(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0141841
(43) 공개일자 2022년10월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/6561 (2006.01) *A61K 31/675* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/6561 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7031714
(22) 출원일자(국제) 2021년02월16일
심사청구일자 2022년09월14일
(85) 번역문제출일자 2022년09월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/018169
(87) 국제공개번호 WO 2021/167882
국제공개일자 2021년08월26일
(30) 우선권주장
62/978,192 2020년02월18일 미국(US)

(71) 출원인
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
변, 대니얼 에이치.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
친, 그레고리 에프.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 88 항

(54) 발명의 명칭 **항바이러스 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 다양한 질병, 예컨대 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), HRV, hMPV, 에볼라(ebola), 지카(Zika), 웨스트 나일(West Nile), 뎅기(Dengue), 및 HCV를 치료하기 위한 화합물을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 31/14 (2018.01)
(72) 발명자
천병권
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
클라크, 마이클 오.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
고얄, 빈두
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
후이, 혼 씨.
미국 94401 캘리포니아 샌마테오 #229 우드사이드 웨이 853
얀사, 페트르
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 룬 코트 236
맥맨, 리처드 엘.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
미시, 마이클 알.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
시겔, 더스틴 에스.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
스페란디오, 데이비드
미국 94303 캘리포니아 팔로 알토 네이선 웨이 3804
양, 하이
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
장, 리준
미국 94022 캘리포니아 로스 알토스 힐스 미노르카 코트 12525

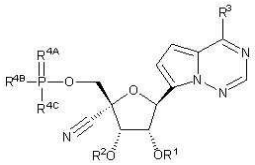
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (Ia)]



(상기 식에서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^{1A}$(여기서, R^{1A}는 C_{1-6} 알킬임)이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H이거나;

또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)- 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})-$를 형성하며, 여기서 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

R^3은 $-N(H)(R^{3A})$이고;

R^{3A}는 H 또는 $-C(O)R^{3A1}$이며, 여기서 R^{3A1}은 $-NH_2$로 선택적으로 치환된 C_{1-18} 알킬이고;

R^{4A}는 O 또는 S이고;

R^{4B} 및 R^{4C}는 각각 독립적으로 하기와 같으며:

(A) -OH;

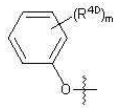
(B) $-OR^{4B1}$

(여기서,

R^{4B1}은 1 내지 3개의 R^{4B2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-12} 아릴, 또는 N, O 또는 S로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서

각각의 R^{4B2} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, $-S-R^{4B3}$, 또는 $-S(O)_2-R^{4B3}$이고,

각각의 R^{4B3} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬임);

(C) 

(여기서,

하첨자 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

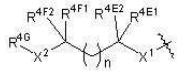
각각의 R^{4D}는 독립적으로, 1 내지 3개의 R^{4D1} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4D2} 기로 선택적으

로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-C(O)OR^{4D3}$, 또는 $-C(O)N(R^{4D3})_2$이며, 여기서

각각의 R^{4D1} 기는 독립적으로 $-NH_2$ 또는 $-C(O)OR^{4D3}$이고,

각각의 R^{4D2}는 독립적으로 C_{1-3} 알콕시이고,

각각의 R^{4D3}은 독립적으로 C_{1-3} 알킬임);

(D) 

(여기서,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 -O- 또는 $-N(R^{4H})-$이고;

R^{4E1} 및 R^{4E2}는 각각 독립적으로 H, 1 내지 3개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, 여기서

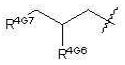
각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 $-C(O)OR^{4E4}$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{4E4}$, $-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬렌-C_{6-12} 아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{6-12} 아릴이고,

각각의 R^{4E4} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이거나;

또는 R^{4E1}과 R^{4E2}는 이들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

R^{4F1} 및 R^{4F2}는 각각 H이거나, 또는 함께 결합하여 옥소이고;

R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{4G4}$, $-C(O)OR^{4G5}$, 또는 하기와 같으며:

 ;

각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-(CH_2OCH_2)_{1-5}-CH_3$, C_{1-3} 할로알킬, $-N(R^{4G8})_2$, $-C(O)N(R^{4G8})_2$, 1 내지 3개의 R^{4G9}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 C_{6-12} 아릴이고;

각각의 R^{4G2}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{6-12} 아릴이고;

각각의 R^{4G3}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 옥소, $-C(O)R^{4G5}$, 또는 $-C(O)OR^{4G5}$이고;

각각의 R^{4G4}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 $-NHC(O)OR^{4G5}$로 선택적으로 치환되고, 상기 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{4G5}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고;

R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서

R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고;

각각의 R^{4G8}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

각각의 R^{4G9}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 또는 $-NH_2$이고;

각각의 R^{4G10}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 옥소이고;

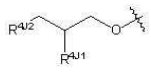
각각의 R^{4G11}은 독립적으로 C_{10-18} 알킬 또는 벤질이고;

R^{4H}는 H이거나;

또는 R^{4E1}과 R^{4H}는 그들이 부착되어 있는 원자와 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

하첨자 n은 0 또는 1임); 또는

(E) $-(OP(O)(OH))_{1-2}-OH$; 또는

(F) 

(여기서,

R^{4J1} 및 R^{4J2}는 각각 독립적으로 H, $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$이며, 여기서

R^{4J1} 및 R^{4J2} 중 적어도 하나는 $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$이고,

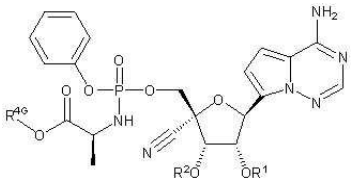
각각의 R^{4J3}은 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 벤질이고,

적어도 하나의 R^{4J3}은 C_{10-18} 알킬이고;

대안적으로, R^2와 R^{4C}는 그들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 6원 고리를 형성하고, R^1은 H 또는 $-C(O)R^{1A}$이며, 여기서 R^{1A}는 C_{1-6} 알킬임),

단, 하기 조건을 가짐:

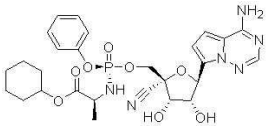
화학식 (Ia)의 화합물이 하기 화학식을 가지며:



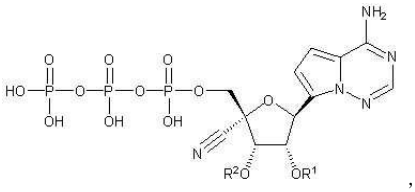
,

R^{4G}가 에틸 또는 2-에틸부틸일 때, R^1 및 R^2 중 하나는 $-C(O)R^{1A}$이거나, 또는 R^1과 R^2가 결합되어 $-C(O)-$ 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})-$를 형성한다는 조건,

화학식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 갖지 않는다는 조건:


,

및 화학식 (Ia)의 화합물이 하기 화학식을 가질 때:


,

R^1 및 R^2 중 하나는 $-C(O)R^{1A}$이거나, 또는 R^1과 R^2가 결합되어 -C(O)- 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})$-를 형성한다는 조건.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^{1A}$(여기서, R^{1A}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸 또는 t-부틸임)이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H이거나;

또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)-, $-C(Me)_2$- 또는 -CH(OEt)-를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^{1A}$(여기서, R^{1A}는 에틸, 아이소-프로필 또는 t-부틸임)이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H이거나;

또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)-, $-C(Me)_2$- 또는 -CH(OEt)-를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3은 NH_2인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4A}는 O인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^{1A}$(여기서, R^{1A}는 에틸, 아이소-프로필 또는 t-부틸임)이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H이거나;

또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)-, $-C(Me)_2$- 또는 -CH(OEt)-를 형성하고;

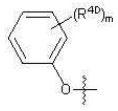
R^3은 NH_2이고;

R^{4A}는 O인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4B} 및 R^{4C}는 각각 독립적으로 하기와 같은, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

(C) 

(여기서,

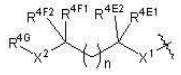
하첨자 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

각각의 R^{4D}는 독립적으로, 1 내지 3개의 R^{4D1} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4D2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-C(O)OR^{4D3}$, 또는 $-C(O)N(R^{4D3})_2$이며, 여기서

각각의 R^{4D1} 기는 독립적으로 $-NH_2$ 또는 -C(O)OMe이고,

각각의 R^{4D2}는 메톡시이고,

각각의 R^{4D3}은 독립적으로 메틸 또는 에틸임); 또는

(D) 

(여기서,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 -O- 또는 -NH-이고;

R^{4E1}은 1개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, 여기서

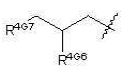
각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 -C(O)Me, -C(O)O-n-부틸, -C(O)O-펜틸, $-NH_2$, -NHC(O)Me, -NHC(O)O-벤질, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 페닐이고;

R^{4E2}는 H이거나;

또는 R^{4E1}과 R^{4E2}는 이들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

R^{4F1} 및 R^{4F2}는 각각 H이거나, 또는 함께 결합하여 옥소이고;

R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{4G4}$, $-C(O)OR^{4G5}$, 또는 하기와 같으며:

;

각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, 하이드록시메틸, 메톡시, $-(CH_2OCH_2)_2-CH_3$, $-CF_3$, $-N(Me)_2$, $-C(O)NH_2$, 1개 또는 2

개의 R^{4G9}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 페닐이고;

각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 메톡시, F, Cl, Br, CF_3, $-NH_2$, 또는 페닐이고;

각각의 R^{4G3}은 독립적으로 메틸, 에틸, F, Cl, CF_3, CH_2CF_3, 옥소, -C(O)Me, 또는 -C(O)O-t-부틸이고;

각각의 R^{4G4}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 -NHC(O)O-t-부틸로 선택적으로 치환되고, 상기 사이클로알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{4G5}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸이고;

R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서

R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고;

각각의 R^{4G9}는 독립적으로 메틸, CF_3, 또는 $-NH_2$이고;

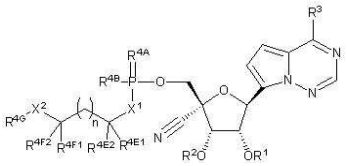
각각의 R^{4G10}은 독립적으로 메틸, CF_3, CH_2CF_3, 또는 옥소이고;

각각의 R^{4G11}은 독립적으로 헥사데칸, 옥타데칸 또는 벤질임).

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ib)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (Ib)]

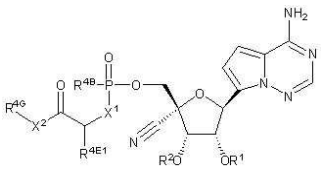


.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ic)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (Ic)]

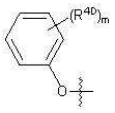


.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4B}는 하기와 같으며:



(여기서,

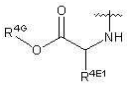
하첨자 m은 1이고;

R^{4D}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 tert-부틸이며, 각각은 1 내지 3개의 R^{4D1} 기로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4D1} 기는 독립적으로 $-NH_2$ 또는 -C(O)OMe이거나, 또는

R^{4D}는 메톡시, 에톡시, 또는 프로폭시이며, 각각은 메톡시로 선택적으로 치환되거나, 또는

R^{4D}는 -C(O)OMe, -C(O)OEt 또는 $-C(O)N(Me)_2$임); 그리고

R^{4C}는 하기와 같은, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(여기서,

R^{4E1}은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜탄, 네오펜탄, 또는 n-헥산이며, 각각은 1개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 -C(O)Me, -C(O)O-n-부틸, -C(O)O-펜틸, $-NH_2$, -NHC(O)Me, 또는 -NHC(O)O-벤질이거나, 또는

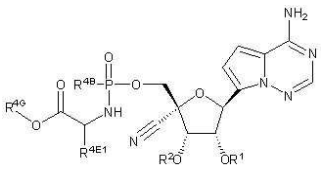
R^{4E1}은 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 또는 사이클로헥실메틸이거나, 또는

R^{4E1}은 벤질임).

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Id)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (Id)]

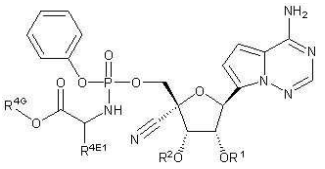


.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ie)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (Ie)]

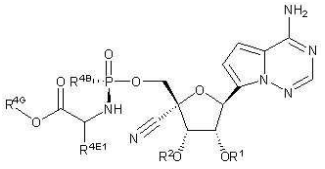


.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (If)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (If)]

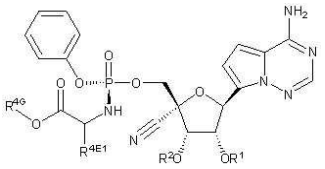


.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ig)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (Ig)]

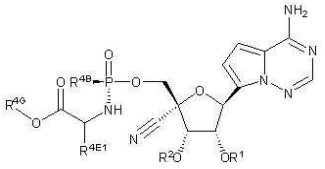


.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ih)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 (Ih)]

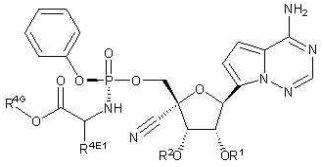


.

청구항 16

제1항 내지 제12항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ii)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

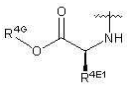
[화학식 (Ii)]



.

청구항 17

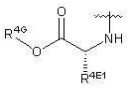
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C}는 하기와 같은, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C}는 하기와 같은, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4G}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜탄, 네오펜탄, n-헥산, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 2-에틸-부틸, 헵탄, 옥탄, 노난, 데칸, 운데칸, 도데칸, 펜타데칸, 헥사데칸, 또는 옥타데칸이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, 하이드록시메틸, 메톡시, $-(CH_2OCH_2)_2-CH_3$, $-CF_3$, $-N(Me)_2$, 또는 $-C(O)NH_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4G}는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, OMe, F, CF_3, $-NH_2$, 또는 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4G}는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸, 또는 사이클로옥틸메틸이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, CF_3, 또는 $-NH_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4G}는 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 퀴누클리딘, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 모르폴린, 또는 1,3-다이옥솔이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 메틸, 에틸, F, CH_2CF_3, 옥소, -C(O)Me, 또는 -C(O)O-t-부틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4G}는 피페리딘메틸, 퀴누클리딘메틸, 옥세탄메틸, 테트라하이드로푸란메틸, 테트라하이드로피란메틸, 모르폴린메틸, 2-모르폴린-에틸, 3-모르폴린-프로필, 또는 1,3-다이옥솔메틸이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G10}은 독립적으로 메틸, CH_2CF_3, 또는 옥소인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4G}는 벤질인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4G}는 -C(O)R^{4G4}이며, 여기서

R^{4G4}는

메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜탄, 네오펜탄, n-헥산, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 및 2-에틸-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{1-6} 알킬,

헵탄, 옥탄, 노난, 데칸, 운데칸, 도데칸, 펜타데칸, 헥사데칸, 및 옥타데칸으로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{7-18} 알킬, 또는

사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{3-8} 사이클로알킬이며,

여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 -NHC(O)O-t-부틸로 선택적으로 치환되고,

각각의 C_{3-8} 사이클로알킬은 메틸로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 26

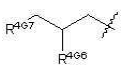
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4G}는 -C(O)OR^{4G5}이며, 여기서 R^{4G5}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4G}는 하기와 같은, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(여기서,

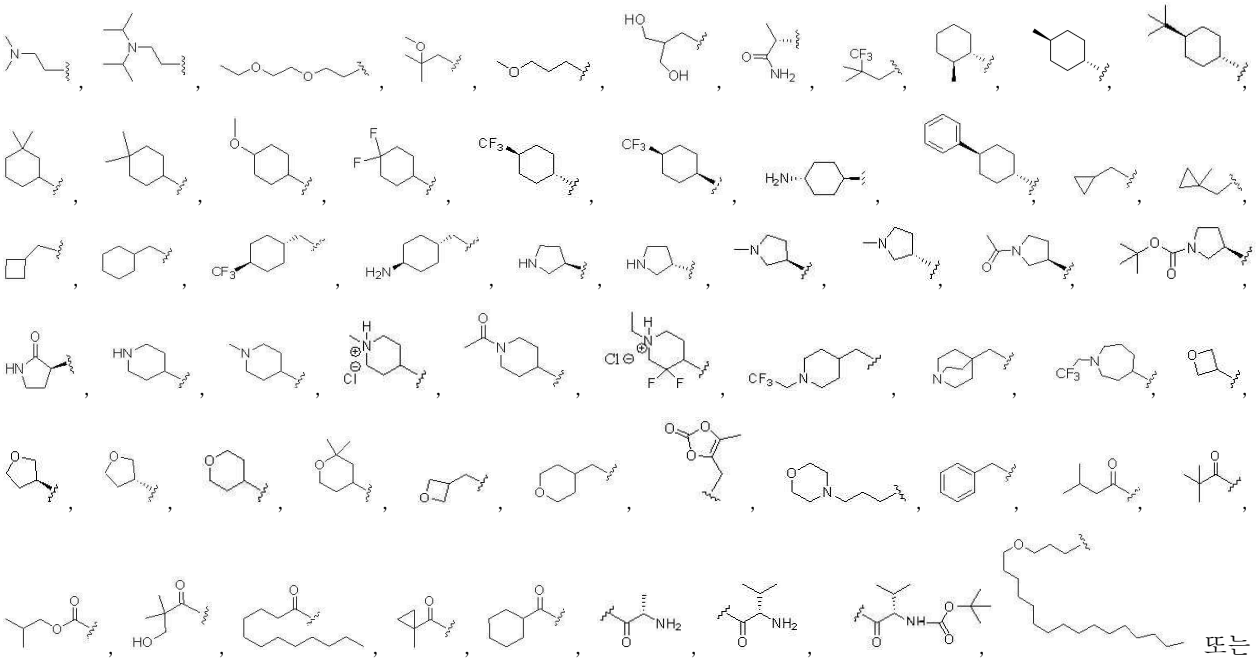
R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서

R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고,

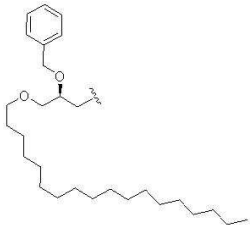
각각의 R^{4G11}은 독립적으로 헥사데칸, 옥타데칸 또는 벤질임).

청구항 28

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4G}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 2-에틸-부틸, 옥틸, 도데실, 헥사데실, 옥타데실, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸,



또는



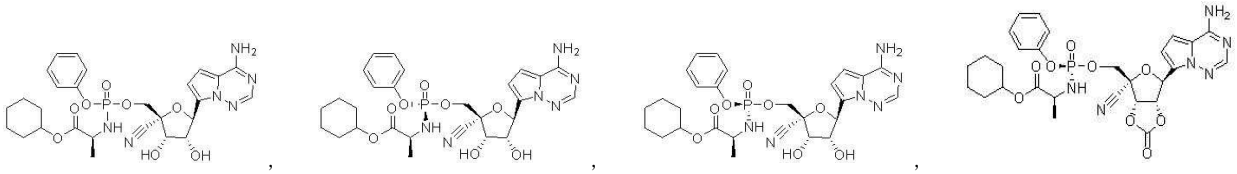
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

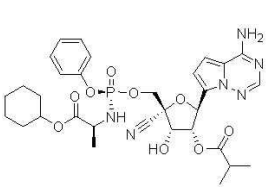
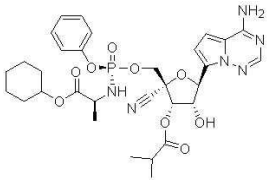
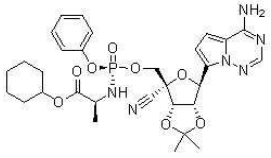
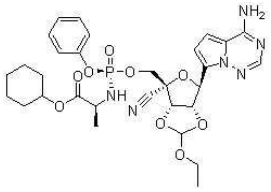
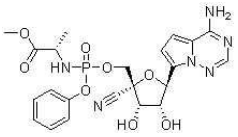
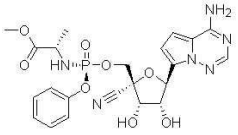
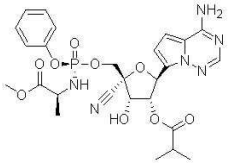
청구항 29

표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I 또는 표 1J의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 30

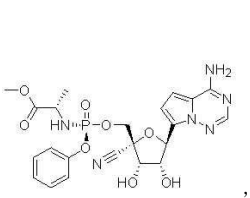
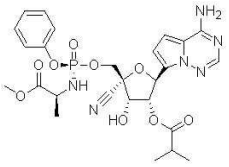
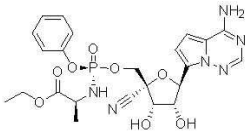
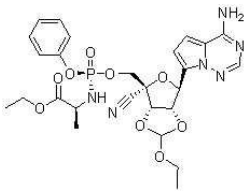
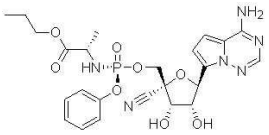
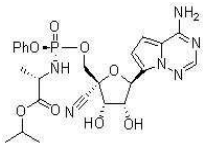
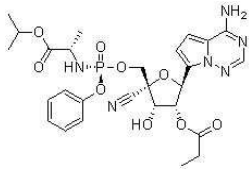
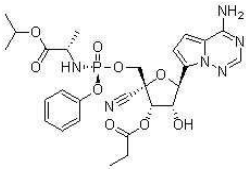
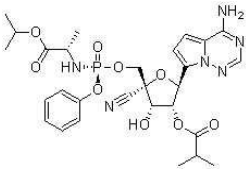
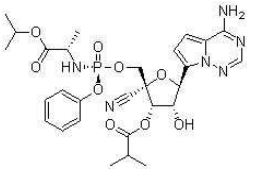
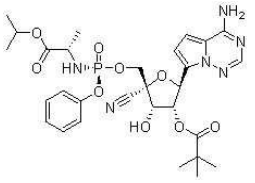
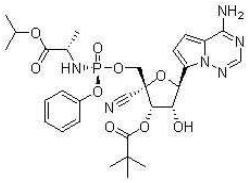
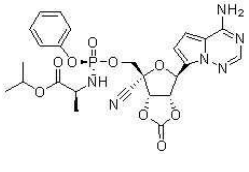
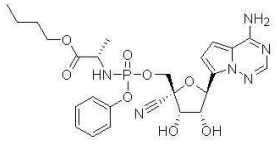
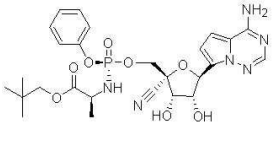
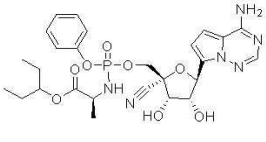
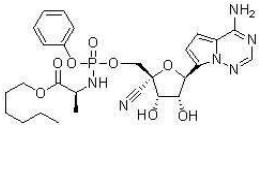
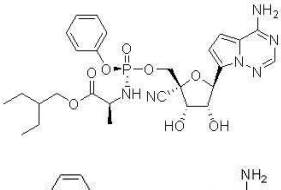
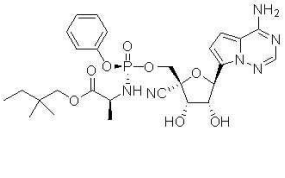
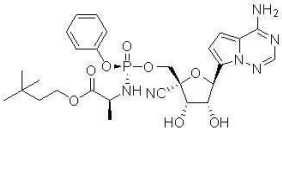
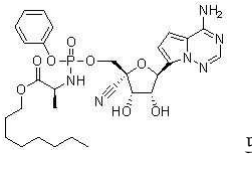
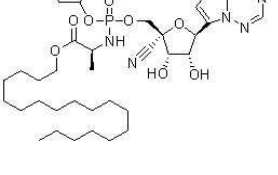
하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:




,

,

,

,

,

, 또는

.

청구항 31

하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

또는 .

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 유효량과, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 33

뉴모바이러스과(*Pneumoviridae*) 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스 감염증인, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 인간 메타뉴모바이러스(*metapneumovirus*) 감염증인, 방법.

청구항 36

피코르나바이러스과(*Picornaviridae*) 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 피코르나바이러스과 바이러스 감염증은 인간 리노바이러스(rhinovirus) 감염증인, 방법.

청구항 38

플라비바이러스과(*Flaviviridae*) 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 뎅기(dengue) 바이러스 감염증인, 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 황열(Yellow fever) 바이러스 감염증인, 방법.

청구항 41

제38항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 웨스트 나일(West Nile) 바이러스 감염증인, 방법.

청구항 42

제38항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 지카(Zika) 바이러스 감염증인, 방법.

청구항 43

제38항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 HCV 감염증인, 방법.

청구항 44

필로바이러스과(*Filoviridae*) 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간

에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 필로바이러스과 바이러스 감염증은 에볼라(ebola) 바이러스 감염증인, 방법.

청구항 46

뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스 감염증인, 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 인간 메타뉴모바이러스 감염증인, 방법.

청구항 49

피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 피코르나바이러스과 바이러스 감염증은 인간 리노바이러스 감염증인, 방법.

청구항 51

플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 뎅기 바이러스 감염증인, 방법.

청구항 53

필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 방법

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 필로바이러스과 바이러스 감염증은 에볼라 바이러스 감염증인, 방법.

청구항 55

인간에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스 감염증인, 용도.

청구항 57

제55항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 인간 메타뉴모바이러스 감염증인, 용도.

청구항 58

인간에서의 피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 피코르나바이러스과 바이러스 감염증은 인간 리노바이러스 감염증인, 용도.

청구항 60

인간에서의 플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 뎅기 바이러스 감염증인, 용도.

청구항 62

제60항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 황열 바이러스 감염증인, 용도.

청구항 63

제60항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 웨스트 나일 바이러스 감염증인, 용도.

청구항 64

제60항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 지카 바이러스 감염증인, 용도.

청구항 65

제60항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 HCV 감염증인, 용도.

청구항 66

인간에서의 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 필로바이러스과 바이러스 감염증은 에볼라 바이러스 감염증인, 용도.

청구항 68

뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스 감염증인, 화합물.

청구항 70

제68항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 인간 메타뉴모바이러스 감염증인, 화합물.

청구항 71

피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 피코르나바이러스과 바이러스 감염증은 인간 리노바이러스 감염증인, 화합물.

청구항 73

플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 뎅기 바이러스인, 화합물.

청구항 75

제73항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 황열 바이러스 감염증인, 화합물.

청구항 76

제73항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 웨스트 나일 바이러스 감염증인, 화합물.

청구항 77

제73항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 지카 바이러스 감염증인, 화합물.

청구항 78

제73항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 HCV 감염증인, 화합물.

청구항 79

필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 필로바이러스과 바이러스 감염증은 에볼라 바이러스 감염증인, 화합물.

청구항 81

바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악(exacerbation)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방을 위한 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병인, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기되는, 방법.

청구항 83

바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조 방법으로서,

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 하

며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병인, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기되는, 방법.

청구항 85

인간에서 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도로서,

상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병인, 용도.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기되는, 용도.

청구항 87

바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서,

상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기되는, 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 2월 18일자로 출원되고 발명의 명칭이 "ANTIVIRAL COMPOUNDS"인 미국 가특허 출원 제62/978,192호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용이 본 명세서에 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 뉴모바이러스과(*Pneumoviridae*) 바이러스는 만연하고 있는 많은 인간 및 동물 질병의 원인이 되는 음성-센스, 단일-가닥 RNA 바이러스이다. 뉴모바이러스과 바이러스는 인간 호흡기 세포융합 바이러스(HRSV) 및 인간 메타뉴모바이러스(metapneumovirus)를 포함한다. 거의 모든 어린이는 이들의 두 번째 생일까지 HRSV 감염증을 가졌을 것이다. HRSV는 영아 및 소아에서 하기도 감염증의 주요 원인이며, 감염자의 0.5% 내지 2%는 입원을 필요로 한다.

[0004] HRSV 감염증을 예방할 백신은 현재 이용가능하지 않다. 단일클론 항체 팔리비주맙이 면역예방을 위해 이용가능하지만, 이의 사용은 고위험 상태에 있는 영아, 예를 들어 조산아 또는 선천성 심장 또는 폐 질병을 갖는 영아로 제한되며, 일반적인 사용에 대한 비용이 종종 너무 고가이다. 게다가, 뉴클레오시드 유사체 리바비린이 HRSV 감염증을 치료하기 위한 유일한 항바이러스제로서 승인되어 있지만 제한된 효능을 갖는다. 따라서, 항-뉴모바이러스과 치료제에 대한 필요성이 있다.

[0005] 바이러스성 감염증을 치료하는 데 유용한 피롤로[2,3-d]피리미딘 화합물의 예가 미국 특허 출원 공개 제2012/0009147 A1호(Cho *et al.*), 미국 특허 출원 공개 제2012/0020921 A1호(Cho *et al.*), 국제 특허 출원 공개 WO 2008/089105 A2호(Babu *et al.*), WO 2008/141079 A1호(Babu *et al.*), WO 2009/132135 A1호(Butler *et al.*), WO 2010/002877 A2호(Francom), WO 2011/035231 A1호(Cho *et al.*), WO 2011/035250 A1호(Butler *et al.*), WO 2011/150288 A1호(Cho *et al.*), WO 2012/012465호(Cho *et al.*), WO 2012/012776 A1호(Mackman *et al.*), WO 2012/037038호(Clarke *et al.*), WO 2012/087596 A1호(Delaney *et al.*), 및 WO 2012/142075 A1호

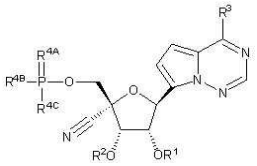
(Girijavallabhan *et al.*)에 기재되어 있다.

[0006] 따라서, 효과적이고 허용가능한 독성 프로파일을 갖는, 뉴모바이러스과 바이러스성 감염증, 예컨대 HRSV 감염증, 플라비바이러스과(*Flaviviridae*) 감염증 - 뎅기(dengue)를 포함함 -, 및 EBOV 감염증을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 대한 필요성이 있다. 본 발명은 이들 및 다른 요구에 대처한다.

발명의 내용

[0007] 일 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0008] [화학식 (Ia)]

[0009] 

[0010] (상기 식에서,

[0011] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^{1A}$(여기서, R^{1A}는 C_{1-6} 알킬임)이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H이거나;

[0012] 또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)- 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})-$를 형성하며, 여기서 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0013] R^3은 $-N(H)(R^{3A})$이고;

[0014] R^{3A}는 H 또는 $-C(O)R^{3A1}$이며, 여기서 R^{3A1}은 $-NH_2$로 선택적으로 치환된 C_{1-18} 알킬이고;

[0015] R^{4A}는 O 또는 S이고;

[0016] R^{4B} 및 R^{4C}는 각각 독립적으로 하기와 같으며:

[0017] (A) -OH;

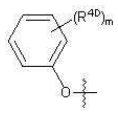
[0018] (B) $-OR^{4B1}$

[0019] (여기서,

[0020] R^{4B1}은 1 내지 3개의 R^{4B2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-12} 아릴, 또는 N, O 또는 S로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서

[0021] 각각의 R^{4B2} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, $-S-R^{4B3}$, 또는 $-S(O)_2-R^{4B3}$이고,

[0022] 각각의 R^{4B3} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬임);

[0023] (C) 

[0024] (여기서,

[0025] 하첨자 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

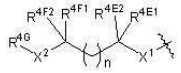
[0026] 각각의 R^{4D}는 독립적으로, 1 내지 3개의 R^{4D1} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4D2} 기로 선택적으

로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-C(O)OR^{4D3}$, 또는 $-C(O)N(R^{4D3})_2$이며, 여기서

[0027] 각각의 R^{4D1} 기는 독립적으로 $-NH_2$ 또는 $-C(O)OR^{4D3}$이고,

[0028] 각각의 R^{4D2}는 독립적으로 C_{1-3} 알콕시이고,

[0029] 각각의 R^{4D3}은 독립적으로 C_{1-3} 알킬임);

[0030] (D) 

[0031] (여기서,

[0032] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 -O- 또는 $-N(R^{4H})-$이고;

[0033] R^{4E1} 및 R^{4E2}는 각각 독립적으로 H, 1 내지 3개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, 여기서

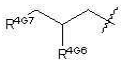
[0034] 각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 $-C(O)OR^{4E4}$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{4E4}$, $-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬렌-C_{6-12} 아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{6-12} 아릴이고,

[0035] 각각의 R^{4E4} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이거나;

[0036] 또는 R^{4E1}과 R^{4E2}는 이들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0037] R^{4F1} 및 R^{4F2}는 각각 H이거나, 또는 함께 결합하여 옥소이고;

[0038] R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{4G4}$, $-C(O)OR^{4G5}$, 또는 하기와 같으며:

[0039]  ;

[0040] 각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-(CH_2OCH_2)_{1-5}-CH_3$, C_{1-3} 할로알킬, $-N(R^{4G8})_2$, $-C(O)N(R^{4G8})_2$, 1 내지 3개의 R^{4G9}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 C_{6-12} 아릴이고;

[0041] 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{6-12} 아릴이고;

[0042] 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 옥소, $-C(O)R^{4G5}$, 또는 $-C(O)OR^{4G5}$이고;

[0043] 각각의 R^{4G4}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 $-NHC(O)OR^{4G5}$로 선택적으로 치환되고, 상기 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0044] 각각의 R^{4G5}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고;

[0045] R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서

[0046] R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고;

[0047] 각각의 R^{4G8}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0048] 각각의 R^{4G9}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 또는 $-NH_2$이고;

[0049] 각각의 R^{4G10}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 옥소이고;

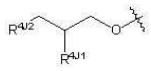
[0050] 각각의 R^{4G11}은 독립적으로 C_{10-18} 알킬 또는 벤질이고;

[0051] R^{4H}는 H이거나;

[0052] 또는 R^{4E1}과 R^{4H}는 그들이 부착되어 있는 원자와 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0053] 하첨자 n은 0 또는 1임); 또는

[0054] (E) $-(OP(O)(OH))_{1-2}-OH$; 또는

[0055] (F) 

[0056] (여기서,

[0057] R^{4J1} 및 R^{4J2}는 각각 독립적으로 H, $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$이며, 여기서

[0058] R^{4J1} 및 R^{4J2} 중 적어도 하나는 $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$이고,

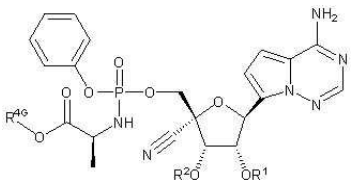
[0059] 각각의 R^{4J3}은 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 벤질이고,

[0060] 적어도 하나의 R^{4J3}은 C_{10-18} 알킬이고;

[0061] 대안적으로, R^2와 R^{4C}는 그들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 6원 고리를 형성하고, R^1은 H 또는 $-C(O)R^{1A}$이며, 여기서 R^{1A}는 C_{1-6} 알킬임),

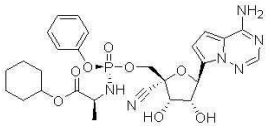
[0062] 단, 하기 조건을 가짐:

[0063] 화학식 (Ia)의 화합물이 하기 화학식을 가지며:

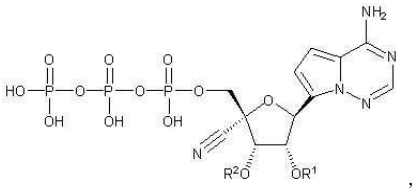
[0064] ,

[0065] R^{4G}가 에틸 또는 2-에틸부틸일 때, R^1 및 R^2 중 하나는 $-C(O)R^{1A}$이거나, 또는 R^1과 R^2가 결합되어 $-C(O)-$ 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})-$를 형성한다는 조건,

[0066] 화학식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 갖지 않는다는 조건:

[0067] 
,

[0068] 및 화학식 (Ia)의 화합물이 하기 화학식을 가질 때:

[0069] 
,

[0070] R^1 및 R^2 중 하나는 $-C(O)R^{1A}$이거나, 또는 R^1과 R^2가 결합되어 -C(O)- 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})-$를 형성한다는 조건.

[0071] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 유효량과, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

[0072] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0073] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 피코르나바이러스과(*Picornaviridae*) 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0074] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 플라비바이러스과(*Flaviviridae*) 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0075] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 필로바이러스과(*Filoviridae*) 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0076] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 한다.

[0077] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 한다.

[0078] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 한다.

[0079] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 한다.

[0080] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0081] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서의 피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0082] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서의 플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0083] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서의 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어

서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0084] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0085] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0086] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0087] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0088] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악(exacerbation)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병이다.

[0089] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 하며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병이다.

[0090] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공하며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병이다.

[0091] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0092] **I.총론**

[0093] 본 발명은 바이러스성 감염증, 예컨대 에볼라(Ebola), 지카(zika), 웨스트 나일(West Nile), 황열(Yellow Fever), 뎅기, HCV, RSV, 및 기타의 치료를 위한 2',3'-다이하이드록시-4'-시아노 뉴클레오시드 및 모노에스테르 화합물을 제공한다.

[0094] **II.정의**

[0095] "알킬"은 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 18개의 탄소 원자(즉, C_{1-18} 알킬) 또는 1 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{1-8} 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{1-6} 알킬) 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{1-4} 알킬)를 가질 수 있다. 알킬 기의 예에는 메틸(Me, $-CH_3$), 에틸(Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필(*n*-Pr, *n*-프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필(*i*-Pr, *i*-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸(*n*-Bu, *n*-부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필(*i*-Bu, *i*-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸(*s*-Bu, *s*-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필(*t*-Bu, *t*-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸(*n*-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-다이메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 및 3,3-다이메틸-2-부틸($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 다른 알킬 기는 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실 및 옥타데실을 포함한다.

