</sup>.

[2370]

ABS



[2371]

[2372] 실시예 6.5

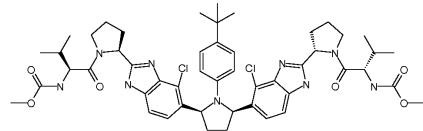
[2373] 메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{4-클로로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-4-클로로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.70 (s, 0H), 12.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J = 26.1, 8.1, 3\text{H}$ ), 6.91 (d,  $J = 37.0, 4\text{H}$ ), 6.08 (d,  $J = 7.9, 1\text{H}$ ), 5.64 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.10 (d,  $J = 5.2, 1\text{H}$ ), 3.86 (s, 3H), 3.52 (d,  $J = 14.1, 6\text{H}$ ), 3.17 (d,  $J = 5.2, 1\text{H}$ ), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 4H), 1.77 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.18 – 1.01 (m, 9H), 1.01 – 0.72 (m, 11H); MS (APCI+)  $m/z$  958.76 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[2374]

ABS



[2375]

[2376]

실시예 6.6

[2377]

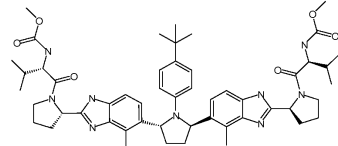
메틸

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5S)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{4-클로로-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-4-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 3.3, 1\text{H}$ ), 7.68 (d,  $J = 8.6, 2\text{H}$ ), 7.48 (t,  $J = 12.5, 2\text{H}$ ), 7.31 (d,  $J = 8.2, 2\text{H}$ ), 7.00 (d,  $J = 8.1, 2\text{H}$ ), 6.20 (d,  $J = 8.7, 2\text{H}$ ), 5.16 (d,  $J = 32.0, 4\text{H}$ ), 4.66 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (d,  $J = 8.1, 6\text{H}$ ), 2.30 – 2.09 (m, 5H), 2.02 (s, 7H), 1.80 (s, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.09 (s, 9H), 1.00 – 0.78 (m, 12H); MS(APCI+)  $m/z$  958.64 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[2378]

ABS



[2379]

[2380]

실시예 6.7

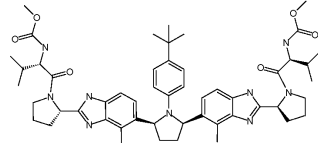
[2381]

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-4-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-4-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.78 - 1.05 (m, 14 H), 1.06 (s, 9 H), 1.86 - 2.06 (m, 8 H), 2.09 - 2.31 (m, 4 H), 2.58 - 2.72 (m, 6 H), 3.54 (s, 6 H), 3.79 - 3.93 (m, 4 H), 4.02 - 4.17 (m, 2 H), 5.11 - 5.23 (m, 2 H), 5.42 - 5.51 (m, 2 H), 6.02 - 6.12 (m, 2 H), 6.71 - 6.83 (m, 2 H), 6.83 - 6.96 (m, 2 H), 7.04 - 7.19 (m, 2 H), 7.24 - 7.35 (m, 2 H), 11.84 - 12.26 (m, 2 H).

[2382]

ABS



[2383]

[2384]

실시예 6.8

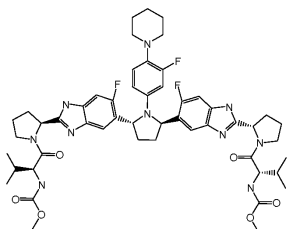
[2385]

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5S)-1-(4-3급-부틸페닐)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-4-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-4-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-

1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.79 - 1.06 (m, 12 H), 1.23 (s, 9 H), 1.87 - 2.31 (m,  $J=30.69$  Hz, 12 H), 2.58 - 2.65 (m,  $J=3.25$  Hz, 6 H), 3.55 (s, 6 H), 3.81 - 3.96 (m, 4 H), 4.01 - 4.19 (m, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 5.12 - 5.26 (m, 2 H), 6.14 - 6.26 (m, 2 H), 6.86 - 7.02 (m, 2 H), 7.22 - 7.39 (m, 4 H), 7.57 - 7.79 (m, 2 H), 11.90 - 12.32 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  = 916.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[2386]



[2387]

[2388]

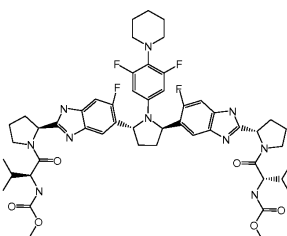
실시예 6.9

[2389]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-플루오로-5-{(2*R*,5*R*)-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}-1-[3-플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.21-10.67 (m, 2H) 6.55-7.99 (m, 6H) 5.95-6.14 (m, 1H) 5.19-5.56 (m, 6H) 4.25-4.39 (m, 1H) 3.77-3.92 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.42-3.76 (m, 3H) 2.95-3.17 (m, 2H) 2.64-2.95 (m, 2H) 2.43-2.64 (m, 1H) 1.78-2.42 (m, 11H) 0.62-1.78 (m, 18H); MS (ESI)  $m/z$  969 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[2390]



[2391]

[2392]

실시예 6.10

[2393]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

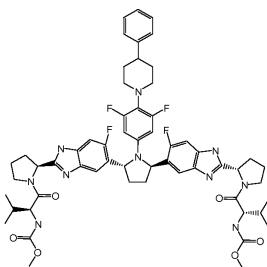
[2394]

DMF(2378 $\mu\text{l}$ ) 중의 6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{5-플루오로-2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸}(64mg, 0.095mmol)의 용액에 (*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(35.0mg, 0.200mmol), EDC(45.6mg, 0.238mmol), HOBT(36.4mg, 0.238mmol) 및 *N*-메틸모르폴린(105 $\mu\text{l}$ , 0.951mmol)을 첨가하고, 생성되는 용액을 주위 온도에서 밤새 교반시켰다. 반응 용액을 EtOAc로 희석시키고,  $\text{H}_2\text{O}$  및 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 여과시켜 농축시켰다. 조 물질을 1:1  $\text{CH}_3\text{CN}$ :0.1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$ 에 용해시키고, HPLC(C18, 0-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /0.1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$ )로 정제했다. 생성물 함유 분획을 배합하고, 포화된 중탄산나트륨 용액으로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(43.3mg, 0.044mmol, 46.1% 수율)을 수득했다. 표제 화합물은 또한 상기한 일반 절차 12C에 따라 제조될 수도 있다.

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.25-10.70 (m, 2H) 6.83-7.53 (m, 4H) 5.70-5.91 (m, 2H) 5.20-5.52 (m, 4H) 4.21-4.42 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.53-3.94 (m, 6H) 1.75-3.17 (m, 16H) 0.63-1.74 (m, 18H); MS (ESI) *m/z* 987 (M+H)<sup>+</sup>.

[2395]



[2396]

[2397]

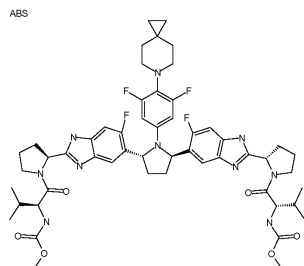
실시예 6.11

[2398]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤조이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤조이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.54 (br s, 2H) 7.09-7.33 (m, 9H) 5.77-5.92 (m, 2H) 5.23-5.52 (m, 4H) 4.24-4.39 (m, 2H) 3.79-3.91 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.55-3.67 (m, 2H) 2.92-3.21 (m, 5H) 1.73-2.65 (m, 10H) 0.97-1.74 (m, 8H) 0.76-0.96 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 1063 (M+H)<sup>+</sup>.

[2399]



[2400]

[2401]

실시예 6.12

[2402]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(6-아자스피로[2.5]옥트-6-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-{6-플루오로-2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤조이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1*H*-벤조이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

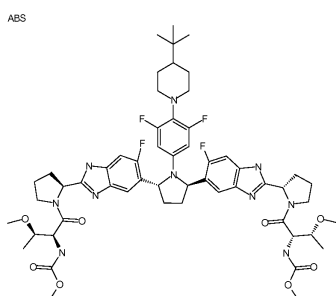
[2403]

오븐 건조된 5mL 배형(pear-shaped) 플라스크에서, 질소하에 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL) 중의 (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(56.6mg, 0.323mmol)을 용해시키고, EDAc(63.2mg, 0.323mmol)를 첨가하고, 20℃에서 20분 동안 교반했다. 생성되는 용액을 질소하에 기체 기밀 주사기를 통해 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중의 (S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸) 하이드로클로라이드(91mg) 및 디이소프로필에틸아민(0.188mL, 1.077mmol)의 용액에 첨가하고, HOBt 수화물(49.5mg, 0.323mmol)을 첨가하고, 20℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 희석시키고, 물(25mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 암황색 발포체(약 140mg)로 농축시켰다. 70mg의 불순한 물질을 2mL 아세토니트릴 및 H<sub>2</sub>O 중의 0.1% TFA 2mL에 용해시키고, 95:5의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20mL/분에서 100% 아세토니트릴에 대한 10분 구배로 용출시키는 RP-C<sub>18</sub> HPLC(Waters Prep

LC, Nova Pak HR C18 6 $\mu$ m 40x100mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm Module)로 정제했다. 순수한 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2mL/튜브)로 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 용액을 500mL 환저 플라스크에서 배합했다. 잔류하는 70mg을 상기한 바와 같이 제조용-HPLC로 정제하고, 순수한 생성물 함유 분획은 상기한 바와 같이 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 처리하고, 동일한 500mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세토니트릴을 회전 증발로 제거하고, 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2 x 50mL)로 추출시키고, 배합된 유기 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 생성물을 백색 고체(49mg, 0.048mmol)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.24 (s, 4 H), 0.68 - 0.91 (m, 12 H), 1.21 - 1.35 (m, 5 H), 1.67 - 2.07 (m, 9 H), 2.13 - 2.24 (m, 4 H), 2.84 (s, 4 H), 3.53 (s, 6 H), 3.73 - 3.87 (m, 4 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 5.02 - 5.23 (m, 2 H), 5.45 - 5.65 (m, 2 H), 5.81 - 5.99 (m, 2 H), 7.04 (d,  $J$ =6.07 Hz, 1 H), 7.14 (d,  $J$ =6.94 Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 3 H), 7.41 (dd,  $J$ =11.06, 6.18 Hz, 1 H), 11.73 - 12.63 (m, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  1013 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-)  $m/z$  1011 (M-H)<sup>-</sup>.

[2404]



[2405]

실시예 6.13

[2406]

메틸 {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]-5-(6-플루오로-2-[(2S)-1-[N-(메톡시카보닐)-O-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일]-1H-벤조이미다졸-5-일)피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2408]

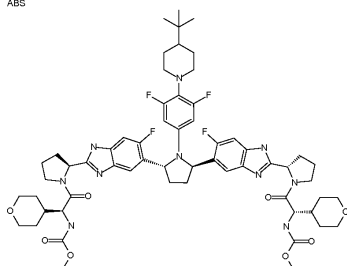
(2S,3R)-3-메톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산(65.6mg, 0.343mmol)을 질소하에 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)에 용해시켰다. EDAc(67.1mg, 0.343mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반시켰다. 생성되는 용액을 질소하에 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중의 (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸) 하이드로클로라이드(100mg) 및 디이소프로필아민(0.200mL, 1.143mmol)의 용액을 통해 첨가했다. HOBt 수화물(52.5mg, 0.343mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 희석시키고, 물(25mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 암황색 발포체(140mg)로 농축시켰다. 조 물질(70mg)을 아세토니트릴(2mL) 및 H<sub>2</sub>O 중의 0.1% TFA(2mL)에 용해시키고, 95:5의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20mL/분에서 100% 아세토니트릴에 의한 10분 구배로 용출시키는 RP-C<sub>18</sub> HPLC(Waters Prep LC, Nova-Pak<sup>®</sup> HR C18 6 $\mu$ m 40x100mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm Module)로 정제했다. 순수한 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2mL/튜브)로 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 분획을 500mL 환저 플라스크에서 배합시켰다. 잔류하는 70mg의 물질을 상기한 바와 같이 제조용-HPLC로 정제하고, 순수한 생성물 함유 분획을 상기한 바와 같이 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 처리하고, 동일한 500mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세토니트릴을 회전 증발로 제거하고, 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2x50mL)로 추출시키고, 배합된 유기 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 생성물을 백색 고체(62mg, 0.057mmol)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.80 (s, 9 H), 0.92 (d, *J*=6.07 Hz, 2 H), 0.98 - 1.09 (m, 4 H), 1.12 - 1.22 (m, 2 H), 1.44 - 1.63 (m, 3 H), 1.65 - 1.89 (m, 3 H), 1.91 - 2.10 (m, 4 H), 2.11 - 2.28 (m, 4 H), 2.73 - 2.92 (m, 4 H), 3.04 (d, *J*=1.73 Hz, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 3.25 (d, *J*=3.47 Hz, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 3 H), 3.53 (s, 6 H), 3.72 - 3.92 (m, 4 H), 4.25 (q, *J*=7.99 Hz, 2 H), 5.02 - 5.17 (m, 2 H), 5.46 - 5.63 (m, 2 H), 5.79 - 6.00 (m, 2 H), 7.02 (d, *J*=6.72 Hz, 1 H), 7.08 - 7.18 (m, 2 H), 7.24 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J*=10.36, 4.50 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J*=11.22, 6.23 Hz, 1 H), 11.84 - 12.63 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1075 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1073 (M-H)<sup>-</sup>.