[0096] "알케닐"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소를

지칭한다. 알케닐은 임의의 탄소수, 예컨대 C_2, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{2-7}, C_{2-8}, C_{2-9}, C_{2-10}, C_3, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_4, C_{4-5}, C_{4-6}, C_5, C_{5-6}, 및 C_6을 포함할 수 있다. 알케닐 기는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상을 포함하지만 이로 한정되지 않는 임의의 적합한 수의 이중 결합을 가질 수 있다. 알케닐 기의 예에는 비닐(에테닐), 프로페닐, 아이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 아이소부테닐, 부타다이에닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 아이소펜테닐, 1,3-펜타다이에닐, 1,4-펜타다이에닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 1,3-헥사다이에닐, 1,4-헥사다이에닐, 1,5-헥사다이에닐, 2,4-헥사다이에닐, 또는 1,3,5-헥사트라이에닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 알케닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0097] "알콕시"는 알킬 기를 부착점에 연결하는 산소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다: 알킬-O-. 알킬 기와 마찬가지로, 알콕시 기도 임의의 적합한 탄소 원자수, 예컨대 C_{1-6}을 가질 수 있다. 알콕시 기는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소-프로폭시, 부톡시, 2-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 헥속시 등을 포함한다. 알콕시 기는 본 명세서에 기재된 다양한 치환체로 추가로 치환될 수 있다. 알콕시 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0098] "알콕시-알콕시"는 알콕시 기가, 화합물의 나머지 부분에 연결된 또 하나의 알콕시 기에 연결된 것을 지칭한다. 알콕시는 상기에 정의된 바와 같으며, 메톡시-메톡시(CH_3OCH_2O-), 메톡시-에톡시($CH_3OCH_2CH_2O$-) 및 기타를 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다.

[0099] "하이드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0100] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로(-F), 클로로(-Cl), 브로모(-Br) 및 요오도(-I)를 지칭한다.

[0101] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "할로알킬"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬에서, 알킬의 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 할로 치환체로 대체된 것을 지칭한다. 예를 들어, C_{1-4}할로알킬은 C_{1-4} 알킬에서, C_{1-4}알킬의 수소 원자들 중 하나 이상이 할로 치환체로 대체된 것이다. 할로알킬 기의 예에는 플루오로메틸, 플루오로클로로메틸, 다이플루오로메틸, 다이플루오로클로로메틸, 트라이플루오로메틸, 1,1,1-트라이플루오로에틸 및 펜타플루오로에틸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0102] "사이클로알킬"은 3 내지 20개의 환상 탄소 원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 전-탄소(all carbon) 고리(즉, C_{3-20} 사이클로알킬), 예를 들어 3 내지 12개의 환상 원자, 예를 들어 3 내지 10개의 환상 원자, 또는 3 내지 8개의 환상 원자, 또는 3 내지 6개의 환상 원자, 또는 3 내지 5개의 환상 원자, 또는 3개 또는 4개의 환상 원자를 갖는 것들을 지칭한다. 용어 "사이클로알킬"은 또한 다수의 축합된, 포화 및 부분 불포화 전-탄소 고리 시스템(예를 들어, 2, 3 또는 4개의 카르보사이클릭 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함한다. 따라서, 사이클로알킬은 멀티사이클릭 카르보사이클, 예컨대 바이사이클릭 카르보사이클(예를 들어, 약 6 내지 12개의 환상 탄소 원자를 갖는 바이사이클릭 카르보사이클, 예컨대 바이사이클로[3.1.0]헥산 및 바이사이클로[2.1.1]헥산), 및 폴리사이클릭 카르보사이클(예를 들어, 최대 약 20개의 환상 탄소 원자를 갖는 트라이사이클릭 및 테트라사이클릭 카르보사이클)을 포함한다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 때, 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 비제한적인 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐 및 1-사이클로헥스-3-에닐이 포함된다.

[0103] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 고리 내에 적어도 하나의 헤테로원자(즉, 산소, 질소, 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 환상 헤테로원자)를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리 또는 비방향족 다중 고리 시스템을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로사이클릴 기는 3 내지 약 20개의 환상 원자, 예를 들어 3 내지 12개의 환상 원자, 예를 들어 3 내지 10개의 환상 원자, 또는 3 내지 8개의 환상 원자, 또는 3 내지 6개의 환상 원자, 또는 3 내지 5개의 환상 원자, 또는 4 내지 6개의 환상 원자, 또는 4개 또는 5개의 환상 원자를 갖는다. 따라서, 이 용어는 고리 내에 약 1 내지 6개의 환상 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 고리(예를 들어, 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리)를 포함한다. 다중 축합 고리(예를 들어, 바이사이클릭 헤테로사이클릴) 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 때, 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 헤테로사이클은 아제티딘, 아지리딘, 이미다졸리딘, 모르폴린, 옥시란(에폭사이드), 옥세탄, 티에탄, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피롤리딘, 피롤리

디논, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 다이하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘, 퀴누클리딘, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄-1-일, 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥사닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일, 4-아자스피로[2.4]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0104] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아릴"은 단일 전-탄소 방향족 고리, 또는 고리들 중 적어도 하나가 방향족인 다중 축합 전-탄소 고리 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 소정 실시 형태에서, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴은 페닐 라디칼을 포함한다. 아릴은 또한, 적어도 하나의 고리가 방향족이고 나머지 다른 고리들이 방향족일 수 있거나 방향족이 아닐 수 있는(즉, 카르보사이클), 약 9 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2, 3 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함한다. 그러한 다중 축합 고리 시스템은 다중 축합 고리 시스템의 임의의 카르보사이클 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 옥소 기로 선택적으로 치환된다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 때, 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 또한, 소정 원자-범위 구성원 아릴(예를 들어, 6원 내지 10원 아릴)이 언급될 때, 원자 범위는 아릴의 총 고리 원자들에 대한 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 6원 아릴은 페닐을 포함할 것이며, 10원 아릴은 나프틸 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸을 포함할 것이다. 아릴 기의 비제한적인 예에는 페닐, 인데닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 안트라세닐 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0105] "알킬-아릴"은 알킬 성분 및 아릴 성분을 갖는 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬 성분은 아릴 성분을 부착점에 연결한다. 알킬 성분은, 아릴 성분 및 부착점에 연결하기 위하여 알킬 성분이 적어도 2가, 즉 알킬렌인 것을 제외하고는, 상기에 정의된 바와 같다. 알킬 성분은 임의의 탄소수, 예컨대 C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} 및 C_{5-6}을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 알킬 성분은 부재할 수 있다. 아릴 성분은 상기에 정의된 바와 같다. 알킬-아릴 기의 예에는 벤질 및 에틸-벤젠이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 알킬-아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0106] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴"은 고리 내에 탄소 이외의 적어도 하나의 원자를 갖는 단일 방향족 고리를 지칭하며, 여기서 원자는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고; "헤테로아릴"은 또한 적어도 하나의 그러한 방향족 고리를 갖는 다중 축합 고리 시스템을 포함하며, 이러한 다중 축합 고리 시스템은 이하에서 추가로 설명된다. 따라서, "헤테로아릴"은 약 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 4개의 헤테로원자의 단일 방향족 고리를 포함한다. 황 및 질소 원자는 또한, 고리가 방향족이면, 산화 형태로 존재할 수 있다. 예시적인 헤테로아릴 고리 시스템은 피리딜, 피리미디닐, 옥사졸릴 또는 푸릴을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. "헤테로아릴"은 또한 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2, 3 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함하며, 여기서 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기는 헤테로아릴(예를 들어, 1,8-나프티리디닐을 형성함), 헤테로사이클(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리디닐을 형성함), 카르보사이클(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴을 형성함) 및 아릴(예를 들어, 인다졸릴을 형성함)로부터 선택되는 하나 이상의 고리와 축합되어 다중 축합 고리 시스템을 형성한다. 따라서, 헤테로아릴(단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리 시스템)은 헤테로아릴 고리 내에 약 1 내지 20개의 탄소 원자 및 약 1 내지 6개의 헤테로원자를 갖는다. 그러한 다중 축합 고리 시스템은 축합 고리의 카르보사이클 또는 헤테로사이클 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 옥소 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 때, 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 개별 고리들은 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있음이 이해되어야 한다. 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합 고리 시스템에 대한 부착점은 탄소 원자 및 헤테로원자(예를 들어, 질소)를 포함하는 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합 고리 시스템의 임의의 적합한 원자에 있을 수 있음이 이해되어야 한다. 또한, 소정 원자-범위 구성원 헤테로아릴(예를 들어, 5원 내지 10원 헤테로아릴)이 언급될 때, 원자 범위는 헤테로아릴의 총 고리 원자에 대한 것이며, 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 5원 헤테로아릴은 티아졸릴을 포함할 것이고, 10원 헤테로아릴은 퀴놀리닐을 포함할 것이다. 예시적인 헤테로아릴은 피리딜, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 티에닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 퀴녹살릴, 퀴나졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로아이소퀴놀리닐 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 티아나프테닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 퀴나졸리닐-4(3H)-온, 및 트라이아졸릴을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0107] "본 발명의 화합물"은 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하며, 예를 들어 본 발명의 화합물은 실시예의 화합물을 포함하여 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 및 (Ii)의 화합물을 포함한다.

[0108] "약제학적 유효량"은 원하는 치료적 또는 약제학적 결과를 제공하는, 본 발명의 화합물의 제형 또는 병용물 내의 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[0109] "약제학적으로 허용되는 부형제"는, 제한 없이, 인간 또는 가축에서의 사용이 허용되는 것으로 미국 식품의약국(United States Food and Drug Administration)에 의해 승인된 임의의 애쥬번트(adjuvant), 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 방부제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정제, 등장제, 용매, 또는 유화제를 포함한다.

[0110] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하다" 또는 "치료하는"은 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근을 지칭한다. 본 발명의 목적상, 유익하거나 원하는 결과는 질병 또는 질환과 관련된 증상의 경감 및/또는 증상의 정도의 감소 및/또는 증상 악화의 예방을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일 실시 형태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 하기 중 하나 이상을 포함한다: a) 질병 또는 질환을 억제하는 것(예를 들어, 질병 또는 질환으로 인한 하나 이상의 증상을 감소시키고/감소시키거나, 질병 또는 질환의 정도를 저하시키는 것); b) 질병 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 발생을 둔화 또는 정지시키는 것(예를 들어, 질병 또는 질환을 안정화시키거나, 질병 또는 질환의 악화 또는 진행을 지연시키는 것); 및 c) 질병 또는 질환을 완화시키는 것, 예를 들어 임상 증상의 퇴행을 야기하고/하거나, 질병 상태를 개선하고/하거나, 질병의 진행을 지연시키고/시키거나, 삶의 질을 증가시키고/시키거나, 생존을 연장시키는 것.

[0111] "예방"은 바이러스성 감염증을 앓고 있는 환자에서 임상 질환의 진행을 예방하거나 지연시키는 것을 의미한다.

[0112] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 데 효과적인 양을 지칭하며, 이에는, 질병을 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때, 질병에 대한 그러한 치료를 달성하기에 충분한 화합물의 양이 포함된다. 유효량은 화합물, 질병, 및 이의 중증도, 및 치료하려는 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다. 유효량은 다양한 양을 포함할 수 있다. 당업계에 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량으로 가능할 수 있으며, 즉 단회 용량 또는 다회 용량이 원하는 치료 종점을 달성하는 데 필요할 수 있다. 유효량은 하나 이상의 치료제를 투여하는 것과 관련하여 고려될 수 있으며, 단제(single agent)는 하나 이상의 다른 작용제와 함께 바람직하거나 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다. 임의의 공동투여되는 화합물들의 적합한 용량은 이들 화합물의 조합된 작용(예를 들어, 상가적 또는 상승적 효과)으로 인해 선택적으로 낮출 수 있다.

[0113] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "공동투여"는 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 투여량의 투여 전이나 투여 후에 본 명세서에 개시된 화합물의 단위 투여량을 투여하는 것, 예를 들어 하나 이상의 추가의 치료제를 투여한지 수초, 수분, 또는 수시간 이내에 본 명세서에 개시된 화합물을 투여하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 이내에 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 이내에 본 발명의 화합물의 단위 용량이 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 일정 기간(예를 들어, 1 내지 12시간) 후에 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 일정 기간(예를 들어, 1 내지 12시간) 후에 본 발명의 화합물의 단위 용량이 투여된다. 본 명세서에 개시된 화합물과 하나 이상의 추가의 치료제의 공동투여는 일반적으로, 치료적 유효량의 각각의 작용제가 환자의 체내에 존재하도록 하는, 본 명세서에 개시된 화합물과 하나 이상의 추가의 치료제의 동시적 또는 순차적 투여를 지칭한다.

[0114] 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체 형태, 다형체, 및 전구약물이 또한 제공된다. "약제학적으로 허용되는" 또는 "생리학적으로 허용되는"은 수의학적 또는 인간 약제학적 용도에 적합한 약제학적 조성물을 제조하기에 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.

[0115] 본 명세서에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용되는 염으로서 또는 적절한 경우 유리 염기로서 제조되고/되거나 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 유리 염기의 원하는 약리학적 활성을 갖는 화합물의 유리 염기 형태의 비독성 염이다. 이들 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유도될 수 있다. 예를 들어, 염기성 질소를 함유하는 화합물을 무기산 또는 유기산과 접촉시킴으로써 상기 화합물이 약제학적으로 허용되는 염으

로서 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 비제한적인 예에는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐-포스페이트, 다이하이드로겐-포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 아이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 메틸설포네이트, 프로필설포네이트, 베실레이트, 자일렌설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 및 만델레이트가 포함된다. 다른 적합한 약제학적으로 허용되는 염의 목록은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006]에 나타나 있다.

[0116] 본 명세서에 개시된 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"의 예에는 또한 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘), 암모늄, 및 NX_4^+(여기서, X는 C_1-C_4 알킬임)로부터 유도되는 염이 포함된다. 또한, 염기 부가 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염이 포함된다.

[0117] 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개의 수소 원자가 중수소 원자 또는 D로 대체될 수 있는 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이성질체, 또는 혼합물이 또한 제공되며, 여기서 n은 분자 내의 수소 원자의 수이다. 당업계에 알려진 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비방사성 동위원소이다. 그러한 화합물은 대사 저항성을 증가시킬 수 있으며, 이에 따라 포유동물에게 투여될 때 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이성질체, 또는 혼합물의 반감기를 증가시키는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 그러한 화합물은 당업계에 잘 알려진 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의 수소 원자가 중수소에 의해 대체된 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.

[0118] 개시된 화합물 내로 도입될 수 있는 동위원소의 예에는 또한 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I가 포함된다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N으로의 치환이 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 화학식 (I)의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상의 기법에 의해 또는 이전에 사용된 비표지 시약 대신에 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 이하에 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 것들과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0119] 본 명세서에 개시된 실시 형태의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (*R*)- 또는 (*S*)-로서, 또는 아미노산에 대해서는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 발생시킬 수 있다. 본 발명은 모든 그러한 가능한 이성질체뿐만 아니라, 그들의 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 의미된다. 광학 활성 (+) 및 (-), (*R*)- 및 (*S*)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분할될 수 있다. 개별 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하 비대칭의 다른 중심을 함유할 때, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 그러한 화합물은 E 기하 이성질체 및 Z 기하 이성질체 둘 모두를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다. 화합물이 이들의 키랄 형태로 표현되어 있는 경우, 실시 형태는 특정한 부분입체 이성질체적으로 또는 거울상 이성질체적으로 풍부한 형태를 포함하지만 이로 한정되지 않음이 이해된다. 키랄성이 명시되어 있지 않지만 존재하는 경우, 실시 형태는 특정한 부분입체 이성질체적으로 또는 거울상 이성질체적으로 풍부한 형태; 또는 그러한 화합물(들)의 라세미 또는 스칼레미 혼합물에 관한 것임이 이해된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "스칼레미 혼합물"은 1:1 이외의 비의 입체이성질체들의 혼합물이다.

[0120] "라세미체"는 거울상 이성질체들의 혼합물을 지칭한다. 이러한 혼합물은 동일하거나 동일하지 않은 양의 각각의 거울상 이성질체를 포함할 수 있다.

[0121] "입체이성질체" 및 "입체이성질체들"은 하나 이상의 입체중심의 키랄성이 상이한 화합물들을 지칭한다. 입체이성질체는 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한다. 이러한 화합물은, 이들이 하나 이상의 비대칭 중심을 갖거나 비대칭 치환을 갖는 이중 결합을 갖는다면 입체이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이에 따라 개별 입체이성질체로서 또는 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 상기 설명은 개별 입체이성질체뿐만 아니라 혼합물도 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체들의 분리를 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Chapter 4 of Advanced Organic Chemistry, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992] 참조).

[0122] "호변이성질체"는 양성자의 위치만이 상이한 화합물의 교번하는 형태, 예컨대 엔올-케토 및 이민-엔아민 호변이성질체, 또는 고리 -NH- 및 고리 =N- 둘 모두에 부착된 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴 기의 호변이성질체 형태, 예컨대 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트라이아졸, 및 테트라졸을 지칭한다.

[0123] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 화학기의 앞쪽 또는 끝쪽의 대시는 편의적이며; 화학기는 그의 통상의 의미를 잃지 않으면서 1개 이상의 대시와 함께 또는 대시 없이 나타낼 수 있다. 구조에서 선을 통과하여 그려진 물결선은 기의 부착점을 나타낸다. 파선은 선택적 결합을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 요구되지 않는 한, 어떠한 방향성도 화학기가 기재된 순서 또는 그것이 분자의 나머지 부분에 부착되어 있는 지점으로 지시되거나 암시되지 않는다. 예를 들어, 기 "$-SO_2CH_2-$"는 "$-CH_2SO_2-$"와 동등하고, 둘 모두는 어느 방향으로도 연결될 수 있다. 유사하게, 예를 들어 "아릴알킬"기는 이 기의 아릴 또는 알킬 부분 중 어느 하나에서 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. "C_{u-v}" 또는 (C_u-C_v)와 같은 접두사는 뒤따르는 기가 u 내지 v개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬" 및 "C_1-C_6 알킬" 둘 모두는 알킬 기가 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다.

[0124] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용의 결과를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 염의 용매화물이 또한 제공된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 수화물이 또한 제공된다.

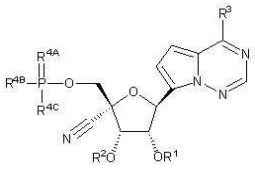
[0125] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "전구약물"은 인체에 대한 투여 시에 어떠한 화학적 또는 효소적 경로에 따라 모 약물(parent drug)로 전환되는 약물의 유도체를 지칭한다.

[0126] **III.화합물**

[0127] 본 발명은 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), 및 (Ii)의 화합물을 제공한다.

[0128] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0129] [화학식 (Ia)]

[0130] 

[0131] (상기 식에서,

[0132] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^{1A}$(여기서, R^{1A}는 C_{1-6} 알킬임)이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H이거나;

[0133] 또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)- 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})-$를 형성하며, 여기서 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0134] R^3은 $-N(H)(R^{3A})$이고;

[0135] R^{3A}는 H 또는 $-C(O)R^{3A1}$이며, 여기서 R^{3A1}은 $-NH_2$로 선택적으로 치환된 C_{1-18} 알킬이고;

[0136] R^{4A}는 O 또는 S이고;

[0137] R^{4B} 및 R^{4C}는 각각 독립적으로 하기와 같으며:

[0138] (A) -OH;

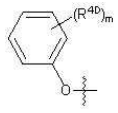
[0139] (B) $-OR^{4B1}$

[0140] (여기서,

[0141] R^{4B1}은 1 내지 3개의 R^{4B2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-12} 아릴, 또는 N, O 또는 S로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서

[0142] 각각의 R^{4B2} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, $-S-R^{4B3}$, 또는 $-S(O)_2-R^{4B3}$이고,

[0143] 각각의 R^{4B3} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬임);

[0144] (C) 

[0145] (여기서,

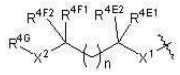
[0146] 하첨자 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0147] 각각의 R^{4D}는 독립적으로, 1 내지 3개의 R^{4D1} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4D2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-C(O)OR^{4D3}$, 또는 $-C(O)N(R^{4D3})_2$이며, 여기서

[0148] 각각의 R^{4D1} 기는 독립적으로 $-NH_2$ 또는 $-C(O)OR^{4D3}$이고,

[0149] 각각의 R^{4D2}는 독립적으로 C_{1-3} 알콕시이고,

[0150] 각각의 R^{4D3}은 독립적으로 C_{1-3} 알킬임);

[0151] (D) 

[0152] (여기서,

[0153] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 -O- 또는 $-N(R^{4H})-$이고;

[0154] R^{4E1} 및 R^{4E2}는 각각 독립적으로 H, 1 내지 3개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, 여기서

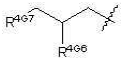
[0155] 각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 $-C(O)OR^{4E4}$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{4E4}$, $-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬렌-C_{6-12} 아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{6-12} 아릴이고,

[0156] 각각의 R^{4E4} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이거나;

[0157] 또는 R^{4E1}과 R^{4E2}는 이들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0158] R^{4F1} 및 R^{4F2}는 각각 H이거나, 또는 함께 결합하여 옥소이고;

[0159] R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{4G4}$, $-C(O)OR^{4G5}$, 또는 하기와 같으며:

[0160]  ;

[0161] 각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-(CH_2OCH_2)_{1-5}-CH_3$, C_{1-3} 할로알킬, $-N(R^{4G8})_2$, $-C(O)N(R^{4G8})_2$, 1 내지 3개의 R^{4G9}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 C_{6-12} 아릴이고;

[0162] 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{6-12} 아릴이고;

[0163] 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 옥소, $-C(O)R^{4G5}$, 또는 $-C(O)OR^{4G5}$이고;

[0164] 각각의 R^{4G4}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 $-NHC(O)OR^{4G5}$로 선택적으로 치환되고, 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0165] 각각의 R^{4G5}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고;

[0166] R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서

[0167] R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고;

[0168] 각각의 R^{4G8}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0169] 각각의 R^{4G9}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 또는 $-NH_2$이고;

[0170] 각각의 R^{4G10}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 옥소이고;

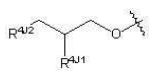
[0171] 각각의 R^{4G11}은 독립적으로 C_{10-18} 알킬 또는 벤질이고;

[0172] R^{4H}는 H이거나;

[0173] 또는 R^{4E1}과 R^{4H}는 그들이 부착되어 있는 원자와 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0174] 하첨자 n은 0 또는 1임); 또는

[0175] (E) $-(OP(O)(OH))_{1-2}-OH$; 또는

[0176] (F) 

[0177] (여기서,

[0178] R^{4J1} 및 R^{4J2}는 각각 독립적으로 H, $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$이며, 여기서

[0179] R^{4J1} 및 R^{4J2} 중 적어도 하나는 $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$이고,

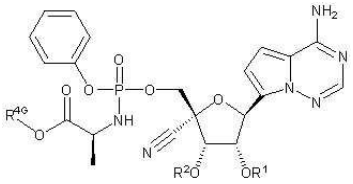
[0180] 각각의 R^{4J3}은 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 벤질이고,

[0181] 적어도 하나의 R^{4J3}은 C_{10-18} 알킬이고;

[0182] 대안적으로, R^2와 R^{4C}는 그들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 6원 고리를 형성하고, R^1은 H 또는 $-C(O)R^{1A}$이며, 여기서 R^{1A}는 C_{1-6} 알킬임),

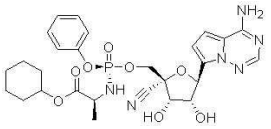
[0183] 단, 하기 조건을 가짐:

[0184] 화학식 (Ia)의 화합물이 하기 화학식을 가지며:

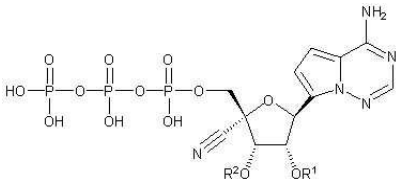
[0185] 
,

[0186] R^{4G}가 에틸 또는 2-에틸부틸일 때, R^1 및 R^2 중 하나는 $-C(O)R^{1A}$이거나, 또는 R^1과 R^2가 결합되어 $-C(O)-$ 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})-$를 형성한다는 조건,

[0187] 화학식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 갖지 않는다는 조건:

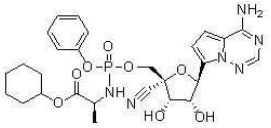
[0188] 
,

[0189] 및 화학식 (Ia)의 화합물이 하기 화학식을 가질 때:

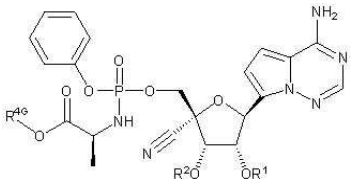
[0190] 
,

[0191] R^1 및 R^2 중 하나는 $-C(O)R^{1A}$이거나, 또는 R^1과 R^2가 결합되어 $-C(O)-$ 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})-$를 형성한다는 조건.

[0192] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ia)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있되, 단, 화학식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 갖지 않는다는 조건을 갖는다:

[0193] 
.

[0194] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ia)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있되, 단, 화학식 (Ia)의 화합물이 하기 화학식을 가지며:

[0195] 
,

[0196] R^{4G}가 에틸, 2-에틸부틸 또는 사이클로헥실일 때, R^1 및 R^2 중 하나는 $-C(O)R^{1A}$이거나, 또는 R^1과 R^2가 결합되어

-C(O)- 또는 -C(R^{2A})(R^{2B})-를 형성한다는 조건을 갖는다.

[0197] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 -C(O)R^{1A}(여기서, R^{1A}는 C_{1-6} 알킬임)이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H이거나; 또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)- 또는 -C(R^{2A})(R^{2B})-를 형성하며, 여기서 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 H일 수 있고, R^2는 -C(O)R^{1A}일 수 있으며, 여기서 R^{1A}는 C_{1-6} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 -C(O)R^{1A}일 수 있으며, 여기서 R^{1A}는 C_{1-6} 알킬이고, R^2는 H일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)- 또는 -C(R^{2A})(R^{2B})-를 형성할 수 있으며, 여기서 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)- 또는 -C(R^{2A})(R^{2B})-를 형성할 수 있으며, 여기서 각각의 R^{2A} 및 R^{2B}는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0198] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 -C(O)R^{1A}(여기서, R^{1A}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸 또는 t-부틸임)이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H이거나; 또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)-, -C($Me)_2$- 또는 -CH(OEt)-를 형성하는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 H일 수 있고, R^2는 -C(O)R^{1A}일 수 있으며, 여기서 R^{1A}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸 또는 t-부틸인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 -C(O)R^{1A}일 수 있으며, 여기서 R^{1A}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸 또는 t-부틸이고, R^2는 H일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)-, -C($Me)_2$- 또는 -CH(OEt)-를 형성할 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0199] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1 및 R^2는 각각 H일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 -C(O)R^{1A}(여기서, R^{1A}는 에틸, 아이소-프로필 또는 t-부틸임)이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H이거나; 또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)-, -C($Me)_2$- 또는 -CH(OEt)-를 형성하는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 H일 수 있고, R^2는 -C(O)R^{1A}일 수 있으며, 여기서 R^{1A}는 에틸, 아이소-프로필 또는 t-부틸인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 -C(O)R^{1A}일 수 있으며, 여기서 R^{1A}는 에틸, 아이소-프로필 또는 t-부틸이고,

R^2는 H일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0200] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 H일 수 있고, R^2는 -C(O)-에틸일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 H일 수 있고, R^2는 -C(O)-아이소-프로필일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 H일 수 있고, R^2는 -C(O)-t-부틸일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 -C(O)-에틸일 수 있고, R^2는 H일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 -C(O)-아이소-프로필일 수 있고, R^2는 H일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 -C(O)-t-부틸일 수 있고, R^2는 H일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)-를 형성할 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1과 R^2는 결합되어 $-C(Me)_2-$를 형성할 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1과 R^2는 결합되어 -CH(OEt)-를 형성할 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0201] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^3은 $-N(H)(R^{3A})$이고; R^{3A}는 H 또는 $-C(O)R^{3A1}$이며, 여기서 R^{3A1}은 $-NH_2$로 선택적으로 치환된 C_{1-18} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^3은 $-NH_2$인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^3은 $-NHC(O)R^{3A1}$이며, 여기서 R^{3A1}은 $-NH_2$로 선택적으로 치환된 C_{1-18} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^3은 $-NHC(O)R^{3A1}$이며, 여기서 R^{3A1}은 $-NH_2$로 선택적으로 치환된 C_{1-18} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{3A1}은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 헥사데실, 또는 옥타데실일 수 있으며, 각각은 $-NH_2$로 선택적으로 치환되는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{3A1}은 n-프로필, 아이소-프로필, 아이소-부틸, 헵틸, 또는 도데실일 수 있으며, 각각은 $-NH_2$로 선택적으로 치환되는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{3A1}은 n-프로필, 아이소-프로필, 헵틸, 또는 도데실일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{3A1}은 1-아미노아이소-부틸일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제

학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0202] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4A}는 O 또는 S일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4A}는 S일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0203] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^{1A}$(여기서, R^{1A}는 에틸, 아이소-프로필 또는 t-부틸일 수 있음)일 수 있으며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 H일 수 있거나; 또는 R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)-, $-C(Me)_2-$ 또는 -CH(OEt)-를 형성하고; R^3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 H일 수 있고; R^2는 -C(O)-에틸일 수 있고; R^3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 H일 수 있고; R^2는 -C(O)-아이소-프로필일 수 있고; R^3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 H일 수 있고; R^2는 -C(O)-t-부틸일 수 있고; R^3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 -C(O)-에틸일 수 있고; R^2는 H일 수 있고; R^3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 -C(O)-아이소-프로필일 수 있고; R^2는 H일 수 있고; R^3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1은 -C(O)-t-부틸일 수 있고; R^2는 -C(O)-t-부틸일 수 있고; R^3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1과 R^2는 결합되어 -C(O)-를 형성할 수 있고; R^3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1과 R^2는 결합되어 $-C(Me)_2-$를 형성할 수 있고; R_3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^1과 R^2는 결합되어 -CH(OEt)-를 형성할 수 있고; R^3은 NH_2일 수 있고; R^{4A}는 O일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0204] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B} 및 R^{4C}는 각각 독립적으로 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0205] (A) -OH;

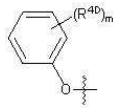
[0206] (B) $-OR^{4B1}$

[0207] (여기서,

[0208] R^{4B1}은 1 내지 3개의 R^{4B2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-12} 아릴, 또는 N, O 또는 S로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서

[0209] 각각의 R^{4B2} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, $-S-R^{4B3}$, 또는 $-S(O)_2-R^{4B3}$일 수 있고,

[0210] 각각의 R^{4B3} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬일 수 있음);

[0211] (C) 

[0212] (여기서,

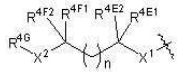
[0213] 하첨자 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5일 수 있고;

[0214] 각각의 R^{4D}는 독립적으로, 1 내지 3개의 R^{4D1} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4D2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-C(O)OR^{4D3}$, 또는 $-C(O)N(R^{4D3})_2$일 수 있으며, 여기서

[0215] 각각의 R^{4D1} 기는 독립적으로 $-NH_2$ 또는 $-C(O)OR^{4D3}$일 수 있고,

[0216] 각각의 R^{4D2}는 독립적으로 C_{1-3} 알콕시일 수 있고,

[0217] 각각의 R^{4D3}은 독립적으로 C_{1-3} 알킬일 수 있음);

[0218] (D) 

[0219] (여기서,

[0220] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 -O- 또는 $-N(R^{4H})-$일 수 있고;

[0221] R^{4E1} 및 R^{4E2}는 각각 독립적으로 H, 1 내지 3개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있으며, 여기서

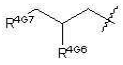
[0222] 각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 $-C(O)OR^{4E4}$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{4E4}$, $-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬렌-C_{6-12} 아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{6-12} 아릴일 수 있고,

[0223] 각각의 R^{4E4} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬일 수 있거나;

[0224] 또는 R^{4E1}과 R^{4E2}는 이들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0225] R^{4F1} 및 R^{4F2}는 각각 H이거나, 또는 함께 결합하여 옥소이고;

[0226] R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{4G4}$, $-C(O)OR^{4G5}$, 또는 하기와 같을 수 있으며:

[0227]  ;

[0228] 각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-(CH_2OCH_2)_{1-5}-CH_3$, C_{1-3} 할로알킬, $-N(R^{4G8})_2$, $-C(O)N(R^{4G8})_2$, 1 내지 3개의 R^{4G9}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 C_{6-12} 아릴일 수 있고;

[0229] 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{6-12} 아릴일 수 있고;

[0230] 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 옥소, $-C(O)R^{4G5}$, 또는 $-C(O)OR^{4G5}$일 수 있고;

[0231] 각각의 R^{4G4}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬일 수 있으며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 $-NHC(O)OR^{4G5}$로 선택적으로 치환될 수 있고, 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0232] 각각의 R^{4G5}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬일 수 있고;

[0233] R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$일 수 있으며, 여기서

[0234] R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$일 수 있고;

[0235] 각각의 R^{4G8}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬일 수 있고;

[0236] 각각의 R^{4G9}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 또는 $-NH_2$일 수 있고;

[0237] 각각의 R^{4G10}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 옥소일 수 있고;

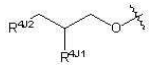
[0238] 각각의 R^{4G11}은 독립적으로 C_{10-18} 알킬 또는 벤질일 수 있고;

[0239] R^{4H}는 H일 수 있거나;

[0240] 또는 R^{4E1}과 R^{4H}는 그들이 부착되어 있는 원자와 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0241] 하첨자 n은 0 또는 1일 수 있음); 또는

[0242] (E) $-(OP(O)(OH))_{1-2}-OH$; 또는

[0243] (F) 

[0244] (여기서,

[0245] R^{4J1} 및 R^{4J2}는 각각 독립적으로 H, $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$일 수 있으며, 여기서

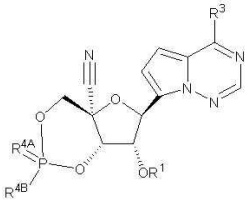
[0246] R^{4J1} 및 R^{4J2} 중 적어도 하나는 $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$일 수 있고,

[0247] 각각의 R^{4J3}은 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 벤질일 수 있고,

[0248] 적어도 하나의 R^{4J3}은 C_{10-18} 알킬일 수 있음).

[0249] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^2와 R^{4C}는 그들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 6원 고리를 형성할 수 있는,

화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 가질 수 있다:

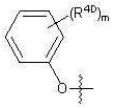
[0250] 

[0251] .

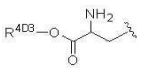
[0252] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B} 및 R^{4C} 중 하나는 -OH일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0253] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B} 및 R^{4C} 중 하나는 $-OR^{4B1}$일 수 있으며, 여기서 R^{4B1}은 1 내지 3개의 R^{4B2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-12} 아릴, 또는 N, O 또는 S로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 R^{4B2} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, $-S-R^{4B3}$, 또는 $-S(O)_2-R^{4B3}$이고, 각각의 R^{4B3} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B1}은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸, 2-(티오메틸)에틸, 2-(메틸설포닐)에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 나프틸, 또는 피리딜일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B1}은 아이소-프로필, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 2-메톡시에틸, 2-(티오메틸)에틸, 2-(메틸설포닐)에틸, 사이클로펜틸, 나프틸, 또는 피리딜일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0254] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B} 및 R^{4C} 중 하나는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

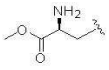
[0255] 

[0256] (상기 식에서, 하첨자 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 각각의 R^{4D}는 독립적으로, 1 내지 3개의 R^{4D1} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4D2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-C(O)OR^{4D3}$, 또는 $-C(O)N(R^{4D3})_2$이며, 여기서 각각의 R^{4D1} 기는 독립적으로 $-NH_2$ 또는 $-C(O)OR^{4D3}$이고, 각각의 R^{4D2}는 독립적으로 C_{1-3} 알콕시이고, 각각의 R^{4D3}은 독립적으로 C_{1-3} 알킬임). 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4D}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 메톡시메틸, 2-메톡시에톡시, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $-C(O)NMe_2$, 또는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

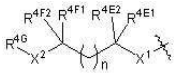
[0257]  .

[0258] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4D}는 tert-부틸, 2-메톡시에톡시, $-C(O)OEt$, $-C(O)NMe_2$, 또는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의

약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0259] .

[0260] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B} 및 R^{4C} 중 하나는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0261] ,

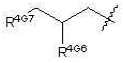
[0262] (상기 식에서,

[0263] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 -O- 또는 $-N(R^{4H})-$이고;

[0264] R^{4E1} 및 R^{4E2}는 각각 독립적으로 H, 1 내지 3개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, 여기서 각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 $-C(O)OR^{4E4}$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{4E4}$, $-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬렌-C_{6-12} 아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{6-12} 아릴이고, 각각의 R^{4E4} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 또는 R^{4E1}과 R^{4E2}는 이들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0265] R^{4F1} 및 R^{4F2}는 각각 H이거나, 또는 함께 결합하여 옥소이고;

[0266] R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{4G4}$, $-C(O)OR^{4G5}$, 또는 하기와 같으며:

[0267] ;

[0268] 각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-(CH_2OCH_2)_{1-5}-CH_3$, C_{1-3} 할로알킬, $-N(R^{4G8})_2$, $-C(O)N(R^{4G8})_2$, 1 내지 3개의 R^{4G9}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 C_{6-12} 아릴이고; 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{6-12} 아릴이고; 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 옥소, $-C(O)R^{4G5}$, 또는 $-C(O)OR^{4G5}$이고;

[0269] 각각의 R^{4G4}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 $-NHC(O)OR^{4G5}$로 선택적으로 치환되고, 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0270] 각각의 R^{4G5}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고;

[0271] R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서 R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고;

[0272] 각각의 R^{4G8}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0273] 각각의 R^{4G9}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 또는 $-NH_2$이고; 각각의 R^{4G10}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 옥소이고; 각각의 R^{4G11}은 독립적으로 C_{10-18} 알킬 또는 벤질이고;

[0274] R^{4H}는 H이거나; 또는 R^{4E1}과 R^{4H}는 그들이 부착되어 있는 원자와 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2

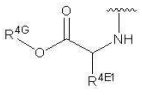
개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고; 하첨자 n은 0 또는 1임).

[0275] 일부 실시 형태에서, 화합물은, X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 -O- 또는 -NH-인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, X^1 및 X^2는 각각 -O-인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, X^1 및 X^2는 각각 -NH-인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, X^1은 -O-일 수 있고, X^2는 -NH-일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, X^1은 -NH-일 수 있고, X^2는 -O-일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0276] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4F1} 및 R^{4F2}는 각각 H인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4F1}과 R^{4F2}는 함께 결합하여 옥소인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0277] 일부 실시 형태에서, 화합물은, 하첨자 n은 0인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, 하첨자 n은 1인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0278] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B} 및 R^{4C} 중 하나는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0279] 

.