[2409]

ABS



[2410]

[2411]

실시예 6.14

[2412]

디메틸 (({(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{(6-플루오로-1*H*-벤조이미다졸-5,2-디일)(2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(1*S*)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-2,1-디일}])비스카바메이트

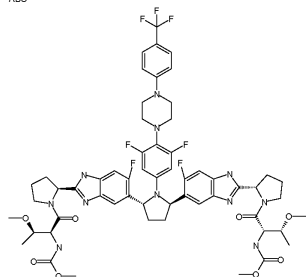
[2413]

(*S*)-2-(메톡시카보닐아미노)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아세트산(74.5mg, 0.343mmol)을 질소하에 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)에 용해시켰다. EDAC(67.1mg, 0.343mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반시켰다. 생성되는 용액을 질소하에 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중의 (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-3급-부틸피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸) 하이드로클로라이드(100mg) 및 디이소프로필에틸아민(0.200mL, 1.143mmol)의 용액에 첨가했다. HOBt 수화물(52.5mg, 0.343mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 희석시키고, 물(25mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 암황색 고체(210mg)로 농축시켰다. 불순한 물질(70mg)을 2mL 아세토니트릴 및 H<sub>2</sub>O 중중의 0.1% TFA 2mL에 용해시키고, 95:5의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA에서 25:75의 H<sub>2</sub>O/아세토니트릴 중의 0.1% TFA로의 30분 구배에 이어, 20mL/분에서 100% 아세토니트릴에 의한 10분 구배로 용출시키는 RP-C<sub>18</sub> HPLC(Waters Prep LC, Nova-Pak<sup>®</sup> HR C18 6μm 40x100mm Prep Pak 카트리지를 갖는 40mm module)로 정제했다. 순수한 분획을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2mL/튜브)로 처리하고, 각 튜브를 와동시켜 TFA를 완전히 중화시키고, 분획을 500mL 환저 플라스크에서 배합했다. 잔류하는 물질을 상기한 바와 같이 제조용-HPLC로 두 개의 70mg 주입액에서 정제하고, 순수한 생성물 함유 분획을 상기한 바와 같이 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 처리하고, 동일한 500mL 환저 플라스크에서 배합했다. 아세토니트릴을 회전 증발로 제거하고, 잔류하는 수성 상을 EtOAc(2x50mL)로 추출시키고, 배합된 유기 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발로 농축시켜 생성물을 백색 고체(69mg, 0.060mmol)로서 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.80 (s, 9 H), 0.89 - 1.01 (m, 1 H), 1.07 - 1.38 (m, 7 H), 1.39 - 1.63 (m, 6 H), 1.67 - 1.91 (m, 5 H), 1.92 - 2.05 (m, 4 H), 2.10 - 2.26 (m, 4 H), 2.71 - 2.95 (m, 5 H), 2.96 - 3.25 (m, 3 H), 3.52 (s, 6 H), 3.62 - 3.92 (m, 8 H), 4.06 - 4.23 (m, 2 H), 5.10 (t, *J*=6.23 Hz, 2 H), 5.39 - 5.65 (m, 2 H), 5.77 - 5.99 (m, 2 H), 7.01 (d, *J*=6.72 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J*=7.05 Hz, 1 H), 7.28 - 7.49 (m, 4 H), 11.78 - 12.42 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1127 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) *m/z* 1125 (M-H)<sup>-</sup>.

[2414]

ABS



[2415]

[2416]

실시예 6.15

[2417]

메틸

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-{4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}페닐)-6-플루오로-2-[(2S)-1-[N-(메톡시카보닐)-O-메틸-L-트레오닐]피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

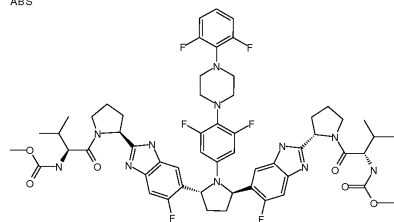
[2418]

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸) 하이드로클로라이드(88mg), (2S,3R)-3-메톡시-2-(메톡시카보닐아미노)부탄산(41mg, 0.216mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(46mg, 0.238mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(36mg, 0.238mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.095mL, 0.864mmol)을 DMF(3.0mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 이후, 이소프로필 알콜 및 클로로포름 혼합물을 첨가한 다음, 1N 수성 염산으로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 메탄올)로 정제하여 71mg의 표제 화합물을 수득했다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.56 (m, 2H), 7.48 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 5.97 (m, 2H), 5.62 (m, 2H), 5.17 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.25 (m, 8H), 3.17 (s, 6H), 2.99 (m, 4H), 2.05 (m, 12H), 1.25 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  1164 (M+H) $^+$ .

[2419]

ABS



[2420]

[2421]

실시예 6.16

[2422]

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일]-3,5-디플루오로페닐}-5-{5-플루오로-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일]피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-6-일}피롤리딘-2-일]-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2423]

(S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(0.072g, 0.410mmol) 및 HOBt (0.063g, 0.410mmol)를 DMF(2mL)에서 배합했다. 투명한 용액에 0.2mL DMF 세정액과 함께 EDAC(0.079g, 0.410mmol)를 첨가하고, 생성되는 투명한 용액을 실온에서 20분 동안 교반했다. (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(5-플루오로-2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸) 하이드로클로라이드(0.160g)를 2mL DMF에 용해시키고, N-메틸모르폴린(1.863mmol, 0.205mL)으로 처리한 다음, 활성화 아미노산 용액으로 처리하고, 생성되는 투명한 갈색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 용액의 pH는 pH 페이퍼로 8인 것으로 측정되었다. 반응 진행은 1시간에 LC-MS로 측정하고, 분석은 반응이 완료된 것으로 간주했다. 반

응 혼합물을 진공하에 갈색 이동성 오일로 농축시켰다. 오일을 50mL EtOAc로 희석시키고, 30mL 10% NaHCO<sub>3</sub>으로 세척했다. 층을 분리하고, 수성 층을 또 다른 50mL EtOAc로 추출시켰다. 배합된 유기 추출물을 10% NaCl로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s)로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공하에 제거하여 갈색 오일성 잔사를 남겼다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 99/1 내지 95/5로 13분에 걸쳐, 이어서 95/5 내지 90/10으로 8분에 걸쳐 구배로 용출되는 12g의 실리카 겔 컬럼 상에서 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 배합하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 98/2에서 90/10로의 구배로 15분 동안 용출되는 12g의 금 컬럼 상에 재정제했다. 분획을 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (50.3mg)로서 담갈색 고체를 남겼다.

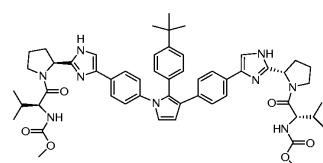
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.82 (m,

12 H) 1.99 (m, 9 H) 2.18 (m, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.05 - 3.17 (m, 5 H) 3.53 (s, 6 H) 3.79 (m, 4 H) 3.95

- 4.11 (m, 4 H) 5.11 (m, 2 H) 5.55 (m, 2 H) 5.91 (m, 2 H) 7.01 (m, 5 H) 7.29 (m, 4 H) 12.14 (m, 2 H);

MS (ESI+) *m/z* 1100.3, (ESI-) *m/z* 1098.3(M-H).

[2424]

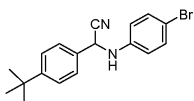


[2425]

[2426] 실시예 7.1

[2427] 메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[2-(4-3급-부틸페닐)-1-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일]피롤리딘-2-일]-1*H*-이미다졸-4-일}페닐)-1*H*-피롤-3-일}페닐)-1*H*-이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2428]



[2429] 실시예 7.1A

[2430] 2-(4-브로모페닐아미노)-2-(4-3급-부틸페닐)아세트니트릴

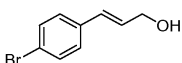
[2431] THF(100mL) 중의 4-브로모아닐린(10.0g, 58.1mmol)의 용액에 4-3급-부틸벤즈알데히드(9.72mL, 58.1mmol), 아세트산(13.3mL, 233mmol), 시안화칼륨(3.79g, 58.1mmol) 및 물(50mL)을 첨가했다. 생성되는 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 형성된 생성되는 고체를 진공 여과로 수집하고, 헥산으로 세척한 다음, 건조시켜 15.3g(77%)의 표제 화합물을 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.49 (m,

4H), 7.37 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.34 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=8.0 Hz, 1H),

1.34 (s, 9H).

[2432]



[2433]

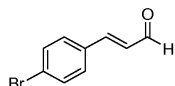
[2434] 실시예 7.1B

[2435] (*E*)-3-(4-브로모페닐)프로프-2-엔-1-올

[2436] -78°C로 냉각된 디클로로메탄(151mL) 중의 (*E*)-에틸 3-(4-브로모페닐)아크릴레이트(10.0g, 39.2mmol)의 용액에 15분 동안 디이소부틸알루미늄 수소화물(디클로로메탄 중의 1.0M, 82mL, 82mmol)의 용액을 첨가했다. 이어서, 용액을 추가로 2시간 동안 교반한 다음, 10% 수산화나트륨 수용액(250mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 다음 반응에 직접 사용되



는 8.35g(100%)의 표제 화합물을 수득했다.



[2437]

실시예 7.1C

[2438]

(E)-3-(4-브로모페닐)아크릴알데히드

[2439]

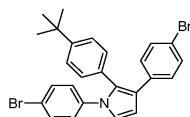
디클로로메탄(151mL)에 용해된 실시예 7.1B의 생성물(8.35g, 39.2mmol)에 이크롬산피리디늄(22.11g, 58.8mmol)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 헥산의 용액을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 규조토를 통해 여과시킨 다음, 농축시켰다. 물을 잔사에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 층을 배합하고, 건조시킨 다음, 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트 중의 헥산)로 정제하여 5.5g(67%)의 표제 화합물을 수득했다.

[2440]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.62 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.57 (d,

$J=8.5$  Hz, 2H), 7.42 (m, 3H), 6.70 (dd,  $J=15.9, 7.6$  Hz, 1H).

[2441]



[2442]

실시예 7.1D

[2443]

1,3-비스(4-브로모페닐)-2-(4-3급-부틸페닐)-1H-피롤

[2444]

실시예 7.1C의 생성물(0.676g, 3.2mmol) 및 실시예 7.1A의 생성물(1.0g, 2.91mmol)에 에탄올(30mL)에 이어, 수산화칼륨(0.163g, 2.91mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 이후, 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 물과 에틸 아세테이트에 분배했다. 유기 층을 배합하고, 건조시킨 다음, 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트 중의 헥산)로 정제하여 150mg(10%)의 표제 화합물을 수득했다.

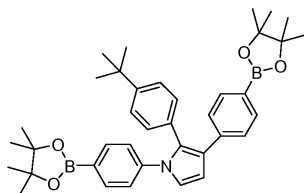
[2445]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.37 (m, 3H), 7.32 (d,  $J=8.5$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 6.93

(m, 4H), 6.51 (dd,  $J=2.9$  Hz, 1H), 1.29 (s, 9H).