[0280] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4E1}은 H, 1 내지 3개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 $-C(O)OR^{4E4}$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{4E4}$, $-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬렌-C_{6-12} 아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{6-12} 아릴이고, 각각의 R^{4E4} 기는 독립적으로 C_{1-6} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4E1}은 1개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 $-C(O)OR^{4E4}$, $-NH_2$, $-NHC(O)R^{4E4}$, -NHC(O)O-벤질, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 페닐이고, 각각의 R^{4E4} 기는 독립적으로 메틸, 에틸, 아이소-프로필, n-부틸, 또는 아이소-부틸인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{E1}은 메틸, 에틸, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 벤질일 수 있으며, 여기서 메틸, 에틸 및 부틸은 각각 $-NH_2$, -NHC(O)Me, -NHC(O)O-벤질, -C(O)O-부틸, -C(O)O-펜틸로 선택적으로 치환되는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4E1}은 메틸일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0281] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있으며, 여기서 각

각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-(CH_2OCH_2)_{1-5}-CH_3$, C_{1-3} 할로알킬, $-N(R^{4G8})_2$, $-C(O)N(R^{4G8})_2$, 1 내지 3개의 R^{4G9}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 C_{6-12} 아릴이고; 각각의 R^{4G8}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 각각의 R^{4G9}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 또는 $-NH_2$이고; 각각의 R^{4G10}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 옥소인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0282] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는

[0283] $-(CH_2OCH_2)_2-CH_3$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, CF_3 또는 NH_2로 선택적으로 치환된 사이클로헥실, CH_2CF_3로 선택적으로 치환된 피페리딘, 퀴누클리딘, 옥세탄, 테트라하이드로-2H-피란, 또는 페닐로 선택적으로 치환된 메틸,

[0284] NMe_2 또는 $N(iPr)_2$로 선택적으로 치환된 에틸,

[0285] 메톡시 또는 모르폴린으로 선택적으로 치환된 n-프로필,

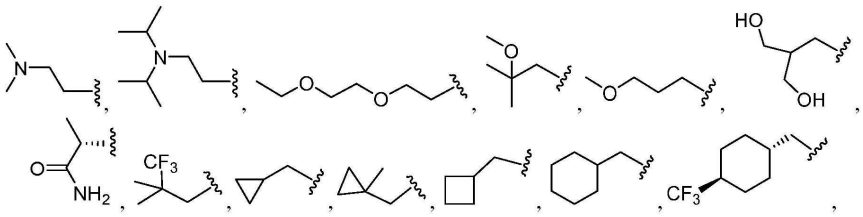
[0286] $C(O)NH_2$로 선택적으로 치환된 아이소-프로필,

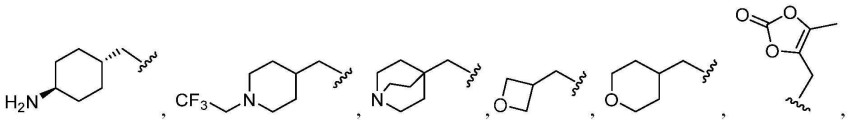
[0287] n-부틸,

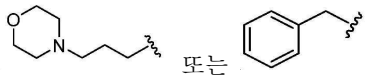
[0288] 메톡시, OH 또는 CF_3로 선택적으로 치환된 아이소-부틸,

[0289] 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 또는 2-에틸-부틸일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0290] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다: 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 2-에틸-부틸,

[0291] 

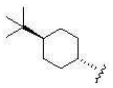
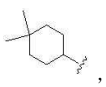
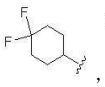
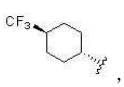
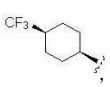
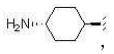
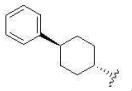
[0292] 

[0293]  또는 .

[0294] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 C_{7-18} 알킬일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 헥사데실 또는 옥타데실일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 옥틸, 도데실, 헥사데실 또는 옥타데실일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의

약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0295] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{6-12} 아릴인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소-프로폭시, F, Cl, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-NH_2$ 또는 페닐인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸일 수 있으며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, tert-부틸, 메톡시, F, $-CF_3$, $-NH_2$ 또는 페닐인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸일 수 있으며, 여기서 사이클로헥실은 1개 또는 2개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, tert-부틸, 메톡시, F, $-CF_3$, $-NH_2$ 또는 페닐인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다: 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸,

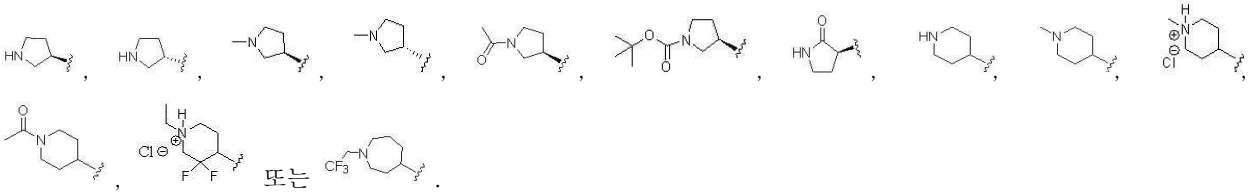
[0296] , , , , , , , , , , 또는 .

[0297] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 옥소, $-C(O)R^{4G5}$, 또는 $-C(O)OR^{4G5}$인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

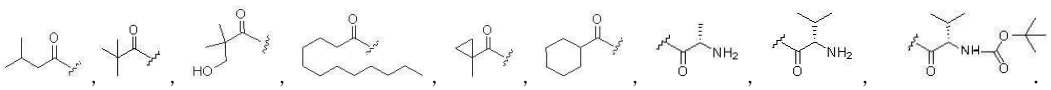
[0298] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 퀴누클리딘, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 피페라진 또는 모르폴린일 수 있으며, 각각은 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, C_{1-3} 할로알킬, 옥소, $-C(O)R^{4G5}$, 또는 $-C(O)OR^{4G5}$인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 퀴누클리딘, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 피페라진 또는 모르폴린일 수 있으며, 각각은 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, F, Cl, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 옥소, -C(O)Me, 또는 $-C(O)O-C_{1-4}$ 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 피롤리딘, 피페리딘, 아제판,

퀴누클리딘, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란 또는 모르폴린일 수 있으며, 각각은 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 메틸, 에틸, F, $-CH_2CF_3$, 옥소, -C(O)Me, 또는 -C(O)O-tert-부틸인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0299] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 메틸, 옥소, -C(O)Me, 또는 -C(O)O-tert-부틸로 선택적으로 치환된 피롤리딘, 메틸, 에틸, F, 또는 -C(O)Me로 선택적으로 치환된 피페리딘, 아제판, 퀴누클리딘, 옥세탄, 메틸로 선택적으로 치환된 테트라하이드로푸란, 메틸로 선택적으로 치환된 테트라하이드로피란, 또는 모르폴린일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

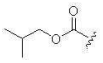
[0300] 

[0301] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 $-C(O)R^{4G4}$일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4G4}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 $-NHC(O)OR^{4G5}$로 선택적으로 치환되고, 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환되는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 $-C(O)R^{4G4}$일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4G4}는 독립적으로 메틸, NH_2로 선택적으로 치환된 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, NH_2로 선택적으로 치환된 아이소-부틸 또는 -NHC(O)O-tert-부틸, sec-부틸, OH로 선택적으로 치환된 tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 헥사데실, 옥타데실, 메틸로 선택적으로 치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 $-C(O)R^{4G4}$일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4G4}는 독립적으로, NH_2로 선택적으로 치환된 에틸, NH_2로 선택적으로 치환된 아이소-부틸 또는 -NHC(O)O-tert-부틸, OH로 선택적으로 치환된 tert-부틸, 운데실, 메틸로 선택적으로 치환된 사이클로프로필, 또는 사이클로헥실인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

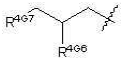
[0302] 

[0303] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 $-C(O)OR^{4G5}$일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4G5}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G5}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G5}는 아이소-부틸일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합

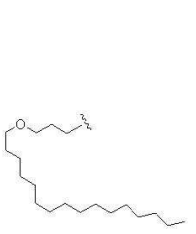
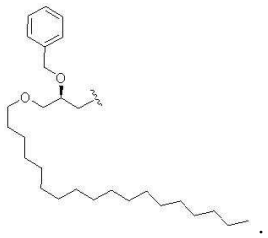
물은, R^{4G}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0304] .

[0305] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

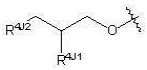
[0306] 

[0307] (상기 식에서, R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서 R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고; 각각의 R^{4G11}은 독립적으로 C_{10-18} 알킬 또는 벤질임). 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G6}은 H일 수 있고, R^{4G7}은 $-OR^{4G11}$일 수 있으며, 여기서 R^{4G11}은 C_{10-18} 알킬일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 $-OR^{4G11}$이며, 여기서 각각의 R^{4G11}은 독립적으로 C_{10-18} 알킬 또는 벤질인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0308]  또는 .

[0309] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B} 및 R^{4C} 중 하나는 $-(OP(O)(OH))_{1-2}-OH$일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

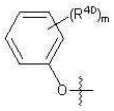
[0310] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B} 및 R^{4C} 중 하나는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0311] 

[0312] (상기 식에서, R^{4J1} 및 R^{4J2}는 각각 독립적으로 H, $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$이며, 여기서 R^{4J1} 및 R^{4J2} 중 적어도 하나는 $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$이며, 각각의 R^{4J3}은 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 벤질이고, 적어도 하나의 R^{4J3}은 C_{10-18} 알킬임). 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J1}은 H일 수 있고, R^{4J2}는 $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{4J3}은 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 벤질이고, 적어도 하나의 R^{4J3}은 C_{10-18} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J1} 및 R^{4J2}는 각각 독립적으로 $-OR^{4J3}$ 또는 $-OC(O)R^{4J3}$이며, 여기서 각각의 R^{4J3}은 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 벤질이고, 적어도 하나의 R^{4J3}은 C_{10-18} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물

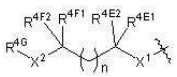
또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J1}은 $-OR^{4J3}$일 수 있으며, 여기서 R^{4J3}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 벤질일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J1}은 $-OR^{4J3}$일 수 있으며, 여기서 R^{4J3}은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, 프로프-2-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 또는 벤질일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J1}은 $-OR^{4J3}$일 수 있으며, 여기서 R^{4J3}은 메틸, 프로프-2-에닐, 또는 벤질일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J2}는 $-OR^{4J3}$일 수 있으며, 여기서 R^{4J3}은 C_{10-18} 알킬일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J2}는 $-OR^{4J3}$일 수 있으며, 여기서 R^{4J3}은 도데실, 운데실, 도데실, 헥사데실 또는 옥타데실일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J2}는 $-OR^{4J3}$일 수 있으며, 여기서 R^{4J3}은 헥사데실 또는 옥타데실일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J1} 및 R^{4J2}는 각각 $-OC(O)R^{4J3}$이며, 여기서 R^{4J3}은 C_{10-18} 알킬인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J1} 및 R^{4J2}는 각각 $-OC(O)R^{4J3}$이며, 여기서 R^{4J3}은 도데실, 운데실, 도데실, 펜타데실, 헥사데실 또는 옥타데실일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4J1} 및 R^{4J2}는 각각 $-OC(O)R^{4J3}$이며, 여기서 R^{4J3}은 펜타데실일 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0313] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B} 및 R^{4C}는 각각 독립적으로 하기와 같은, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0314] 

[0315] (여기서,

[0316] 하첨자 m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 각각의 R^{4D}는 독립적으로, 1 내지 3개의 R^{4D1} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4D2} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-C(O)OR^{4D3}$, 또는 $-C(O)N(R^{4D3})_2$이며, 여기서 각각의 R^{4D1} 기는 독립적으로 $-NH_2$ 또는 -C(O)OMe이고, 각각의 R^{4D2}는 메톡시이고, 각각의 R^{4D3}은 독립적으로 메틸 또는 에틸임); 또는

[0317] 

[0318] (여기서,

[0319] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 -O- 또는 -NH-이고;

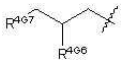
[0320] R^{4E1}은 1개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, 여기서 각각의 R^{4E3} 기는 독립

적으로 -C(O)Me, -C(O)O-n-부틸, -C(O)O-펜틸, $-NH_2$, -NHC(O)Me, -NHC(O)O-벤질, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 페닐이고;

[0321] R^{4E2}는 H이거나; 또는 R^{4E1}과 R^{4E2}는 이들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0322] R^{4F1} 및 R^{4F2}는 각각 H이거나, 또는 함께 결합하여 옥소이고;

[0323] R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{4G4}$, $-C(O)OR^{4G5}$, 또는 하기와 같으며:

[0324]  ;

[0325] 각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, 하이드록시메틸, 메톡시, $-(CH_2OCH_2)_2-CH_3$, $-CF_3$, $-N(Me)_2$, $-C(O)NH_2$, 1개 또는 2개의 R^{4G9}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 페닐이고;

[0326] 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 메톡시, F, Cl, Br, CF_3, $-NH_2$, 또는 페닐이고;

[0327] 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 메틸, 에틸, F, Cl, CF_3, CH_2CF_3, 옥소, -C(O)Me, 또는 -C(O)O-t-부틸이고;

[0328] 각각의 R^{4G4}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 -NHC(O)O-t-부틸로 선택적으로 치환되고, 상기 사이클로알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸로 선택적으로 치환되고;

[0329] 각각의 R^{4G5}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸이고;

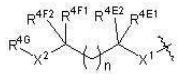
[0330] R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서 R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고;

[0331] 각각의 R^{4G9}는 독립적으로 메틸, CF_3, 또는 $-NH_2$이고;

[0332] 각각의 R^{4G10}은 독립적으로 메틸, CF_3, CH_2CF_3, 또는 옥소이고;

[0333] 각각의 R^{4G11}은 독립적으로 헥사데칸, 옥타데칸 또는 벤질임).

[0334] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4C}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0335] (D) 

[0336] (여기서,

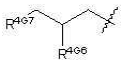
[0337] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 -O- 또는 -NH-이고;

[0338] R^{4E1}은 1개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, 여기서 각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 -C(O)Me, -C(O)O-n-부틸, -C(O)O-펜틸, $-NH_2$, -NHC(O)Me, -NHC(O)O-벤질, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 페닐이고;

[0339] R^{4E2}는 H이거나; 또는 R^{4E1}과 R^{4E2}는 이들이 부착되어 있는 원자와 결합되어 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0340] R^{4F1} 및 R^{4F2}는 각각 H이거나, 또는 함께 결합하여 옥소이고;

[0341] R^{4G}는 1 내지 3개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬, 1 내지 3개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1 내지 3개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{4G4}$, $-C(O)OR^{4G5}$, 또는 하기와 같으며:

[0342]  ;

[0343] 각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, 하이드록시메틸, 메톡시, $-(CH_2OCH_2)_2-CH_3$, $-CF_3$, $-N(Me)_2$, $-C(O)NH_2$, 1개 또는 2개의 R^{4G9}로 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 페닐이고;

[0344] 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 메톡시, F, Cl, Br, CF_3, $-NH_2$, 또는 페닐이고;

[0345] 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 메틸, 에틸, F, Cl, CF_3, CH_2CF_3, 옥소, -C(O)Me, 또는 -C(O)O-t-부틸이고;

[0346] 각각의 R^{4G4}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{7-18} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 OH, NH_2, 또는 -NHC(O)O-t-부틸로 선택적으로 치환되고, 상기 사이클로알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸로 선택적으로 치환되고;

[0347] 각각의 R^{4G5}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸이고;

[0348] R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서 R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고;

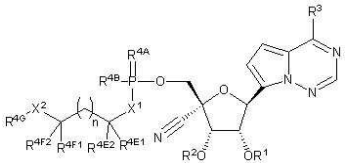
[0349] 각각의 R^{4G9}는 독립적으로 메틸, CF_3, 또는 $-NH_2$이고;

[0350] 각각의 R^{4G10}은 독립적으로 메틸, CF_3, CH_2CF_3, 또는 옥소이고;

[0351] 각각의 R^{4G11}은 독립적으로 헥사데칸, 옥타데칸 또는 벤질임).

[0352] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

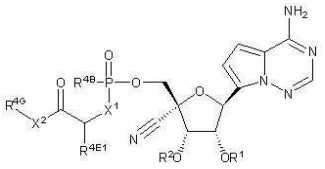
[0353] [화학식 (Ib)]

[0354] 

[0355] .

[0356] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ic)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

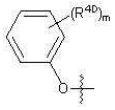
[0357] [화학식 (Ic)]



[0358]

[0359] .

[0360] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B}는 하기와 같을 수 있으며:



[0361]

[0362] (상기 식에서,

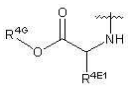
[0363] 하첨자 m은 1이고;

[0364] R^{4D}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 tert-부틸이며, 각각은 1 내지 3개의 R^{4D1} 기로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4D1} 기는 독립적으로 $-NH_2$ 또는 -C(O)OMe이거나, 또는

[0365] R^{4D}는 메톡시, 에톡시, 또는 프로폭시이며, 각각은 메톡시로 선택적으로 치환되거나, 또는

[0366] R^{4D}는 -C(O)OMe, -C(O)OEt 또는 $-C(O)N(Me)_2$임);

[0367] R^{4C}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:



[0368]

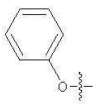
[0369] (상기 식에서,

[0370] R^{4E1}은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜탄, 네오펜탄, 또는 n-헥산이며, 각각은 1개의 R^{4E3} 기로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4E3} 기는 독립적으로 -C(O)Me, -C(O)O-n-부틸, -C(O)O-펜틸, $-NH_2$, -NHC(O)Me, 또는 -NHC(O)O-벤질이거나, 또는

[0371] R^{4E1}은 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 또는 사이클로헥실메틸이거나, 또는

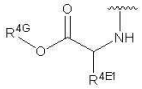
[0372] R^{4E1}은 벤질임).

[0373] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4B}는 하기와 같을 수 있으며:



[0374] ,

[0375] R^{4C}는 하기와 같을 수 있는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

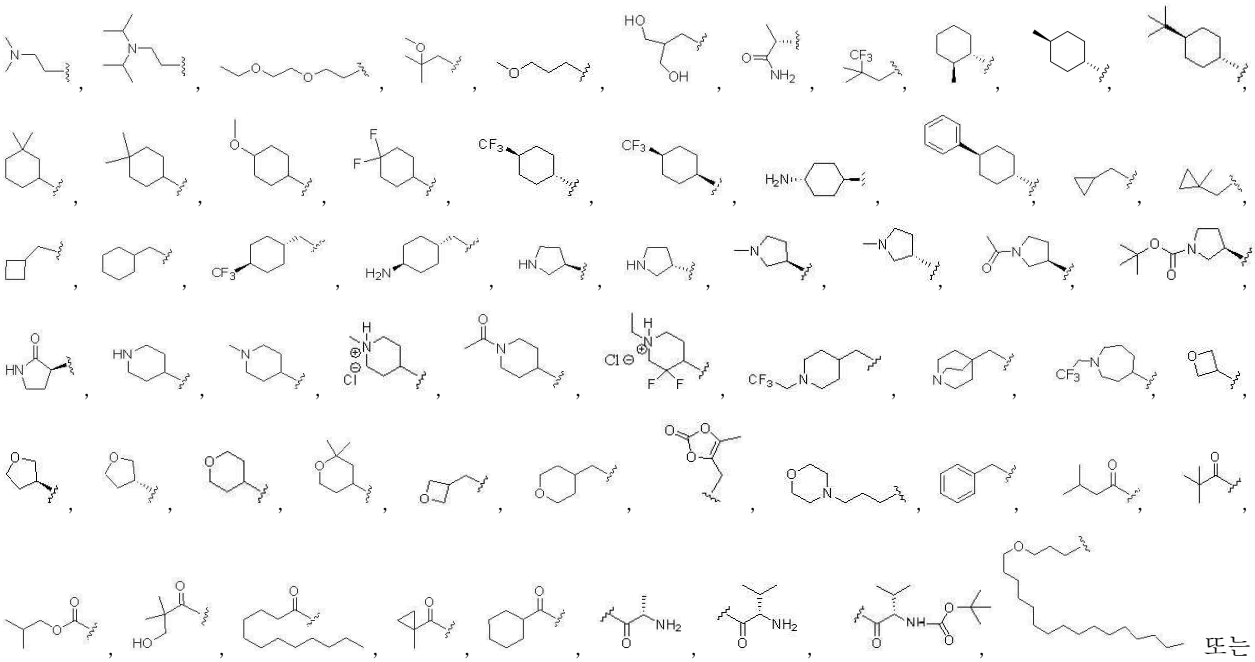
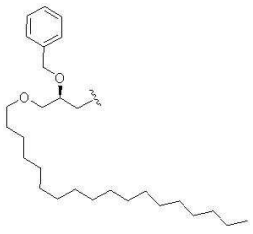


[0376]

[0377] (상기 식에서,

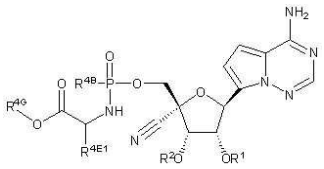
[0378] R^{E1}은 메틸, 에틸, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 벤질일 수 있으며, 여기서 메틸, 에틸 및 부틸 기는 각각 $-NH_2$, -NHC(O)Me, -NHC(O)O-벤질, -C(O)O-부틸, -C(O)O-펜틸로 선택적으로 치환되고;

[0379] R^{4G}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 2-에틸-부틸, 옥틸, 도데실, 헥사데실, 옥타데실, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸,

[0380] 
또는

임).

[0381] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Id)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

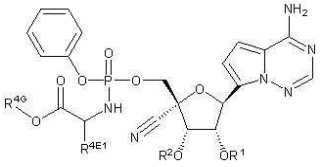
[0382] [화학식 (Id)]

[0383] 

[0384] .

[0385] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0386] [화학식 (Ie)]

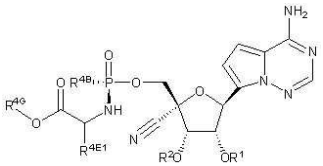


[0387]

[0388] .

[0389] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (If)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0390] [화학식 (If)]

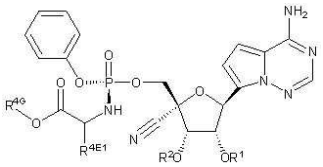


[0391]

[0392] .

[0393] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ig)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0394] [화학식 (Ig)]

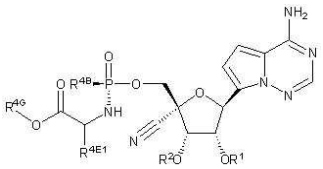


[0395]

[0396] .

[0397] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ih)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0398] [화학식 (Ih)]

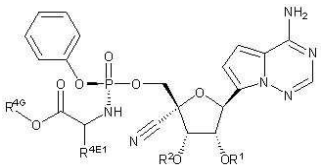


[0399]

[0400] .

[0401] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ii)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

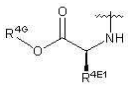
[0402] [화학식 (Ii)]



[0403]

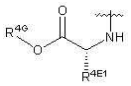
[0404] .

[0405] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4C}는 하기와 같은 화합물인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0406] 

.

[0407] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있으며, 여기서 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 R^{4C}가 하기와 같은, 화합물이다:

[0408] 

.

[0409] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜탄, 네오펜탄, n-헥산, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 2-에틸-부틸, 헵탄, 옥탄, 노난, 데칸, 운데칸, 도데칸, 펜타데칸, 헥사데칸, 또는 옥타데칸이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G1}로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G1}은 독립적으로 -OH, 하이드록시메틸, 메톡시, $-(CH_2OCH_2)_2-CH_3$, $-CF_3$, $-N(Me)_2$, 또는 $-C(O)NH_2$인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0410] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, OMe, F, CF_3, $-NH_2$, 또는 페닐인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸, 또는 사이클로옥틸메틸이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G2}로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G2}는 독립적으로 메틸, CF_3, 또는 $-NH_2$인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0411] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 퀴누클리딘, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 모르폴린, 또는 1,3-다이옥솔이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G3}으로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G3}은 독립적으로 메틸, 에틸, F, CH_2CF_3, 옥소, -C(O)Me, 또는 -C(O)O-t-부틸인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 피페리딘메틸, 퀴누클리딘메틸, 옥세탄메틸, 테트라하이드로푸란메틸, 테트라하이드로피란메틸, 모르폴린메틸, 2-모르폴린-에틸, 3-모르폴린-프로필, 또는 1,3-다이옥솔메틸이며, 각각은 1개 또는 2개의 R^{4G10}으로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{4G10}은 독립적으로 메틸, CH_2CF_3, 또는 옥소인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

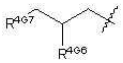
[0412] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 벤질인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0413] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 $-C(O)R^{4G4}$이며, 여기서 R^{4G4}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜탄, 네오펜탄, n-헥산, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 및 2-에틸-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{1-6} 알킬, 헵탄, 옥탄, 노난, 데칸, 운데칸, 도데칸, 펜타데칸, 헥사데칸, 및 옥타데칸으로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{7-18} 알킬, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{3-8} 사이클로알킬이며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 OH,

NH_2, 또는 -NHC(O)O-t-부틸로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-8} 사이클로알킬은 메틸로 선택적으로 치환되는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0414] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 $-C(O)OR^{4G5}$이며, 여기서 R^{4G5}는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸인, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0415] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 하기와 같은, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0416] 

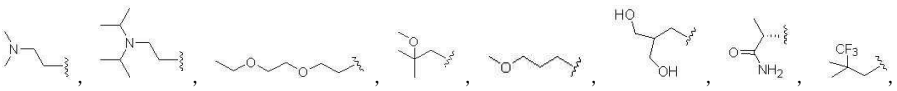
[0417] (여기서,

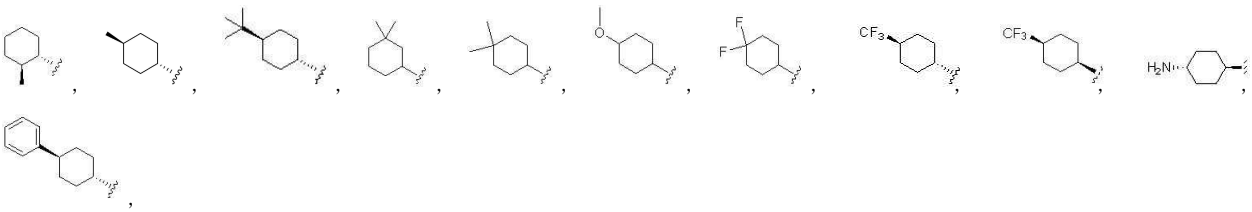
[0418] R^{4G6} 및 R^{4G7}은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{4G11}$이며, 여기서

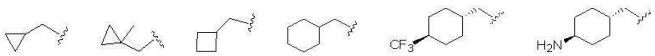
[0419] R^{4G6} 및 R^{4G7} 중 적어도 하나는 $-OR^{4G11}$이고,

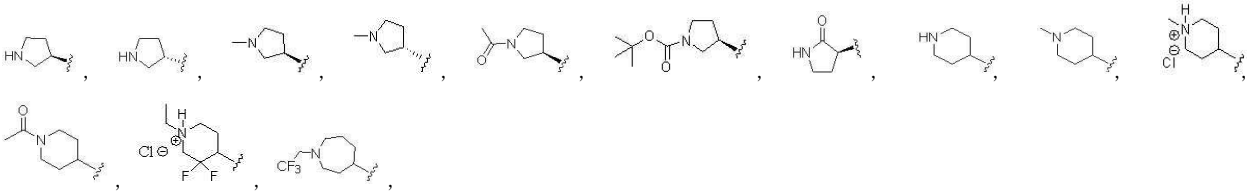
[0420] 각각의 R^{4G11}은 독립적으로 헥사데칸, 옥타데칸 또는 벤질임).

[0421] 일부 실시 형태에서, 화합물은, R^{4G}는 하기와 같은, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다: 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 2-에틸-부틸, 옥틸, 도데실, 헥사데실, 옥타데실, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸,

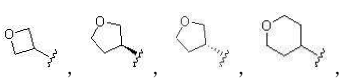
[0422] 

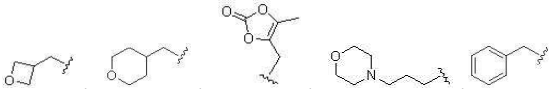
[0423] 

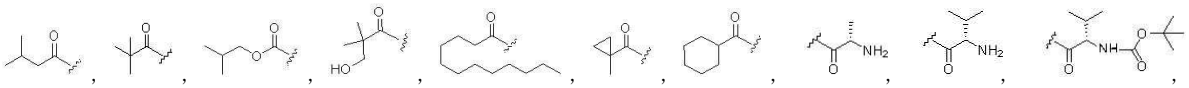
[0424] 

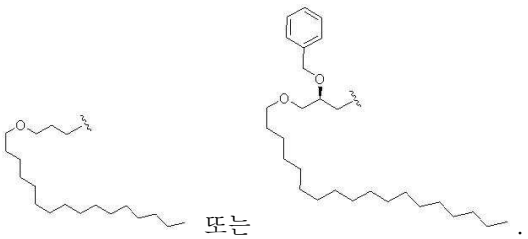
[0425] 

[0426] 

[0427] 

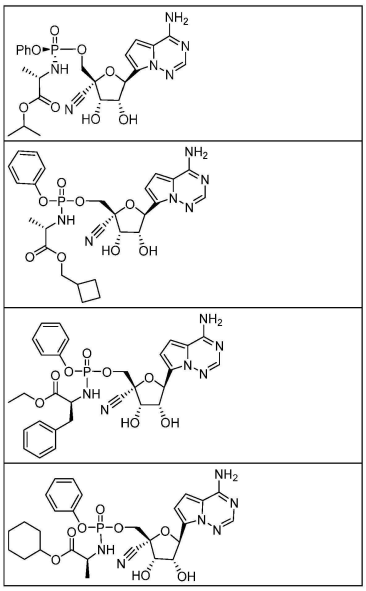
[0428] 

[0429] 

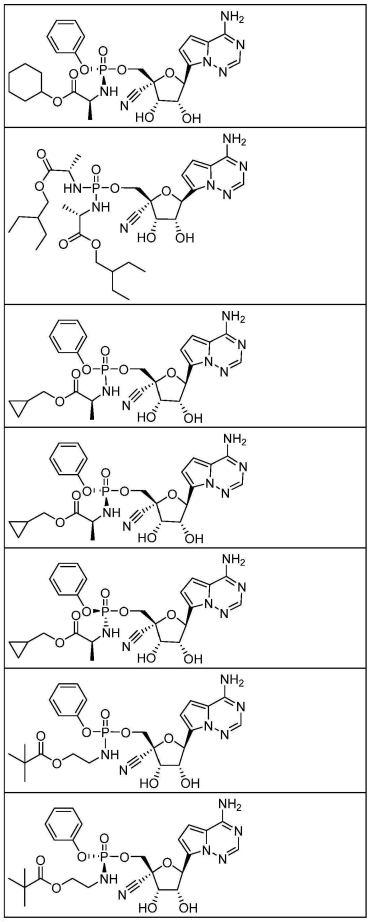
[0430]  또는 .

[0431] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F, 표 1G, 표 1H, 표 1I 또는 표 1J의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1B의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1C의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1D의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1E의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1F의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1G의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1H의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 표 1J의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

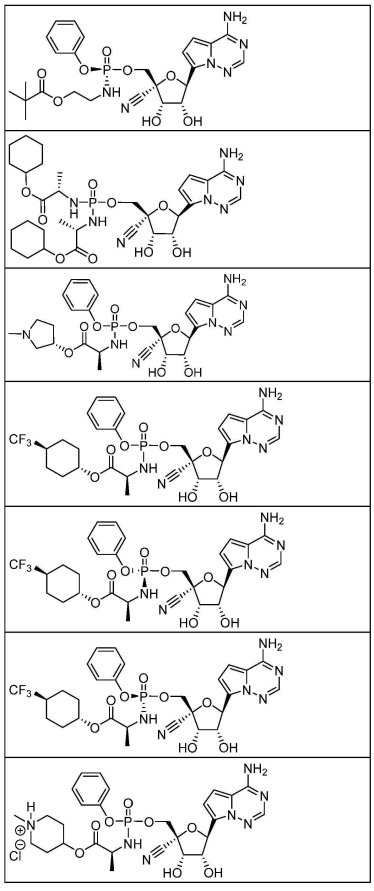
[0432] [표 1A]

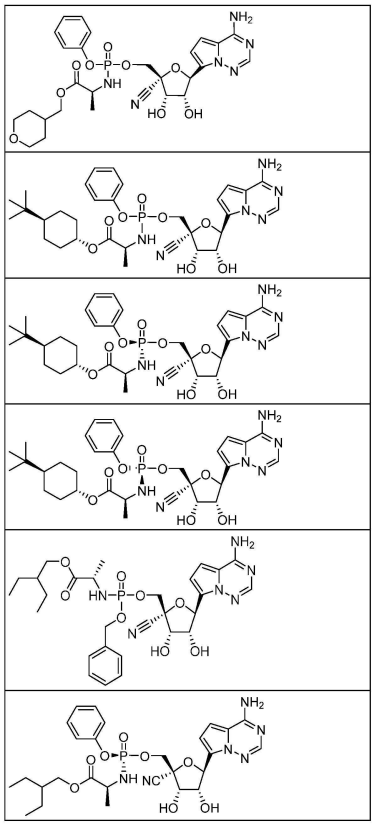
[0433] 

[0434]



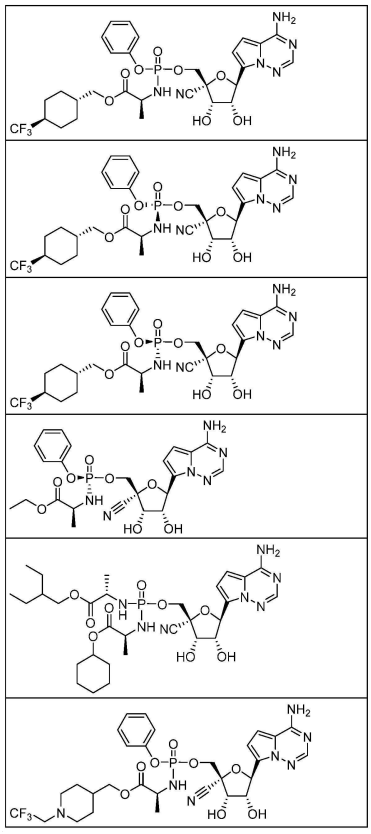
[0435]





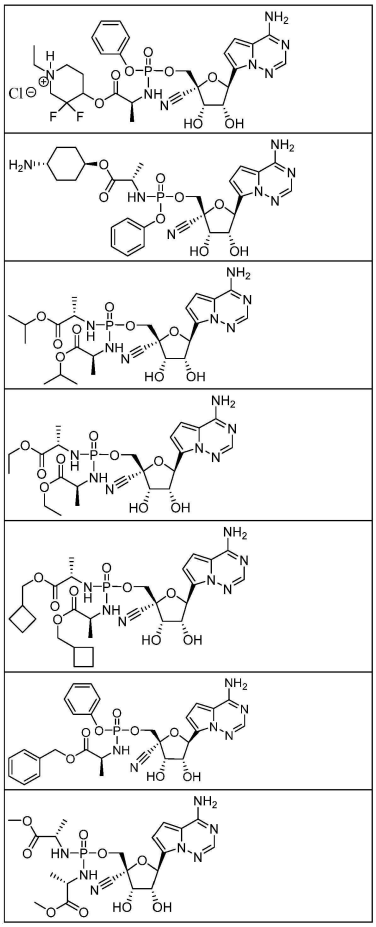
[0436]

[0437] [표 1B]

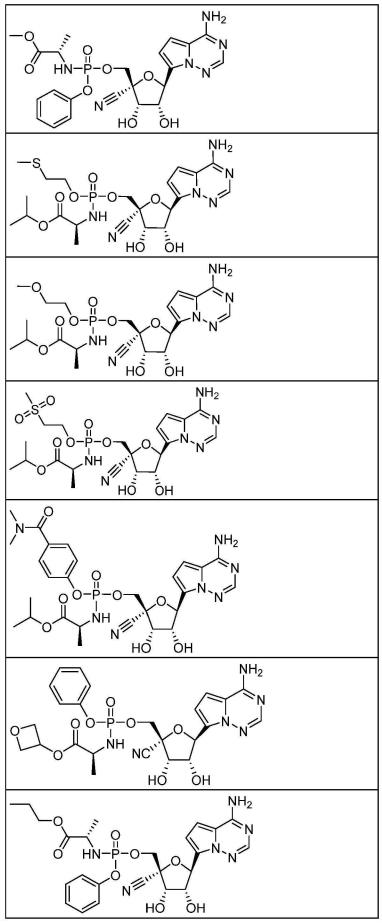


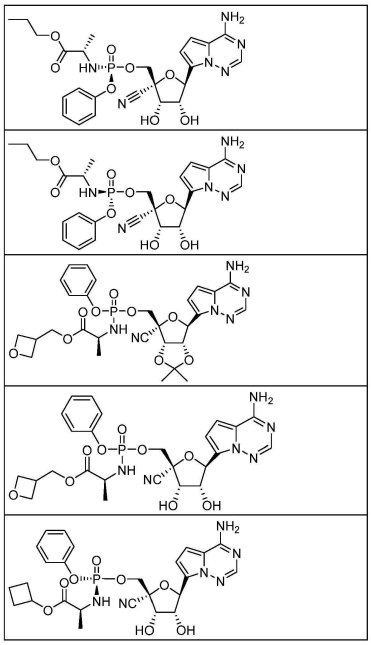
[0438]

[0439]

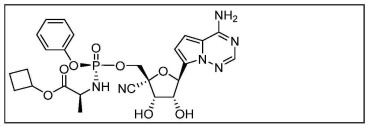


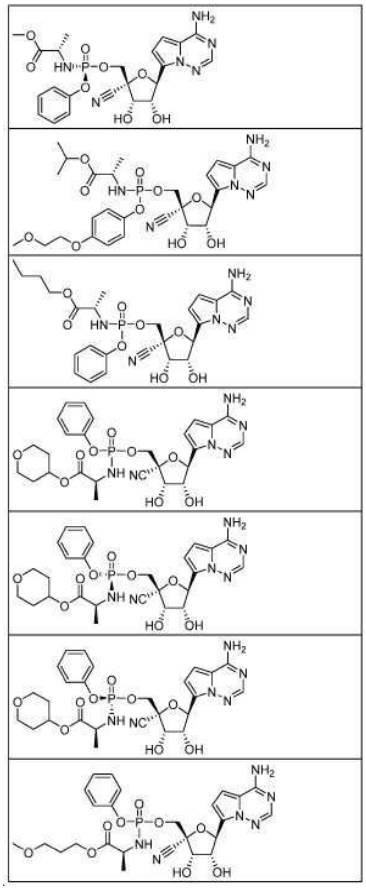
[0440]

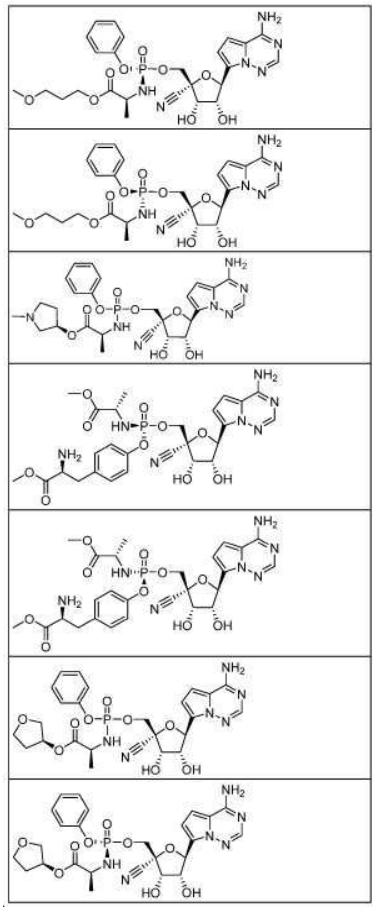


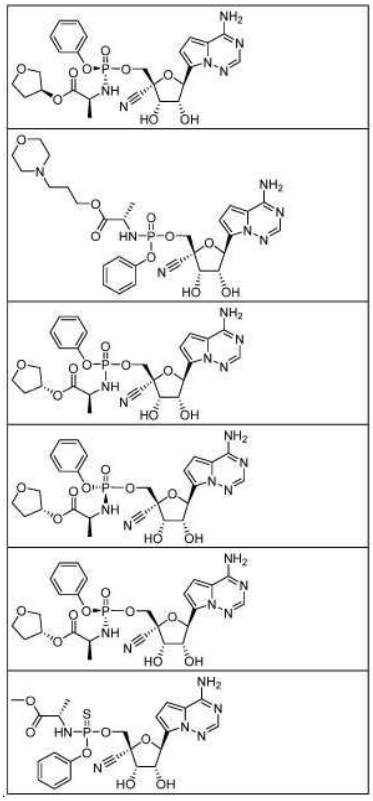
[0441] 

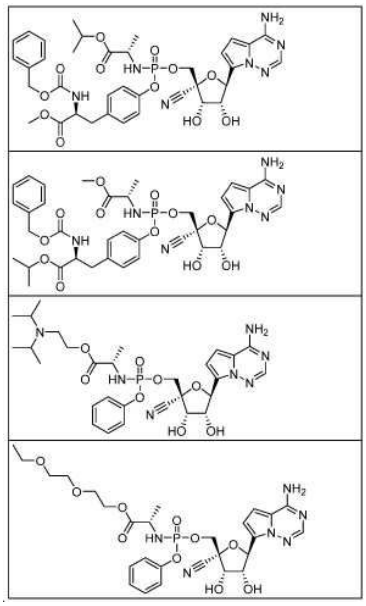
[0442] [표 1C]

[0443] 

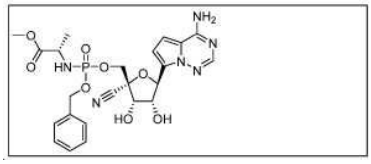
[0444] 

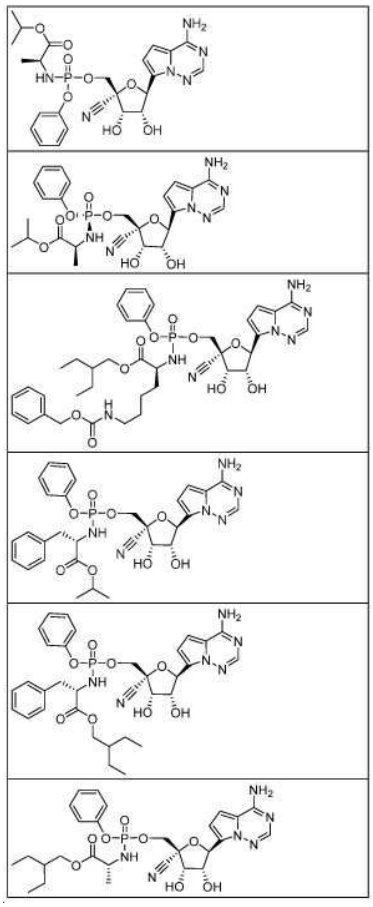
[0445] 

[0446] 

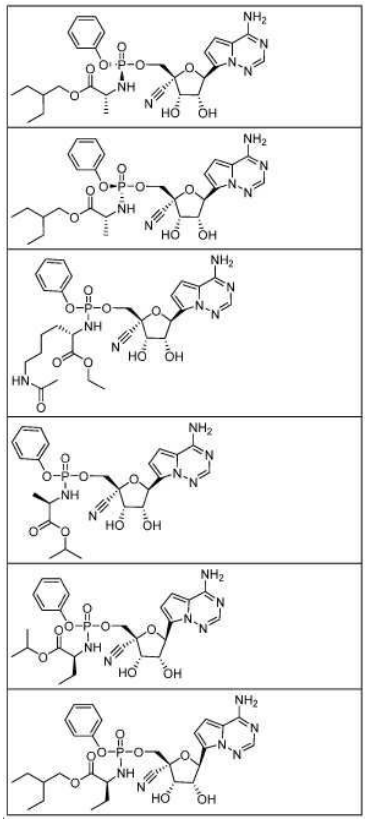
[0447] 

[0448] [표 1D]

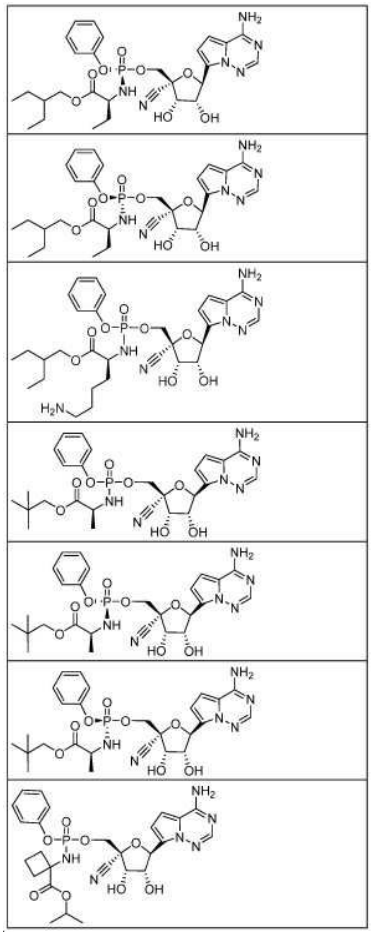
[0449] 

[0450] 

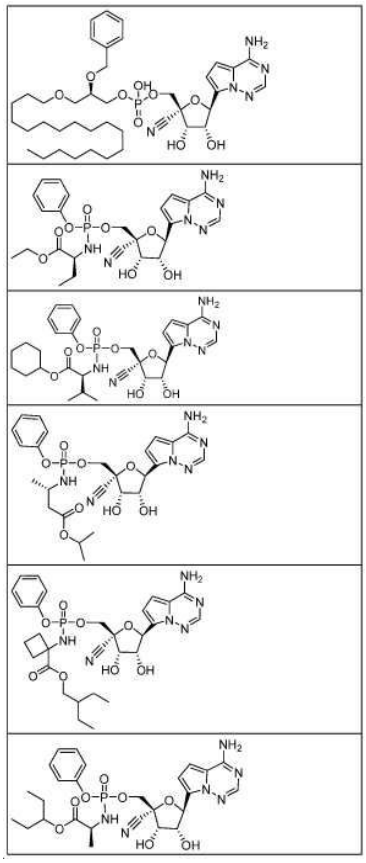
[0451]



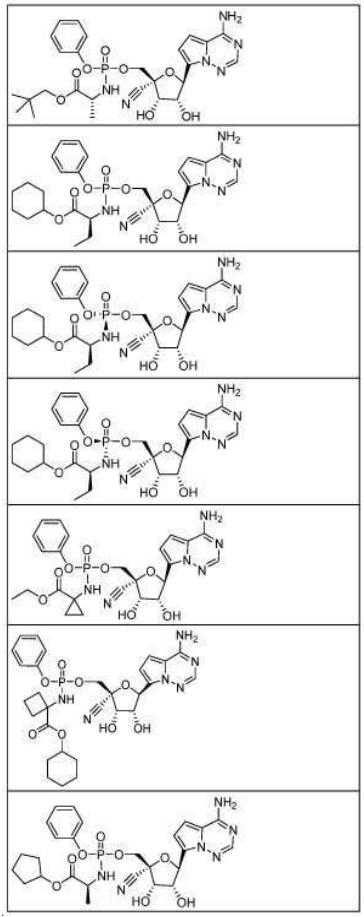
[0452]

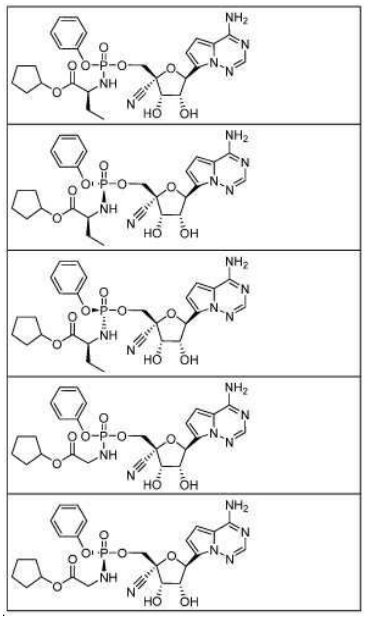


[0453]

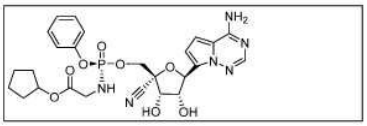


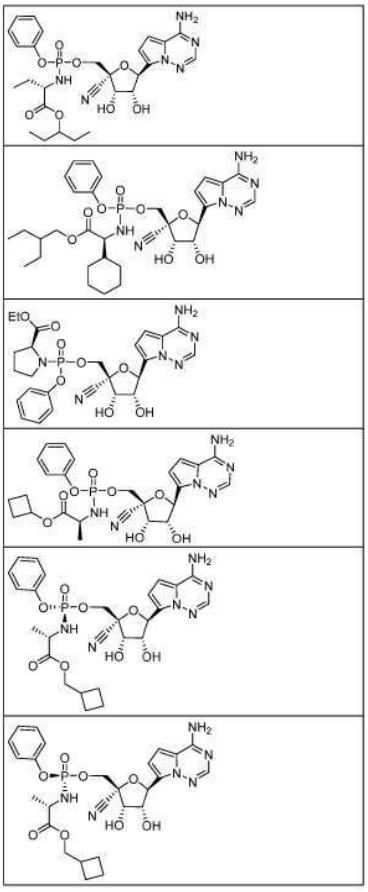
[0454]



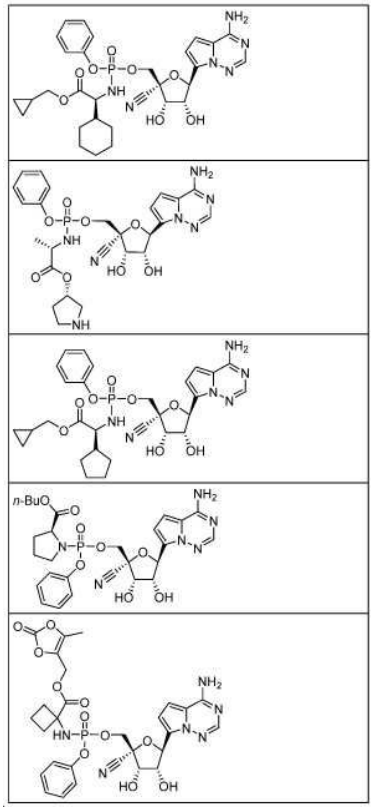
[0455] 

[0456] [표 1E]

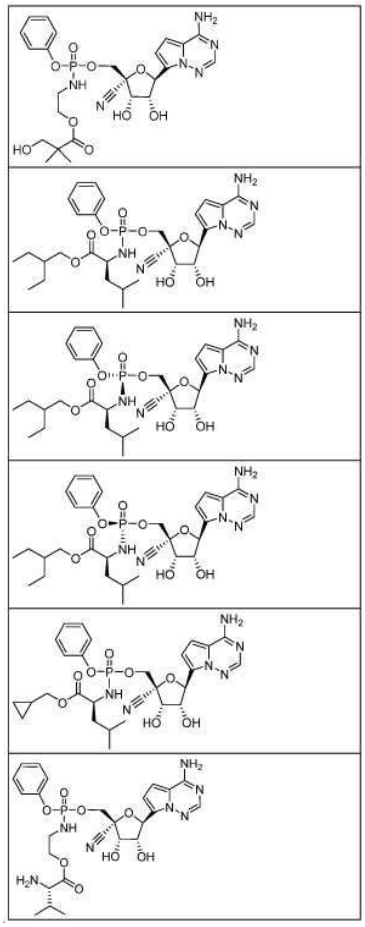
[0457] 

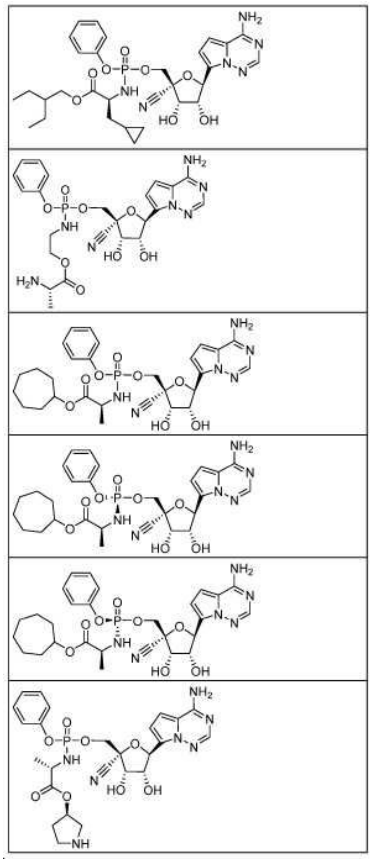
[0458] 

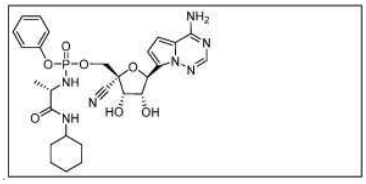
[0459]



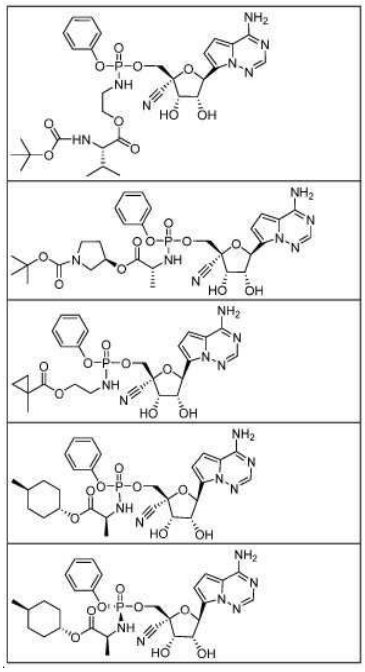
[0460]



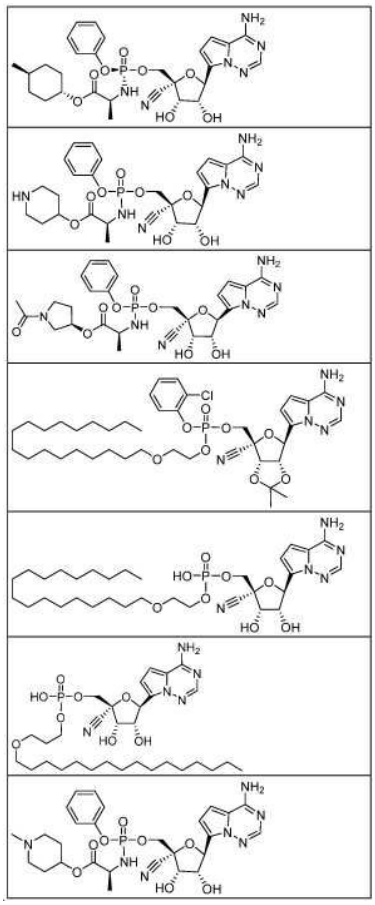
[0461] 

[0462] 

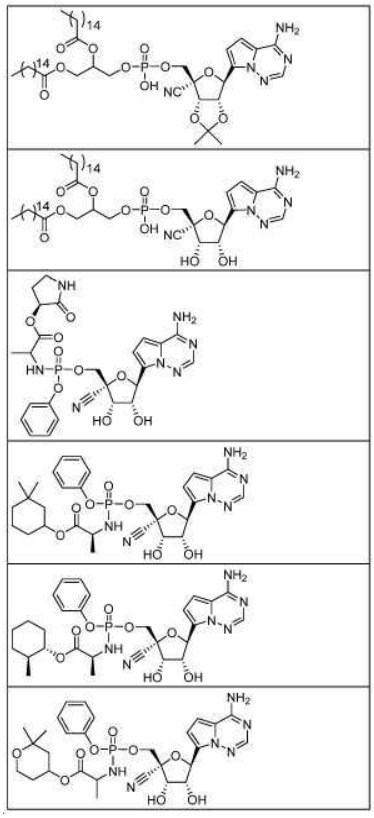
[0463] [표 1F]

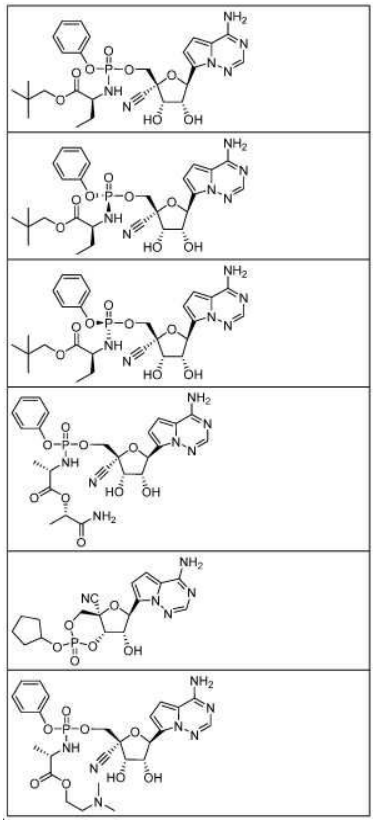
[0464] 

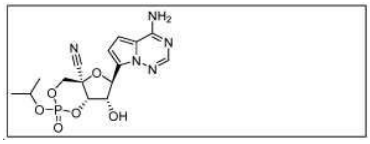
[0465]



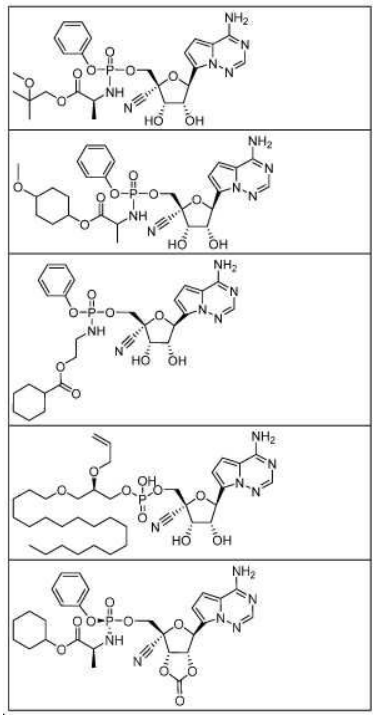
[0466]

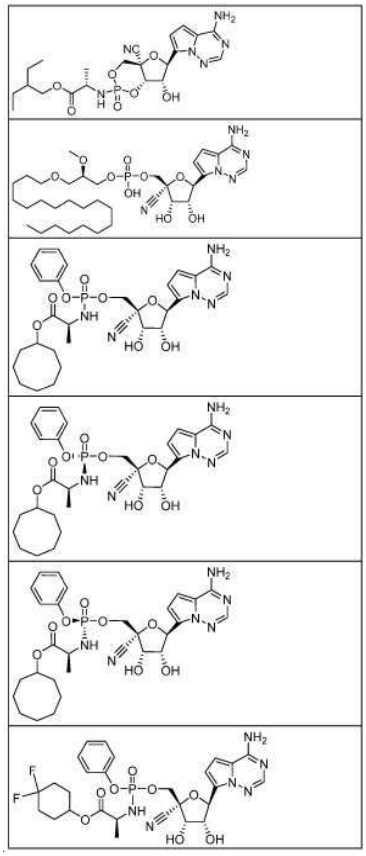


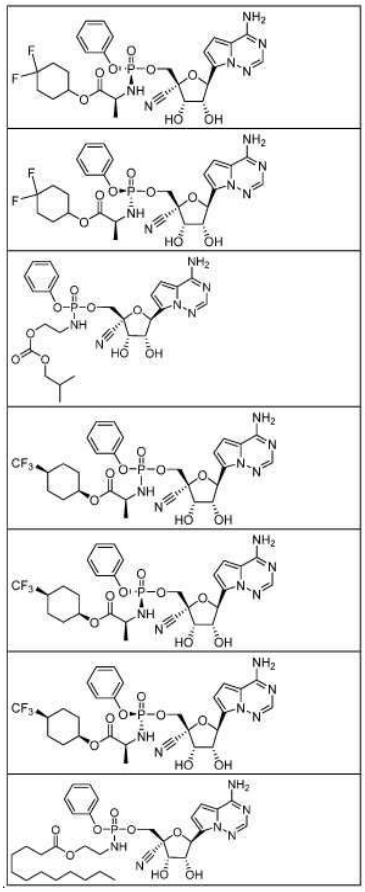
[0467] 

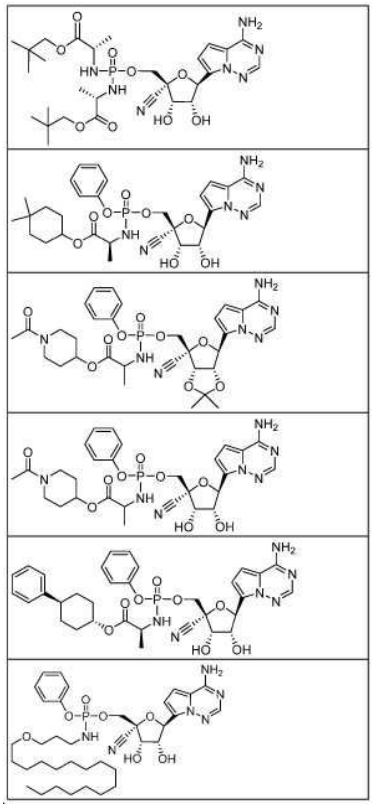
[0468] 

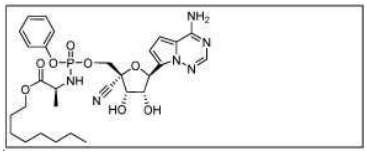
[0469] [표 1G]

[0470] 

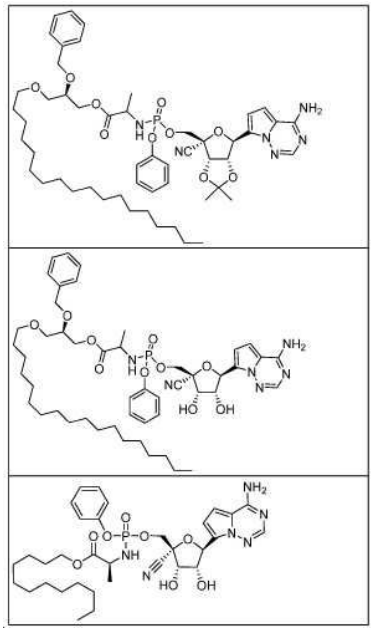
[0471] 

[0472] 

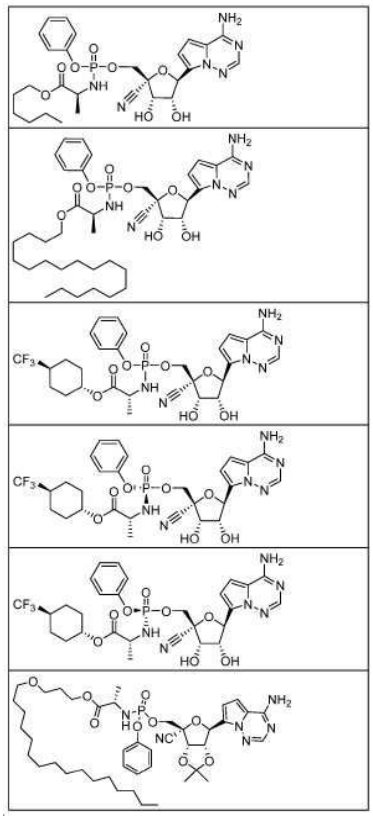
[0473] 

[0474] 

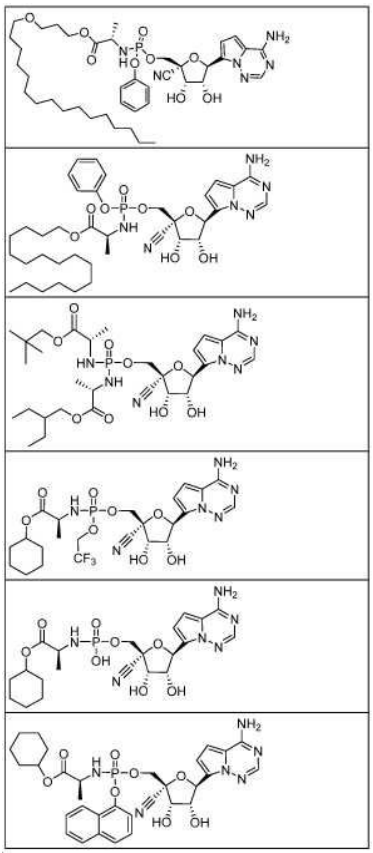
[0475] [표 1H]

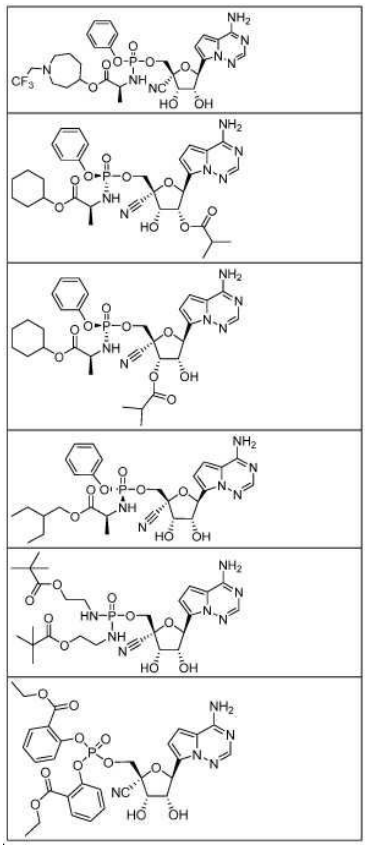
[0476] 

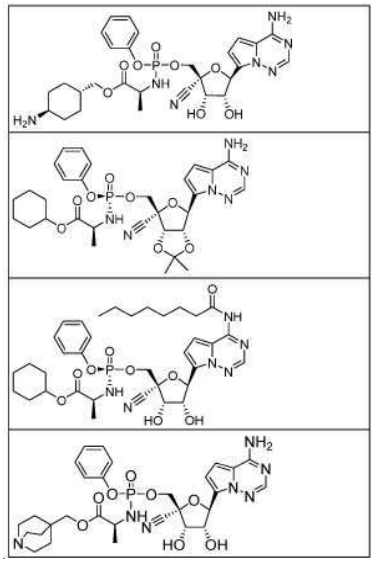
[0477]



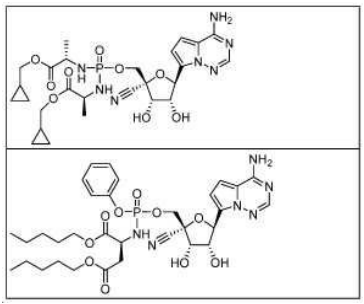
[0478]



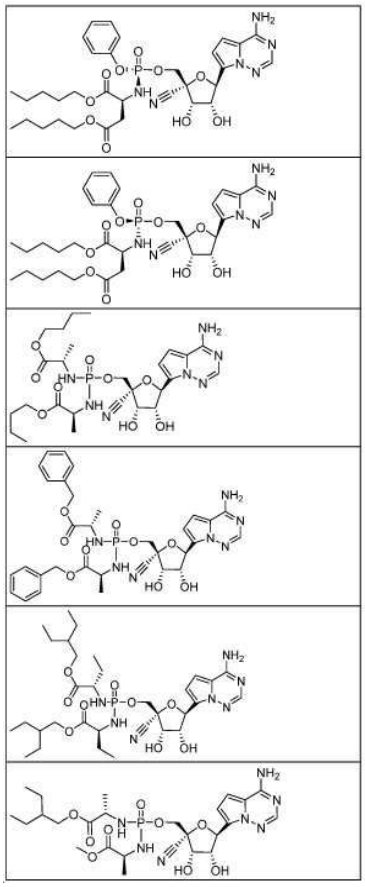
[0479] 

[0480] 

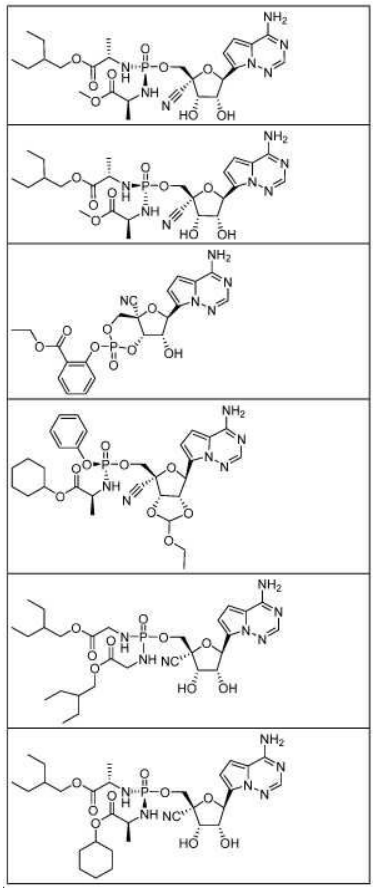
[0481] [표 1I]

[0482] 

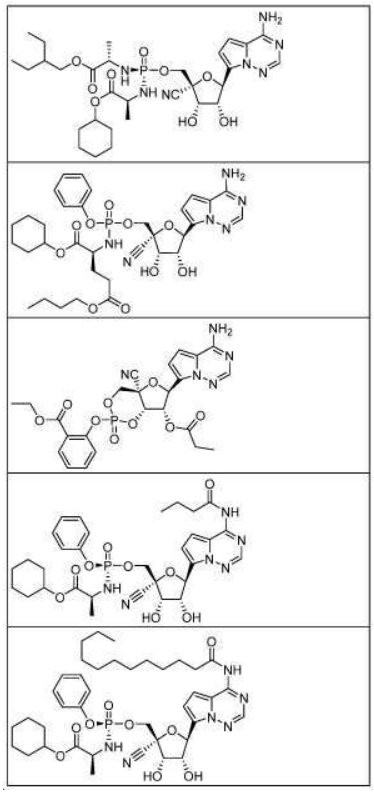
[0483]



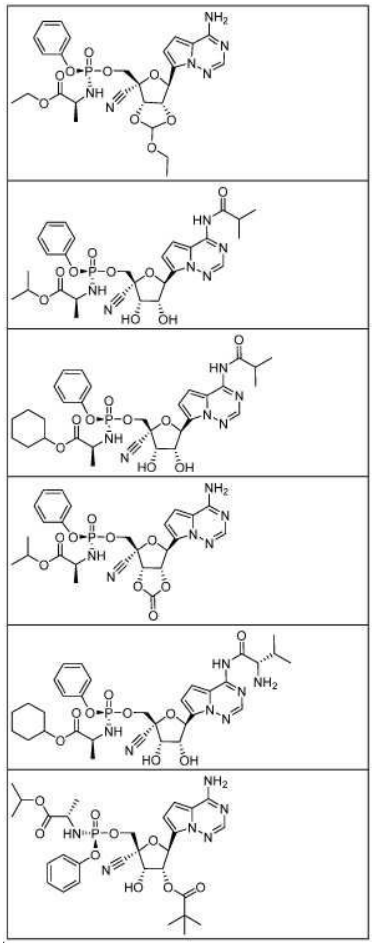
[0484]



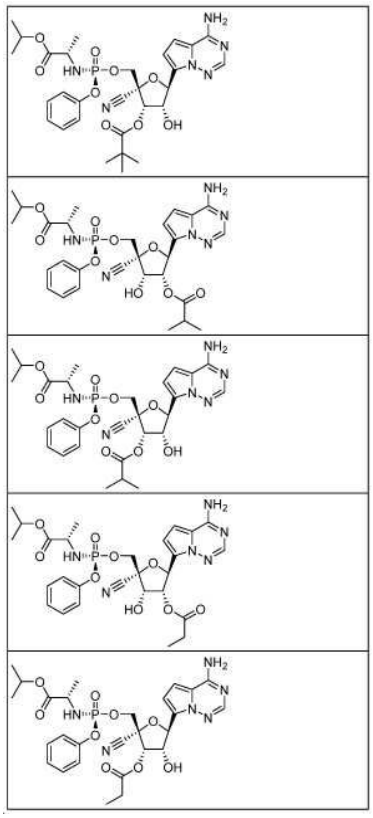
[0485]

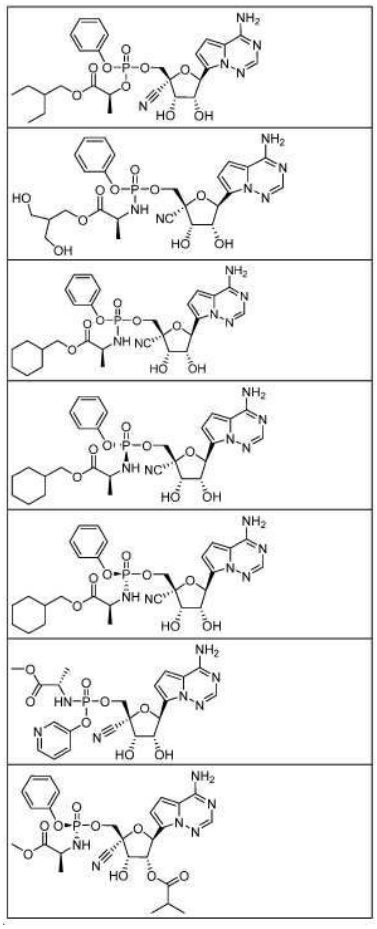


[0486]

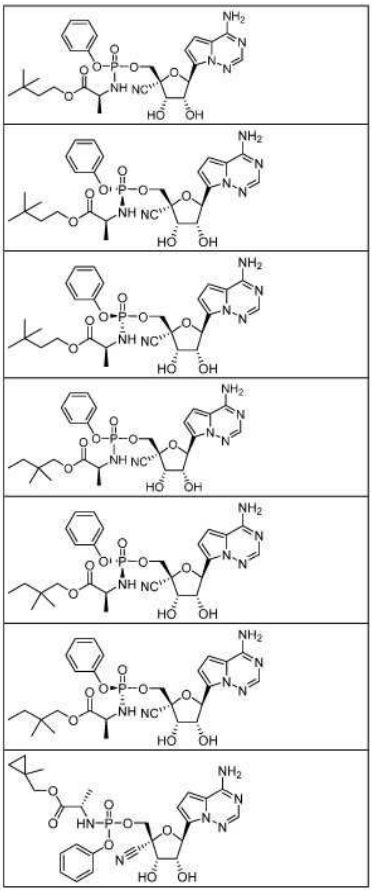


[0487] [표 1J]

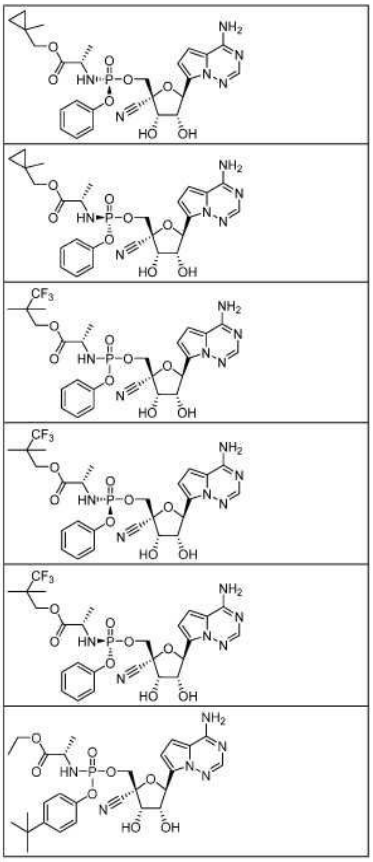
[0488] 

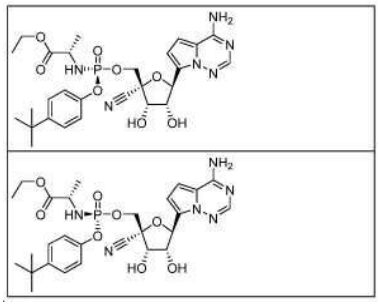
[0489] 

[0490]

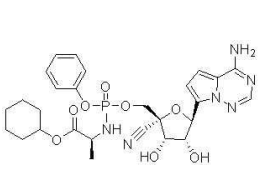
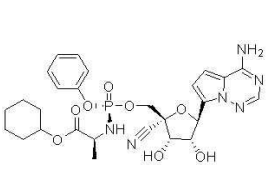
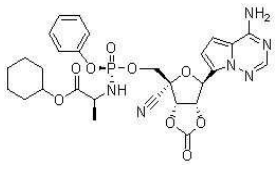
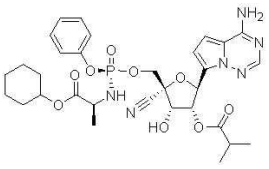
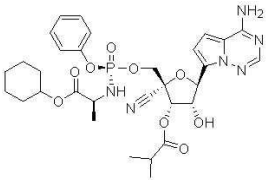
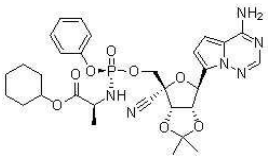
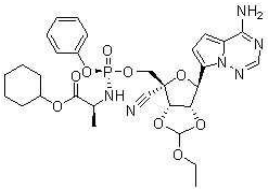


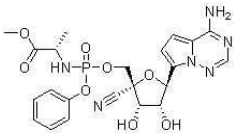
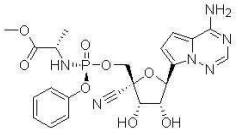
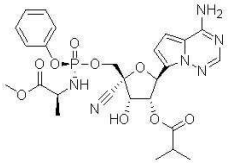
[0491]



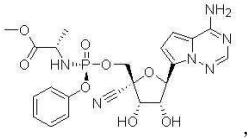
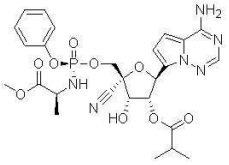
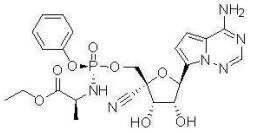
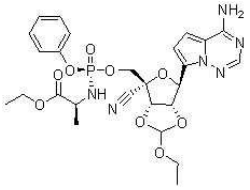
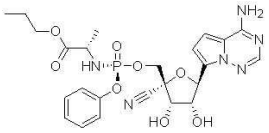
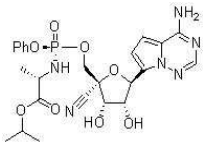
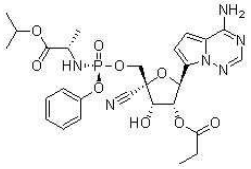
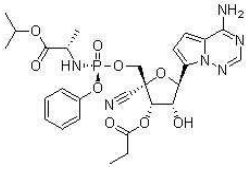
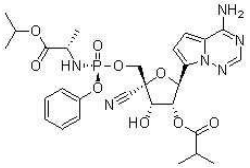
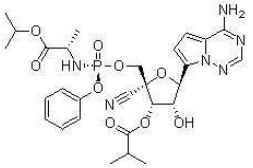
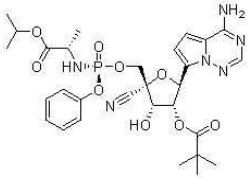
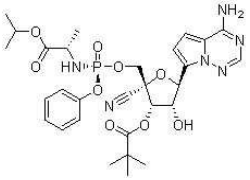
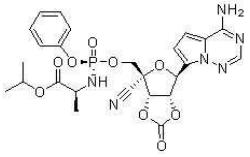
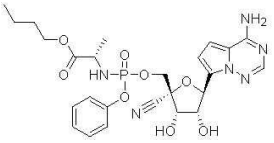
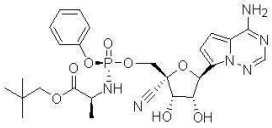
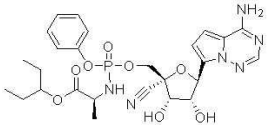
[0492] 

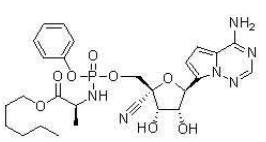
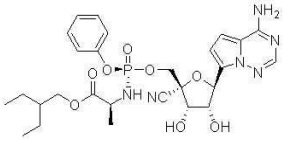
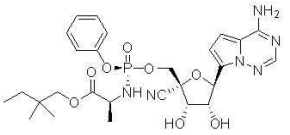
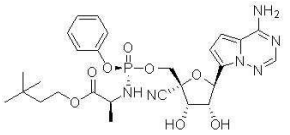
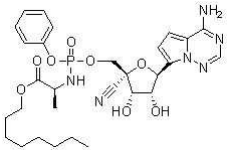
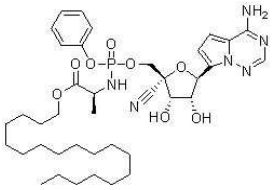
[0493] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0494] , , , , , , 

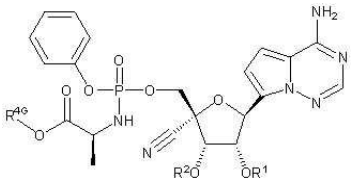
[0495] , , 또는 .