[2446]



[2447]

실시예 7.1E

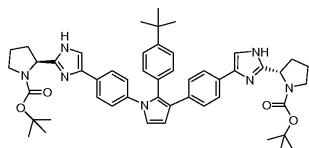
[2448]

2-(4-3급-부틸페닐)-1,3-비스(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피롤

[2449]

디옥산(5.5mL) 중의 실시예 7.1D의 생성물(150mg, 0.295mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(165mg, 0.648mmol), 칼륨 아세테이트(87mg, 8.84mmol) 및 디클로로메탄과 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 착물(21.6mg, 0.029mmol)의 용액을 100℃에서 18시간 동안 가열했다. 이어서, 혼합물을 규조토를 통해 여과시키고, 오일로 농축시키고, EtOAc에 용해시키고 염수로 추출시켰다. 유기 추출물을 농축시켜 230mg의 표제 화합물을 수득하고, 다음 단계에 직접 사용했다.

[2450]



[2451]

[2452]

실시예 7.1F

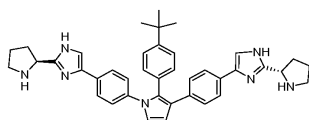
[2453]

디-3급-부틸

(2*S*, 2'*S*)-2, 2'-[2-(4-3급-부틸페닐)-1*H*-피롤-1, 3-디일]비스(벤젠-4, 1-디일-1*H*-이미다졸-4, 2-디일)}디피롤리딘-1-카복실레이트(ACD 명칭 v12)

[2454]

실시예 7.1E의 생성물(227mg, 0.376mmol), (S)-3급-부틸 2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 또는 (S)-3급-부틸 2-(4-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(357mg, 1.13mmol), 디클로로메탄과 [1, 1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 착물(27.5mg, 0.038mmol) 및 탄산나트륨 용액(물 중의 1.0M, 1.13mL, 1.13mmol)을 85°C에서 18시간 동안 에탄올(3mL) 및 톨루엔(3mL)의 용액 중에서 가열했다. 이어서, 혼합물에 물(10mL)을 첨가한 다음, EtOAc(2x10mL)로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 메탄올)로 정제하여 29mg(9%)의 표제 화합물을 수득했다; MS (ESI)  $m/z$  823 (M+H)<sup>+</sup>.



[2455]

[2456]

실시예 7.1G

[2457]

4, 4'-[2-(4-3급-부틸페닐)-1*H*-피롤-1, 3-디일]디벤젠-4, 1-디일}비스{2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]-1*H*-이미다졸}(ACD 명칭 v12)

[2458]

실시예 7.1F의 생성물(29mg, 0.035mmol)을 디옥산(0.5mL)에 용해시키고, 디옥산 중의 염산(4.0*N*, 0.14mL, 0.54mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 이후, 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 하이드로클로라이드 염으로서 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  622 (M+H)<sup>+</sup>.

[2459]

실시예 7.1H

[2460]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[2-(4-3급-부틸페닐)-1-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-이미다졸-4-일}페닐)-1*H*-피롤-3-일}페닐)-1*H*-이미다졸-2-일]피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2461]

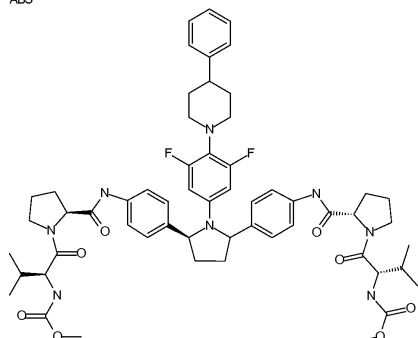
실시예 7.1G의 생성물(22mg, 0.036mmol), (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(12.7mg, 0.072mmol), *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(15.2mg, 0.079mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(12.2mg, 0.079mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.021mL, 0.29mmol)을 DMF(0.7mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 이후, 1*N* 수성 염산(5mL)을 첨가한 다음, 디클로로메탄(2x5mL)으로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 이어서, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 메탄올)로 정제하여 3.3mg(10%)의 표제 화합물을 수득했다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.57 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.20 (m, 8H), 6.99 (m, 4H), 5.37 (m, 2H), 5.24 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.23 (m, 9H), 0.85 (m, 12H); MS (ESI)  $m/z$  936 (M+H)<sup>+</sup>.

[2462]

ABS



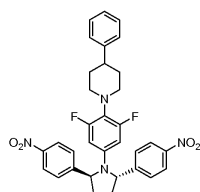
[2463]

[2464]

실시예 8

[2465]

디메틸 ((2*S*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{4,1-페닐렌카바모일 (2*S*)피롤리딘-2,1-디일[(2*S*)-3-메틸-1-옥소부탄-1,2-디일]})비스카바메이트



[2466]

[2467]

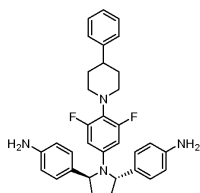
실시예 8A

[2468]

1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-비스(4-니트로페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘

[2469]

DMF(18.3mL) 중의 중간체 6(2.68g, 5.49mmol), 3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)아닐린(1.90g, 6.58mmol) 및 디이소프로필에틸아민(9.58mL, 54.9mmol)의 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 가열했다. 이후, 에틸 아세테이트를 용액에 첨가한 다음, 물로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, hexan 중의 에틸 아세테이트)로 정제하여 197mg(6%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  585 (M+H)<sup>+</sup>.



[2470]

[2471]

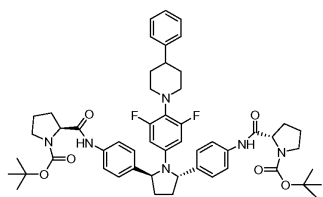
실시예 8B

[2472]

4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)디아닐린

[2473]

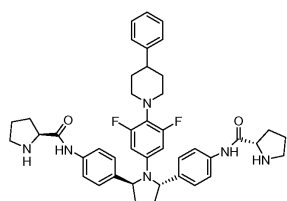
실시예 8A의 생성물(197mg, 0.337mmol)을 THF(3mL), 에탄올(3mL) 및 물(0.5mL)의 혼합물에 용해시킨 다음, 철(95mg, 1.69mmol) 및 염화암모늄(27mg, 0.506mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열했다. 이후, 에틸 아세테이트를 용액에 첨가한 다음, 중탄산나트륨으로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 177mg(100%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  525 (M+H)<sup>+</sup>.



실시예 8C

(2S,2'S)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디피롤리딘-1-카복실레이트

실시예 8B의 생성물(177mg, 0.337mmol), (S)-1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(160mg, 0.742mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(162mg, 0.843mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(129mg, 0.843mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.370mL, 3.37mmol)을 디클로로메탄(3.5mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반했다. 이후, 수성 중탄산나트륨을 첨가한 다음, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 메탄올)로 정제하여 130mg(42%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  920 (M+H)<sup>+</sup>.



실시예 8D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌))디피롤리딘-2-카복사미드

실시예 8C의 생성물(130mg, 0.141mmol)을 디클로로메탄(2.7mL) 및 트리플루오로아세트산(0.27mL, 3.5mmol)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 이후, 혼합물을 농축시키고, 잔사를 이소프로필 알콜 및 클로로포름 혼합물에 용해시킨 다음, 수성 중탄산나트륨으로 추출시켰다. 이어서, 유기 상을 건조시키고, 농축시켜 100mg(99%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  719 (M+H)<sup>+</sup>.

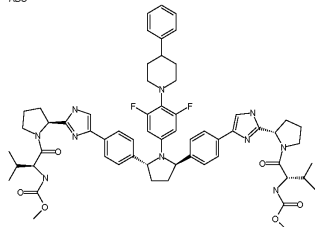
실시예 8E

디메틸 (({(2S)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]피롤리딘-2,5-디일}비스{4,1-페닐렌카바모일(2S)피롤리딘-2,1-디일[(2S)-3-메틸-1-옥소부탄-1,2-디일]})비스카바메이트

실시예 8D의 생성물(100mg, 0.142mmol), (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(60mg, 0.341mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(68mg, 0.355mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(54mg, 0.355mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.156mL, 1.42mmol)을 DMF(1.5mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반했다. 이후, 이소프로필 알콜 및 클로로포름 혼합물을 첨가한 다음, 수성 중탄산나트륨으로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 메탄올)로 정제하여 20mg(14%)의 표제 화합물을 수득했다.

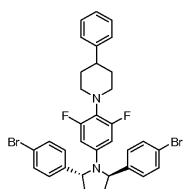
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.03 (s, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5Hz, 4H), 7.30 (m, 9H), 5.83 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 5.18 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.98 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.70 (m, 6H), 0.81 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 1033 (M+H)<sup>+</sup>.

ABS



실시예 9

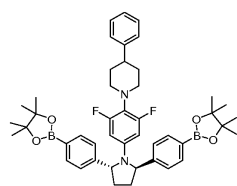
메틸 { (2*S*)-1-[ (2*S*)-2-(4-{4-[ (2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-(4-{2-[ (2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[ (메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-이미다졸-4-일}페닐}피롤리딘-2-일]페닐}-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트



실시예 9A

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-브로모페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘

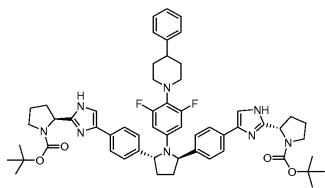
아세트니트릴(25mL) 중의 중간체 7(2.35g, 4.22mmol), 3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)아닐린(2.44g, 8.45mmol) 및 디이소프로필에틸아민(2.21mL, 12.67mmol)의 혼합물을 80℃에서 9시간 동안 가열했다. 이후, 생성되는 고체를 여과 제거하고, 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트 중의 헥산에 이어, 헥산 중의 디클로로메탄)로 정제하여 130mg(4.7%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI+) *m/z* 653 (M+H)<sup>+</sup>.



실시예 9B

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-비스(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘

디옥산(4.5mL) 중의 실시예 9A의 생성물(130mg, 0.199mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(121mg, 0.478mmol), 칼륨 아세테이트(59mg, 0.598mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(29mg, 0.04mmol)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 가열했다. 이어서, 혼합물을 규조토를 통해 여과시키고, 오일로 농축시키고 EtOAc에 용해시키고 1*N* 수성 염산으로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 에틸 아세테이트)로 정제하여 50mg(34%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI) *m/z* 747 (M+H)<sup>+</sup>.



[2497]

[2498]

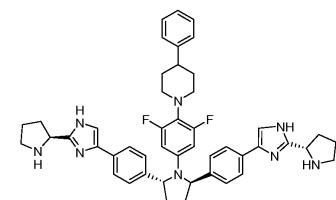
실시예 9C

[2499]

(2S,2'S)-3급-부틸 2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐)피롤리딘-2,5-디일)비스(4,1-페닐렌))비스(1H-이미다졸-4,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트

[2500]

실시예 9B의 생성물(50mg, 0.067mmol), 중간체 1(64mg, 0.201mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(6.1mg, 0.0084mmol) 및 탄산나트륨(물 중 1.0M, 0.27mL, 0.27mmol)을 에탄올(1.5mL) 및 톨루엔(1.5mL)에서 85°C에서 17시간 동안 가열했다. 물(10mL)을 상기 혼합물에 첨가한 후, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 메탄올)로 정제하여 51mg(79%)의 표제 화합물을 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  966 (M+H)<sup>+</sup>.



[2501]

[2502]

실시예 9D

[2503]

1-(4-((2R,5R)-2,5-비스(4-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)페닐)피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-4-페닐피페리딘

[2504]

실시예 9C의 생성물(50mg, 0.052mmol)을 디옥산(1.5mL) 및 디옥산 중의 염산(4.0N, 0.65mL, 2.6mmol)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 이후, 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 하이드로클로라이드 염으로서 수득했다. MS (ESI)  $m/z$  765 (M+H)<sup>+</sup>.

[2505]

실시예 9E

[2506]

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}페닐)피롤리딘-2-일}페닐)-1H-이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2507]

실시예 9D의 생성물(40mg, 0.052mmol), (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(18.3mg, 0.105mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(22.1mg, 0.115mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(17.6mg, 0.115mmol) 및 4-메틸모르폴린(0.046mL, 0.418mmol)을 DMF(1.5mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반했다. 이후, 1N 수성 염산을 첨가한 다음, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 메탄올)로 정제하여 25mg(44%)의 표제 화합물을 수득했다.

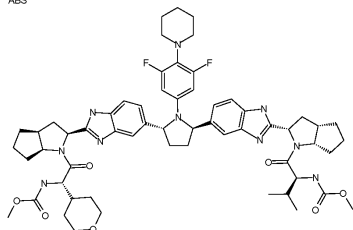
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  ppm 7.64 (m, 5H), 7.23 (m, 11H), 5.89 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 5.23 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.96 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 6H), 1.70 (m, 6H), 0.83 (m, 12H); MS (ESI)  $m/z$  1080 (M+H)<sup>+</sup>.