[0496] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

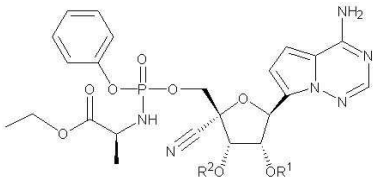
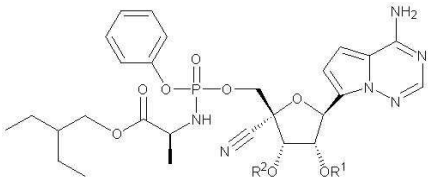
[0497] , , , , , , , , , , , , , , , 


,

,

,

,

또는

.

[0498] 일부 실시 형태에서, 단, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물이 하기 화학식을 가지며:

[0499] 
,

[0500] R^{4G}가 에틸 또는 2-에틸부틸일 때, R^1 및 R^2 중 하나는 $-C(O)R^{1A}$이거나, 또는 R^1과 R^2가 결합되어 -C(O)- 또는 $-C(R^{2A})(R^{2B})$-를 형성한다는 조건을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 나타낼 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있되, 단, 상기 화합물은 하기가 아니라는 조건을 갖는다:

[0501] 
또는

.

[0502] 본 명세서에 기재된 화합물의 생체내 대사 산물이 종래 기술에 비해 신규하고 자명하지 않는 한, 그러한 산물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 그러한 산물은, 예를 들어 투여된 화합물의, 주로 효소 과정으로 인한 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 발생될 수 있다. 따라서, 화합물을 이의 대사 산물을 생성하기에 충분한 기간 동안 포유동물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 생성되는 신규하고 자명하지 않은 화합물이 포함된다. 그러한 산물은 전형적으로 방사성 표지(예를 들어, ^{14}C 또는 ^{3}H) 화합물을 제조하고, 그것을 검출가능한 용량(예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이와 같은 동물, 또는 사람에게 비경구적으로 투여하여, 대사가 일어나기에 충분한 시간(전형적으로 약 30초 내지 30시간)을 주고, 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 이의 변환 산물을 단리함으로써 확인된다. 이들 산물은 표지되어 있기 때문에 용이하게 단리된다(다른 것들은 대사물에서 생존하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 단리된다). 대사물 구조는 통상적인 방식으로, 예를 들어 MS 또는 NMR 분석에 의해 결정된다. 일반적으로, 대사물의 분석은 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방법으로 행해진다. 변환 산물은, 생체내에서 달리 발견되지 않는 한, 그 자체에 HSV 항바이러스 활성이 없더라도 화합물의 치료적 투여를 위한 진단 검정에 유용하다.

[0503] 대용 위장 분비물(surrogate gastrointestinal secretion)에서 화합물의 안정성을 결정하기 위한 레시피 및 방법이 알려져 있다. 화합물은, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션 시에, 보호된 기의 약 50 몰% 미만이 대용 장액 또는 위액에서 탈보호되는 위장관에서 안정한 것으로 본 명세서에 정의되어 있다. 단순히, 화합물이 위장관에 대해 안정하기 때문에, 이들이 생체내에서 가수분해될 수 없음을 의미하지는 않는다. 전구약물은 전형적으로 소화기계에서 안정하겠지만, 소화관 내강, 간, 폐 또는 다른 대사 기관에서, 또는 일반적으로 세포 내에서 모 약물로 실질적으로 가수분해될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 전구약물은 경구 전달에 대한 생물학적 장벽을 극복한 후에 모 약물을 효율적으로 유리시키도록 화학적으로 설계된 화합물인 것으로 이해된다.

[0504] **IV.약제학적 제형**

[0505] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 유효량과, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 및 (Ii)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르의 약제학적 유효량과, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 제형이 본 명세서에 또한 제공된다.

[0506] 본 발명의 화합물은 통상적인 관행에 따라 선택될 통상적인 담체 및 부형제를 사용하여 제형화된다. 정제는 부형제, 활택제(glidant), 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 제형은 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외의 것에 의해 전달되도록 의도된 경우 일반적으로 등장성일 것이다. 모든 제형은 선택적으로 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)]에 제시된 것들과 같은 부형제를 함유할 것이다. 부형제는 아스코르브산 및 다른 산화방지제, 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 덱스트란, 하이드록시알킬셀룰로스, 하이드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함한다. 제형의 pH는 약 3 내지 약 11의 범위이지만, 통상적으로 약 7 내지 10이다.

[0507] 활성 성분이 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 그것을 약제학적 제형으로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 수의학적 사용 및 인간 사용 둘 모두를 위한 제형은 상기에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 활성 성분을, 하나 이상의 허용되는 담체 및 선택적으로 다른 치료용 성분, 특히 본 명세서에 논의된 바와 같은 추가의 치료용 성분과 함께 포함한다. 담체(들)는, 제형의 나머지 다른 성분들과 상용성이고 이의 수용자에게 생리학적으로 무해하다는 의미에서 "허용되어야" 한다.

[0508] 제형은 전술한 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 제형은 편의상 단위 투여 형태(unit dosage form)로 제공될 수 있으며, 제약 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 기법 및 제형은 전반적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 확인된다. 그러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합되게 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은, 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하게 그리고 친밀하게 회합되게 하고, 이어서 필요하다면, 생성물을 형상화함으로써 제조된다.

[0509] 경구 투여에 적합한 제형은 분리된 단위, 예컨대 캡슐, 카세이(cachet) 또는 정제 - 각각은 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유함 - 로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스(bolus), 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0510] 정제는, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조된다. 압축 정제는, 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 촉촉하게 된 분말형 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링될 수 있고, 선택적으로 그로부터의 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화된다.

[0511] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 감염증의 경우, 제형은 바람직하게는, 예를 들어 0.075 내지 20% w/w(0.1% w/w, 예컨대 0.6% w/w, 0.7% w/w 등의 증분으로 0.1% 내지 20% 범위로 활성 성분(들)을 포함함), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 그리고 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 활성 성분(들)을 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고 형태로 제형화되는 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수혼화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스를 사용하여 크림 형태로 제형화될 수 있다.

[0512] 필요하다면, 크림 베이스의 수성 상은, 예를 들어 적어도 30% w/w의 다가 알코올, 즉, 2개 이상의 하이드록실 기를 갖는 알코올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-다이올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400을 포함함) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제형은 바람직하게는 피부 또는 다른 이환된 영역을 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 그러한 진피 침투 향상제의 예에는 다이메틸 설폭사이드 및 관련 유사체가 포함된다.

[0513] 에멀젼의 유성 상은 알려진 방식으로 알려진 성분으로부터 구성될 수 있다. 상기 상은 단지 유화제(달리 에멀젼트(emulgent)로 알려짐)만을 포함할 수 있지만, 이는 바람직하게는 적어도 하나의 유화제와 지방 또는 오일의, 또는 지방 및 오일 둘 모두의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 유화제가, 안정제로서 작용하

는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방 둘 모두를 포함하는 것이 또한 바람직하다. 종합하면, 안정제(들)와 함께 또는 이것 없이 유화제(들)는 이른바 유화 왁스를 구성하고, 오일 및 지방과 함께 왁스는, 크림 제형의 유성 분산상을 형성하는 이른바 유화 연고를 구성한다.

[0514] 제형에 사용하기에 적합한 에멀젼트 및 유화 안정제는 Tween® 60, Span® 80, 세토스테아릴 알코올, 벤질 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 설페이트를 포함한다.

[0515] 제형에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 원하는 미용 특성의 달성에 기초한다. 크림은 바람직하게는 튜브 또는 다른 용기로부터의 누출을 피하기에 적합한 주도(consistency)를 갖는 비-그리스성(non-greasy)이고, 비오염성(non-staining)이고, 세척가능한 생성물이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 다이-아이소아디페이트, 아이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 다이에스테르, 아이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 아이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 또는 Crodamol CAP로 알려진 분지쇄 에스테르들의 블렌드가 사용될 수 있으며, 마지막 3개가 바람직한 에스테르이다. 이들은 필요한 특성에 따라 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 대안적으로, 고융점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 광유가 사용된다.

[0516] 본 발명의 약제학적 제형은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 및 선택적으로 다른 치료제와 함께 형성되는 병용물을 포함한다. 활성 성분을 함유하는 약제학적 제형은 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 경구용으로 사용되는 경우, 예를 들어 정제, 트로키(troche), 로젠지(lozenge), 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 용액, 시럽 또는 엘릭서(elixir)가 제조될 수 있다. 경구 사용으로 의도된 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 그러한 조성물은 맛좋은 제제를 제공하기 위하여 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제를 포함한 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제의 제조에 적합한 무독성의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유하는 정제가 허용된다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시킴으로써 더 오랜 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위한, 미세캡슐화를 포함한 알려진 기법에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트가 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0517] 경구 사용을 위한 제형은 또한, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0518] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 그러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트래거캔스 및 검 아카시아, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 천연 발생 포스파티드(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시알킬렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와, 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도되는 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 방부제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0519] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어 땅콩유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유 중에, 또는 광유, 예컨대 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기에 기재된 것들, 및 향미제가 첨가되어 맛좋은 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 산화방지제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0520] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제, 및 하나 이상의 방부제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기에 개시된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0521] 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예컨대 올리브유 또는 땅콩

유, 또는 광유, 예컨대 액체 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트래거캔스 검, 천연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴, 및 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도되는 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 에멀젼은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스를 사용하여 제형화될 수 있다. 그러한 제형은 또한 점활제(demulcent), 방부제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0522] 약제학적 조성물은 멸균 주사용 또는 정맥내 제제, 예컨대 멸균 주사용 수성 또는 유지성(oleaginous) 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 상기에 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 또는 정맥내 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예컨대, 1,3-부탄-다이올 중 용액일 수 있거나, 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 게다가, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 게다가, 마찬가지로 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0523] 단회 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 변동될 것이다. 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여를 위해 의도된 시한-방출 제형은 총 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 변동될 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 배합된 대략 1 내지 1000 mg의 활성 물질을 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입을 위해 의도된 수용액은 약 30 mL/hr의 속도로 적합한 부피의 주입이 일어날 수 있도록 하기 위하여, 용액 1 밀리리터당 약 3 내지 500 ㎍의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0524] 눈에 대한 국소 투여에 적합한 제형은 또한 점안제를 포함하는데, 여기서는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분을 위한 수성 용매 중에 용해되거나 현탁된다. 활성 성분은 바람직하게는 0.5 내지 20%, 유리하게는 0.5 내지 10%, 그리고 특히 약 1.5% w/w의 농도로 그러한 제형에 존재한다.

[0525] 입에 대한 국소 투여에 적합한 제형은 향미부여된 베이스, 통상 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지; 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 향정(pastille); 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함하는 구강세척제를 포함한다.

[0526] 직장 투여용 제형은, 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스를 함유하는 좌제로서 제공될 수 있다.

[0527] 폐내 또는 비강 투여에 적합한 제형은, 예를 들어 0.1 내지 500 마이크로미터 범위, 예컨대 0.5, 1, 30, 35 마이크로미터 등의 입자 크기를 가지며, 이는 폐포낭(alveolar sac)에 도달하도록 비도(nasal passage)를 통한 신속한 흡입에 의해 또는 입을 통한 흡입에 의해 투여된다. 적합한 제형은 활성 성분의 수용액 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 제형은 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있으며, 다른 치료제, 예컨대 지금까지 하기에 기재된 바와 같은 뉴모바이러스과 감염증의 치료 또는 예방에 사용된 화합물과 함께 전달될 수 있다.

[0528] 다른 실시 형태는 신규한, 효능이 있는, 안전한, 비자극성이고, 생리학적으로 상용성인 흡입가능한 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 뉴모바이러스과 감염증 및 잠재적으로 관련된 세기관지염을 치료하는 데 적합한 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트 또는 포스페이트 염을 포함한 무기산 염인데, 그 이유는, 이들은 더 적은 폐 자극을 야기할 수 있기 때문이다. 바람직하게는, 흡입가능한 제형은 질량 중위 공기역학적 직경(mass median aerodynamic diameter, MMAD)이 약 1 내지 약 5 μm인 입자를 포함하는 에어로졸 형태로 기관지내 공간에 전달된다. 바람직하게는, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물은 네뷸라이저, 가압형 정량식 흡입기(pMDI), 또는 건조 분말 흡입기(DPI)를 사용한 에어로졸 전달을 위해 제형화된다.

[0529] 네뷸라이저의 비제한적인 예에는 무화(atomizing) 네뷸라이저, 제트 네뷸라이저, 초음파 네뷸라이저, 가압형 네뷸라이저, 진동 다공성 플레이트 네뷸라이저, 또는 적응 에어로졸 전달 기술을 이용하는 네뷸라이저를 포함한 등가의 네뷸라이저가 포함된다(문헌[Denyer, *J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, *23* Supp 1, S1-S10]). 제트 네뷸라이저는 공기 압력을 이용하여 액체 용액을 에어로졸 액적으로 파단시킨다. 초음파 네뷸

라이저는 액체를 작은 에어로졸 액적으로 전단하는 압전 결정에 의해 작동한다. 가압형 네뷸라이제이션 시스템은 작은 기공을 통해 압력 하에서 용액을 강제로 밀어내어 에어로졸 액적을 생성한다. 진동 다공성 플레이트 장치는 급속 진동을 이용하여 액체 스트림을 적절한 액적 크기로 전단한다.

[0530] 바람직한 실시 형태에서, 네뷸라이제이션을 위한 제형은 네뷸라이저를 사용하여 MMAD가 주로 약 1 μm 내지 약 5 μm인 입자를 포함하는 에어로졸 형태로 기관지내 공간으로 전달되며, 이때 네뷸라이저는 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물의 제형을 필요 MMAD의 입자로 에어로졸화할 수 있는 것을 사용한다. 최적으로 치료적으로 유효하게 하기 위하여, 그리고 상기도 및 전신 부작용을 피하기 위하여, 에어로졸화된 입자의 대부분은 MMAD가 약 5 μm를 초과하지 않아야 한다. 에어로졸이 MMAD가 5 μm를 초과하는 다수의 입자를 함유하는 경우, 입자는 상기도에 침착되어, 하기도 내의 염증 및 기관지수축의 부위에 전달되는 약물의 양을 감소시킨다. 에어로졸의 MMAD가 약 1 μm 미만인 경우, 입자는 흡입된 공기 중에 부유된 상태로 유지하는 경향을 가지며, 후속으로 숨을 내쉬는 동안 호기된다.

[0531] 본 발명의 방법에 따라 제형화되고 전달될 때, 네뷸라이제이션을 위한 에어로졸 제형은 뉴모바이러스과 감염증을 치료하기에 충분한 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물의 치료적 효능 용량을 뉴모바이러스과 감염증의 부위에 전달한다. 투여되는 약물의 양은 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물의 치료적 효능 용량의 전달의 효율을 반영하도록 조정되어야 한다. 바람직한 실시 형태에서, 수성 에어로졸 제형과 무화 네뷸라이저, 제트 네뷸라이저, 가압형 네뷸라이저, 진동 다공성 플레이트, 또는 초음파 네뷸라이저의 조합은, 네뷸라이저에 따라, 기도 내로의 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물의 투여된 용량의 약, 적어도, 20, 내지 약 90%, 전형적으로 약 70% 전달을 가능하게 한다. 바람직한 실시 형태에서, 활성 화합물의 적어도 약 30 내지 약 50%가 전달된다. 더 바람직하게는, 활성 화합물의 적어도 약 70 내지 약 90%가 전달된다.

[0532] 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 흡입가능한 건조 분말로서 전달된다. 이들 화합물은 건조 분말 흡입기 또는 정량식 흡입기를 사용하여 화합물의 미세한 입자를 기관지내 공간 내로 전달하기에 효능이 있도록 건조 분말 제형으로서 기관지내 투여된다. DPI에 의한 전달을 위하여, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물은 밀링 분무 건조, 임계 유체 가공, 또는 용액으로부터의 침전에 의해, 주로 MMAD가 약 1 μm 내지 약 5 μm인 입자로 가공된다. MMAD가 약 1 μm 내지 약 5 μm인 입자 크기를 생성할 수 있는 매체 밀링, 제트 밀링 및 분무-건조 장치 및 절차가 당업계에 잘 알려져 있다. 일 실시 형태에서, 필요 크기의 입자로 가공하기 전에 부형제가 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물에 첨가된다. 다른 실시 형태에서, 필요 크기의 입자와 함께 부형제가 블렌딩되어 약물 입자의 분산을 도우며, 이는, 예를 들어 부형제로서 락토스를 사용함으로써 수행된다.

[0533] 입자 크기 결정은 당업계에 잘 알려진 장치를 사용하여 행해진다. 예를 들어, 다단 앤더슨 캐스케이드 충격기(multi-stage Anderson cascade impactor) 또는 다른 적합한 방법, 예컨대 정량식 흡입기 및 건조 분말 흡입기 내의 에어로졸을 위한 장치를 특성화하는 것으로서 미국 약전 제601장(US Pharmacopoeia Chapter 601)에 구체적으로 언급된 것들이 있다.

[0534] 다른 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물은 장치, 예컨대 건조 분말 흡입기 또는 다른 건조 분말 분산 장치를 사용하여 건조 분말로서 전달된다. 건조 분말 흡입기 및 장치의 비제한적인 예에는 미국 특허 제5,458,135호; 미국 특허 제5,740,794호; 미국 특허 제5775320호; 미국 특허 제5,785,049호; 미국 특허 제3,906,950호; 미국 특허 제4,013,075호; 미국 특허 제4,069,819호; 미국 특허 제4,995,385호; 미국 특허 제5,522,385호; 미국 특허 제4,668,218호; 미국 특허 제4,667,668호; 미국 특허 제4,805,811호 및 미국 특허 제5,388,572호에 개시된 것들이 포함된다. 건조 분말 흡입기의 2가지 주요 디자인이 있다. 하나의 디자인은 약물을 위한 저장소가 장치 내에 배치되고 환자가 흡입 챔버 내로 약물의 용량을 첨가하는 계량 장치이다. 두 번째 디자인은 각각의 개별 용량이 별개의 용기 내에 제조된 공장-계량 장치이다. 두 시스템 모두는 약물의 제형이 MMAD가 1 μm 내지 약 5 μm인 작은 입자로 되는 것에 의존하고, 종종 더 큰 부형제 입자, 예컨대 제한 없이, 락토스와의 공동제형을 포함한다. 약물 분말이 (장치 계량에 의해 또는 공장-계량 투여량의 파단에 의해) 흡입 챔버 내에 배치되고, 환자의 흡기 유동은 분말을 장치로부터 구강 내로 들어가는 것을 가속시킨다. 분말 경로의 비-층류(non-laminar flow) 특성은 부형제-약물 응집체가 분해되게 하고, 큰 부형제 입자의 덩어리는 목의 뒤에서 그들의 고착을 야기하는 반면, 더 작은 약물 입자는 폐 내에 깊숙이 침착된다. 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 본 명세서에 기재된 바와 같은 건조 분

말 흡입기의 어느 유형이든 이를 사용하여 건조 분말로서 전달되는데, 여기서 임의의 부형제를 제외한 건조 분말의 MMAD는 주로 1 μm 내지 약 5 μm의 범위이다.

[0535] 다른 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물은 정량식 흡입기를 사용하여 건조 분말로서 전달된다. 정량식 흡입기 및 장치의 비제한적인 예에는 미국 특허 제5,261,538호; 미국 특허 제5,544,647호; 미국 특허 제5,622,163호; 미국 특허 제4,955,371호; 미국 특허 제3,565,070호; 미국 특허 제3,361306호 및 미국 특허 제6,116,234호에 개시된 것들이 포함된다. 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 정량식 흡입기를 사용하여 건조 분말로서 전달되는데, 여기서 임의의 부형제를 제외한 건조 분말의 MMAD는 주로 약 1 내지 5 μm의 범위이다.

[0536] 질 투여에 적합한 제형은, 활성 성분에 더하여, 당업계에서 적절한 것으로 알려진 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼(foam) 또는 스프레이 제형으로서 제공될 수 있다.

[0537] 비경구 투여에 적합한 제형은, 산화방지제, 완충제, 정세균제(bacteriostat), 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.

[0538] 제형은 단위-용량 또는 다회-용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰풀 및 바이알로 제공되며, 냉동-건조된(동결건조된) 상태로 저장되어, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 필요로 할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제형은, 본 명세서에서 상기에 언급된 바와 같은, 활성 성분의 일일 용량 또는 단위 일일 하위용량, 또는 이의 적절한 분율을 함유하는 것들이다.

[0539] 상기에 특별히 언급된 성분들에 더하여, 제형은 대상이 되는 제형의 유형과 관련하여 당업계에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있음이 이해되어야 한다.

[0540] 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 활성 성분을 이를 위한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 조성물이 추가로 제공된다.

[0541] 수의학적 담체는 조성물을 투여하기 위한 목적에 유용한 물질이며, 수의과 기술분야에서 달리 불활성이거나 허용되는 고체, 액체 또는 가스상 물질일 수 있으며, 활성 성분과 상용성이다. 이들 수의학적 조성물은 경구 투여되거나, 비경구 투여되거나, 또는 임의의 다른 원하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0542] 본 발명의 화합물은 활성 성분으로서 하나 이상의 이들 화합물을 함유하는 제어 방출 약제학적 제형("제어 방출 제형")을 제공하는 데 사용되며, 여기서는 활성 성분의 방출이, 더 적은 빈도의 투여가 가능하도록 또는 주어진 활성 성분의 약동학적 또는 독성 프로파일을 개선하도록 제어되고 조절된다.

[0543] 활성 성분의 유효 용량은 치료되는 질환의 성질, 독성, 화합물이 예방적으로(더 낮은 용량) 또는 활동성 바이러스성 감염증에 대해 사용되고 있는지의 여부, 전달 방법, 및 약제학적 제형에 적어도 의존하며, 통상적인 용량 점증 연구를 사용하여 임상의에 의해 결정될 것이다. 이는 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg 체중/일; 전형적으로, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg 체중/일; 더 전형적으로는, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg 체중/일; 가장 전형적으로는, 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg 체중/일일 것으로 예상될 수 있다. 예를 들어, 대략 70 kg 체중의 성인에 대한 일일 후보 용량은 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 5 mg 내지 500 mg의 범위일 것이고, 단회 또는 다회 용량의 형태를 취할 수 있다.

[0544] **V.투여 경로**

[0545] 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물(본 명세서에서는 활성 성분으로 지칭됨)들 중 하나 이상이 치료하려는 질환에 적절한 임의의 경로에 의해 투여된다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 폐, 국소(협측 및 설하를 포함함), 질내 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 진피내, 수강내 및 경막외를 포함함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어, 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음이 이해될 것이다.

[0546] 본 발명의 화합물(본 명세서에서 활성 성분으로도 지칭됨)은 치료하려는 질환에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하를 포함함), 경피, 질내 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 진피내, 수강내 및 경막외를 포함함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어, 수용자의

상태에 따라 달라질 수 있음이 이해될 것이다. 본 명세서에 개시된 소정 화합물의 이점은 이들이 경구로 생체이용가능하고 경구 투여될 수 있다는 점이다.

[0547] 본 발명의 화합물은 원하는 기간 또는 지속기간 동안, 예컨대 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 그 이상 동안 효과적인 투여 계획에 따라 개체에게 투여될 수 있다. 일 변형 형태에서, 화합물은 개체의 수명의 지속기간 동안 매일 또는 간헐적 일정으로 투여된다.

[0548] 본 발명의 화합물의 투여량 또는 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0549] 화합물은 유효량으로 개체(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 소정 실시 형태에서, 화합물은 매일 1회 투여된다.

[0550] 화합물은 임의의 유용한 경로 및 수단에 의해, 예컨대 경구 또는 비경구(예를 들어, 정맥내) 투여에 의해 투여될 수 있다. 화합물의 치료적 유효량은 약 0.00001 mg/kg 체중/일 내지 약 10 mg/kg 체중/일, 예컨대 약 0.0001 mg/kg 체중/일 내지 약 10 mg/kg 체중/일, 또는 예컨대 약 0.001 mg/kg 체중/일 내지 약 1 mg/kg 체중/일, 또는 예컨대 약 0.01 mg/kg 체중/일 내지 약 1 mg/kg 체중/일, 또는 예컨대 약 0.05 mg/kg 체중/일 내지 약 0.5 mg/kg 체중/일, 또는 예컨대 약 0.3 mg 내지 약 30 mg/일, 또는 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg/일을 포함할 수 있다.

[0551] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 임의의 투여량(예를 들어, 1 mg 내지 1000 mg의 화합물)으로 하나 이상의 추가의 치료제와 병용될 수 있다. 치료적 유효량은 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 1000 mg, 예컨대 용량당 약 50 mg 내지 용량당 약 500 mg, 또는 예컨대 용량당 약 100 mg 내지 용량당 약 400 mg, 또는 예컨대 용량당 약 150 mg 내지 용량당 약 350 mg, 또는 예컨대 용량당 약 200 mg 내지 용량당 약 300 mg을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물의 다른 치료적 유효량은 용량당 약 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 또는 약 500 mg이다. 본 발명의 화합물의 다른 치료적 유효량은 용량당 약 100 mg, 또는 용량당 약 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450 또는 약 500 mg이다. 단회 용량이 매시간, 매일, 또는 매주 투여될 수 있다. 예를 들어, 단회 용량이 매 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 16시간마다 1회, 또는 매 24시간마다 1회 투여될 수 있다. 단회 용량이 또한 매 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일마다 1회, 또는 매 7일마다 1 회 투여될 수 있다. 단회 용량이 또한 매 1주, 2주, 3주마다 1회, 또는 매 4주마다 1회 투여될 수 있다. 소정 실시 형태에서, 단회 용량이 매 1주마다 1회 투여될 수 있다. 단회 용량이 또한 매 1개월마다 1회 투여될 수 있다.

[0552] 본 발명의 화합물의 다른 치료적 유효량은 용량당 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 약 100 mg이다.

[0553] 본 발명의 화합물의 투여 빈도는 개별 환자의 필요에 의해 결정될 것이며, 예를 들어 하루당 1회 또는 하루당 2회 또는 그 이상의 횟수일 수 있다. 화합물의 투여는 바이러스성 감염증을 치료하는 데 필요한 기간 동안 계속된다. 예를 들어, 화합물은 바이러스로 감염된 사람에게 20일 내지 180일의 기간 동안, 또는 예를 들어 20일 내지 90일의 기간 동안, 또는 예를 들어 30일 내지 60일의 기간 동안 투여될 수 있다.

[0554] 투여는 간헐적일 수 있는데, 환자가 본 발명의 화합물의 일일 용량을 제공받는 수일 이상의 기간 후에, 환자가 화합물의 일일 용량을 제공받지 않는 수일 이상의 기간을 갖는다. 예를 들어, 환자는 격일마다, 또는 주당 3회 화합물의 용량을 제공받을 수 있다. 다시 예로서, 환자는 화합물의 용량을 1 내지 14일의 기간 동안 매일 제공받은 후, 환자는 화합물의 용량을 7 내지 21일의 기간 동안 제공받지 않은 후, 환자는 화합물의 일일 용량을 후속 기간(1 내지 14일) 동안 다시 제공받을 수 있다. 화합물의 투여에 이은 화합물의 비-투여의 교대 기간은 환자를 치료하기 위해 임상적으로 필요한 바와 같이 반복될 수 있다.

[0555] 일 실시 형태에서, 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 1개 또는 2개, 1개 내지 3개, 또는 1개 내지 4개)의 추가의 치료제, 및 약제학적으로 허용되는 부형제와 배합되어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0556] 일 실시 형태에서, 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 1개 또는 2개, 1개 내지 3개, 또는 1개 내지 4개)의 추가의 치료제와 배합되어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트가 제공된다.

[0557] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이

상의 추가의 치료제와 병용된다. 소정 실시 형태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 2개의 추가의 치료제와 병용된다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 3개의 추가의 치료제와 병용된다. 추가의 실시 형태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 4개의 추가의 치료제와 병용된다. 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 추가의 치료제는 동일한 치료제 부류로부터 선택되는 상이한 치료제일 수 있고/있거나, 이들은 상이한 치료제 부류로부터 선택될 수 있다.

[0558] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 화합물이 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료제와 병용될 때, 조성물의 성분들은 동시적 또는 순차적 계획으로서 투여된다. 순차적으로 투여될 때, 병용은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0559] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 환자에 대한 동시적 투여를 위한 단일 투여 형태(unitary dosage form)로, 예를 들어 경구 투여용 고체 투여 형태로서 하나 이상의 추가의 치료제와 병용된다.

[0560] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가의 치료제와 공동투여된다.

[0561] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터의 화합물의 흡수를 감속시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 난수용성을 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용으로 달성될 수 있다. 이때, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 좌우되며, 이는 다시, 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능한 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에서 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 또한, 주사가능한 데포 제형은 신체 조직에 적합한 리포좀 또는 마이크로에멀젼 내에 화합물을 봉입하여 제조된다.

[0562] **VI.병용 요법**

[0563] 본 명세서에 제공된 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물 및 조성물은 또한 바이러스 감염증, 예컨대 뉴모바이러스과, 피코르나바이러스과, 플라비바이러스과, 또는 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다.

[0564] **뉴모바이러스과의 치료를 위한 병용 요법**

[0565] 본 명세서에 제공된 화합물 및 조성물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위하여, 바람직하게는, 다른 활성 치료제는 뉴모바이러스과 바이러스 감염증, 특히 호흡기 세포융합 바이러스 감염증 및/또는 메타뉴모바이러스 감염증에 대해 활성이다. RSV에 대해 활성인 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 리바비린, 팔리비주맙, 모타비주맙, RSV-IGIV(RespiGam®), MEDI-557, A-60444(RSV604로도 알려짐), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 및 이들의 혼합물이다. 호흡기 세포융합 바이러스 감염증에 대해 활성인 다른 활성 치료제의 다른 비제한적인 예에는 하기가 포함된다: 호흡기 세포융합 바이러스 단백질 F 억제제, 예컨대 AK-0529; RV-521, ALX-0171, JNJ-53718678, BTA-585, 및 프레사토비르; RNA 폴리머라제 억제제, 예컨대 루미시타빈 및 ALS-8112; 항-RSV G 단백질 항체, 예컨대 항-G-단백질 mAb; 바이러스 복제 억제제, 예컨대 니타족사니드.

[0566] 일부 실시 형태에서, 다른 활성 치료제는 RSV의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이에는 MVA-BN RSV, RSV-F, MEDI-8897, JNJ-64400141, DPX-RSV, SynGEM, GSK-3389245A, GSK-300389-1A, RSV-MEDI 델타M2-2 백신, VRC-RSVRGP084-00VP, Ad35-RSV-FA2, Ad26-RSV-FA2, 및 RSV 융합 당단백질 하위단위 백신이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0567] 메타뉴모바이러스 감염증에 대해 활성인 다른 활성 치료제의 비제한적인 예에는 하기가 포함된다: 시알리다제 조절제, 예컨대 DAS-181; RNA 폴리머라제 억제제, 예컨대 ALS-8112; 및 메타뉴모바이러스 감염증의 치료를 위한 항체, 예컨대 EV-046113.

[0568] 일부 실시 형태에서, 다른 활성 치료제는 메타뉴모바이러스 감염증의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이에는 mRNA-1653 및 rHMPV-Pa 백신이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0569] **피코르나바이러스과의 치료를 위한 병용 요법**

[0570] 본 명세서에 제공된 화합물 및 조성물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 피코르나바이러스과 바

이러스 감염증의 치료를 위하여, 바람직하게는, 다른 활성 치료제는 피코르나바이러스과 바이러스 감염증, 특히 엔테로바이러스 감염증에 대해 활성이다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 하기와 같다: 캡시드 결합 억제제, 예컨대 플레코나릴, BTA-798(바펜다비르) 및 Wu, et al.(미국 특허 제7,078,403호) 및 Watson(미국 특허 제7,166,604호)에 의해 개시된 다른 화합물; 융합 시알리다제 단백질, 예컨대 DAS-181; 캡시드 단백질 VP1 억제제, 예컨대 VVX-003 및 AZN-001; 바이러스 프로테아제 억제제, 예컨대 CW-33; 포스파티딜이노시톨 4 키나제 베타 억제제, 예컨대 GSK-480 및 GSK-533; 항-EV71 항체.