[2508]

[2509] 일반 절차 11C의 생성물로부터, 실시예 10.1 및 10.2의 화합물은 (1) (S)-2-(메톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산과의 커플링 단계; (2) 단일 Boc 보호 그룹의 제거 단계; 및 (3) 제2의 선택된 카바메이트 보호된 아미노산과의 커플링 단계로 수득될 수 있다.

ABS



[2510]

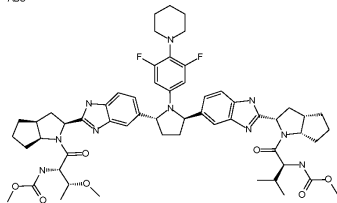
[2511] 실시예 10.1

[2512] 메틸 [(1S)-2-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-일]-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸]카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.70 - 0.91 (m, 6 H) 1.10 - 1.27 (m, 2 H) 1.34 - 1.49 (m, 8 H) 1.50 - 1.64 (m, 4 H) 1.65 - 1.81 (m, 4 H) 1.84 - 2.03 (m, 6 H) 2.05 - 2.18 (m, 4 H) 2.36 - 2.46 (m, 4 H) 2.72 - 2.86 (m, 6 H) 3.02 - 3.21 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.70 - 3.89 (m, 2 H) 3.97 - 4.17 (m, 2 H) 4.72 - 4.86 (m, 2 H) 5.07 - 5.20 (m, 2 H) 5.32 - 5.43 (m, 2 H) 5.84 - 5.94 (m, 2 H) 7.07 (t, J=10.08 Hz, 2 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.30 - 7.56 (m, 4 H) 11.92 - 11.99 (m, 1 H) 12.03 - 12.13 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1073.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[2513]

ABS



[2514]

[2515] 실시예 10.2

[2516] 메틸 {(2S,3R)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-디플루오로-4-(피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-일]-3-메톡시-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

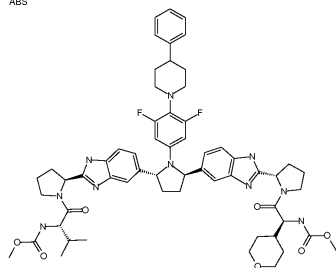
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.70 - 0.89 (m, 6 H) 0.99 (ddd, J=34.43, 6.29, 3.31 Hz, 3 H) 1.35 - 1.48 (m, 6 H) 1.50 - 1.63 (m, 4 H) 1.66 - 1.80 (m, 6 H) 1.83 - 2.00 (m, 6 H) 2.05 - 2.16 (m, 4 H) 2.72 - 2.83 (m, 4 H) 3.17 (s, 3 H) 3.21 - 3.28 (m, 4 H) 3.54 (s, 6 H) 4.02 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 4.20 - 4.30 (m, 1 H) 4.80 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 5.08 - 5.17 (m, 2 H) 5.32 - 5.43 (m, 2 H) 5.83 - 5.94 (m, 2 H) 7.05 (dd, J=8.24, 1.30 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.30 (d, J=3.14 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.45 - 7.56 (m, 3 H) 11.99 (dd, J=9.87, 1.63 Hz, 1 H) 12.04 - 12.13 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 1047.5 (M+H)<sup>+</sup>.

[2517]

[2518] 일반 절차 8B, 실시예 1B(일-치환)의 생성물로부터, 실시예 11.1 및 11.2의 화합물은 (1) 적합한 제2 아미드와의 부크발트 반응 단계(참조: 일반 절차 8); (2) 니트로 환원 단계(참조: 일반 절차 9); 및 (3) 폐환 단계(참조: 일반 절차 10)로 수득될 수 있다.



ABS



[2519]

[2520]

실시예 11.1

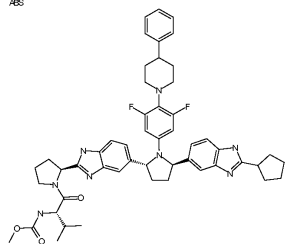
[2521]

메틸 [(1*S*)-2-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-5-일}피롤리딘-2-일]-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-2-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에틸]카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 0.91 (m, 6 H) 1.44 - 1.56 (m, 2 H) 1.62 - 1.75 (m, 6 H) 1.82 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.07 (m, 4 H) 2.16 - 2.26 (m, 4 H) 2.87 - 3.16 (m, 7 H) 3.43 - 3.50 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.58 - 3.66 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.80 - 3.89 (m, 4 H) 4.06 (t, J=8.51 Hz, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 2 H) 5.33 - 5.43 (m, 2 H) 5.86 - 5.95 (m, 2 H) 7.06 - 7.11 (m, 2 H) 7.12 - 7.37 (m, 9 H) 7.42 (dd, J=7.92, 1.73 Hz, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 1 H) 12.04 - 12.20 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1069.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[2522]

ABS



[2523]

[2524]

실시예 11.2

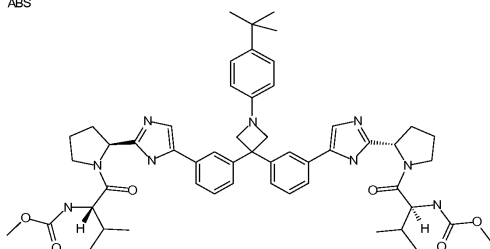
[2525]

메틸 {(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-(2-사이클로펜틸-1*H*-벤즈이미다졸-5-일)-1-[3,5-디플루오로-4-(4-페닐피페리딘-1-일)페닐}피롤리딘-2-일)-1*H*-벤즈이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.91 (m, 6 H) 1.59 - 1.73 (m, 10 H) 1.73 - 1.80 (m, 2 H) 1.83 - 1.94 (m, 4 H) 1.97 - 2.08 (m, 4 H) 2.16 - 2.24 (m, 1 H) 2.86 - 3.04 (m, 6 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 3.79 - 3.87 (m, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 5.34 - 5.42 (m, 2 H) 5.88 - 5.95 (m, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.20 - 7.27 (m, 4 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.40 (dd, J=13.88, 8.24 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 12.05 (d, J=10.63 Hz, 1 H) 12.12 (d, J=3.90 Hz, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 869.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[2526]

ABS



[2527]

[2528] 실시예 12.1

[2529] 메틸  $\{(2S)-1-[(2S)-2-(5-\{3-[1-(4-3급-부틸페닐)-3-(3-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일\}피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일\}페닐)아세트딘-3-일\}페닐\}-1H-이미다졸-2-일\}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일\}카바메이트$

[2530] 실시예 12.1A

[2531] 비스(3-브로모페닐)메탄올

[2532]  $n\text{-BuLi}$  (26.5mL, 42.4mmol, hexan 중의 1.6M)를  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 THF(50mL) 중의 1,3-디브로모벤젠(10g, 42.4mmol)의 용액에 첨가했다.  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반한 후, 3-브로모벤즈알데히드(7.84g, 42.4mmol)를 반응 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고,  $30^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반했다. 반응물을 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100mL)로 급냉시켰다. 혼합물을 디클로로메탄(80mLx5)으로 추출시켰다. 배합된 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 상, 석유 에테르 내지 석유에테르:EtOAc =20:1로 용출)로 정제하여 8.4g의 표제 화합물(24.5mmol, 58%)을 수득했다.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 400MHz:  $\delta$  5.74 (d, 1H,  $J=4.0$

[2533] Hz), 6.19 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.59 (s, 2 H).

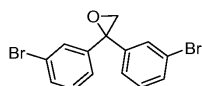
[2534] 실시예 12.1B

[2535] 비스(3-브로모페닐)메탄올

[2536]  $\text{MnO}_2$  (21.61g, 249mmol)를 디클로로메탄(80mL) 중의 비스(3-브로모페닐)메탄올(8.4g, 24.5mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과시켰다. 필터 케이크를 디클로로메탄(60mLx5)으로 세척했다. 여액을 농축시켜 7.6g의 표제 화합물(22.3mmol, 90%)을 수득했다.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 400MHz:

[2537]  $\delta$  7.52-7.56 (m, 2H), 7.71 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz), 7.88-7.92 (m, 4H).

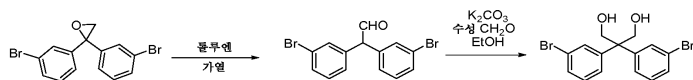


[2538]

[2539] 실시예 12.1C

[2540] 2,2-비스(3-브로모페닐)옥시란

[2541]  $\text{KOt-Bu}$  (2.72g, 24.26mmol)를 DMSO(20mL) 중의 비스(3-브로모페닐)메탄올(7.5g, 22.06mmol) 및 트리메틸설포늄 요오다이드(4.50g, 22.06mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하고, 생성되는 혼합물을  $30^{\circ}\text{C}$ 에서 8시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석시키고, 물(500mL x 3) 및 염수(500mL)로 세척했다. 유기 층을 분리시키고, 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 직접 사용했다.



[2542]

[2543] 실시예 12.1D

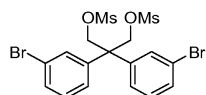
[2544] 2,2-비스(3-브로모페닐)프로판-1,3-디올

[2545] 톨루엔(25mL) 중의 조악한 2,2-비스(3-브로모페닐)옥시란(7.4g, 20.90mmol) 및  $p$ -톨루엔설포닉산 일수화물(360mg, 2.1mmol)의 혼합물을  $95^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반했다. 용액을 수성  $\text{NaHCO}_3$  (10mL) 및 물(20mL)로 세척했

다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 EtOH(20mL)에 용해시켰다. 상기 용액에 포름알데히드 (15.56mL, 209mmol, 37% 수용액) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.44g, 10.45mmol)를 첨가했다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석시키고, 디클로로메탄(60mLx4)으로 추출시켰다. 배합된 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 상, 석유 에테르 내지 석유 에테르:EtOAc=2:1로 용출)로 정제하여 4.6g의 2,2-비스(3-브로모페닐)프로판-1,3-디올(11.9mmol, 두 단계 후 57%)을 수득했다.

<sup>1</sup>HNMR

(CDCl<sub>3</sub>), 400MHz: δ 2.53 (brs, 2H), 2.41 (s, 4H), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 4H).



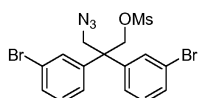
실시예 12.1E

2,2-비스(3-브로모페닐)프로판-1,3-디일 디메탄설포네이트

0℃에서 디클로로메탄(50mL) 중의 2,2-비스(3-브로모페닐)프로판-1,3-디올(6.0g, 15.54mmol)의 교반된 용액에 메탄설포산 클로라이드(27.1g, 155mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(17.3mL, 124mmol)을 첨가하여 오렌지색 용액을 수득했다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안에 이어서, 40℃에서 8시간 동안 교반했다. 반응물을 수성 NH<sub>4</sub>Cl(80mL)로 세척했다. 수성 층을 디클로로메탄(50mLx3)으로 추출시켰다. 배합된 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔 컬럼 상, 석유 에테르:EtOAc=2:1로 정제하여 3.2g의 표제 화합물(5.9mmol, 38%)을 수득했다.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>), 400MHz: δ

2.93 (s, 6H), 4.49 (s, 4H), 7.15-7.48 (m, 8H).



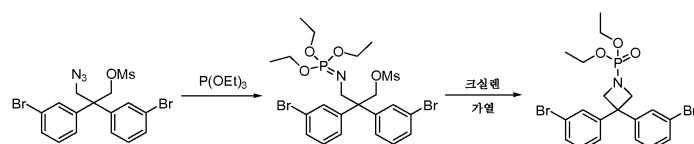
실시예 12.1F

3-아지도-2,2-비스(3-브로모페닐)프로필 메탄설포네이트

N<sub>2</sub>하에 DMPU(25mL, 207mmol) 중의 2,2-비스(3-브로모페닐)프로판-1,3-디일 디메탄설포네이트(3.6g, 6.64mmol)의 용액에 교반하면서 NaN<sub>3</sub>(0.52g, 7.97mmol)를 첨가했다. 혼합물을 5시간 동안 110℃로 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc(100mL)로 희석시키고, 물(30mLx2) 및 염수(25mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 상, 석유 에테르:EtOAc=3:1로 용출)로 정제하여 1.3g의 표제 화합물(2.66mmol, 40%)을 수득했다.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>), 400MHz: δ 2.83 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.07-7.09 (m,

2H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.44-7.46 (m, 2H).



[2558] 실시예 12.1G

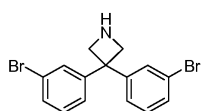
[2559] 디에틸 3,3-비스(3-브로모페닐)아제티딘-1-일포스포네이트

[2560] N<sub>2</sub>하에 무수 톨루엔(10mL) 및 무수 THF(5mL) 중의 3-아지도-2,2-비스(3-브로모페닐)프로필 메탄설포네이트(1.3g, 2.66mmol)의 용액에 25℃에서 트리에틸 포스파이트(0.49mL, 2.79mmol)를 첨가했다. 혼합물을 18시간 동안 교반했다. 반응물을 건조된 장치에서 회전 증발로 농축시켰다. 잔사를 진공하에 건조시키고, 다음 반응에 추가로 정제하지 않고 사용했다. 조약한 트리에틸 포스포리미데이트를 N<sub>2</sub>하에 무수 m-크실렌(5mL)에 용해시키고, 150℃에서 12시간 동안 오일욕에서 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 회전 증발(진공 펌프 보조)로 제거하여 농후한 밝은 오렌지색 오일을 수득하고, 이를 제조용-TLC(EtOAc:디클로로메탄=1:5로 용출)로 정제하여 960mg의 디에틸 3,3-비스(3-브로모페닐)아제티딘-1-일포스포네이트(1.9mmol, 두 단계 후 71%)를 수득했다.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>), 400MHz: δ 1.25-1.36 (m, 6H), 4.05-4.39 (m, 4H), 4.40 (d, 2H, J=5.2

Hz), 7.09-7.11 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 4H).

[2561]

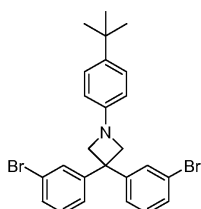


[2562]

[2563] 실시예 12.1H

[2564] 3,3-비스(3-브로모페닐)아제티딘

[2565] N<sub>2</sub>하에 무수 디클로로메탄(5mL) 중의 디에틸 3,3-비스(3-브로모페닐)아제티딘-1-일포스포네이트(960mg, 1.9mmol)의 용액에 TFA(5mL)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 회전 증발로 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄(20mL)에 용해시키고, 수성 NaHCO<sub>3</sub>(30mL)로 세척했다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 595mg의 표제 화합물(1.6mmol, 85%)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에 정제하지 않고 직접 사용했다. LC/MS: [M+1] = 368

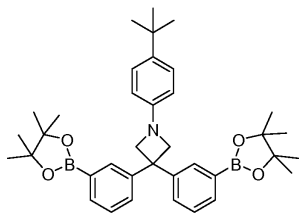


[2566]

[2567] 실시예 12.1I

[2568] 3,3-비스(3-브로모페닐)-1-(4-3급-부틸페닐)아제티딘

[2569] 디옥산(5mL) 중의 3,3-비스(3-브로모페닐)아제티딘(60mg, 0.163mmol), 1-3급-부틸-4-요오도벤젠(85mg, 0.327mmol), 크산트포스(9.46mg, 0.016mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(3.74mg, 4.09μmol) 및 3급-부톡사이드(18.85mg, 0.196mmol)의 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반했다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 물(15mL) 및 디클로로메탄(15mL)을 첨가했다. 수성 상을 디클로로메탄(15mLx3)으로 추출시켰다. 배합된 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 제조용-HPLC(Instrument waters 2767 PHW004 Column YMC-Triart C18 150\*20mm S-5um, 12nm 이동상 A: 물(0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) B: 14분 내에 8분 정지로 ACN 구배 95-95% B 유량(ml/min) 20.00 검출 파장(nm) 214\254 체류 시간(분) 7.4)로 정제하여 26mg의 표제 화합물(0.052mmol, 31.8% 수율)을 수득했다. LC/MS: [M+1] = 500.



[2570]

[2571]

실시예 12.1J

[2572]

1-(4-3급-부틸페닐)-3,3-비스(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아제티딘

[2573]

3,3-비스(3-브로모페닐)-1-(4-3급-부틸페닐)아제티딘(50mg, 0.100mmol), 비스(피나콜라토)디보론(65.9mg, 0.260mmol), KOAc(58.8mg, 0.599mmol) 및  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  부가물(20.39mg, 0.025mmol)의 혼합물을  $\text{N}_2$ 하에  $100^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(15mL) 및 디클로로메탄(15mL)을 첨가했다. 수성 층을 디클로로메탄(15mLx3)으로 추출시켰다. 배합된 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 제조용-TLC(디클로로메탄:헥산=1:1으로 용출)로 정제하여 50mg의 표제 화합물(0.078mmol, 78% 수율)을 수득했다. LC/MS:  $[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{20}+1] = 430$ ;  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}+1] = 512$ .

[2574]

실시예 12.1K

[2575]

메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[1-(4-3급-부틸페닐)-3-(3-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일}페닐)아제티딘-3-일}페닐)-1H-이미다졸-2-일}피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2576]

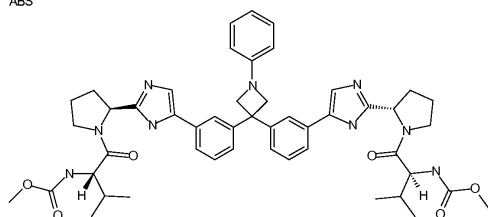
디옥산(5mL) 중의 1-(4-3급-부틸페닐)-3,3-비스(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아제티딘(50mg, 0.084mmol), 중간체 4(66.0mg, 0.177mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  부가물(13.76mg, 0.017mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (69.9mg, 0.506mmol)의 혼합물을  $100^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석시키고, 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (15mL)로 세척했다. 수성 층을 디클로로메탄(15mLx3)으로 추출시키고, 배합된 유기 층을 염수(25mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 제조용-HPLC로 정제했다: Instrument waters 2767 PHW003 Column Boston C18 10um 21\*250mm 이동상 A: 물(0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); B: ACN 구배 60-82% B 8분, 14분에서 정지, 유량(mL/분) 30.00, 검출 파장(nm) 214\254, 체류 시간(분) 8.32. 순도는 제조용-HPLC에 의한 제1 정제 후 83%였다. 화합물을 추가로 제조용-TLC(MeOH:디클로로메탄=1:15로 용출)로 정제하여 22mg의 표제 화합물(0.024mmol, 28.2% 수율)을 수득했다.

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{MeOD}-d_4$ ), 400MHz:  $\delta$

0.77-0.85 (m, 12H), 1.18 (s, 9H), 1.88-2.23 (m, 10H), 3.07 (d, 2H,  $J=6.4$  Hz), 3.56 (s, 6H), 3.75-3.89 (m, 4H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 4H), 5.03-5.07 (m, 2H), 6.46-6.48 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 9H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H).

[2577]

ABS



[2578]

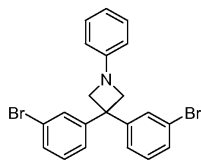
[2579]

실시예 12.2

[2580]

메틸

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[3-(3-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*이미다졸-5-일}페닐)-1-페닐아제티딘-3-일]페닐}-1*H*이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트



[2581]

[2582]

실시예 12.2A

[2583]

3,3-비스(3-브로모페닐)-1-페닐아제티딘

[2584]

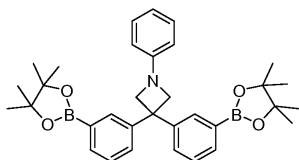
디옥산(3mL) 중의 3,3-비스(3-브로모페닐)아제티딘(200mg, 0.545mmol), 요오도벤젠(222mg, 1.090mmol), 크산트포스(31.5mg, 0.054mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(12.47mg, 0.014mmol) 및 나트륨 3급-부톡사이드(62.8mg, 0.654mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(15mL) 및 디클로로메탄(15mL)을 첨가했다. 수성 층을 디클로로메탄(15mLx3)으로 추출시켰다. 배합된 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 제조용-TLC(디클로로메탄:EtOAc=5:1로 용출)로 정제하여 140mg의 표제 화합물(0.31mmol, 58%)을 수득했다. LC/MA: [M+1] = 444, 체류 시간: 2.69분

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>),

400MHz: 4.42 (s, 4H), 6.54 (d, 2H, *J*=7.6 Hz), 7.09-7.11 (m, 2H), 6.79 (t, 1H, *J*=7.2 Hz), 7.17-7.26

(m, 6H), 7.37-7.45 (m, 4H).

[2585]



[2586]

[2587]

실시예 12.2B

[2588]

1-페닐-3,3-비스(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아제티딘

[2589]

디옥산(3mL) 중의 3,3-비스(3-브로모페닐)-1-페닐아제티딘(140mg, 0.284mmol), KOAc(167mg, 1.705mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 부가물(58.0mg, 0.071mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(188mg, 0.739mmol)의 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석시키고, 수성 NH<sub>4</sub>Cl(15mL)로 세척했다. 수성 층을 디클로로메탄(15mLx3)으로 추출시켰다. 배합된 유기 층을 염수(25mL)로 세척했다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 제조용-TLC(디클로로메탄:헥산=1:2로 용출)로 정제하여 142mg의 표제 화합물(0.209mmol, 73.6% 수율)을 수득했다. LC/MS: [M+1] = 538.

[2590]

실시예 12.2C

[2591]

메틸

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[3-(3-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시카보닐)아미노]-3-메틸부타노일}피롤리딘-2-일]-1*H*이미다졸-5-일}페닐)-1-페닐아제티딘-3-일]페닐}-1*H*이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카바메이트

[2592]

디옥산(5mL) 및 물(1mL) 중의 1-페닐-3,3-비스(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아제티딘(60mg, 0.112mmol), 중간체 4(88mg, 0.235mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 부가물(18.24mg, 0.022mmol) 및

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(93mg, 0.670mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub>하에 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석시키고, 수성 NH<sub>4</sub>Cl(15mL)로 세척했다. 수성 상을 디클로로메탄(15mLx3)으로 추출시켰다. 배합된 유기 층을 염수(25mL)로 세척했다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 제조용-HPLC로 정제했다 (Instrument waters 2767 PHW003 Column Boston C18 10um 21\*250mm 이동상 A: 물(0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); B: ACN 구배 45-70% B 8분, 14분에 정지, 유량(ml/분) 30.00, 검출 파장(nm) 214\254, 체류 시간(분) 8.47). 이어서, 화합물을 제조용-TLC(MeOH:디클로로메탄=1:15로 용출)로 추가로 정제하여 20mg의 표제 화합물(0.022mmol, 19.53% 수율)을 수득했다. LC/MS: [M+1] = 870.

<sup>1</sup>HNMR (MeOD-*d*<sub>4</sub>), 400MHz: δ 0.86-0.97 (m, 12H), 1.97-2.33 (m, 10H), 3.07 (d, 2H, *J*= 6.4 Hz), 3.66 (s, 6H), 3.83-3.99 (m, 5H), 4.21-4.23 (m, 2H), 4.49-4.55 (m, 5H), 5.13-5.16 (m, 2H), 6.61-6.63 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.19-7.58 (m, 12H), 7.78-7.80 (m, 2H).

[2593]

[2594]

본 발명은 또한 상기 실시예에 기술된 각 표제 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 예상한다. 미국 특허 공보 제2010/0317568호 및 미국 특허원 제12/903,822호 및 제12/964,027호에 기술된 실시예 모두가 또한 본원에 참조로 인용된다.

[2595]

5% FBS의 존재하에 HCV 1b-Con1 레플리콘 분석을 사용하여 시험할 때, 실시예 1.1, 1.3, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 2.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 3.1, 3.2, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.28, 3.29, 3.30, 3.31, 3.32, 3.33, 3.34, 3.35, 3.36, 3.37, 3.38, 3.39, 3.40, 3.41, 3.42, 3.43, 3.44, 3.45, 3.46, 3.47, 3.48, 3.49, 3.50, 3.51, 3.52, 3.53, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23, 4.24, 4.26, 4.27, 4.28, 4.29, 4.30, 4.31, 4.32, 4.33, 4.34, 4.35, 4.36, 4.37, 4.38, 4.39, 4.40, 4.41, 4.42, 4.43, 4.44, 4.45, 4.46, 4.47, 4.49, 4.50, 4.51, 4.52, 4.53, 4.54, 4.55, 4.56, 4.57, 4.58, 4.59, 4.60, 4.61, 4.62, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.15, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 6.10, 6.11, 6.12, 6.13, 6.14, 6.15, 6.16, 7.1, 8, 9, 10.1, 10.2, 11.1 및 11.2의 각 표제 화합물은 약 0.1nM 미만의 EC<sub>50</sub> 값을 나타냈다. 5% FBS의 존재하에 HCV 1b-Con1 레플리콘 분석을 사용하여 시험될 경우, 실시예 1.4, 2.8, 3.3, 3.9, 3.10, 3.16 및 4.25의 각 표제 화합물은 약 0.1 내지 약 1nM의 EC<sub>50</sub> 값을 나타냈다. 5% FBS의 존재하에 HCV 1b-Con1 레플리콘 분석을 사용하여 시험될 경우, 실시예 2.3, 2.7, 12.1 및 12.2의 각 표제 화합물은 약 1 내지 약 10nM의 EC<sub>50</sub> 값을 나타낸다. 실시예 1.2 및 3.14의 표제 화합물은 5% FBS의 존재하에 HCV 1b-Con1 레플리콘 분석을 사용하여 시험될 경우, 10 μM 이상의 EC<sub>50</sub> 값을 나타냈다.