[0571] 일부 실시 형태에서, 다른 활성 치료제는 피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이에는 EV71 백신, TAK-021, 및 EV-D68 아데노벡터-기반 백신이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0572] **호흡기 감염증을 위한 병용 요법**

[0573] 뉴모바이러스과 및 피코르나바이러스과 바이러스의 감염증의 다수는 호흡기 감염증이다. 따라서, 호흡기 증상 및 감염증의 후유증을 치료하는 데 사용되는 추가의 활성 치료제가 본 명세서에 제공된 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 추가의 작용제는 바람직하게는 경구 또는 직접 흡입에 의해 투여된다. 예를 들어, 바이러스성 호흡기 감염증의 치료를 위하여 본 명세서에 제공된 화합물과 병용되는 다른 바람직한 추가의 치료제는 기관지확장제 및 코르티코스테로이드를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0574] **글루코코르티코이드**

[0575] 1950년에 천식 요법으로서 최초로 소개된(문헌[Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950]) 글루코코르티코이드는 이 질병에 대한 가장 강력하고 일관되게 효과적인 요법을 유지하지만, 그들의 작용 기전은 아직까지 완전히 이해되어 있지 않다(문헌[Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985]). 불행하게도, 경구 글루코코르티코이드 요법은 중심성 비만(truncal obesity), 고혈압, 녹내장, 당불내성, 백내장 형성의 가속화, 골 미네랄 손실, 및 심리학적 영향과 같은 바람직하지 않은 심각한 부작용과 관련되어 있으며, 이들 모두는 장기간 치료제로서의 그들의 사용을 제한한다(문헌[Goodman and Gilman, 10th edition, 2001]). 전신 부작용에 대한 해결책은 스테로이드 약물을 염증 부위에 직접 전달하는 것이다. 흡입 코르티코스테로이드(ICS)는 경구 스테로이드의 심각한 유해 효과를 완화시키도록 개발되어 왔다. 본 명세서에 제공된 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 코르티코스테로이드의 비제한적인 예는 덱사메타손, 덱사메타손 소듐 포스페이트, 플루오로메톨론, 플루오로메톨론 아세테이트, 로테프레드놀, 로테프레드놀 에바보네이트, 하이드로코르티손, 프레드니솔론, 플루드로코르티손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 베타메타손, 베클로메타손 디프로프리오네이트, 메틸프레드니솔론, 플루오시놀론, 플로오시놀론 아세토니드, 플루니솔리드, 플루오코르틴-21-부틸레이트, 플루메타손, 플루메타손 피발레이트, 부데소니드, 할로베타솔 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손, AZD-7594, 시클레소니드; 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0576] **항염증제**

[0577] 항염증성 캐스케이드 기전을 통해 작용하는 다른 항염증제가 또한 바이러스성 호흡기 감염증의 치료를 위해 본 명세서에 제공된 화합물과 병용되는 추가의 치료제로서 유용하다. 포스포다이에스테라제 억제제(예를 들어, PDE-4, PDE-5, 또는 PDE-7 특이적), 전사 인자 억제제(예를 들어, IKK 억제를 통한 NFκB의 차단), 또는 키나제 억제제(예를 들어, P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR 또는 Syk의 차단)와 같은, "항염증성 신호 전달 조절제"(본 명세서에서 AISTM으로 지칭됨)를 적용하는 것은 염증을 스위치 오프하기 위한 논리적인 접근인데, 그 이유는, 이들 소분자는 제한된 수의 공통 세포내 경로 - 항염증 치료적 개입을 위한 중요한 지점인 신호 전달 경로 - 를 표적화하기 때문이다(문헌[P.J. Barnes, 2006]에 의한 검토 참조). 이들 비제한적인 추가의 치료제는 하기를 포함한다: 5-(2,4-다이플루오로-페녹시)-1-아이소부틸-1H-인다졸-6-카르복실산(2-다이메틸아미노-에틸)-아미드 (P38 Map 키나제 억제제 ARRY-797); 3-사이클로프로필메톡시-N-(3,5-다이클로로-피리딘-4-일)-4-다이플루오로메톡시-벤즈아미드 (PDE-4 억제제 로플루밀라스트); 4-[2-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-페닐-에틸]-피리딘 (PDE-4 억제제 CDP-840); N-(3,5-다이클로로-4-피리디닐)-4-(다이플루오로메톡시)-8-[(메틸설포닐)아미노]-1-다이벤조푸란카르복스아미드 (PDE-4 억제제 오글레밀라스트); N-(3,5-다이클로로-피리딘-4-일)-2-[1-(4-플루오로벤질)-5-하이드록시-1H-인돌-3-일]-2-옥소-아세트아미드 (PDE-4 억제제 AWD 12-281); 8-메톡시-2-트라이플루오로메틸-퀴놀린-5-카르복실산(3,5-다이클로로-1-옥시-피리딘-4-일)-아미드 (PDE-4 억제제 Sch 351591); 4-[5-(4-플루오로페닐)-2-(4-메탄설피닐-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-피리딘 (P38 억제제 SB-203850); 4-[4-(4-플루오로-페닐)-1-(3-페닐-프로필)-5-피리딘-4-일-1H-이미다졸-2-일]-부트-3-인-1-올 (P38 억제제 RWJ-67657); 4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시-페닐)-사이클로헥산카르복실산 2-다이에틸아미노-에틸 에스테르 (실로밀라스트의 2-다이에틸-에틸 에스테르 전구약물, PDE-4 억제제); (3-클로로-4-플루오로페닐)-[7-메톡시-6-(3-모르

폴린-4-일-프로폭시)-퀴나졸린-4-일]-아민 (게피티닙, EGFR 억제제); 및 4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-벤즈아미드 (이마티닙, EGFR 억제제).

[0578] **β2-아드레날린 수용체 효능제(agonist) 기관지확장제**

[0579] 본 명세서에 제공된 화합물과 함께 흡입 β2-아드레날린 수용체 효능제 기관지확장제, 예컨대 포르모테롤, 알부테롤 또는 살메테롤을 포함하는 병용물이 또한 호흡기 바이러스성 감염증의 치료에 유용한 병용물에 적합하지만, 이로 한정되지 않는다.

[0580] 흡입 β2-아드레날린 수용체 효능제 기관지확장제, 예컨대 포르모테롤 또는 살메테롤과 ICS의 병용물이 또한 기관지수축 및 염증 둘 모두를 치료하는 데 사용된다(각각 Symbicort® 및 Advair®). 본 명세서에 제공된 화합물과 함께 이들 ICS 및 β2-아드레날린 수용체 효능제 병용물을 포함하는 병용물이 또한 호흡기 바이러스성 감염증의 치료에 유용한 병용물에 적합하지만, 이로 한정되지 않는다.

[0581] 베타 2 아드레날린 수용체 효능제의 다른 예는 베도라드린, 빌란테롤, 인다카테콜, 올로다테롤, 툴로부테롤, 포르모테롤, 아베디테롤, 살부타몰, 아르포르모테롤, 레바부테롤, 페노테롤, 및 TD-5471이다.

[0582] **항콜린제**

[0583] 폐 기관지-수축의 치료 및 예방을 위하여, 항콜린제가 잠재적인 사용을 가지며, 이에 따라, 바이러스성 호흡기 감염증의 치료를 위하여 본 명세서에 제공된 화합물과 병용되는 추가의 치료제로서 유용하다. 이들 항콜린제는 하기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다: COPD에서 콜린성 톤(cholinergic tone)의 제어에 있어서 인간에서 치료적 효능을 보여준 무스카린 수용체(특히, M3 아형의 것)의 길항제(문헌[Witek, 1999]); 1-{4-하이드록시-1-[3,3,3-트리스-(4-플루오로-페닐)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐}-피롤리딘-2-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미드; 3-[3-(2-다이에틸아미노-아세톡시)-2-페닐-프로피오닐옥시]-8-아이소프로필-8-메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 (이프라트로퓸-N,N-다이에틸글리시네이트); 1-사이클로헥실-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카르복실산 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일 에스테르 (솔리페나신); 2-하이드록시메틸-4-메탄설피닐-2-페닐-부티르산 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일 에스테르 (레바트로페이트); 2-{1-[2-(2,3-다이하이드로-벤조푸란-5-일)-에틸]-피롤리딘-3-일}-2,2-다이페닐-아세트아미드 (다리페나신); 4-아제판-1-일-2,2-다이페닐-부티르아미드 (부제피드); 7-[3-(2-다이에틸아미노-아세톡시)-2-페닐-프로피오닐옥시]-9-에틸-9-메틸-3-옥사-9-아조니아-트라이사이클로[3.3.1.02,4]노난 (옥시트로퓸-N,N-다이에틸글리시네이트); 7-[2-(2-다이에틸아미노-아세톡시)-2,2-다이-티오펜-2-일-아세톡시]-9,9-다이메틸-3-옥사-9-아조니아-트라이사이클로[3.3.1.02,4]노난 (티오트로퓸-N,N-다이에틸글리시네이트); 다이메틸아미노-아세트산 2-(3-다이아이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-메틸-페닐 에스테르 (톨테로딘-N,N-다이메틸글리시네이트); 3-[4,4-비스-(4-플루오로-페닐)-2-옥소-이미다졸리딘-1-일]-1-메틸-1-(2-옥소-2-피리딘-2-일-에틸)-피롤리디늄; 1-[1-(3-플루오로-벤질)-피페리딘-4-일]-4,4-비스-(4-플루오로-페닐)-이미다졸리딘-2-온; 1-사이클로옥틸-3-(3-메톡시-1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-페닐-프로프-2-인-1-올; 3-[2-(2-다이에틸아미노-아세톡시)-2,2-다이-티오펜-2-일-아세톡시]-1-(3-페녹시-프로필)-1-아조니아-바이사이클로[2.2.2]옥탄 (아클리디늄-N,N-다이에틸글리시네이트); 또는 (2-다이에틸아미노-아세톡시)-다이-티오펜-2-일-아세트산 1-메틸-1-(2-페녹시-에틸)-피페리딘-4-일 에스테르; 레베페나신, 글리코피로늄 브로마이드, 우메클리디늄 브로마이드, 티오트로퓸 브로마이드, 아클리디늄 브로마이드, 벤사이클로퀴듐 브로마이드.

[0584] **점액용해제**

[0585] 본 명세서에 제공된 화합물 및 본 명세서에 제공된 조성물은 또한, 호흡기 감염증의 감염 및 증상 둘 모두를 치료하기 위해 점액용해제와 병용될 수 있다. 점액용해제의 비제한적인 예는 암브록솔이다. 유사하게, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), 또는 (Ii)의 화합물은 호흡기 감염증의 감염 및 증상 둘 모두를 치료하기 위해 거담제와 병용될 수 있다. 거담제의 비제한적인 예는 구아이페네신이다.

[0586] 네뷸라이징된 고장성 식염수가 폐 질병을 갖는 환자에서 소기도(small airway)의 즉각적이고 장기간의 클리어런스를 개선하는 데 사용된다(문헌[Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266]). 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물은 또한, 특히 뉴모바이러스과 바이러스 감염증이 세기관지염으로 인해 악화될 때, 네뷸라이징된 고장성 식염수와 병용될 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물과 고장성 식염수의 병용물은 또한 상기에 논의된 임의의 추가적 작용제를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, 네뷸라이징된 약 3% 고장성 식염수가 사용된다.

[0587] **COPD의 치료를 위한 병용 요법**

[0588] 본 명세서에 제공된 화합물 및 조성물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. COPD의 호흡기 증악의 치료를 위해, 다른 활성 치료제는 COPD에 대해 활성인 다른 것을 포함한다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예에는 하기가 포함된다: 항-IL5 항체, 예컨대 벤랄리주맙, 메폴리주맙; 다이펩티딜 펩티다제 I(DPP1) 억제제, 예컨대 AZD-7986 (INS-1007); DNA 기라제(gyrase) 억제제/토포이소머라제 IV 억제제, 예컨대 시프로플록사신 하이드로클로라이드; MDR 관련 단백질 4/포스포다이에스테라제(PDE) 3 및 4 억제제, 예컨대 RPL-554; CFTR 자극제, 예컨대 이바카프토르, QBW-251; MMP-9/MMP-12 억제제, 예컨대 RBx-10017609; 아데노신 A1 수용체 길항제, 예컨대 PBF-680; GATA 3 전사 인자 억제제, 예컨대 SB-010; 무스카린성 수용체 조절제/니코틴성 아세틸콜린 수용체 효능제, 예컨대 ASM-024; MARCKS 단백질 억제제, 예컨대 BIO-11006; 키트 티로신 키나제/PDGF 억제제, 예컨대 마시티닙; 포스포다이에스테라제(PDE) 4 억제제, 예컨대 로플루밀라스트, CHF-6001; 포스포이노시티드-3 키나제 델타 억제제, 예컨대 네미랄리십; 5-리폭시게나제 억제제, 예컨대 TA-270; 무스카린성 수용체 길항제/베타 2 아드레날린 수용체 효능제, 예컨대 바테펜테롤 석시네이트, AZD-887, 이프라트로퓸 브로마이드; TRN-157; 엘라스타제 억제제, 예컨대 에르도스테인; 메탈로프로테아제-12 억제제, 예컨대 FP-025; 인터류킨 18 리간드 억제제, 예컨대 타데키니그 알파; 골격근 트로포닌 활성화제, 예컨대 CK-2127107; p38 MAP 키나제 억제제, 예컨대 아쿠마피모드; IL-17 수용체 조절제, 예컨대 CNTO-6785; CXCR2 케모카인 길항제, 예컨대 다니릭신; 백혈구 엘라스타제 억제제, 예컨대 POL-6014; 에폭사이드 하이드롤라제 억제제, 예컨대 GSK-2256294; HNE 억제제, 예컨대 CHF-6333; VIP 효능제, 예컨대 아비프타딜; 포스포이노시티드-3 키나제 델타/감마 억제제, 예컨대 RV-1729; 보체 C3 억제제, 예컨대 APL-1; 및 G-단백질 결합 수용체-44 길항제, 예컨대 AM-211.

[0589] 활성 치료제의 다른 비제한적인 예에는 또한 부데소니드, 아디포셀, 산화질소, PUR-1800, YLP-001, LT-4001, 아지트로마이신, 가무넥스, QBKPN, 소듐 피루베이트, MUL-1867, 만니톨, MV-130, MEDI-3506, BI-443651, VR-096, OPK-0018, TEV-48107, 독소필린, TEV-46017, 올리고G-COPD-5/20, Stempeucel®, ZP-051, 라이신 아세틸살리실레이트가 포함된다.

[0590] 일부 실시 형태에서, 다른 활성 치료제는 COPD에 대해 활성인 백신일 수 있으며, 이에는 MV-130 및 GSK-2838497A가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0591] **<u>뎅기의 치료를 위한 병용 요법</u>**

[0592] 본 명세서에 제공된 화합물 및 조성물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위하여, 바람직하게는, 다른 활성 치료제는 플라비바이러스과 바이러스 감염증, 특히 뎅기 감염증에 대해 활성이다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 하기와 같다: 숙주 세포 인자 조절제, 예컨대 GBV-006; 펜레티니드 ABX-220, BRM-211; 알파-글루코시다제 1 억제제, 예컨대 셀고시비르; 혈소판 활성화 인자 수용체(PAFR) 길항제, 예컨대 모디파판트; 카드헤린-5/인자 Ia 조절제, 예컨대 FX-06; NS4B 억제제, 예컨대 JNJ-8359; 바이러스 RNA 스플라이싱 조절제, 예컨대 ABX-202; NS5 폴리머라제 억제제; NS3 프로테아제 억제제; 및 TLR 조절제.

[0593] 일부 실시 형태에서, 다른 활성 치료제는 뎅기의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이에는 TetraVax-DV, Dengvaxia®, DPIV-001, TAK-003, 약독화 뎅기 생백신, 4가 뎅기열 백신, 4가 DNA 백신, rDEN2델타30-7169; 및 DENV-1 PIV가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0594] **<u>에볼라 치료를 위한 병용 요법</u>**

[0595] 본 명세서에 제공된 화합물 및 조성물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위하여, 바람직하게는, 다른 활성 치료제는 필로바이러스과 바이러스 감염증, 특히 마르부르크(Marburg) 바이러스, 에볼라 바이러스 및 쿠에바(Cueva) 바이러스 감염증에 대해 활성이다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 다음과 같다: 리바비린, 팔리비주맙, 모타비주맙, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, 아미오다론, 드로네다론, 베라파밀, 에볼라 회복기 혈장(ECP), TKM-100201, BCX4430((2S,3S,4R,5R)-2-(4-아미노-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3,4-다이올), TKM-에볼라, T-705 모노포스페이트, T-705 다이포스페이트, T-705 트라이포스페이트, FGI-106 (1-N,7-N-비스[3-(다이메틸아미노)프로필]-3,9-다이메틸퀴놀리노[8,7-h]퀴놀론-1,7-다이아민), rNAPc2, OS-2966, 브린시도포비르, 렘데시비르; RNA 폴리머라제 억제제, 예컨대 갈리데시비르, 파비피라비르(T-705 또는 Avigan으로도 알려짐), JK-05; 숙주 세포 인자 조절제, 예컨대 GMV-006; 카드헤린-5/인자 Ia 조절제, 예컨대 FX-06; 및 에볼라 치료를 위한 항체, 예컨대 REGN-3470-3471-3479 및 ZMapp.

[0596] 에볼라에 대해 활성인 다른 비제한적인 활성 치료제는 알파-글루코시다제 1 억제제, 카텝신 B 억제제, CD29 길

항제, 수지상 ICAM-3 그래빙 논인테그린 1 억제제, 에스트로겐 수용체 길항제, 인자 VII 길항제 HLA 클래스 II 항원 조절제, 숙주 세포 인자 조절제, 인터페론 알파 리간드, 중성 알파 글루코시다제 AB 억제제, 니만-픽(Niemann-Pick) C1 단백질 억제제, 핵단백질 억제제, 폴리머라제 보조인자 VP35 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 조직 인자 억제제, TLR-3 효능제, 바이러스 외피 당단백질 억제제, 및 에볼라 바이러스 침입 억제제(NPC1 억제제)를 포함한다.

[0597] 일부 실시 형태에서, 다른 활성 치료제는 에볼라의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이에는 VRC-EBOADC076-00-VP, 아데노바이러스-기반 에볼라 백신, rVSV-EBOV, rVSVN4CT1-EBOVGP, MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV 계획, INO-4212, VRC-EBODNA023-00-VP, VRC-EBOADC069-00-VP, GamEvac-혼합 백신, SRC VB 벡터, HPIV3/EboGP 백신, MVA-EBOZ, 에볼라 재조합 당단백질 백신, Vaxart 아데노바이러스 벡터 5-기반 에볼라 백신, FiloVax 백신, GOVX-E301, 및 GOVX-E302가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0598] 본 명세서에 제공된 화합물 및 조성물은 또한, 포스포르아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO)와 병용하여 사용될 수 있는데, 이는 특이적 RNA 서열과의 염기쌍 이중체를 형성함으로써 번역 과정을 방해하도록 설계된 합성 안티센스 올리고뉴클레오티드 유사체이다. PMO의 예에는 AVI-7287, AVI-7288, AVI-7537, AVI-7539, AVI-6002, 및 AVI-6003이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0599] 본 명세서에 제공된 화합물 및 조성물은 또한 필로바이러스과 바이러스성 감염증을 갖는 환자에게 제공되는 일반적 케어와 함께 사용하도록 의도된 것으로, 이러한 일반적 케어에는 비경구 유체(덱스트로스 식염수 및 링거의 락테이트를 포함함) 및 영양제, 항생제(메트로니다졸 및 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리악손 및 세푸록심을 포함함) 및/또는 항진균 예방제, 열 및 통증 투약제, 항구토제(예컨대, 메토클로프라미드) 및/또는 항설사제, 비타민 및 미네랄 보충제(비타민 K 및 황산아연을 포함함), 항염증제(예컨대, 이부프로펜) 통증 투약제, 및 환자 집단에서의 다른 일반적인 질병을 위한 투약제, 예컨대 항말라리아제(아르테메테르 및 아르테수네이트-루메판트린 병용 요법을 포함함), 티포이드(퀴놀론 항생제, 예컨대 시프로플록사신, 마크로라이드 항생제, 예컨대 아지트로마이신, 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리악손, 또는 아미노페니실린, 예컨대 암피실린을 포함함) 또는 시겔라증 항생제가 포함된다.

[0600] **VII.바이러스성 감염증의 치료 방법**

[0601] 본 발명은 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물을 사용하여 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), 에볼라, 지카, 웨스트 나일, 뎅기, 및 HCV와 같은 다양한 질병을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0602] *파라믹소바이러스과(Paramyxoviridae)*

[0603] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 파라믹소바이러스과 감염증의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 파라믹소바이러스과 바이러스로 감염된 개체(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다. 파라믹소바이러스과 바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0604] *뉴모바이러스과*

[0605] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 뉴모바이러스과 바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스 및 인간 메타뉴모바이러스를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 인간 메타뉴모바이러스 감염증이다.

[0606] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 인간 메타뉴모바이러스 감염증이다.

[0607] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 뉴모바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스

감염증의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염증은 인간 메타뉴모바이러스 감염증이다.

[0608] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 RSV 감염증의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 호흡기 세포융합 바이러스로 감염된 개체(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다. 전형적으로, 개체는 만성 호흡기 세포융합 바이러스성 감염증을 앓고 있지만, RSV로 급성 감염된 사람을 치료하는 것은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0609] 소정 실시 형태에서, RSV 복제를 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 개체(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0610] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 RSV 감염증과 관련된 바이러스 부하를 감소시키기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 RSV로 감염된 개체(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 치료적 유효량은 상기 개체에서 상기 RSV 바이러스 로드를 감소시키기에 충분하다.

[0611] 본 명세서에 더 충분히 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 RSV로 감염된 개체(예를 들어, 인간)에게 하나 이상의 추가의 치료제(들)와 함께 투여될 수 있다. 추가의 치료제(들)는 본 발명의 화합물과 동시에, 또는 본 발명의 화합물의 투여 전이나 후에 감염된 개체(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다.

[0612] 소정 실시 형태에서, RSV 감염증을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 소정 실시 형태에서, RSV 감염증을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0613] 본 명세서에 더 충분히 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 RSV로 감염된 개체(예를 들어, 인간)에게 하나 이상의 추가의 치료제(들)와 함께 투여될 수 있다. 추가로, 소정 실시 형태에서, RSV를 치료 또는 예방하는 데 사용될 때, 본 발명의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상)의 추가의 치료제(들)와 함께 투여될 수 있다: RSV 병용 약물, RSV 백신, RSV DNA 폴리머라제 억제제, 면역조절제, 톨-유사 수용체(TLR) 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 하이알루로니다제 억제제, 호흡기 세포융합 표면 항원 억제제, 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(ipi4) 억제제, 사이클로필린 억제제, RSV 바이러스 침입 억제제, 바이러스 mRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 RNA(siRNA) 및 ddRNAi 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제, RSV E 항원 억제제, 공유적으로 폐쇄된 환상 DNA(cccDNA) 억제제, 파르네소이드 X 수용체 효능제, RSV 항체, CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 사이토카인, 핵단백질 조절제, 레틴산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, 인돌아민-2,3-다이옥시게나제(IDO) 경로 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 재조합 티모신 알파-1, 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제, KDM 억제제, RSV 복제 억제제, 아르기나제 억제제, 및 다른 RSV 약물.

[0614] *피코르나바이러스과*

[0615] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 피코르나바이러스과 바이러스는 포진성 구협염, 무슌성 수막염, 보통 감기-유사 증후군(인간 리노바이러스 감염증), 비마비성 척수성 소아마비-유사 증후군, 유행성 흉막통(일반적으로 유행병으로 발생하는 급성, 열성, 감염성 질병), 손-발-입 증후군, 소아 및 성인 췌장염 및 심각한 심근염을 포함한 감염증들의 이질군(heterogeneous group)을 야기하는 엔테로바이러스이다. 일부 실시 형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염증은 인간 리노바이러스 감염증이다.

[0616] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서의 피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염증은 인간 리노바이러스 감염증이다.

[0617] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 피코르나바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부

실시 형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염증은 인간 리노바이러스 감염증이다.

[0618] *플라비바이러스과*

[0619] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 대표적인 플라비바이러스과 바이러스는 뎅기, 황열, 웨스트 나일, 지카, 일본 뇌염 바이러스, 및 C형 간염(HCV)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 뎅기 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 황열 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 웨스트 나일 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 지카 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 일본 뇌염 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 C형 간염 바이러스 감염증이다.

[0620] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서의 플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 뎅기 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 황열 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 웨스트 나일 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 지카 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 C형 간염 바이러스 감염증이다.

[0621] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 플라비바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 뎅기 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 황열 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 웨스트 나일 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 지카 바이러스 감염증이다. 일부 실시 형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염증은 C형 간염 바이러스 감염증이다.

[0622] *필로바이러스과*

[0623] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 대표적인 필로바이러스과 바이러스는 에볼라 및 마르부르크를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염증은 에볼라 바이러스 감염증이다.

[0624] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서의 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염증은 에볼라 바이러스 감염증이다.

[0625] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 필로바이러스과 바이러스 감염증의 치료를 필요로 하는 인간에서 상기 바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염증은 에볼라 바이러스 감염증이다.

[0626] **VIII.바이러스 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방 방법**

[0627] 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)의 화합물은 또한 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0628] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐

질병이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기된다.

[0629] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 호흡기 질환은 천식이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스, 엔테로바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기된다.

[0630] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 하며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기된다.

[0631] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 사용되는 것을 특징으로 하며, 상기 호흡기 질환은 천식이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스, 엔테로바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기된다.

[0632] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공하며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기된다.

[0633] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 인간에서 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공하며, 상기 호흡기 질환은 천식이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스, 엔테로바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기된다.

[0634] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 호흡기 질환은 만성 폐색성 폐 질병이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기된다.

[0635] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염증에 의한 호흡기 질환의 증악의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 상기 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 호흡기 질환은 천식이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염증은 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스, 엔테로바이러스 또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기된다.

[0636] **IX.실시예**

[0637] **약어.** 실험 세부사항을 설명하는 데 소정 약어 및 두문자어가 사용된다. 이들 중 대부분은 당업자에 의해 이해되겠지만, 표 2는 이들 약어 및 두문자어 중 다수의 목록을 수록한다.

[0638] [표 2]

약어 및 두문자어의 목록.

약어	평균
Ac	아세테이트
ACN	아세토니트릴
AIBN	아조비스아이소부티로니트릴
Bn	벤질
Bu	부틸
Bz	벤조일
BzCl	벤조일 클로라이드
CDI	1,1′-카르보닐다이이미다졸
DAST	다이에틸아미노황 트라이플루오라이드
DCE	1,2-다이클로로에탄
DCM	다이클로로메탄
DIPEA	N,N-다이아이소프로필에틸아민
DMAP	4-다이메틸아미노피리딘
DMDO	다이메틸다이옥시란
DMSO	다이메틸설폭사이드
DMF	다이메틸포름아미드
DMTrCl	4,4'-다이메톡시트라이틸클로라이드
DMTr	4,4′-다이메톡시트라이틸
EDCI	*N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N*′-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드
Et	에틸
Imid	이미다졸
KOtBu	포타슘 tert-부톡사이드
LC	액체 크로마토그래피
MCPBA	메타-클로로퍼벤조산
Me	메틸

[0639]

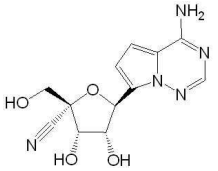
m/z	질량 대 전하 비
MS 또는 ms	질량 스펙트럼
NIS	*N*-요오도석신이미드
NMP	*N*-메틸-2-피롤리돈
Ph	페닐
Ph_3P	트라이페닐포스핀
PMB	파라-메톡시벤질
PMBCl	파라-메톡시벤질 클로라이드
PhOC(S)Cl	페닐클로로티오노포르메이트
$(PhO)_3PMeI$	메틸트라이페녹시포스포늄 요오다이드
Pyr	피리딘
RT	실온
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TBS	*tert*-부틸다이메틸실릴
TBSCl	*tert*-부틸다이메틸실릴 클로라이드
$TMSN_3$	트라이메틸실릴 아지드
TEA	트라이에틸아민
TES	트라이에틸실란
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TMS	트라이메틸실릴
TMSCl	트라이메틸실릴 클로라이드
Ts	4-톨루엔설포닐
TsOH	토실산
δ	잔류 비-중수소화 용매 피크를 기준으로 한 ppm(part per million)

[0640]

[0641] 화합물은 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini 10u C18 110Å AXIA 250 x 21.2 mm 컬럼, 30 내지 70% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 사용함))를 거칠 수 있다. 일부 화합물은 이러한 분취용 HPLC 공정 후에 TFA 염으로서 얻어진다.

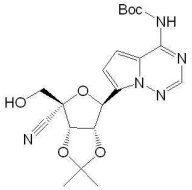
[0642] **A.중간체**

[0643] **중간체 1. (2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-3,4-다이하이드록시-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-카르보니트릴**

[0644] 

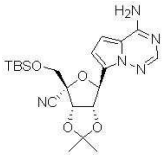
[0645] 이 생성물은 국제 특허 출원 공개 WO2015/069939호에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO2015/069939호의 페이지 43 내지 54는 WO2015/069939호에서 화합물 1로서 확인되는 상기 화합물을 제조하기 위한 공정을 제공한다.

[0646] **중간체 2. tert-부틸 (7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-시아노-6-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)카르바메이트**

[0647] 

[0648] THF(400 mL) 중 WO2015/069939호로부터의 화합물 14j(21.79 g, 39.93 mmol)를 빙조(ice bath) 내에서 냉각시켰다. THF 중 1.0 M TBAF(50.0 mL, 50.0 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에 이르게 하고, 약 30분 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 완료된 것으로 결정되었다. 반응 혼합물을 물로 켄칭(quenching)하고, 유기물을 감압 하에서 제거하였다. 조 물질(crude)을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 유기물을 합하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과 제거하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(330 g 컬럼, 헥산 중 30 내지 100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. MS *m/z* = 431.74 [M+1]. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 10.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (s, 3H).

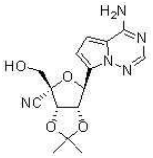
[0649] **중간체 3. (3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-카르보니트릴**



[0650]

[0651] 이 생성물은 국제 특허 출원 공개 WO2015/069939호에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO2015/069939호의 페이지 127 내지 138은 WO2015/069939호에서 화합물 14k로서 확인되는 상기 화합물을 제조하기 위한 공정을 제공한다.

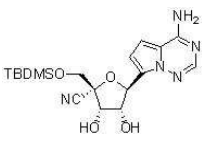
[0652] **중간체 4. (3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-카르보니트릴**



[0653]

[0654] THF(100 mL) 중에 중간체 3(8.41 g, 18.87 mmol)을 흡수시켰다. 주위 온도에서 THF 중 1.0 M TBAF(28.31 mL, 28.31 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 주위 온도에서 10분 동안 교반되게 하였다. 반응은 LCMS에 의해 완료된 것으로 결정되었다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 유기물을 감압 하에서 제거하였다. 조 물질을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 유기물을 합하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 고체를 여과 제거하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(120 g 컬럼, CH_2Cl_2 중 0 내지 10% CH_3OH)로 정제하여 생성물을 얻었다. LC/MS: t_R = 0.76분, MS *m/z* = 332.14 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.87-7.80 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[0655] **중간체 5. (2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-카르보니트릴**

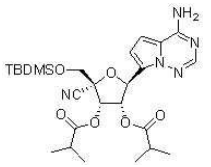


[0656]

[0657] 50 mL의 DMF 중에 중간체 1(2 g, 6.18 mmol)을 용해시키고, 이 용액에 tert-부틸클로로다이메틸실란(1 g, 7 mmol) 및 이미다졸(1.26 g, 19 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응물을

EtOAc로 희석시키고, NH_4Cl 용액으로 세척하고, 유기 용매를 증발시키고, 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 406.36 [M+1], t_R = 1.45분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.25분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

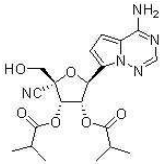
[0658] **중간체 6. (2R,3S,4S,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-2-시아노테트라하이드로푸란-3,4-다이일 비스(2-메틸프로파노에이트)**



[0659]

[0660] 15 mL의 THF 중에 중간체 5(1.8 g, 4.44 mmol)를 용해시키고, 이 용액에 아이소부티르산 무수물(1.54 g, 9.8 mmol) 및 DMAP(179 mg, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 유기 용매를 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 546.16 [M+1], t_R = 1.92분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.88분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[0661] **중간체 7. (2R,3S,4S,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3,4-다이일 비스(2-메틸프로파노에이트)**

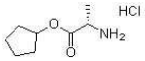


[0662]

[0663] 100 mL 플라스틱 병 내에서 25 mL의 THF 중에 중간체 6(3.2 g, 5.86 mmol)을 용해시키고, 이 용액에 HF-피리딘(10 g, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 반응물을 $NaHCO_3$로 켄칭하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 유기 용매를 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.90 (s, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 5.84 - 5.74 (m, 2H), 5.62 (d, J = 5.4 ㎐, 1H), 4.31 (dd, J = 8.4, 5.2 ㎐, 1H), 3.94 (dd, J = 12.2, 5.0 ㎐, 1H), 3.87 (dd, J = 12.2, 8.4 ㎐, 1H), 2.70 (hept, J = 7.0 ㎐, 1H), 2.56 (hept, J = 7.0 ㎐, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 6H), 1.12 (dd, J = 15.1, 7.0 ㎐, 6H). LCMS: MS *m/z* = 432.24 [M+1], t_R = 1.47분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.74분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니

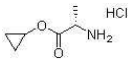
트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[0664] **중간체 8. 사이클로펜틸 L-알라니네이트 HCl 염**

[0665] 

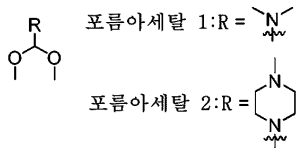
[0666] 아세토니트릴(100 mL) 중 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌(3.95 g, 20.9 mmol), 사이클로펜탄올(1.5 g, 17.4 mmol) 및 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 HCl 염(EDCI)(3.5 g, 22.6 mmol)의 혼합물에 4-(다이메틸아미노)피리딘(DMAP, 3.2 g, 26.1 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 유기 용매를 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체를 얻었으며, 이것을 10 mL의 DCM 중에 용해시키고, 이 용액에 다이옥산 중 4 N HCl(3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 용매를 증발시키고, 잔류물을 고진공으로 건조시켜 조 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.75 - 8.42 (m, 2H), 5.20 (tt, J = 5.6, 2.5 ㎐, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 1.87 - 1.58 (m, 8H), 1.54 (dd, J = 12.6, 7.2 ㎐, 3H).

[0667] **중간체 9. 사이클로프로필 L-알라니네이트 HCl 염**

[0668] 

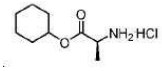
[0669] 아세토니트릴(100 mL) 중 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌(5.86 g, 31 mmol), 사이클로프로판올(1.5 g, 25.8 mmol) 및 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 HCl 염(EDCI)(5.2 g, 33.6 mmol)의 혼합물에 4-(다이메틸아미노)피리딘(DMAP, 4.7 g, 38.7 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 유기 용매를 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체를 얻었으며, 이것을 10 mL의 DCM 중에 용해시키고, 이 용액에 다이옥산 중 4 N HCl(3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 용매를 증발시키고, 잔류물을 고진공으로 건조시켜 조 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.68 (s, 2H), 4.22 (tt, J = 6.3, 3.2 ㎐, 1H), 1.68 (d, J = 7.3 ㎐, 3H), 1.42 (s, 1H), 0.86 - 0.69 (m, 2H), 0.70 (dd, J = 7.1, 3.6 ㎐, 2H).

[0670] **중간체 10. 포름아세탈 1 및 2: 1,1-다이메톡시-*N*,*N*-다이메틸메탄아민 및 1-(다이메톡시메틸)-4-메틸피페라진**

[0671] 

[0672] *N*-메틸피페라진(1.5 mL, 15.93 mmol) 및 DMF-다이메틸아세탈(1 mL, 7.50 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3일 동안 밀봉 튜브 내에서 가열하고, 60℃에서 고진공 하에서 농축시켜 과량의 *N*-메틸 피페라진을 제거하고, 이어서 다음 반응에 사용하였다. 다음 반응의 생성물 조성에 기초하여, 이 생성물은 약 1:2 비의 포름아세탈 1과 포름아세탈 2의 혼합물이었다.

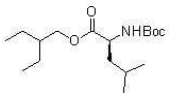
[0673] **중간체 11. (S)-사이클로헥실 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드**

[0674] 

[0675] L-알라닌(5 g, 56.12 mmol) 및 사이클로헥산올(56 g, 561 mmol)의 혼합물에 TMSCl(20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 70℃에서 약 15시간 동안 교반하고, 약 80℃에서 진공 중에서 농축시키고, 톨루엔과 동시증발시키고, 헥산 중에 용해시키고, 대략 실온에서 교반하였으며, 이 동안 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 여과 케이크를 헥산 중 5% EtOAc로 수회 세척하고, 약 15시간 동안 고진공 하에서 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.76 (s, 3H), 4.85 (tt, *J* = 8.7, 3.8 ㎐, 1H), 4.17 (p, *J* =

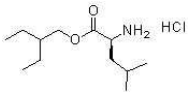
6.5 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 5H), 1.57 - 1.42 (m, 3H), 1.32 (ddddd, *J* = 20.3, 12.8, 9.9, 6.4, 3.1 Hz, 3H).

[0676] **중간체 12. (S)-2-에틸부틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜타노에이트**

[0677] 

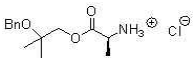
[0678] 아세토니트릴(10 mL) 중에 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜탄산(1.09 g, 4.71 mmol)을 흡수시키고, 2-에틸-1-부탄올(2.88 mL, 23.56 mmol)을 첨가한 후, EDCI(878 mg, 5.66 mmol) 및 DMAP(863 mg, 7.07 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반되게 하였다. 농축시키고, CH_2Cl_2로 희석시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/Hex)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.00-3.84 (m, 3H), 1.67-1.22 (m, 17H), 0.91-0.80 (m, 12H).

[0679] **중간체 13. (S)-2-에틸부틸 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드**

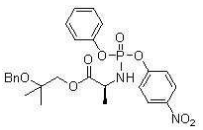
[0680] 

[0681] CH_2Cl_2(10 mL) 및 다이옥산 중 4 N HCl(10 mL, 40 mmol) 중에 (S)-2-에틸부틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜타노에이트를 흡수시켰다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 농축시키고, 헥산과 동시증발시켰다. 고진공 하에 1시간 동안 두었으며, 생성물을 다음 단계에 정제 없이 그대로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 3H), 4.08 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.34 (m, 4H), 0.83 (m, 12H).