[2596]

사람 혈장(HP)의 부재하에 HCV 2a, 2b, 3a 및 4a 레플리콘 분석을 사용하여 시험할 경우, 실시예 5.1의 EC<sub>50</sub> 값은 실시예 4.25의 값(약 200 내지 500pM)보다 약 적어도 50배 미만이었고; 실시예 3.20의 EC<sub>50</sub> 값은 실시예 4.25의 값보다 약 적어도 15배 미만이었다. 실시예 5.1의 AUC 값(상기 정의된 바와 같음)은 실시예 2.9의 값보다 약 30배 더 컸다. 40% HP의 존재하에 HCV 1a 레플리콘 분석을 사용하여 시험할 경우, L31M, Y93H 또는 Y93N 돌연변이에 대한 실시예 6.1의 EC<sub>50</sub> 값은 미국 특허 출원 공보 제2010/0317568호(미국 특허원 제12/813,301호, 이후 '301호 출원')의 실시예 109의 값(약 10 내지 100nM)보다 적어도 5배 미만이었고; 실시예 6.1의 AUC 값은 '301호 출원'의 실시예 109의 값보다 약 9배 더 컸다. HP의 부재하에 HCV 2a, 2b, 3a 및 4a 레플리콘 분석을 사용하여 시험될 경우, 실시예 4.15의 EC<sub>50</sub> 값, 및 '301호 출원'의 실시예 302의 EC<sub>50</sub> 값은 '301호 출원'의 실시예 163의 값(약 10 내지 50pM)보다 약 2 내지 4배 미만이었다. HP의 부재하에 HCV 2b 및 4a 레플리콘 분석을 사용하여 시험될 경우, '301호 출원'의 실시예 251의 EC<sub>50</sub> 값은 '301호 출원'의 실시예 163의 값보다 약 2배 미만이었다. HP의 부재하에 HCV 2a, 2b, 3a 및 4a 레플리콘 분석을 사용하여 시험될 경우, '301호 출원'의 실시예 120의 EC<sub>50</sub> 값은 '301호 출원'의 실시예 164의 값(약 300 내지 1200pM)보다 적어도 약 2배 미만이었고, '301호 출원'의 실시예 245, 256 및 271의 EC<sub>50</sub> 값은 '301호 출원'의 실시예 164의 값보다 적어도 약 10배 미만이었고; 실시예 245, 256 및 271의 AUC 값은 실시예 164의 값보다 적어도 약 10배 더 컸다.

[2597]

각 화합물의 항-HCV 활성은 5% FBS의 존재하에 레플리콘 내의 루시페라제 리포터 유전자(reporter gene)의 활성



을 측정함으로써 측정될 수 있다. 루시페라제 리포터 유전자는 HCV IRES 대신에 폴리오바이러스 IRES의 번역 조절하에 있으며, 레플리콘의 복제를 지지하기 위해 HuH-7 세포가 사용된다.

[2598] 본 발명의 화합물의 억제 활성은 당업계에 공지된 각종 분석법을 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들면, 세포 배양에서의 화합물 특성화를 위해 2개의 안정한 서브게놈 레플리콘 세포주가 사용될 수 있다: 하나는 유전자형 1a-H77로부터 유도된 것이고, 나머지는 유전자형 1b-Con1로부터 유도된 것이다[상기 세포주들은 미국 텍사스주 갤버스턴 소재의 텍사스 메디컬 브랜치 대학교(University of Texas Medical Branch) 또는 미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 아파트, 엘엘씨(Apath, LLC)로부터 각각 구입되었다]. 상기 레플리콘 구조체들은 2시스트론성(bicistronic) 서브게놈 레플리콘일 수 있다. 유전자형 1a 레플리콘 구조체는 HCV의 H77 균주로부터 유도된 NS3-NS5B 코딩 영역을 함유한다(1a-H77). 레플리콘은 또한 반딧불이(firefly) 루시페라제 리포터 및 네오마이신 포스포트랜스페라제(Neo) 선별 표식자를 갖는다. FMDV 2a 프로테아제에 의해 분리되어 있는 이들 두 코딩 영역은 2시스트론성 레플리콘 구조체의 제1 시스트론을 포함하고, 제2 시스트론은 NS3-NS5B 코딩 영역에 함유되며, E1202G, K1691R, K2040R 및 S2204I의 적응형 돌연변이(adaptive mutation)가 첨가되어 있다. 1b-Con1 레플리콘 구조체는, HCV 5' UTR, 3' UTR 및 NS3-NS5B 코딩 영역이 1b-Con1 균주로부터 유도되고 적응형 돌연변이가 K1609E, K1846T 및 Y3005C라는 것을 제외하고는, 1a-H77 레플리콘과 동일하다. 또한, 1b-Con1 레플리콘 구조체는 HCV IRES와 루시페라제 유전자 사이에 폴리오마이러스 IRES를 함유한다. 레플리콘 세포주는 10%(v/v) 소 태아 혈청(FBS), 100IU/ml 페니실린, 100mg/ml 스트렙토마이신(Invitrogen) 및 200mg/ml G418(Invitrogen)을 함유하는 돌베코 변성 이글 배지(DMEM) 중에서 유지될 수 있다.

[2599] 본 발명의 화합물의 HCV 복제에 대한 억제 효과는 루시페라제 리포터 유전자의 활성을 측정함으로써 측정될 수 있다. 예를 들면, 레플리콘-함유 세포를, 5% FBS 함유 DMEM 100 $\mu$ l 중의 웰당 세포 5000개의 밀도로 96웰 플레이트에 접종할 수 있다. 다음날, 화합물들을, 일련의 8개의 반-로그(half-log) 희석으로, 디메틸 설펝사이드(DMSO)로 희석하여 200x 저장 용액을 생성할 수 있다. 이후, 일련의 희석액을 5% FBS 함유 배지 중에서 추가로 100배 희석할 수 있다. 5% FBS를 갖는 DMEM 100 $\mu$ l를 이미 함유하고 있는 철야 세포 배양 플레이트에, 억제제를 갖는 배지를 첨가한다. 사람 혈장 존재하의 억제 활성을 측정하는 분석에서, 철야 세포 배양 플레이트로부터의 배지를, 40% 사람 혈장 및 5% FBS를 함유하는 DMEM으로 대체할 수 있다. 세포들을 조직 배양 인큐베이터에서 3일간 항온배양할 수 있고, 이 시간 후에 수동 용해 완충액(Passive Lysis buffer)(Promega) 30 $\mu$ l를 각각의 웰에 첨가할 수 있고, 이후 세포들을 용해(lysing)시키기 위해 진탕(rocking)하면서 플레이트를 15분 동안 항온배양한다. 루시페린 용액(100 $\mu$ l, Promega)을 각각의 웰에 첨가할 수 있고, 빅터(Victor) II 휘도계(Perkin-Elmer)로 루시페라제 활성을 측정할 수 있다. 각각의 화합물의 농도에 대해 HCV RNA 복제의 억제율을 산출할 수 있으며, 4-파라미터 로지스틱 방정식에 피팅(fitting)되는 비선형 회귀 곡선 및 그래프패드 프리즘 4(GraphPad Prism 4) 소프트웨어를 사용하여 EC<sub>50</sub> 값을 산출할 수 있다. 상술된 분석 또는 이와 유사한 세포-기반 레플리콘 분석법을 사용한 결과, 본 발명의 대표적 화합물들은 HCV 복제에 대해 현저한 억제 활성을 나타냈다.

[2600] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 각각 화학식 I(또는  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$ ,  $I_D$ ,  $I_E$ ,  $I_F$  또는  $I_G$ )을 갖는 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다.

[2601] 또한, 본 발명은, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 제한 없이, 약제학적으로 허용되는 염은 쯔비티이온일 수 있거나 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유도될 수 있다. 바람직하게는, 약제학적으로 허용되는 염은 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 상기 화합물의 유리 산 또는 염기의 생물학적 유효성을 보유하고, 합리적인 이익/유해 비율을 가지며, 의도하는 용도에 효과적이고, 생물학적으로 또는 다르게 바람직하다.

[2602] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭) 및 또 다른 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 비제한적 예로서, 이들 기타의 치료제들은 항바이러스제(예: 항-HIV 제제, 항-HBV 제제 또는 기타의 항-HCV 제제, 예를 들면, HCV 프로테아제 억제제, HCV 폴리머라제 억제제, HCV 헬리카제 억제제, IRES 억제제 또는 NS5A 억제제), 항균제, 항진균제, 면역조절제, 항암제 또는 화학요법제, 소염제, 인터페론 RNA, siRNA, 항체, 간경변 치료제 또는 간 염증 치료제로부터 선택될 수 있다. 이들 기타 치료제들의 특정 예로는, 리바비린, α-인터페론, β-인터페론, 페길화된 인터페론-α, 페길화된 인터페론-람다, 리바비린, 비라미딘, R-5158, 니타족사나이드, 아만타딘, 데비오(Debio)-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7977(Pharmasset)(뉴클레오타이드 폴리머라제 억제제), PSI-7851(Pharmasset)(뉴클레오타이드 폴리머라제 억제제), PSI-938(Pharmasset)(뉴클레오타이드 폴리머라제 억제제), PF-00868554, ANA-598, IDX184(뉴클레오사

이드 폴리머라제 억제제), IDX102, IDX375(비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제), GS-9190(비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052(NS5A 억제제), BMS-791325(프로테아제 억제제), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095(프로테아제 억제제), AP-H005, A-831(Arrow Therapeutics)(NS5A 억제제), A-689(Arrow Therapeutics)(NS5A 억제제), INX08189(Inhibitex)(폴리머라제 억제제), AZD2836, 텔라프레비르(프로테아제 억제제), 보세프레비르(프로테아제 억제제), ITMN-191(Intermune/Roche), BI-201335(프로테아제 억제제), VBY-376, VX-500(Vertex)(프로테아제 억제제), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813(Vertex)(프로테아제 억제제), SCH 900518(Schering-Plough), TMC-435(Tibotec)(프로테아제 억제제), ITMN-191(Intermune, Roche)(프로테아제 억제제), MK-7009(Merck)(프로테아제 억제제), IDX-PI(Novartis), BI-201335(Boehringer Ingelheim), R7128(Roche)(뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제), MK-3281(Merck), MK-0608(Merck)(뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제), PF-868554(Pfizer)(비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제), PF-4878691(Pfizer), IDX-184(Novartis), IDX-375(Pharmasset), PPI-461(Presidio)(NS5A 억제제), BILB-1941(Boehringer Ingelheim), GS-9190(Gilead), BMS-790052(BMS), 알부페론(Novartis), ABT-333(Abbott)(비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제), ABT-072(Abbott)(비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제), 리토나비르, 또 다른 시토크롬 P450 모노옥시게나제 억제제, 또는 이들의 임의의 배합물이 포함되지만 이에 한정되지 않는다.

[2603] 하나의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭) 및 하나 이상의 기타의 항바이러스제를 포함한다.

[2604] 또 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭) 및 하나 이상의 기타의 항-HCV 제제를 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>를 갖는 본 발명의 화합물(들)(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭), 및 HCV 폴리머라제 억제제(뉴클레오사이드 또는 비-뉴클레오사이드 타입의 폴리머라제 억제제 포함), HCV 프로테아제 억제제, HCV 헬리카제 억제제, CD81 억제제, 사이클로필린 억제제, IRES 억제제 또는 NS5A 억제제로부터 선택되는 제제를 포함할 수 있다.

[2605] 또 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭), 및 하나 이상의 기타의 항바이러스제, 예를 들면, 항-HBV 제제, 항-HIV 제제 또는 항-A형 간염제, 항-D형 간염제, 항-E형 간염제 또는 항-G형 간염제를 포함한다. 항-HBV 제제의 비제한적 예로는 아데포비르, 라미부딘 및 테노포비르가 포함된다. 항-HIV 약물의 비제한적 예로는 리토나비르, 로피나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 암프레나비르, 아타자나비르, 티프라나비르, TMC-114, 포삼프레나비르, 지도부딘, 라미부딘, 디다노신, 스타부딘, 테노포비르, 잘시타빈, 아바카비르, 에파비렌즈, 네비라핀, 텔라비르딘, TMC-125, L-870812, S-1360, 엔푸비르타이드, T-1249 또는 기타의 HIV 프로테아제, 역 전사효소, 인테그라제 또는 융합 억제제가 포함된다. 당업자들이 인식하고 있는 바와 같이, 임의의 기타 바람직한 항바이러스제도 본 발명의 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

[2606] 바람직한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기한 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 프로드럭) 및 HCV 프로테아제 억제제를 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기한 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 프로드럭) 및 HCV 폴리머라제 억제제(예: 비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제, 또는 바람직하게는 뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제)를 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 (1) 본 발명의 화합물(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기한 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 프로드럭), (2) HCV 프로테아제 억제제 및 (3) HCV 폴리머라제 억제제(예: 비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제, 또는 바람직하게는 뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제)를 포함한다. 프로테아제 및 폴리머라제 억제제의 비제한적 예는 상술되어 있다.

[2607] 또 다른 양태에서 본 발명의 약제학적 조성물은 (1) 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기 실시예들의 표제 화합물 또는 표 5의 화합물로부터 선택되는 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 프로드럭, 및 (2) ABT-072(Abbott), ABT-333(Abbott), ACH-1095(Achillion), ACH-1625(Achillion), ACH-2684(Achillion), ACH-2928(Achillion), 알리스포로비르, ANA-598(Anadys), ANA-773(Anadys), AVL-181(Avila), AVL-192(Avila), AZD2836(Astra-Zeneca), AZD7295(Astra-Zeneca), BCX-4678(BioCryst), BI-

201335(Boehringer Ingelheim), BI-207127(Boehringer Ingelheim), BILB-1941(Boehringer Ingelheim), BMS-650032(BMS), BMS-790052(BMS), BMS-791325(BMS), BMS-824393(BMS), 보세프레비르, CTS-1027(Conatus), 다노프레비르, EDP-239(Enanta), 필리부비르, GL59728(Glaxo), GL60667(Glaxo), GS-5885(Gilead), GS-6620(Gilead), GS-9132(Gilead), GS-9256(Gilead), GS-9451(Gilead), GS-9620(Gilead), GS-9669(Gilead), GSK625433(GlaxoSmithKline), IDX-102(Idenix), IDX-136(Idenix), IDX-184(Idenix), IDX-316(Idenix), IDX-320(Idenix), IDX-375(Idenix), INX-189(Inhibitex), ITX-4520(iTherx), ITX-5061(iTherx), MK-0608(Merck), MK-3281(Merck), MK-5172(Merck), 나르라프레비르, NM-811(Novartis), PF-4878691(Pfizer), PHX-1766(Phenomix), PPI-1301(Presidio), PPI-461(Presidio), PSI-7977(Pharmasset), PSI-938(Pharmasset), RG7128(Roche), R05303253(Roche), SCY-635(Scynexis), 테고부비르, 텔라프레비르, TMC-435(Tibotec), TMC-647055(Tibotec), TMC64912(Medivir), 바니프레비르, VBY708(Virobay), VCH-759(Vertex & ViraChem), VCH-916(ViraChem), VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem), VX-500(Vertex), VX-759(Vertex), VX-813(Vertex), VX-985(Vertex) 또는 이의 배합물로부터 선택된 하나 이상의 HCV 억제제/조절제를 포함한다.

[2608] 또 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 (1) 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기 실시예들의 표제 화합물 또는 표 5의 화합물로부터 선택되는 화합물, 또는 이들의 염, 용매 화물 또는 프로드럭 및 (2) ACH-1095(Achillion), ACH-1625(Achillion), ACH-2684(Achillion), AVL-181(Avila), AVL-192(Avila), BI-201335(Boehringer Ingelheim), BMS-650032(BMS), 보세프레비르, 다노프레비르, GS-9132(Gilead), GS-9256(Gilead), GS-9451(Gilead), IDX-136(Idenix), IDX-316(Idenix), IDX-320(Idenix), MK-5172(Merck), 나르라프레비르, PHX-1766(Phenomix), 텔라프레비르, TMC-435(Tibotec), 바니프레비르, VBY708 (Virobay), VX-500(Vertex), VX-813(Vertex), VX-985(Vertex) 또는 이들의 배합물로부터 선택된 하나 이상의 HCV 프로테아제 억제제를 포함한다.

[2609] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 (1) 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기 실시예들의 표제 화합물 또는 표 5의 화합물로부터 선택되는 화합물, 또는 이들의 염, 용매 화물 또는 프로드럭 및 (2) ABT-072(Abbott), ABT-333(Abbott), ANA-598(Anadys), BI-207127(Boehringer Ingelheim), BILB-1941(Boehringer Ingelheim), BMS-791325(BMS), 필리부비르, GL59728(Glaxo), GL60667(Glaxo), GS-9669(Gilead), IDX-375(Idenix), MK-3281(Merck), 테고부비르, TMC-647055(Tibotec), VCH-759(Vertex & ViraChem), VCH-916(ViraChem), VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem), VX-759(Vertex), GS-6620(Gilead), IDX-102(Idenix), IDX-184(Idenix), INX-189(Inhibitex), MK-0608(Merck), PSI-7977(Pharmasset), PSI-938(Pharmasset), RG7128(Roche), TMC64912(Medivir), GSK625433(GlaxoSmithKline), BCX-4678(BioCryst) 또는 이들의 배합물로부터 선택되는 하나 이상의 HCV 폴리머라제 억제제를 포함한다. 폴리머라제 억제제(들)는 (i) GS-6620(Gilead), IDX-102(Idenix), IDX-184(Idenix), INX-189(Inhibitex), MK-0608(Merck), PSI-7977(Pharmasset), PSI-938(Pharmasset), RG7128(Roche), TMC64912(Medivir) 또는 이들의 배합물로부터 선택되는 하나 이상의 뉴클레오티드 폴리머라제 억제제; 또는 (ii) ABT-072(Abbott), ABT-333(Abbott), ANA-598(Anadys), BI-207127(Boehringer Ingelheim), BILB-1941(Boehringer Ingelheim), BMS-791325(BMS), 필리부비르, GL59728(Glaxo), GL60667(Glaxo), GS-9669(Gilead), IDX-375(Idenix), MK-3281(Merck), 테고부비르, TMC-647055(Tibotec), VCH-759(Vertex & ViraChem), VCH-916(ViraChem), VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem), VX-759(Vertex) 또는 이들의 배합물로부터 선택된 하나 이상의 비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제; 또는 (iii) 뉴클레오티드 폴리머라제 억제제(들) 및 비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제(들) 둘 다를 포함할 수 있다.

[2610] 추가의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 (1) 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기 실시예들의 표제 화합물 또는 표 5의 화합물로부터 선택되는 화합물, 또는 이들의 염, 용매 화물 또는 프로드럭, 및 (2) ACH-1095(Achillion), ACH-1625(Achillion), ACH-2684(Achillion), AVL-181(Avila), AVL-192(Avila), BI-201335(Boehringer Ingelheim), BMS-650032(BMS), 보세프레비르, 다노프레비르, GS-9132(Gilead), GS-9256(Gilead), GS-9451(Gilead), IDX-136(Idenix), IDX-316(Idenix), IDX-320(Idenix), MK-5172(Merck), 나르라프레비르, PHX-1766 (Phenomix), 텔라프레비르, TMC-435(Tibotec), 바니프레비르, VBY708(Virobay), VX-500(Vertex), VX-813(Vertex), VX-985(Vertex) 또는 이들의 배합물로부터 선택된 하나 이상의 HCV 프로테아제 억제제, 및 (3) ABT-072(Abbott), ABT-333(Abbott), ANA-598(Anadys), BI-207127(Boehringer Ingelheim), BILB-1941(Boehringer Ingelheim), BMS-791325(BMS), 필리부비르, GL59728(Glaxo), GL60667(Glaxo), GS-9669(Gilead), IDX-375(Idenix), MK-3281(Merck), 테고부비르, TMC-647055(Tibotec), VCH-759(Vertex & ViraChem), VCH-916(ViraChem), VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem),

VX-759(Vertex), GS-6620(Gilead), IDX-102(Idenix), IDX-184(Idenix), INX-189(Inhibitex), MK-0608(Merck), PSI-7977(Pharmasset), PSI-938(Pharmasset), RG7128(Roche), TMC64912(Medivir), GSK625433(GlaxoSmithKline), BCX-4678(BioCryst) 또는 이들의 배합물로부터 선택된 하나 이상의 HCV 폴리머라제 억제제를 포함한다. 폴리머라제 억제제(들)는 (i) GS-6620(Gilead), IDX-102(Idenix), IDX-184(Idenix), INX-189(Inhibitex), MK-0608(Merck), PSI-7977(Pharmasset), PSI-938(Pharmasset), RG7128(Roche), TMC64912(Medivir) 또는 이들의 배합물로부터 선택된 하나 이상의 뉴클레오타이드 폴리머라제 억제제; 또는 (ii) ABT-072(Abbott), ABT-333(Abbott), ANA-598(Anadys), BI-207127(Boehringer Ingelheim), BILB-1941(Boehringer Ingelheim), BMS-791325(BMS), 필리부비르, GL59728(Glaxo), GL60667(Glaxo), GS-9669(Gilead), IDX-375(Idenix), MK-3281(Merck), 테고부비르, TMC-647055(Tibotec), VCH-759(Vertex & ViraChem), VCH-916(ViraChem), VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem), VX-759(Vertex) 또는 이들의 배합물로부터 선택되는 하나 이상의 비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제; 또는 (iii) 뉴클레오타이드 폴리머라제 억제제(들) 및 비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제(들) 둘 다를 포함할 수 있다.

[2611] 또 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 (1) 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기 실시예들의 표제 화합물 또는 표 5의 화합물로부터 선택되는 화합물, 또는 이들의 염, 용매 화물 또는 프로드럭, 및 (2) 사이클로필린 억제제(예: 알리스포로비르, NM-811 (Novartis), SCY-635(Scynexis)), 도입 억제제(예: ITX-4520(iTherx) 또는 ITX-5061(iTherx)), 또 다른 NS5A 억제제(예: ), 또는 TLR-7 효능제(예: GS-9620(Gilead) 또는 PF-4878691(Pfizer)), 및 (3) 임의로, 상기한 하나 이상의 HCV 프로테아제 또는 폴리머라제 억제제를 포함한다.

[2612] 다수의 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은 공제형화된 생성물, 공패키징된 생성물 또는 이들의 배합물일 수 있다.

[2613] 본 발명의 약제학적 조성물은 통상적으로는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 약제학적으로 허용되는 적합한 담체/부형제의 비제한적 예로는 당류(예: 락토오스, 글루코오스 또는 수크로오스), 전분(예: 옥수수 전분 또는 감자 전분), 셀룰로오스 또는 이의 유도체(예: 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 또는 셀룰로오스 아세테이트), 오일(예: 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 또는 대두유), 글리콜(예: 프로필렌 글리콜), 완충제(예: 수산화마그네슘 또는 수산화알루미늄), 한천, 알긴산, 분말화된 트라가칸트, 맥아, 젤라틴, 활석, 코코아 버터, 발열원 제거수(pyrogen-free water), 등장성 염수, 링거액, 에탄올 또는 인산염 완충 용액이 포함된다. 윤활제, 착색제, 이형제, 피복제, 감미제, 풍미제 또는 향미제, 보존제 또는 산화방지제가 본 발명의 약제학적 조성물에 포함될 수도 있다.