[0682] **중간체 14. 2-(벤질옥시)-2-메틸프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0683] 

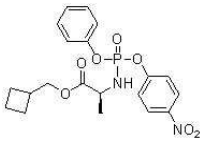
[0684] 아세토니트릴(20 mL) 중 Boc-L-알라닌(1.26 g, 6.66 mmol), 2-벤질옥시-2-메틸프로판올(1.0 g, 5.55 mmol), 및 EDCI(1.12 g, 7.21 mmol)의 혼합물에 DMAP(2.04 g, 8.32 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc 0 내지 60%)로 정제하여 Boc-L-알라닌 프로필 에스테르를 얻었으며, 이것을 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 다이옥산 중 4 N HCl(5.5 mL, 22.19 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시키고, ACN(10 mL) 중에 재용해시키고, 하룻밤 동결건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.82 (s, 3H), 7.42 - 7.07 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H). LCMS *m/z* = 251.97 (유리 염기 M +H), t_R = 0.85분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0685] 

[0686] **2-(벤질옥시)-2-메틸프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** DCM(20 mL) 중 2-(벤질옥시)-2-메틸프로필 L-알라니네이트 HCl 염(832 mg, 2.89 mmol)의 용액에 -78℃에서 페닐 포스포로다이클로리데이트(0.43 mL, 2.89 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(0.80 mL, 5.76 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, -78℃로 냉각시키고, p-니트

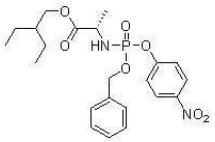
로페놀(402 mg, 2.89 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(0.40 mL, 2.89 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 50분 동안 교반하고, 이어서 DCM으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 7.28 - 7.14 (m, 4H), 4.45 (m, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 1.27 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.10, -3.18. LCMS *m/z* = 528.78 (M+H), t_R = 1.70분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0687] **중간체 15. 사이클로부틸메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0688] 

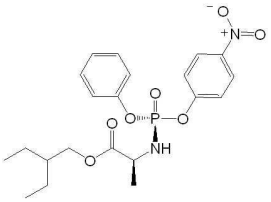
[0689] L-알라닌 사이클로부틸메틸 에스테르-HCl(1.2 g, 7.16 mmol)을 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중에 현탁시키고, -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(1.07 mL, 7.16 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 트라이에틸아민(2.0 mL, 14.32 mmol)을 -78℃에서 60분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 4-니트로페놀(996 mg, 7.16 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(1.0 mL, 7.16 mmol)을 60분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과액을 1/3 부피로 농축시키고, 다시 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 35% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.28 - 8.16 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 4H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 4.23 - 4.01 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 3.2 ㎐, 1.5H), 1.40 (d, *J* = 3.3 ㎐, 1.5H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.06, -3.11.

[0690] **중간체 16. 2-에틸부틸 ((벤질옥시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0691] 

[0692] 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(2.00 g, 7.81 mmol)와 트라이에틸아민(2.18 mL, 15.6 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 다이클로로메탄(23 mL) 중 2-에틸부틸 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(1.091 g, 18.9 mmol)의 현탁액에 순차적으로 첨가하였다. 1시간 후에, 이어서 벤질 알코올(0.810 mL, 7.81 mmol)과 트라이에틸아민(1.09 mL, 7.81 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 8.30 - 8.07 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 7H), 5.18 - 5.09 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.68 (q, *J* = 9.4 ㎐, 1H), 1.55 - 1.18 (m, 8H), 0.87 (t, *J* = 7.4 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 2.32 (s), 2.28 (s). LCMS: MS *m/z* = 463.00 [M-1], t_R = 1.56분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분).

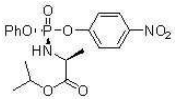
[0693] **중간체 17. 2-에틸부틸 ((S)-(4-니트로페녹시)(페녹시)(포스포릴)-L-알라니네이트**



[0694]

[0695] 국제 특허 출원 공개 WO 2016/069825호에 기재된 바와 같이 제조하였다.

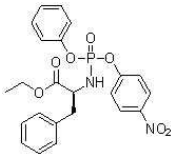
[0696] **중간체 18. 아이소프로필 ((S)-(4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[0697]

[0698] 문헌[Cho *et al.*, J. Med. Chem. 2014, 57, 1812-1825]에 기재된 바와 같이 제조하였다.

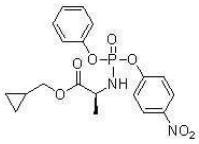
[0699] **중간체 19. 에틸 ((S)-(4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[0700]

[0701] 미국 특허 출원 공개 제20120009147A1호에 기재된 바와 같이 제조하였다.

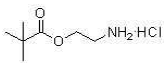
[0702] **중간체 20. 사이클로프로필메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[0703]

[0704] L-알라닌 사이클로프로필메틸 에스테르-HCl(1.0 g, 5.57 mmol)을 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중에 현탁시키고, -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(0.83 mL, 5.57 mmol)를 신속하게 첨가하였다. DCM(1.5 mL) 중 트라이에틸아민(1.54 mL, 11.13 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 30분간 교반하였다. 4-니트로페놀(774 mg, 5.57 mmol)을 -78℃에서 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, DCM(2 mL) 중 트라이에틸아민(0.77 mL, 7.16 mmol)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 물, 포화 Na_2CO_3 용액, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (m, 2H), 7.58 - 7.29 (m, 4H), 7.32 - 7.14 (m, 3H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 3H), 1.44 (d, J = 2.9 ㎐, 1.5H), 1.42 (d, J = 2.9 ㎐, 1.5H), 1.26 - 1.01 (m, 1H), 0.66 - 0.49 (m, 2H), 0.42 - 0.15 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.07, -3.11. MS *m/z* = 420.97.

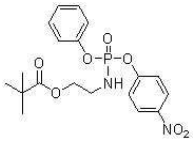
[0705] **중간체 21. 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 피발레이트**



[0706]

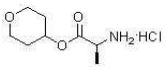
[0707] **2-아미노에틸 피발레이트 하이드로클로라이드.** 피발로일 클로라이드(3.82 mL, 31.0 mmol)를 실온에서 다이클로로메탄(150 mL) 중 tert-부틸 (2-하이드록시에틸)카르바메이트(4.8 mL, 31.0 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(5.4 mL, 31.0 mmoL)의 용액에 첨가하였다. 4시간 후에, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(150 mL) 및 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 무색 오일을 다이옥산 중 염산의 용액(4 M, 50 mL) 중에 흡수시키고, 실온에서 교반하고, 백색 고체가 용액으로부터 서서히 침전되었다. 3시간 후에, 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 4.32 -

4.25 (m, 2H), 3.26 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H).

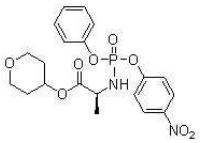
[0708] 

[0709] **2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 피발레이트.** 다이클로로메탄(23 mL) 중 2-아미노에틸 피발레이트 하이드로클로라이드(0.861 g, 4.74 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.705 mL, 4.74 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.2 mL, 9.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(660 mg, 4.74 mmol) 및 트라이에틸아민(0.66 mL, 4.7 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.45 - 3.31 (m, 2H), 1.17 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -1.48 (s). MS *m/z* = 422.95 [M+1].

[0710] **중간체 22. (2S)-테트라하이드로-2H-피란-4-일 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

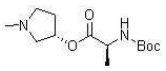
[0711] 

[0712] **(S)-테트라하이드로-2H-피란-4-일 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드.** L-알라닌(500 mg, 5.61 mmol) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-올(5 g, 49.0 mmol)의 혼합물에 TMSCl(2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 고체를 헥산 중 5% EtOAc로 분쇄(tritulate)하고, 여과하고, 헥산 중 5% EtOAc로 수회 세척하고, 고진공 하에서 15시간 동안 건조시켜 생성물을 얻었으며, 이것을 어떠한 특성화 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0713] 

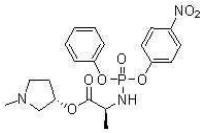
[0714] **(2S)-테트라하이드로-2H-피란-4-일 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트.** (S)-테트라하이드로-2H-피란-4-일 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(1.33 g, 6.34 mmol)를 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(1.137 mL, 7.61 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 트라이에틸아민(2.2 mL, 15.2 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(882 mg, 6.34 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(1.1 mL, 7.61 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 물로 2회 그리고 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 70% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.49 - 7.06 (m, 7H), 4.95 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 3H), 3.52 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.64 m, 2H), 1.42 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.09, -3.13. MS *m/z* = 451 $(M+H)^+$.

[0715] **중간체 23. (S)-1-메틸피롤리딘-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0716] 

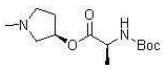
[0717] **(S)-1-메틸피롤리딘-3-일 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** Boc-L-알라닌(2.1 g, 11 mmol) 및 (R)-3-하이드록시-1-메틸피롤리딘(1.1 mL, 10 mmol)을 무수 THF(20 mL) 중에 용해시켰다. 트라이페닐포스핀(3.4 g, 13 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트(2.4 mL, 12 mmol)를 적가하였다. 반

응물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트(240 uL, 1.2 mmol)를 적가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(10 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)으로 세척하였다. 이어서, 유기물을 5% 시트르산 수용액(30 mL)으로 추출하였다. 시트르산 추출물을 EtOAc(2 x 5 mL)로 세척하였다. 시트르산 부분을 1 N NaOH 수용액으로 염기성화하여 pH 9를 얻고 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.24 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0718] 

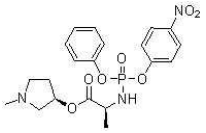
[0719] **(S)-1-메틸피롤리딘-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** (S)-1-메틸피롤리딘-3-일 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(545 mg, 2 mmol)를 다이옥산 중 4 N HCl 10 mL와 혼합하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켜 포말을 얻었으며, 이어서 이것을 20 mL의 무수 DCM과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(298 uL, 2 mmol)를 반응물에 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(837 uL, 6 mmol)을 반응물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(279 μL, 2 mmol)을 반응물에 적가하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(250 mg, 1.8 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고, 물(5 x 20 mL)로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.28 - 8.15 (m, 2H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.39 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -3.16, -3.21. LCMS: MS *m/z* = 450.3 [M+1]; 448.1 [M-1], t_R = 1.15분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.61분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

[0720] **중간체 24. (R)-1-메틸피롤리딘-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0721] 

[0722] **(R)-1-메틸피롤리딘-3-일 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** Boc-L-알라닌(5.2 g, 27.5 mmol) 및 (R)-3-하이드록시-1-메틸피롤리딘(2.74 mL, 25 mmol)을 무수 THF(25 mL) 중에 용해시켰다. N,N'-다이아이소프로필카르보다이이미드(4.67 mL, 30 mmol)를 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 N,N'-다이아이소프로필카르보다이이미드(467 uL, 3 mmol)를 적가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 N,N'-다이아이소프로필 카르보다이이미드(467 uL, 3 mmol)를 적가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다.

[0723] 반응물을 EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 소량의 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 포화 중탄산나트륨 수용액(3 x 10 mL)으로 세척하였다. 이어서, 유기물을 5% 시트르산 수용액(50 mL)으로 추출하였다. 시트르산 추출물을 EtOAc(5 mL)로 세척하였다. 시트르산 부분을 1 N NaOH 수용액으로 염기성화하여 pH 9를 얻고, 이어서 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.28 - 5.18 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.69 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

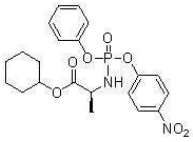


[0724]

[0725] **(R)-1-메틸피롤리딘-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** (R)-1-메틸피롤리딘-3-일 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(3.9 g, 14.3 mmol)를 다이옥산 중 4 N HCl 30 mL와 혼합하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켜 포말을 얻었으며, 이어서 이것을 30 mL의 무수 DCM과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(2.34 mL, 15.75 mmol)를 반응물에 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(4.4 mL, 31.5 mmol)을 무수 DCM(5 mL)과 혼합하고, 반응물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(2.2 mL, 15.75 mmol)을 무수 DCM(3 mL)과 혼합하고, 반응물에 적가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(1.8 g, 12.87 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다.

[0726] 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고, 중탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.29 - 8.15 (m, 2H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.40 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.12, -3.14. LCMS: MS *m/z* = 450.3 [M+1]; 448.1 [M-1], t_R = 1.24분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.63분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

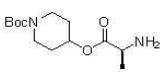
[0727] **중간체 25. (2S)-사이클로헥실 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**



[0728]

[0729] 중간체 11(3.4 g, 16.37 mmol)을 메틸렌 클로라이드(45 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(2.45 mL, 16.37 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 트라이에틸아민(4.54 mL, 32.74 mmol)을 -78℃에서 60분에 걸쳐 첨가하고, 이어서 4-니트로페놀(2277 mg, 16.37 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(2.27 mL, 16.37 mmol)을 -78℃에서 60분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드(100 mL)로 희석시키고, 물로 2회 그리고 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.09 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.46 - 1.18 (m, 7H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -2.94, -3.00. MS *m/z* = 449 $(M+H)^+$.

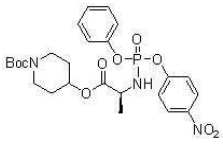
[0730] **중간체 26. tert-부틸 4-(((2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트**



[0731]

[0732] ***tert*-부틸 4-((L-알라닐)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트.** 아세토니트릴(15 mL) 중 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라닌(1.26 g, 5.65 mmol), tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(5.68 g, 28.22 mmol), 및 EDCI(1.05 g, 6.77 mmol)의 혼합물에 DMAP(1.03 g, 8.47 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 15

시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 Cbz-L-알라닌 피페리딜 에스테르를 얻었으며, 이것을 THF(10 mL) 중에 용해시키고, 탄소 상의 20% 수산화팔라듐(400 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 가스 하에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 고진공 하에서 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 4.95 (tt, *J* = 7.9, 3.8 ㎐, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.56 (q, *J* = 7.0 ㎐, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 13.6, 8.5, 3.7 ㎐, 2H), 1.85 (ddd, *J* = 13.4, 6.4, 3.4 ㎐, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.62 (ddq, *J* = 12.7, 8.7, 4.3, 3.9 ㎐, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 7.0 ㎐, 3H). MS *m/z* = 273 [M+H].

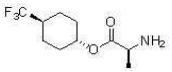


[0733]

[0734] **tert-부틸 4-(((2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트**

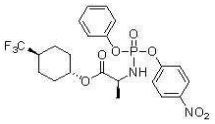
[0735] tert-부틸 4-((L-알라닐)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(0.9 g, 3.31 mmol)를 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(0.49 mL, 3.31 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 트라이에틸아민(0.46 mL, 3.31 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 4-니트로페놀(460 mg, 3.31 mmol)을 한 꺼번에 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(0.49 mL, 3.31 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 물로 2회 그리고 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 70% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.23 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 4.93 (m, 1H), 4.26 - 4.03 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.38 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.07, -3.13. MS *m/z* = 550 $(M+H)^+$.

[0736] **중간체 27. 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[0737]

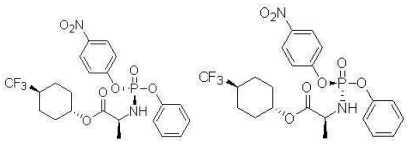
[0738] **트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 L-알라니네이트.** 중간체 26에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 Cbz-l-알라닌(900 mg, 4.03 mmol) 및 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥산-1-올(1.02 g, 6.05 mmol)로부터 상기 생성물을 제조하였다. MS *m/z* = 240 [M+H].



[0739]

[0740] **트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 L-알라니네이트(974 mg, 4.07 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 생성물(840 mg)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.27 - 8.19 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 4.68 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.50 - 1.27 (m, 8H). ^{19}F NMR (377 ㎒, 클로로포름-d) δ -73.91 (d, *J* = 7.7 ㎐). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.08, -3.12. MS *m/z* = 517 [M+H].

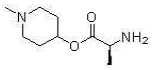
[0741] 상기 생성물을 Chiralpak SFC(Chiralpak IF 20X250 mm 컬럼, 30% 아이소프로판올)에 의해 분리하여 중간체 28 및 중간체 29를 얻었다:

[0742] 

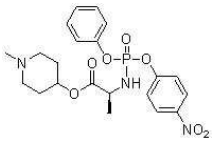
[0743] 중간체 28. 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((R)-(4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트. 중간체 27의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (d, *J* = 9.1 ㎐, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 4.69 (tt, *J* = 10.7, 4.2 ㎐, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.9, 9.5 ㎐, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 5H), 1.52 - 1.21 (m, 7H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -73.90 (d, *J* = 7.7 ㎐). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.07.

[0744] 중간체 29. 트랜스 4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((S)-(4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트. 중간체 27의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, *J* = 9.08 ㎐, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 4.67 (tt, *J* = 10.8, 4.2 ㎐, 1H), 4.11 (ddt, *J* = 15.8, 8.9, 7.1 ㎐, 1H), 3.97 (dd, *J* = 12.0, 9.4 ㎐, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 5H), 1.51 - 1.19 (m, 7H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -73.90 (d, *J* = 7.9 ㎐). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.08.

[0745] **중간체 30. 1-메틸피페리딘-4-일((4-니트로페녹시) (페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0746] 

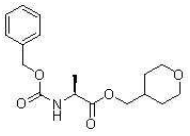
[0747] **1-메틸피페리딘-4-일 L-알라니네이트.** 아세토니트릴(20 mL) 중 N-Cbz-L-알라닌(1.047 g, 4.688 mmol), 4-하이드록시-N-메틸피페리딘(450 mg, 3.907 mmol), 및 EDCI(788 mg, 5.079 mmol)의 혼합물에 DMAP(716 mg, 5.861 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 Cbz-L-알라닌 4-피페리딜 에스테르를 얻었으며, 이것을 THF(10 mL) 중에 용해시키고, 20% $Pd(OH)_2$(300 mg, 0.427 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 가스 하에서 실온에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 중에서 농축시키고, DCM과 수회 동시증발시키고, 고진공 하에서 하룻밤 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 4.81 (td, *J* = 8.3, 7.7, 3.8 ㎐, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.0 ㎐, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.29 (s, 5H), 2.14 - 1.86 (m, 4H), 1.73 (ddt, *J* = 12.9, 8.8, 4.5 ㎐, 2H), 1.32 (d, *J* = 7.0 ㎐, 3H). LCMS: MS *m/z* = 187.09 [M+1]; t_R = 0.12분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0748] 

[0749] **1-메틸피페리딘-4-일((4-니트로페녹시) (페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** DCM(10 mL) 중 1-메틸피페리딘-4-일 L-알라니네이트(360 mg, 1.706 mmol)의 용액에 -78℃에서 페닐 포스포로다이클로리데이트(0.255 mL, 1.706 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 이어서 DCM(2.76 mL) 중 트라이에틸아민(0.24 mL, 1.706 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, 이어서 -78℃로 재냉각시켰다. p-니트로페놀(0.237 g, 1.706 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(0.237 mL, 1.706 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.28 - 8.15 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 1H), 3.93 (m,

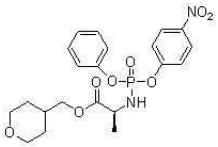
1H), 2.64 (s, 2H), 2.31 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.47 - 1.33 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.04, -3.07. LCMS: MS *m/z* = 464.32 [M+1]; t_R = 0.74분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0750] **중간체 31. (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0751] 

[0752] **(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** Cbz-L-Ala(446 mg, 2 mmol)를 무수 MeCN(10 mL) 중에 용해시켰다. EDCI(422 mg, 2.2 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 테트라하이드로피란-4-메탄올(279 uL, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 이어서, DMAP(269 mg, 2.2 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다.

[0753] 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(10 mL), 이어서 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 마지막으로 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 80% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.28 (d, *J* = 7.9 ㎐, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.39 (t, *J* = 7.4 ㎐, 1H), 4.07 - 3.84 (m, 4H), 3.38 (t, *J* = 11.7 ㎐, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 3H), 1.39 (m, 4H).

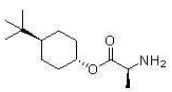
[0754] 

[0755] **(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(530 mg, 1.65 mmol)를 무수 THF(12 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 10% Pd/C를 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 정제 없이 사용하였다.

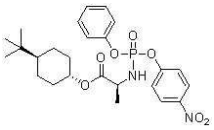
[0756] 페닐 다이클로로포스페이트(294 uL, 1.98 mmol)를 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 상기 THF 용액을 반응물에 적가하고, 이어서 10분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(300 uL, 2.15 mmol)을 적가하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(207 mg, 1.49 mmol) 및 트라이에틸아민(300 uL, 2.15 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다.

[0757] 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 0.2 M 탄산나트륨 용액(2 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.23 (d, J = 9.0 ㎐, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.85 (t, J = 10.5 ㎐, 1H), 3.35 (t, J = 11.8 ㎐, 2H), 1.99 - 1.79 (m, 1H), 1.56 (d, J = 8.4 ㎐, 3H), 1.48 - 1.29 (m, 4H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.13(s), -3.16 (s). MS *m/z* = 464.9 [M+1]; 463.1 [M-1].

[0758] **중간체 32. 트랜스-4-(tert-부틸)사이클로헥실 ((S)-(4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

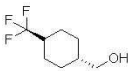
[0759] 

[0760] **트랜스-4-(*tert*-부틸)사이클로헥실 L-알라니네이트.** 중간체 26에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 Cbz-l-알라닌(960 mg, 4.03 mmol) 및 트랜스-4-(tert-부틸)사이클로헥산올(1.0 g, 6.45 mmol)로부터 상기 생성물(845 mg)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 4.65 (tt, *J* = 11.2, 4.5 ㎐, 1H), 3.51 (q, *J* = 7.1 ㎐, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 4H), 1.40 - 1.23 (m, 4H), 1.19 - 0.94 (m, 4H), 0.85 (d, *J* = 2.6 ㎐, 9H). MS *m/z* = 228 [M+H].

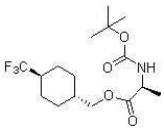
[0761] 

[0762] **트랜스-4-(*tert*-부틸)사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 트랜스-4-(tert-부틸)사이클로헥실 L-알라니네이트(420 mg, 1.85 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 생성물(520 mg)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.27 - 8.19 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.39 (m, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 0.92 (m, 3H), 0.85 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -2.98, -3.04. MS *m/z* = 505 [M+H].

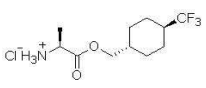
[0763] **중간체 33. ((1r, 4S)-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트**

[0764] 

[0765] **((1s, 4s)-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실)메탄올.** 무수 테트라하이드로푸란(40 mL) 중 (1s,4s)-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥산 카르복실산(3 g, 15.29 mmol)의 빙랭 용액에 수소화알루미늄리튬(0.871 g, 22.94 mmol)을 30분만에 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각시키고, 물(0.8 mL), 5 N 수산화나트륨 수용액(0.8 mL), 이어서 물(2.4 mL)로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고, 여과액을 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 수용액으로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 에틸 아세테이트를 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. 얻어진 잔류물을 1시간 동안 고진공에서 건조시켰으며, 후속 반응에서 그대로 사용한다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 3.47 (dd, J = 6.3, 1.9 ㎐, 2H), 2.08 - 1.77 (m, 5H), 1.62 - 1.18 (m, 4H), 0.99 (qd, J = 13.0, 3.2 ㎐, 2H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 클로로포름-d) δ -74.33 (d, J = 8.2 ㎐).

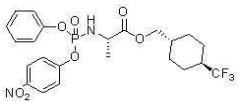
[0766] 

[0767] **((1r, 4S)-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실)메틸 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트.** 중간체 12에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 생성물(1.48 g)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 5.00 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 2.08 - 1.79 (m, 5H), 1.74 - 1.57 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (d, J = 7.2 ㎐, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.12 - 0.93 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 클로로포름-d) δ -74.38 (d, J = 7.8 ㎐).

[0768] 

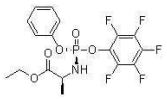
[0769] **(S)-1-옥소-1-(((1r, 4S)-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실)메톡시)프로판-2-아미늄 클로라이드.** 중간체 13에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 생성물(1.184 g)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 3H), 4.17 - 3.88 (m, 3H), 2.21 (dtd, J = 12.2, 8.8, 3.3 ㎐, 1H), 1.83 (ddd, J = 29.5, 13.4, 3.4 ㎐, 4H), 1.63 (tdd, J = 11.9, 6.0, 3.3 ㎐, 1H), 1.41 (d, J = 7.2 ㎐, 3H), 1.32 - 0.93 (m, 4H). ^{19}F NMR

(377 ㎒, DMSO-d6) δ -72.84 (d, *J* = 8.8 ㎐).

[0770] 

[0771] **((1r, 4S)-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 생성물(1.4 g)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.37 - 8.22 (m, 2H), 7.56 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 6.72 (ddd, J = 13.7, 10.1, 8.6 ㎐, 1H), 4.10 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 2.20 - 1.99 (m, 1H), 1.86 - 1.63 (m, 4H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.29 - 1.06 (m, 5H), 0.98 (td, J = 12.7, 3.2 ㎐, 2H). MS *m/z* = 531.02 [M+1].

[0772] **중간체 34. 에틸 ((S)-(퍼플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

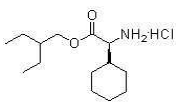
[0773] 

[0774] DCM(15 mL) 중 L-알라닌 에틸 에스테르-HCl(631 mg, 2.465 mmol)의 용액에 -78℃에서 페닐 포스포로다이클로리데이트(0.368 mL, 2.465 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(0.68 mL, 4.93 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, 이어서 -78℃로 냉각시켰다. 펜타플루오로페놀(454 mg, 2.465 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(0.34 mL, 2.465 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 1시간 동안 교반하고, 이어서 DCM으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여 부분입체 이성질체 혼합물을 얻었으며, 이것에 다이아이소프로필 에테르(4 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 초음파 처리하고, 여과하였다. 여과 케이크의 ^{1}H NMR은 그것이 3:1 비의 혼합물임을 보여주었다. 다이아이소프로필 에테르(5 mL)를 여과 케이크에 첨가하고, 현탁액을 70℃에서 가열하여 투명한 용액이 되게 하였다. 가열조의 제거 시에, 침상 결정이 형성되기 시작하였으며, 10분 후에, 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 고진공 하에서 30분 동안 건조시켜 Sp 이성질체를 얻었다.

[0775] **부분입체 이성질체 혼합물:** ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 4.29 - 4.11 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 3H), 1.28 (q, *J* = 7.0 ㎐, 3H).

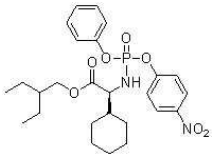
[0776] ***Sp* 이성질체:** ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 4.75 (t, *J* = 11.5 ㎐, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 3H), 1.37 (dd, *J* = 7.1, 1.1 ㎐, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ -0.51. ^{19}F NMR (376 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ -155.48 - -155.76 (m), -162.73 (td, *J* = 21.3, 3.7 ㎐), -165.02 - -165.84 (m). LCMS *m/z* = 440.5 (M-에틸+H), t_R = 1.57분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0777] **중간체 35. (2S)-2-에틸부틸 2-사이클로헥실-2-(((4-니트로페녹시) (페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트**

[0778] 

[0779] **(S)-2-에틸부틸 2-아미노-2-사이클로헥실아세테이트 하이드로클로라이드.** 2-에틸-1-부탄올(20 mL) 중에 L-사이클로헥실글리신(0.90 g, 5.75 mmol)을 흡수시키고, 클로로트라이메틸실란(1.31 mL, 10.30 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 예열된 60℃ 유조(oil bath) 내에 16시간 동안 넣어두었다. 농축시키고, 60℃ 회전 증발기 조 내에서 톨루엔과 5회 동시증발시켰다. 고진공 하에 하룻밤 두어서 생성물을 얻었다. 이 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 3H), 4.17 - 3.96 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 4.5 ㎐,

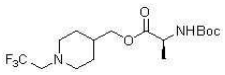
1H), 1.90 - 1.40 (m, 5H), 1.41 - 0.88 (m, 11H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H).



[0780]

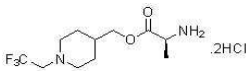
[0781] **(2S)-2-에틸부틸 2-사이클로헥실-2-(((4-니트로페녹시) (페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트.** 다이클로로메탄(50 mL) 중 (S)-2-에틸부틸 2-아미노-2-사이클로헥실아세테이트 하이드로클로라이드(1.50 g, 5.39 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.803 mL, 5.39 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.56 mL, 11.16 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(713 mg, 5.13 mmol) 및 트라이에틸아민(0.81 mL, 5.63 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 Et_2O(100 mL)로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제한 후, 변형제(modifier)를 사용하지 않는 역상 HPLC(물 중 20 내지 100% ACN)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (br d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.01 (m, 3H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 3.85 (d, J = 4.0 Hz, 2H) 3.75 - 3.53 (m, 1H), 1.67 - 1.31 (m, 7H), 1.25 (m, 6H), 1.16 - 0.67 (m, 9H). LC/MS: t_R = 1.48분, MS *m/z* = 519.03 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분).

[0782] **중간체 36. (1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**



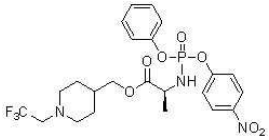
[0783]

[0784] **(1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸 (*tert*-부톡시카르보닐)알라니네이트.** 중간체 12에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 생성물(3.8 g)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.72 (m, 3H), 3.10 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.18 (m, 2H), 1.66 - 1.47 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.21 (d, J = 7.5 Hz, 5H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -68.52 (t, J = 10.3 Hz).



[0785]

[0786] **(1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸 알라니네이트 다이하이드로클로라이드.** 중간체 13에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 생성물(3.52 g)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 3H), 4.44 - 3.75 (m, 5H), 3.49 - 2.81 (m, 4H), 2.00 - 1.61 (m, 5H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -63.30 (d, J = 443.2 Hz).

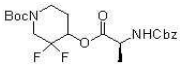


[0787]

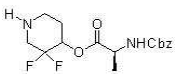
[0788] **(1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트.** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 생성물(4.25 g)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 3.1 Hz, 2H), 7.24 (ddd, *J* = 17.4,

6.5, 1.6 Hz, 3H), 6.69 (ddd, *J* = 13.7, 10.0, 8.4 Hz, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.08 (qd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 3H), 1.26 - 1.08 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -1.26, -1.49. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -68.45 (td, J = 10.2, 2.4 Hz). LCMS: MS *m/z* = 546.27 [M+1];]; t_R = 1.12분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

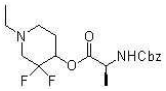
[0789] **중간체 37. (1-에틸-3,3-다이플루오로피페리딘-4-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0790] 

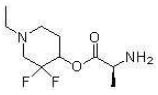
[0791] ***tert*-부틸 4-((((벤질옥시)카르보닐)-L-알라닐)옥시)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-카르복실레이트.** 아세토니트릴(20 mL) 중 *N*-Cbz-L-알라닌(2.0 g, 8.96 mmol), tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(2.12 g, 8.96 mmol), 및 EDCI(1.67 g, 10.75 mmol)의 혼합물에 DMAP(1.64 g, 13.44 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 50 내지 100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -114.32 (m), -117.73 - -121.11 (m). LCMS: MS *m/z* = 343.14 [M+1-Boc], 386.82 (M+1-*t*-Bu); t_R = 1.23분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0792] 

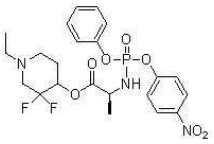
[0793] **3,3-다이플루오로피페리딘-4-일 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** DCM(5 mL) 중 tert-부틸 4-((((벤질옥시)카르보닐)-L-알라닐)옥시)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(330 mg, 0.746 mmol)의 혼합물에 다이옥산 중 4 M HCl(0.9 mL)을 실온에서 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시키고, DCM과 수회 동시증발시키고, 고진공 하에서 15시간 동안 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.33 (m, 5H), 5.59 (m, 1H), 5.27 - 5.01 (m, 3H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.03 - 2.76 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -114.66 (dd, *J* = 245.9, 61.8 Hz), -119.63.

[0794] 

[0795] **1-에틸-3,3-다이플루오로피페리딘-4-일 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** DCM(9 mL) 중 3,3-다이플루오로피페리딘-4-일 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(450 mg, 1.190 mmol), 아세트알데하이드(0.194 mL, 2.629 mmol), 및 아세트산(0.15 mL, 2.629 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 시아노붕수소화나트륨(330 mg, 5.258 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini 10u C18 110Å 250 x 21.2 mm 컬럼, 20 내지 80% 아세토니트릴(0.1% TFA)/물(0.1% TFA) 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 10.18 (bs, 2H), 7.38 (m, 5H), 6.19 (m, 1H), 5.47 - 5.26 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.82 - 2.98 (m, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.31 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 3H). LCMS: MS *m/z* = 371.27 [M+1]; t_R = 0.66분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

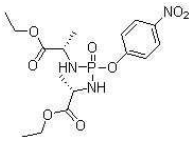
[0796] 

[0797] **1-에틸-3,3-다이플루오로피페리딘-4-일 L-알라니네이트.** THF(10 mL) 중 1-에틸-3,3-다이플루오로피페리딘-4-일 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(450 mg, 0.929 mmol) 및 20% $Pd(OH)_2/C$의 혼합물을 H_2 가스 하에서 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 중에서 농축시키고, DCM과 수회 동시증발시키고, 고진공 하에서 1시간 동안 건조시켜 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 237.09 [M+1]; t_R = 0.15분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0798] 

[0799] **(1-에틸-3,3-다이플루오로피페리딘-4-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 메틸렌 클로라이드(10 mL)를 1-에틸-3,3-다이플루오로피페리딘-4-일 L-알라니네이트(480 mg, 1.37 mmol)의 시럽에 첨가하고, TEA(0.190 mL, 0.370 mmol)를 첨가하여 용액을 달성하고, 이것을 -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(0.205 mL, 1.370 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 트라이에틸아민(0.190 mL, 1.37 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 4-니트로페놀(191 mg, 1.370 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(0.190 mL, 1.370 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.29 - 8.15 (m, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.11 (m, 3H), 5.03 (m, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.63-2.49 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 1H), 1.44 (m, 3H), 1.09 (td, J = 7.2, 1.0 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-d) δ -3.21, -3.26, -3.32, -3.46. ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -110.50 (d, *J* = 244.0 Hz), -116.76 (m). LCMS: MS *m/z* = 514.29 [M+1]; t_R = 0.80분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

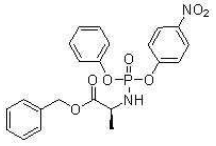
[0800] **중간체 38. 4-니트로페닐-N,N'-에틸 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트**

[0801] 

[0802] DCM(20 mL) 중 에틸 L-알라니네이트 HCl 염(1.8 g, 11.72 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(1.5 g, 5.86 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(2.37 g, 23.44 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 417.93 [M+1], t_R = 1.23분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량:

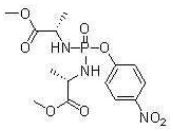
2 μL/분). HPLC: t_R = 3.02분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[0803] **중간체 39. 벤질 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0804] 

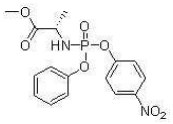
[0805] 페닐 다이클로로포스페이트(1.49 mL, 10 mmol)를 20 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. L-알라닌 벤질 에스테르 HCl(2.2 g, 10 mmol)을 반응 용액에 한꺼번에 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(3 mL, 22 mmol)을 5 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. *p*-니트로페놀(1.25 g, 9 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(1.5 mL, 11 mmol)을 3 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄(10 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.24 - 8.10 (m, 2H), 7.40 - 7.10 (m, 12H), 5.14 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.15, -3.29. LCMS: MS *m/z* = 457.1 [M+1]; 455.1 [M-1], t_R = 1.45분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.03분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

[0806] **중간체 40. 4-니트로페닐-N,N'-메틸 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트**

[0807] 

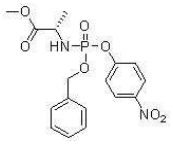
[0808] 트라이에틸아민(3.68 mL, 26.4 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 다이클로로메탄(23 mL) 중 메틸 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(1.63 g, 12.0 mmol) 및 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(1.5 g, 5.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d_1) 8.25 - 8.16 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 9.3, 1.0 ㎐, 2H), 4.17 - 3.95 (m, 2H), 3.73 (br s, 6H), 3.61 (br t, *J* = 10.0 ㎐, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 1H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 7.82 (s). LCMS: MS *m/z* = 389.98 [M+1], t_R = 1.11분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.81분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분).

[0809] **중간체 41. 메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0810] 

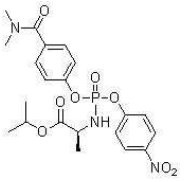
[0811] 페닐 다이클로로포스페이트(2.81 mL, 18.9 mmol)와 트라이에틸아민(5.38 mL, 37.9 mmol)을 0℃에서 다이클로로메탄(100 mL) 중 메틸 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(2.64 g, 18.9 mmol)의 현탁액에 순차적으로 첨가하였다. 1시간 후에, 이어서 4-니트로페놀(2.64 g, 18.9 mmol)과 트라이에틸아민(2.64 mL, 18.9 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 2.5시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(100 mL)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.97 (br q, J = 9.8 ㎐, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d_1) δ -3.12 (s), -3.17 (s). LCMS: MS m/z = 380.98 [M+1], t_R = 1.59분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 ㎜; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.49분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 ㎜; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분).

[0812] **중간체 42. 메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0813] 

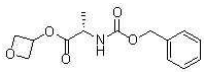
[0814] 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(2.00 g, 7.81 mmol)와 트라이에틸아민(2.18 mL, 15.6 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 다이클로로메탄(23 mL) 중 메틸 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(1.091 g, 18.9 mmol)의 현탁액에 순차적으로 첨가하였다. 1시간 후에, 이어서 벤질 알코올(0.810 mL, 7.81 mmol)과 트라이에틸아민(1.09 mL, 7.81 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 8.32 - 8.09 (m, 2H), 8.32 - 8.09 (m, 7H), 5.15 (app t, J = 8.4 ㎐, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 2.23 (s), 2.15 (s). LCMS: MS m/z = 394.9[M+1], t_R = 1.34분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 ㎜; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분).