[2614] 본 발명의 약제학적 조성물은 이들의 투여 경로를 기반으로 하여 당업계에 공지되어 있는 방법들을 사용하여 제형화될 수 있다. 예를 들면, 멸균성 주사 제제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 멸균성 주사용 수성 또는 유성 현탁액으로서 제조될 수 있다. 직장 투여를 위한 좌제는, 약물을, 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키는 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 경구 투여를 위한 고체 투여형은 캡슐제, 정제, 환제, 분말제 또는 과립제일 수 있다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 고체 투여형은 또한 불활성 희석제 이외에도 윤활제와 같은 기타의 물질을 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 당해 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 정제 및 환제는 추가로 장용 피복물을 갖도록 제조될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여형으로는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유하는 약제학적으로 허용되는 유제, 용제, 현탁제, 시럽제 또는 엘릭시르제가 포함될 수 있다. 액체 투여형은 또한 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 풍미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 미국 특허 제6,703,403호에 기술된 바와 같이 리포솜 형태로 투여될 수도 있다. 본 발명에 적용될 수 있는 약물의 제형화는, 예를 들면, 문헌[참조: Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975); 및 Lachman, L., eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980)]에 일반적으로 논의되어 있다.

[2615] 본 명세서에 기술된 임의의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다.

[2616] 바람직한 양태에서, 본 발명의 화합물(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기한 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 프로드럭)은 고체 분산액으로 제형화되고, 여기서 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 친수성 중합체를 포함하는 무정형 매트릭스 내에 분자적으로 분산될 수 있다.



상기 매트릭스는 또한 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 함유할 수 있다. 본 발명의 화합물의 제형화에 적합한 고체 분산 기술로는 용융-압출, 분무-건조, 공-침전, 동결 건조 또는 기타의 용매 증발 기술이 포함되지만 이에 한정되지 않으며, 용융-압출 및 분무-건조가 바람직하다. 하나의 예에서, 본 발명의 화합물은 코포비돈 및 비타민 E TPGS를 포함하는 고체 분산액으로 제형화된다. 또 다른 예에서, 본 발명의 화합물은 코포비돈 및 스팬(Span) 20을 포함하는 고체 분산액으로 제형화된다.

[2617] 본 명세서에 기술된 고체 분산액은 약제학적으로 허용되는 친수성 중합체 또는 이러한 친수성 중합체들의 배합물을 30중량% 이상 함유할 수 있다. 바람직하게는, 상기 고체 분산액은 약제학적으로 허용되는 친수성 중합체 또는 이러한 친수성 중합체들의 배합물을 40중량% 이상 함유한다. 더욱 바람직하게는, 상기 고체 분산액은 약제학적으로 허용되는 친수성 중합체 또는 이러한 친수성 중합체들의 배합물을 50중량% 이상(예를 들면, 60중량%, 70중량%, 80중량% 또는 90중량% 이상 포함) 함유할 수 있다. 본 명세서에 기술된 고체 분산액은 또한 약제학적으로 허용되는 계면활성제 또는 이러한 계면활성제들의 배합물을 1중량% 이상 함유할 수 있다. 바람직하게는, 상기 고체 분산액은 약제학적으로 허용되는 계면활성제 또는 이러한 계면활성제들의 배합물을 2중량% 이상 함유한다. 더욱 바람직하게는, 상기 고체 분산액은 상기 계면활성제(들)를 4중량% 내지 20중량%, 예를 들면 상기 계면활성제(들)를 5중량% 내지 10중량%로 함유한다. 또한, 본 명세서에 기술된 고체 분산액은 본 발명의 화합물을 1중량% 이상, 바람직하게는 5중량% 이상, 예를 들면 10중량% 이상 함유할 수 있다. 하나의 예에서, 상기 고체 분산액은 7% 비타민 E-TPGS 및 88% 코포비돈을 포함하는 무정형 매트릭스 내에 분자적으로 분산된 본 발명의 화합물(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기한 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 프로드럭)을 5%로 포함하고; 상기 고체 분산액은 또한 만니톨/에어로실(Aerosil)(99:1)과 같은 기타의 부형제와 혼합될 수 있으며, 기타 부형제에 대한 고체 분산액의 중량비는 5:1 내지 1:5 범위일 수 있고, 1:1이 바람직하다. 또 다른 예에서, 상기 고체 분산액은 5% 스팬 20 및 90% 코포비돈을 포함하는 무정형 매트릭스 내에 분자적으로 분산된 본 발명의 화합물(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기한 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 프로드럭)을 5%로 포함하고; 상기 고체 분산액은 또한 만니톨/에어로실(99:1)과 같은 기타의 부형제와 혼합될 수 있으며, 기타 부형제에 대한 고체 분산액의 중량비는 5:1 내지 1:5 범위일 수 있고, 1:1이 바람직하다.

[2618] 또한, 다양한 첨가제들이 또한 고체 분산액에 포함되거나 고체 분산액과 혼합될 수 있다. 예를 들면, 고체 분산액을 압축시켜서 정제로 제조하는 데에는, 유동 조절제, 결합제, 윤활제, 충전제, 붕해제, 가소제, 착색제 또는 안정화제로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제가 사용될 수 있다. 압축 전에 이들 첨가제들을 분쇄되거나 미분된 고체 분산액과 혼합할 수 있다. 붕해제는 상기 압축물이 위(stomach)에서 신속하게 붕해되는 것을 촉진시키고 유리된 과립들을 서로 분리된 채 유지시킨다. 적합한 붕해제의 비제한적 예로는 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 또는 나트륨 크로스카멜로오스와 같은 가교결합된 중합체가 있다. 적합한 충전제(벌크화제로도 칭명됨)의 비제한적 예로는 락토오스 일수화물, 인산수소칼슘, 미세결정성 셀룰로오스(예: 아비셀(Avicell)), 규산염, 특히 이산화규소, 산화마그네슘, 활석, 감자 전분, 옥수수 전분, 이소말트 또는 폴리비닐 알콜이 있다. 적합한 유동 조절제의 비제한적 예로는 고분산 실리카(예: 에어로실과 같은 콜로이드성 실리카) 및 동물성 또는 식물성 지방 또는 왁스가 포함된다. 적합한 윤활제의 비제한적 예로는 폴리에틸렌 글리콜(예: 1000 내지 6000의 분자량을 가짐), 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등이 포함된다. 안정화제의 비제한적 예로는 산화방지제, 광 안정화제, 라디칼 스캐빈저 또는 미생물 공격에 대한 안정화제가 포함된다.

[2619] 본 발명은 또한 HCV 복제를 억제하기 위해 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭)을 사용하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 HCV 바이러스에 감염된 세포를 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭)의 유효량과 접촉시킴으로써 상기 세포에서의 HCV 바이러스의 복제를 억제함을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 "억제하는"은, 억제하고자 하는 활성(예: 바이러스 복제)을 상당히 감소시키거나 제거하는 것을 의미한다. 다수의 경우, 본 발명의 대표적 화합물들은(예를 들면, 상술된 바와 같은 HCV 레플리콘 분석에서) HCV 바이러스의 복제를 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상 감소시킬 수 있다.

[2620] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 HCV 아형을 억제할 수 있다. 본 발명에서 순응가능한 HCV 아형의 예로는 HCV 유전자형 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a 또는 4a를 포함하는 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 및 6이 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물(들)(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭)은 HCV 유전자형 1a의 복제를 억제하는 데 사용된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물(들)(또는 이의 염, 용매화물 또는

프로드럭)은 HCV 유전자형 1b의 복제를 억제하는 데 사용된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물(들)(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭)은 HCV 유전자형 1a와 HCV 유전자형 1b 둘 다의 복제를 억제하는 데 사용된다.

[2621] 본 발명은 또한 HCV 감염을 치료하기 위해 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭)을 사용하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 통상적으로는, 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭) 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 HCV 환자에게 투여함으로써 상기 환자의 혈액 또는 간에서의 HCV 바이러스 수준을 감소시킴을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "치료하는"이란 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 상태 또는 이러한 장애 또는 상태의 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키거나, 완화시키거나, 억제하거나, 상기 장애 또는 상태 또는 증상을 예방하는 것을 의미한다. 용어 "치료"는 치료하는 행위를 의미한다. 하나의 양태에서, 당해 방법은 둘 이상의 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭) 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 HCV 환자에게 투여함으로써 상기 환자의 혈액 또는 간에서의 HCV 바이러스 수준을 감소시킴을 포함한다.

[2622] 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭)은 단독의 활성 약제학적 제제로서 투여될 수 있거나, 기타의 항-HCV 제제, 항-HIV 제제, 항-HBV 제제, 항-A형 간염제, 항-D형 간염제, 항-E형 간염제, 항-G형 간염제 또는 기타의 항바이러스 약물과 같은 또 다른 목적하는 약물과 병용 투여될 수 있다. 본 명세서에 기술된 임의의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 하나의 양태에서, 본 발명은 HCV 감염의 치료 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 본 발명의 화합물(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기한 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 프로드럭), 인터페론 및 리바비린을 HCV 환자에게 투여함을 포함한다. 상기 인터페론은 바람직하게는 α-인터페론이고, 더욱 바람직하게는 PEGASYS(페그인터페론 알파-2a)와 같은 폐결화된 인터페론-α이다.

[2623] 또 다른 양태에서, 본 발명은 HCV 감염의 치료 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 본 발명의 화합물(예: 화학식 I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>E</sub>, I<sub>F</sub> 또는 I<sub>G</sub>의 화합물, 또는 바람직하게는 상기 실시예들의 표제 화합물 또는 표 5로부터 선택된 화합물, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 프로드럭), 및 상기한 하나 이상의 HCV 억제제/조절제를 인터페론을 포함하거나 포함하지 않고 투여함을 포함한다.

[2624] 본 발명의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭)은 단일 용량 또는 분리된 용량으로 환자에게 투여될 수 있다. 통상적인 1일 투여량은 제한 없이 0.1 내지 200mg/체중 kg, 예를 들면 0.25 내지 100mg/체중 kg 범위일 수 있다. 단일 용량 조성물은 1일 용량을 구성하기 위해 이들 양 또는 이들의 약수(submultiple)의 양을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 각각의 투여량은 본 발명의 화합물을 환자의 혈액 또는 간에서의 HCV 바이러스 농도를 감소시키기에 효과적인 충분한 양으로 함유한다. 단일 투여 형태를 생성하기 위한 활성 성분의 양, 또는 병용된 활성 성분들의 양은 치료할 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 수 있다. 임의의 특정 환자를 위한 특정 용량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 병용 및 치료하려는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자들에 좌우될 것임을 이해할 것이다.

[2625] 본 발명은 또한 HCV 감염을 치료하기 위해 본 발명의 약제학적 조성물을 사용하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 통상적으로는 본 발명의 약제학적 조성물을 HCV 환자에게 투여함으로써 상기 환자의 혈액 또는 간에서의 HCV 바이러스 수준을 감소시킴을 포함한다. 본원에서 기술된 임의의 약제학적 조성물은 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다.

[2626] 추가로, 본 발명은 HCV 감염 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 염의 용도를 특징으로 한다. 본원에 기술된 임의의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 본 발명의 약제를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[2627] 본 발명의 화합물은 또한 동위원소로 치환될 수 있다. 바람직한 동위원소 치환으로는 중수소, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N 또는 <sup>18</sup>O와 같은 안정하거나 비방사성인 동위원소로의 치환이 포함된다. 수소의 중수소로의 치환과 같은 무거운 원자의 혼입은, 약물의 약물동력학을 변화시킬 수 있는 동위원소 효과를 일으킬 수 있다. 하나의 예에서, 본 발명의 화합물 중의 수소의 5mol% 이상(예를 들면, 10mol% 이상)이 중수소로 치환된다. 또 다른 예에서, 본 발명의 화합물 중의 수소의 25mol% 이상이 중수소로 치환된다. 추가의 예에서, 본 발명의 화합물 중의 수소의 50mol%, 60mol%, 70mol%, 80mol% 또는 90mol% 이상이 중수소로 치환된다. 중수소의 자연 존재비는 약 0.015%이다. 중수소 치환 또는 풍부화(enrichment)는, 제한 없이, 양성자를 중수소로 교환하거나, 풍부하거나 치환된 출발 물

질로부터 분자를 합성함으로써 달성될 수 있다. 당업계에 공지되어 있는 기타의 방법들도 동위원소 치환에 사용될 수 있다.

[2628] 본 발명의 상기 설명은 예시와 설명을 제공하는 것이며, 본 발명을 본 명세서에 기재된 내용에만 국한시키거나 제한하려는 의도가 아니다. 상기 교시한 사항에 비추어 또는 본 발명의 실시를 통해 변형 및 변화가 가능하거나 또는 실현될 수 있다. 따라서, 본 발명의 범위는 특허청구범위 및 이들의 등가물에 의해 한정된다는 것에 주목한다.