[0815] **중간체 43. 아이소프로필 ((4-(다이메틸카르바모일)페녹시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

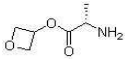
[0816] 

[0817] DCM-THF(10:3 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(620 mg, 2.422 mmol) 및 아이소프로필 L-알라닌-HCl(406 mg, 2.422 mmol)의 용액에 -78℃에서 30분에 걸쳐 DCM(3.32 mL) 중 TEA(0.68 mL, 4.844 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, -78℃로 냉각시키고, *N,N*-다이메틸-4-하이드록시벤즈아미드(400 mg, 2.422 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, DCM(3.66 mL) 중 TEA(0.34 mL, 2.422 mmol)를 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 1시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.26 - 8.18 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.17 - 3.94 (m, 2H), 3.19 - 2.84 (m, 6H), 1.39 (m, 3H), 1.27 - 1.16 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.13, -3.21. MS *m/z* = 480 (M+H). LCMS: MS *m/z* = 480.26 [M+1]; t_R = 1.00분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0818] **중간체 44. 옥세탄-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

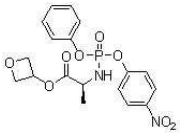
[0819] 

[0820] **옥세탄-3-일 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** 아세토니트릴(100 mL) 중 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라닌(1.8 g, 8.1 mmol), 3-하이드록시옥세탄(0.5 g, 6.75 mmol) 및 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 HCl 염(EDCI)(1.68 g, 8.77 mmol)의 혼합물에 4-(다이메틸아미노)피리딘(DMAP, 1.24 g, 10.12 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 유기 용매를 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.47 (p, J = 5.9 ㎐, 1H), 5.30 (d, J = 8.0 ㎐, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.88 (t, J = 7.1 ㎐, 2H), 4.62 (ddd, J = 17.5, 7.7, 5.3 ㎐, 2H), 4.41 (p, J = 7.3 ㎐, 1H), 1.44 (d, J = 7.3 ㎐, 3H). LCMS: MS *m/z* = 280.04 [M+1], t_R = 1.11분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.82분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[0821] 

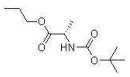
[0822] **옥세탄-3-일 L-알라니네이트.** DCM(5 mL) 중에 옥세탄-3-일 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(0.1 g, 0.36 mmol)를 용해시키고, 이 용액에 15 mg의 Pd-C(10%, 습윤)를 첨가하고, 반응 플라스크를 탈기하고, 이어서 H_2 벌룬을 장입하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 고진공 상에서 5분 동안 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 5.42 (p, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.87 (t, J = 6.9 ㎐, 2H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 3.58 (qd, J = 7.0, 2.1 ㎐, 1H), 1.49

(d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 3H).

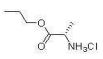
[0823] 

[0824] **옥세탄-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** DCM(10 mL) 중 옥세탄-3-일 L-알라니네이트(120 mg, 0.83 mmol)의 용액에 페닐 포스포로다이클로리데이트(175 mg, 0.83 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(252 mg, 2.49 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 파라-니트로페놀(115 mg, 0.83 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(252 mg, 2.49 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 423.06 [M+1], t_R = 1.25분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.15분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

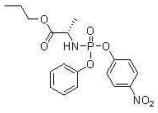
[0825] **중간체 45. 프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0826] 

[0827] **프로필 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** N-(3-다이메틸아미노프로필)-N′-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드(6.08 g, 31.71 mmol)를 실온에서 아세토니트릴(125 mL) 중 Boc-Ala-OH(5 g, 26.43 mmol) 및 n-프로필 알코올(6.02 mL, 80.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후에, 4-(다이메틸아미노)피리딘(3.23 g, 26.43 mmol)을 첨가하였다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 절반의 부피로 농축시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(250 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(2 x 200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 20% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 5.57 (s, 1H), 4.19 - 3.92 (m, 3H), 1.63 (h, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS: MS *m/z* = 231.60 [M+1], t_R = 1.10분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

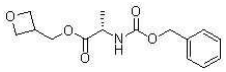
[0828] 

[0829] **프로필 L-알라니네이트 하이드로클로라이드.** 다이옥산 중 4 M 염산 용액(16.91 mL)을 실온에서 다이클로로메탄(10 mL) 중 프로필 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(3.91 g, 16.91 mmol)에 첨가하였다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.45 (s, 3H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 1.68 (dtd, *J* = 14.0, 7.4, 6.6 Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS: MS *m/z* = 131.94 [M+1], t_R = 0.32분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

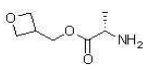
[0830] 

[0831] **프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 다이클로로메탄(12 mL) 중 페닐 다이클로로포스페이트(0.89 mL, 5.97 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(12 mL) 중 프로필 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(1.0 g, 5.97 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 다이클로로메탄(2.5 mL) 중 트라이에틸아민(2.0 mL, 14.32 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 3.5시간 후에, 이어서 4-니트로페놀(0.83 g, 5.97 mmol)과 트라이에틸아민(1.0 mL, 7.16 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 물(2 x 100 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 8.28 - 8.20 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 4.72 - 4.56 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.99 (td, *J* = 6.6, 2.5 ㎐, 2H), 1.58 (dtdd, *J* = 13.9, 7.4, 6.5, 0.9 ㎐, 2H), 1.31 (ddd, *J* = 7.1, 4.2, 1.1 ㎐, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.4 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ -2.12, -2.22. LCMS: MS *m/z* = 409.12 [M+1], t_R = 1.15분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.73분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 ㎜; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[0832] **중간체 46. 옥세탄-3-일메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

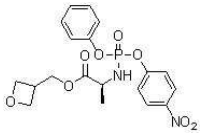
[0833] 

[0834] **옥세탄-3-일메틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** 아세토니트릴(100 mL) 중 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라닌(6.08 g, 27.24 mmol), 옥세탄-3-일메탄올(2 g, 22.7 mmol) 및 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 HCl 염(EDCI)(5.66 g, 29.51 mmol)의 혼합물에 4-(다이메틸아미노)피리딘(DMAP, 4.16 g, 34.05 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 유기 용매를 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 280.04 [M+1], t_R = 1.11분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 ㎜; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.88분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 ㎜; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[0835] 

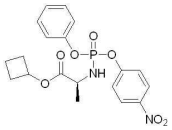
[0836] **옥세탄-3-일메틸 L-알라니네이트.** DCM(25 mL) 중에 옥세탄-3-일메틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(2.2 g, 8 mmol)를 용해시키고, 이 용액에 500 mg의 Pd-C(10%, 습윤)를 첨가하고, 반응 플라스크를 탈기하고, 이어서 H_2 벌룬을 장입하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 고진공 상에서 5분 동안 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 4.77 (dd, J = 7.9, 6.3 ㎐, 2H), 4.44 (td, J = 6.1, 2.5 ㎐, 2H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 3.55 (q, J = 7.0 ㎐,

1H), 3.34 - 3.19 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0837] 

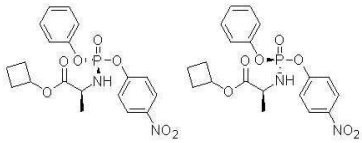
[0838] **옥세탄-3-일메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** DCM(20 mL) 중 옥세탄-3-일메틸 L-알라니네이트(1.19 g, 7.11 mmol)의 용액에 페닐 포스포로다이클로리데이트(1.5 g, 7.11 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(1.44 g, 14.22 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 파라-니트로페놀(0.99 g, 7.1 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(1.44 g, 14.22 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 437.14 [M+1], t_R = 1.25분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.36분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[0839] **중간체 47. 사이클로부틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0840] 

[0841] 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 DCM(10 mL) 중 L-알라닌, 사이클로부틸 에스테르(1.8 g, 10 mmol)의 용액에 페닐 포스포로다이클로리데이트(2.1 g, 10 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(1.11 g, 11 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 2시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 파라-니트로페놀(2.5 g, 18 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(1.11 g, 11 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 2시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액으로 2회 세척한 후, 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. MS *m/z* = 422.0 $(M+H)^+$.

[0842] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IA, 150 x 4.6 mm, 헵탄 70%, IPA 30%)를 통해 정제하여 중간체 48 및 중간체 49를 형성하였다:

[0843] 

[0844] 중간체 48. 중간체 47의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.33-8.23 (m, 2H), 7.52 -7.33 (m, 4H), 7.33-7.17 (m, 3H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.32 (ddd, *J* = 7.2, 5.3, 1.2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 1.36. LCMS: MS *m/z* = 421.05 [M+1], t_R = 1.42분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 8.07분; HPLC 시스템: Chiralpak IC, 150 x 4.6 mm, 5 마이크로미터,

CN=IC00CD-QC005, 1 CV=2.49 mL, CV#1, Col 밸브: 위치 3, 1 mL/분으로 15 mL/15분. Pmax=300 bar; 용매 밸브: D: 헵탄 70%, #6: IPA 30%.

[0845] 중간체 49. 중간체 47의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 8.33-8.23 (m, 2H), 7.52 -7.33 (m, 4H), 7.33-7.17 (m, 3H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.32 (ddd, J = 7.2, 5.3, 1.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 1.59. LCMS: MS *m/z* = 420.90 [M+1], t_R = 1.42분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 11.50분; HPLC 시스템: Chiralpak IC, 150 x 4.6 mm, 5 마이크로미터, CN=IC00CD-QC005, 1 CV=2.49 mL, CV#1, Col 밸브: 위치 3, 1 mL/분으로 15 mL/15분. Pmax=300 bar; 용매 밸브: D: 헵탄 70%, #6: IPA 30%.

[0846] **중간체 50. 메틸 ((S)-(퍼플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

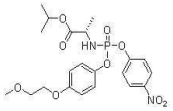
[0847] 

[0848] L-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(14 g, 100 mmol)를 50 mL의 무수 DCM과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(16.4 mL, 110 mmol)를 반응물에 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(29.4 mL, 210 mmol)을 20 mL의 무수 DCM과 혼합하고, 반응물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 펜타플루오로페놀(18.4 g, 100 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(14.7 mL, 105 mmol)을 30 mL의 무수 DCM과 혼합하고, 반응물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

[0849] 반응물을 DCM(50 mL)으로 희석시키고, 물(5 x 10 mL)로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 아이소프로필 에테르(130 mL)를 고체에 첨가하였다. 큰 고체 조각을 분해하고, 이어서 20분 동안 초음파 처리하고, 이후에, 이어서 혼합물을 24시간 동안 교반하였다.

[0850] 고체를 수집하고, 소량의 아이소프로필 에테르(30 mL)로 세척하였다. 고체를 고진공 하에서 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -1.62. ^{19}F NMR (376 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -153.82 (dd, *J* = 18.5, 2.7 ㎐), -159.99 (td, *J* = 21.8, 3.8 ㎐), -162.65 (dd, *J* = 22.2, 17.6 ㎐). LCMS: MS *m/z* = 425.9 [M+1], 423.9 [M-1], t_R = 1.68분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.76분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

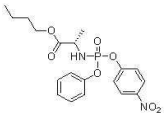
[0851] **중간체 51. 아이소프로필 ((4-(2-메톡시에톡시)페녹시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0852] 

[0853] 다이클로로메탄(20 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(503 mg, 1.97 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(20 mL) 중 L-알라닌 아이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드(329 mg, 1.97 mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 트라이에틸아민(0.55 mL, 3.93 mmol)을 적가하였다. 90분 후에, 4-(2-메톡

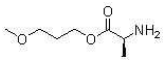
시-에톡시)페놀(331 mg, 1.97 mmol)과 트라이에틸아민(0.28 mL, 1.97 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 20 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 4.94 (heptd, J = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.41 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 1.32 (td, J = 7.1, 1.2 Hz, 3H), 1.19 (dt, J = 6.3, 2.0 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ -0.86, -1.06. LCMS: MS m/z = 483.06 [M+1], t_R = 1.39분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.58분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[0854] **중간체 52. 부틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0855] 

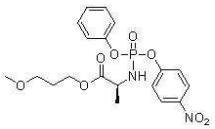
[0856] 다이클로로메탄(12 mL) 중 페닐 다이클로로포스페이트(0.89 mL, 5.97 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(12 mL) 중 부틸 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(CAS# 81305-85-3, 1.0 g, 5.97 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 다이클로로메탄(2.5 mL) 중 트라이에틸아민(2.0 mL, 14.32 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 3.5시간 후에, 이어서 4-니트로페놀(0.83 g, 5.97 mmol)과 트라이에틸아민(1.0 mL, 7.16 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 물(2 x 100 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 4.04 (td, J = 6.6, 2.7 Hz, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ -1.36, -1.59. LCMS: MS m/z = 423.13 [M+1], t_R = 1.22분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0857] **중간체 53. 3-메톡시프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0858] 

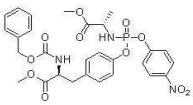
[0859] **3-메톡시프로필 L-알라니네이트.** 아세토니트릴(40 mL) 중 Cbz-L-알라닌(2.80 g, 12.54 mmol), 3-메톡시프로판올(1.00 mL, 10.45 mmol), 및 EDCI(2.11 g, 13.59 mmol)의 혼합물에 DMAP(1.92 g, 15.68 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc, 35분 전개)로 정제하여 Cbz-L-알라닌 에스테르(2.78 g)를 얻었으며, 이것을 THF(20 mL) 중에 용해시키고, 20% $Pd(OH)_2$(800 mg, 1.14 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 가스 분위기 하에서 실온에서 4시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 중에서 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.55 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 4H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS m/z = 161.98 (M+H), t_R =

0.12분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0860] 

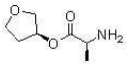
[0861] **3-메톡시프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** DCM(20 mL) 중 3-메톡시프로필 L-알라니네이트(1.32 g, 8.20 mmol)의 용액에 -78℃에서 페닐 포스포로다이클로리데이트(1.23 mL, 8.20 mmol)를 한꺼번에 신속히 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(1.14 mL, 8.20 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, -78℃로 냉각시켰다. p-니트로페놀(1.14 g, 8.20 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(1.14 mL, 8.20 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 2시간 동안 교반하였다. DCM으로 희석시킨 후에, 혼합물을 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.40 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.07, -3.10. LCMS: *m/z* = 439.11 (M+H). t_R = 1.36분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분)

[0862] **중간체 54. 메틸 (2S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(4-(((((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)옥시)페닐)프로파노에이트**

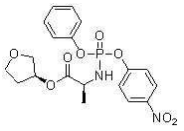
[0863] 

[0864] 다이클로로메탄(20 mL) 중 L-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(275 mg, 1.97 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(20 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(504 mg, 1.97 mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 트라이에틸아민(0.55 mL, 3.93 mmol)을 적가하였다. 60분 후에, *N*-카르보벤질옥시-L-티로신 메틸 에스테르(649 mg, 1.97 mmol)와 트라이에틸아민(0.28 mL, 1.97 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.34 - 8.17 (m, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.09 (m, 9H), 5.02 (s, 2H), 4.43 (dd, *J* = 9.4, 5.2 ㎐, 1H), 4.19 - 3.97 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 4.4 ㎐, 3H), 3.16 (dd, *J* = 14.0, 5.4 ㎐, 1H), 2.93 (dd, *J* = 14.1, 9.8 ㎐, 1H), 1.32 (td, *J* = 7.3, 1.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -1.30, -1.51. LCMS: MS *m/z* = 616.03 [M+1], t_R = 1.63분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.81분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[0865] **중간체 55. (S)-테트라하이드로푸란-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)**

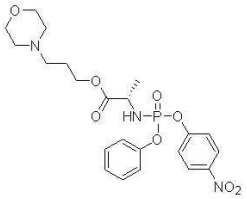
[0866] 

[0867] **(S)-테트라하이드로푸란-3-일-L-알라니네이트.** 아세토니트릴(20 mL) 중 *N*-Cbz-L-알라닌(3.31, 14.83 mmol), (S)-THF-3-올(1.0 mL, 12.34 mmol), 및 EDCI(2.49 g, 16.04 mmol)의 혼합물에 DMAP(2.26 g, 18.51 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 80% EtOAc)로 정제하여 Cbz-L-알라닌 4-THF 에스테르를 얻었으며, 이것을 THF(20 mL) 중에 용해시키고, 20% 수산화팔라듐(433 mg, 0.617 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 가스 하에서 실온에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 중에서 농축시키고, DCM과 다수회 동시증발시키고, 고진공 하에서 15시간 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 5.37 - 5.29 (m, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 4H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.02 (dt, *J* = 12.8, 5.6 ㎐, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.34 (dd, *J* = 7.1, 1.5 ㎐, 3H). LCMS *m/z* = 159.94 (M+H), t_R = 0.12분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0868] 

[0869] **(S)-테트라하이드로푸란-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** DCM(20 mL) 중 (S)-테트라하이드로푸란-3-일-L-알라니네이트(1.45 g, 9.10 mmol)의 용액에 -78℃에서 페닐 포스포로다이클로리데이트(1.37 mL, 9.10 mmol)를 한꺼번에 신속히 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(1.27 mL, 9.10 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, -78℃로 냉각시켰다. p-니트로페놀(1.27 g, 9.10 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(1.27 mL, 9.10 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 2시간 동안 교반하였다. DCM으로 희석시킨 후에, 혼합물을 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.49 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 5.29 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 4H), 3.82 - 3.60 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.40 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.18, -3.20. LCMS: *m/z* = 437.05 (M+H), t_R = 1.41분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

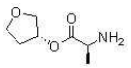
[0870] **중간체 56. 3-모르폴리노프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0871] 

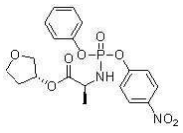
[0872] 다이클로로메탄(20 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(503 mg, 1.97 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(20 mL) 중 3-모르폴리노프로필 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(496 mg, 1.97 mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 트라이에틸아민(0.55 mL, 3.93 mmol)을 적가하였다. 90분 후에, 페놀(185 mg, 1.97 mmol)과 트라이에틸아민(0.28 mL, 1.97 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무

수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 20 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.41 (d, J = 0.5 ㎐, 3H), 1.32 (td, J = 7.1, 1.2 ㎐, 3H), 1.19 (dt, J = 6.3, 2.0 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ -2.12, -2.22. LCMS: MS m/z = 494.35 [M+1], t_R = 1.03분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0873] **중간체 57. (R)-테트라하이드로푸란-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)**

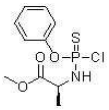
[0874] 

[0875] **(R)-테트라하이드로푸란-3-일-L-알라니네이트.** 아세토니트릴(20 mL) 중 *N*-Cbz-L-알라닌(3.31 g, 14.83 mmol), (R)-THF-3-올(1.0 mL, 12.34 mmol), 및 EDCI(2.49 g, 16.04 mmol)의 혼합물에 DMAP(2.26 g, 18.51 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc, 35분 전개)로 정제하여 Cbz-L-알라닌 에스테르(2.78 g)를 얻었으며, 이것을 THF(20 mL) 중에 용해시키고, 20% $Pd(OH)_2$(433 mg, 0.617 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에서 실온에서 4.5시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 중에서 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 5.32 (ddt, J = 6.5, 4.3, 1.9 ㎐, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 4H), 3.56 (q, J = 7.0 ㎐, 1H), 2.19 (dtd, J = 13.7, 8.4, 6.4 ㎐, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.34 (d, J = 7.0 ㎐, 3H). LCMS: m/z = 159.92 (M+H), t_R = 0.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0876] 

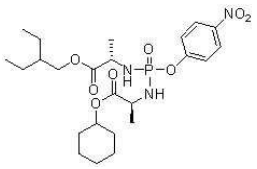
[0877] **(R)-테트라하이드로푸란-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** DCM(40 mL) 중 (R)-테트라하이드로푸란-3-일-L-알라니네이트(1.66 g, 10.44 mmol)의 용액에 -78℃에서 페닐 포스포로다이클로리데이트(1.56 mL, 10.44 mmol)를 한꺼번에 신속히 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(1.45 mL, 10.44 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, -78℃로 냉각시켰다. p-니트로페놀(1.45 g, 10.44 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(1.45 mL, 10.44 mmol)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 드라이 아이스 조의 제거 후에 2시간 동안 교반하였다. DCM으로 희석시킨 후에, 혼합물을 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 5.29 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 4H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.24, -3.26. LCMS: m/z = 437.02 (M+H), t_R = 1.42분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[0878] **중간체 58. 메틸 (클로로(페녹시)포스포로티오일)-L-알라니네이트**

[0879] 

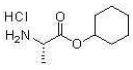
[0880] 티오포스포릴 클로라이드(5.08 mL, 50.0 mmol)와 트라이에틸아민(6.97 mL, 50.0 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 -78℃에서 TBME(72 mL) 중 페놀(4.70 mg, 50.0 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 1시간 후에, 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄(72 mL) 중에 용해시키고, L-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(6.97 mg, 50.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 -78℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(13.9 mL, 100 mmol)을 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 was 감압 하에서 농축시키고, TBME(100 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 생성된 백색 고체를 진공 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 7.45 - 7.12 (m, 5H), 4.67 - 4.44 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 1H), 3.81 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 1.53 (app t, J = 6.8 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 64.78 (s), 64.63 (s).

[0881] **중간체 59. 사이클로헥실 ((((S)-1-(2-에틸부톡시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 및 사이클로헥실 ((((S)-1-사이클로헥실옥시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

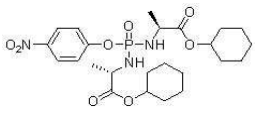
[0882] 

[0883] THF(10 mL) 중 (S)-1-(사이클로헥실옥시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드 중간체 11(680 mg, 3.27 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(838 mg, 3.27 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, THF(2 mL) 중 트라이에틸아민(1.0 mL, 6.54 mmol)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 빙조 하에서 교반하고, (S)-1-(2-에틸부톡시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드(687 mg, 3.27 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, THF(2 mL) 중 트라이에틸아민(1.0 mL, 6.54 mmol)을 빙조 하에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 빙조 하에서 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.20 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.15 - 3.91 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.45 - 1.23 (m, 15H), 0.88 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.04. LCMS: MS m/z = 528.10 [M+1].

[0884] **중간체 60. 4-니트로페닐-N,N'-사이클로헥실 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트**

[0885] 

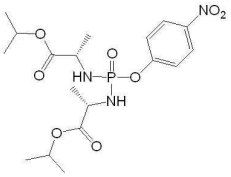
[0886] **(S)-사이클로헥실 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드.** L-알라닌(891 mg, 10 mmol)을 사이클로헥산올(10 mL)과 혼합하였다. 트라이메틸실릴 클로라이드(12.7 mL, 100 mmol)를 적가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시키고, 톨루엔(5x)과 공비증류하여 오일을 얻었다. 헥산(100 mL)을 첨가하고, 15시간 동안 교반하여 고체를 얻었으며, 이것을 수집하고, 헥산(100 mL)으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 3H), 4.77 (tt, J = 8.4, 3.7 ㎐, 1H), 4.02 (q, J = 7.2 ㎐, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.53 - 1.17 (m, 9H).



[0887]

[0888] **4-니트로페닐-N,N'-사이클로헥실 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트.** 4-니트로페닐 다이클로로포스페이트(256 mg, 1 mmol)를 무수 다이클로로메탄(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. (S)-사이클로헥실 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(415 mg, 2 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(698 μL, 5 mmol)을 적가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(15 mL)으로 희석시키고, 2% 시트르산 수용액(20 mL)으로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 - 8.13 (m, 2H), 7.49 - 7.27 (m, 2H), 5.50 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 1.67 (m, 8H), 1.51 - 1.18 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50. MS *m/z* = 526.0 [M+1], 524.1 [M-1].

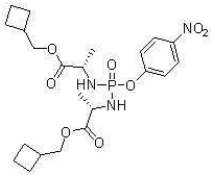
[0889] **중간체 61. 4-니트로페닐-N,N'-아이소프로필 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트**



[0890]

[0891] DCM(20 mL) 중 아이소프로필 L-알라니네이트 HCl 염(1.97 g, 11.72 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(1.5 g, 5.86 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 0℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(2.37 g, 23.44 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 약 30분 동안 교반하고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 445.96 [M+1].

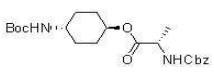
[0892] **중간체 62. 4-니트로페닐-N,N'-사이클로부틸메틸 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트**



[0893]

[0894] DCM(20 mL) 중 사이클로부틸메틸 L-알라니네이트 HCl 염(1.51 g, 7.8 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(1 g, 3.9 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(1.58 g, 15.6 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 497.98 [M+1].

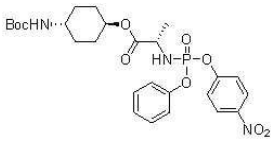
[0895] **중간체 63. (1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[0896]

[0897] **(1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** 4-다이메틸아미노피리딘(2.84 g, 23 mmol)을 실온에서 아세토니트릴(100 mL) 중 tert-부틸 ((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카르바메이트(4.00 g, 19.0 mmol) 및 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라닌(4.98 g, 22.0 mmol), 및 EDCI(3.13 g, 20.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 4시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(200 mL)으로 희석시키고, 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지

50% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.29 (br d, *J* = 7.7 ㎐, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.78 - 4.60 (m, 1H), 4.47 - 4.19 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 4H), 1.54 - 1.34 (m, 14H), 1.28 - 1.16 (m, 2H). LCMS: MS *m/z* = 420.99 [M+1].

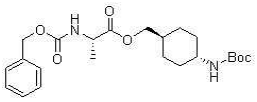


[0898]

[0899] **(1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 아르곤 분위기 하에서 실온에서 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 (1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(1.96 g, 4.66 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10 중량%, 2.0 g)의 용액이 담긴 플라스크에 수소 벌룬을 부착하였다. 베셀(vessel)을 소기하고, 수소 분위기(3x)로 재충전하고, 반응 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 1.5시간 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 Cbz-탈보호된 물질을 얻었다. 조 잔류물을 다이클로로메탄(23 mL) 중에 흡수시키고, 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 페닐 다이클로로포스페이트(0.70 mL, 4.7 mmol)와 트라이에틸아민(0.66 mL, 4.7 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 1시간 후에, 이어서 4-니트로페놀(660 mg, 4.74 mmol) 및 트라이에틸아민(0.66 mL, 4.7 mmol)을 첨가하였다. 1.5시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 8.26 - 8.18 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 4.77 - 4.58 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.44 (br s, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 4H), 1.52 - 1.36 (m, 14H), 1.30 - 1.16 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d_1) δ -3.15 (s). LCMS: MS *m/z* = 563.88 [M+1].

[0900] **중간체 64. ((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0901] 방법 1.



[0902]

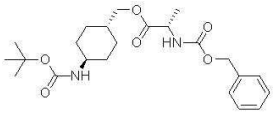
[0903] **((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((벤질옥시) 카르보닐)-L-알라니네이트.** Cbz-L-알라닌(223 mg, 1.00 mmol)을 무수 MeCN(10 mL) 중에 용해시켰다. 트랜스-1-(Boc-아미노)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥산(229 mg, 1.00 mmol) 및 EDCI(230 mg, 1.2 mmol)를 반응물에 첨가하고, 이어서 이것을 25분 동안 교반하였다. DMAP(122 mg, 1 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(2 x 5 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.29 (d, *J* = 7.6 ㎐, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.47 - 4.24 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 6.6 ㎐, 2H), 3.37 (bs, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.44 (m, 12H), 1.10 (m, 4H).



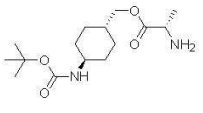
[0904]

[0905] **((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** ((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((벤질옥시) 카르보닐)-L-알라니네이트 (348 mg, 0.800 mmol)를 12 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에 용해시켰다. Degussa 타입 탄소 상의 10% 팔라듐(25 mg)을 반응물에 첨가하고, 이어서 수소 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 탄소 상의 팔라듐을 여과하고, 여과액을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(119 μL, 0.800 mmol)를 15 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 이어서, 상기로부터의 여과액을 반응 용액에 적가하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(120 μL, 0.88 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. *p*-니트로페놀(100 mg, 0.72 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(123 μL, 0.88 mol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(10 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 10.6 ㎐, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 12H), 1.15 - 0.98 (m, 4H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 3.12, 3.13. LCMS: MS *m/z* = 478.2 [M+1].

[0906] 방법 2.

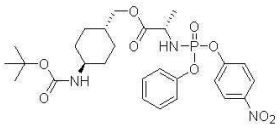
[0907] 

[0908] **((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** 트랜스-1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥산(510 mg, 2.18 mmol), 이어서 *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드(509 g, 2.62 mmol)를 실온에서 아세토니트릴(22 mL) 중 Z-Ala-OH(489 g, 2.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후에, 4-(다이메틸아미노)피리딘(267 mg, 2.18 mmol)을 첨가하였다. 18시간 후에, 반응물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 10% 시트르산 수용액(2 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트 중 0 내지 50% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 5.28 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.46 - 4.27 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 6.6 ㎐, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H), 1.08 (t, *J* = 9.7 ㎐, 4H). LCMS: MS *m/z* = 434.87 [M+1], t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.96분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[0909] 

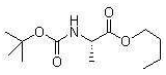
[0910] **((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 L-알라니네이트.** 탄소 상의 팔라듐(198 mg, 10 중량%)을 아르곤으로 퍼지된 테트라하이드로푸란(24 mL) 중 ((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(719 g, 1.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 수소로 퍼지하고, 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터를 테트라하이드로푸란으로 헹구고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 4.38 (s, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 3.55 (q, *J* = 7.0 ㎐, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.04 (d, *J* = 7.1 ㎐, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.44 (s, 10H), 1.34 (d, *J* = 7.0 ㎐, 3H), 1.09 (t, *J* = 10.0 ㎐,

4H). LCMS: MS *m/z* = 300.93 [M+1], t_R = 0.65분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

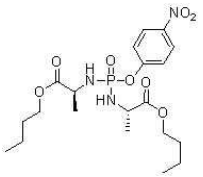
[0911] 

[0912] **((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 0℃에서 테트라하이드로푸란(24 mL) 중 ((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 L-알라니네이트(553 mg, 1.65 mmol)에 15분에 걸쳐 다이클로로메탄(30 mL) 중 페닐 다이클로로포스페이트(247 μL, 1.65 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 트라이에틸아민(0.26 mL, 1.82 mmol)을 적가하였다. 1시간 후에, 이어서 4-니트로페놀(240 mg, 1.65 mmol)과 트라이에틸아민(0.26 mL, 1.82 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 75 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.23 (ddd, *J* = 9.3, 1.3, 0.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (dd, *J* = 7.1, 3.2 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -3.13 (d, *J* = 2.9 Hz). LCMS: MS *m/z* = 577.8 [M+1], t_R = 1.28분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 6.35분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[0913] **중간체 65. 4-니트로페닐-N,N'-부틸 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트**

[0914] 

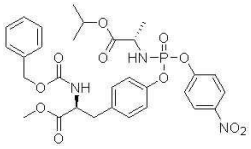
[0915] **부틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** Boc-L-알라닌(380 mg, 2.0 mmol)을 무수 MeCN(10 mL) 중에 용해시켰다. 1-부탄올(920 μL, 10.0 mmol) 및 EDCI(460 mg, 2.4 mmol)를 반응물에 첨가하고, 이어서 이것을 15분 동안 교반하였다. DMAP(240 mg, 2.0 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.04 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (m, 5H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0916] 

[0917] **4-니트로페닐-N,N'-부틸 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트.** 부틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트

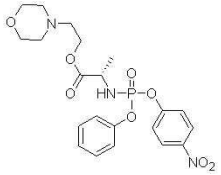
(291 mg, 1.18 mmol)를 다이옥산 중 4 M HCl 7 mL 중에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 무수 다이클로로메탄(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(152 mg, 0.59 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(270 μL, 1.95 mmol)을 1 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 반응 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(270 μL, 1.95 mmol)을 700 μL의 무수 다이클로로메탄으로 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(15 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.27 - 8.15 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 5H), 3.80 - 3.61 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 4H), 1.45 - 1.30 (m, 10H), 0.93 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.93. LCMS: MS *m/z* = 474.0 [M+1].

[0918] **중간체 66. 메틸 (2S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(4-(((((S)-1-아이소프로폭시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)옥시)페닐)프로파노에이트**

[0919] 

[0920] 다이클로로메탄(20 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(504 mg, 1.97 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(20 mL) 중 L-알라닌 아이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드(330 mg, 1.97 mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 트라이에틸아민(0.55 mL, 3.93 mmol)을 적가하였다. 60분 후에, *N*-카르보벤질옥시-L-티로신 메틸 에스테르(649 mg, 1.97 mmol)와 트라이에틸아민(0.28 mL, 1.97 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 20 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.32 - 8.22 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.13 (m, 9H), 5.02 (s, 2H), 4.93 (pd, *J* = 6.3, 1.1 ㎐, 1H), 4.43 (dd, *J* = 9.4, 5.2 ㎐, 1H), 4.00 (dtd, *J* = 10.1, 7.7, 6.5 ㎐, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 14.0, 5.4 ㎐, 1H), 2.93 (dd, *J* = 13.9, 9.6 ㎐, 1H), 1.32 (td, *J* = 7.2, 1.2 ㎐, 3H), 1.20 - 1.16 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -1.26, -1.49. LCMS: MS *m/z* = 644.11 [M+1], t_R = 1.56분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 6.21분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

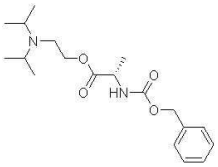
[0921] **중간체 67. 2-모르폴리노에틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0922] 

[0923] 다이클로로메탄(20 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(505 mg, 1.97 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(20 mL) 중 2-모르폴리노에틸 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(496 mg, 1.97 mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 트라이에틸아민(0.55 mL, 3.93 mmol)을 적가하였다. 90분 후에, 페놀(185

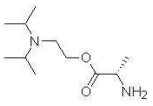
mg, 1.97 mmol)과 트라이에틸아민(0.28 mL, 1.97 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 20 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 8.28 - 8.14 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 4H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 4.14-4.04 (bs, 2H), 2.61-2.57 (bs, 4H), 2.45 - 3.40 (bs, 4H), 1.42 (dt, *J* = 6.3, 2.0 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, $CDCl_3$) δ -2.70. LCMS: MS *m/z* = 480.27 [M+1], t_R = 0.96분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.23분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Kinetx 2.6u 100A C18, 100mm x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 8.5분: 2 내지 98% ACN, 8.5분 내지 10.0분: 98% ACN(유량: 1.5 mL/분).

[0924] **중간체 68. 2-(다이아이소프로필아미노)에틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[0925]

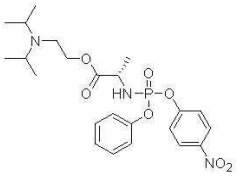
[0926] **2-(다이아이소프로필아미노)에틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N*′-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드(2.06 g, 10.8 mmol)를 실온에서 아세토니트릴(125 mL) 중 Z-Ala-OH(2.00 g, 8.96 mmol) 및 2-(다이아이소프로필아미노)에탄올(3.2 mL, 17.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 10분 후에, 4-(다이메틸아미노)피리딘(1.09 g, 8.96 mmol)을 첨가하였다. 2일 후에, 반응 혼합물을 절반의 부피로 농축시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트 중 0 내지 20% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 7.48 - 7.23 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.30 - 4.00 (m, 3H), 2.28 (t, *J* = 7.1 ㎐, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.73 (p, *J* = 6.9 ㎐, 2H), 1.34 (d, *J* = 7.3 ㎐, 3H). LCMS: MS *m/z* = 351.26 [M+1], t_R = 1.05분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.10분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).



[0927]

[0928] **2-(다이아이소프로필아미노)에틸 L-알라니네이트.** 탄소 상의 팔라듐(587 mg, 10 중량%)을 아르곤으로 퍼지된 에탄올(50 mL) 중 2-(다이아이소프로필아미노)에틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(1.93 g, 5.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 수소로 퍼지하고, 실온에서 교반하였다. 18시간 후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터를 에틸 아세테이트로 헹구고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.43 (q, J = 7.0 ㎐, 1H), 3.01 (hept, J = 6.5 ㎐, 2H), 2.65 (t, J = 6.9 ㎐, 2H), 1.22 (d, J = 7.0 ㎐, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 ㎐, 12H). LCMS: MS *m/z* = 217.01 [M+1], t_R = 0.17분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴,

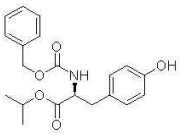
1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).



[0929]

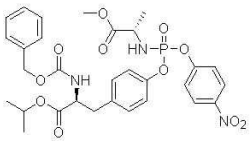
[0930] **2-(다이아이소프로필아미노)에틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 테트라하이드로푸란(7 mL) 중 2-(다이아이소프로필아미노)에틸 L-알라니네이트(511 mg, 2.43 mmol)를 0℃에서 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 페닐 다이클로로포스페이트(0.36 mL, 2.43 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 트라이에틸아민(0.36 mL, 2.43 mmol)을 적가하였다. 90분 후에, 이어서 4-니트로페놀(337 mg, 2.43 mmol)과 트라이에틸아민(1.0 mL, 7.16 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 17시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 물(2 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 8.29 - 8.18 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 4.71 - 4.52 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 3H), 3.06 - 2.86 (m, 2H), 2.56 (td, J = 7.0, 3.8 ㎐, 2H), 1.31 (ddd, J = 7.1, 4.7, 1.1 ㎐, 4H), 0.94 (d, J = 6.5 ㎐, 13H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ -2.15, -2.30. LCMS: MS m/z = 494.25 [M+1], t_R = 1.27분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.97분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[0931] **중간체 69. 아이소프로필 (2S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(4-(((((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)옥시)페닐)프로파노에이트**



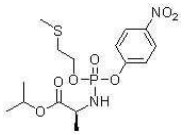
[0932]

[0933] **아이소프로필 ((벤질옥시)카르보닐)-L-티로시네이트.** 벤질 클로로포르메이트(0.94 mL, 6.58 mmol)를 아세톤(4.5 mL) 및 7 중량% 탄산나트륨 수용액(4.5 mL) 중 L-티로신 아이소프로필 에스테르(1.0 g, 4.48 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(25 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.39 - 7.20 (m, 5H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.74 - 6.62 (m, 2H), 5.05 (d, J = 2.6 ㎐, 2H), 4.94 (p, J = 6.3 ㎐, 1H), 4.31 (dd, J = 8.6, 6.1 ㎐, 1H), 2.99 (dd, J = 13.9, 6.1 ㎐, 1H), 2.84 (dd, J = 13.9, 8.6 ㎐, 1H), 1.22 (d, J = 6.3 ㎐, 3H), 1.14 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z = 357.87 [M+1], t_R = 1.36분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.19분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[0934] 

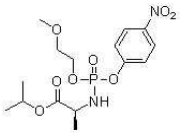
[0935] **아이소프로필 (2S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(4-(((((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)옥시)페닐)프로파노에이트.** 다이클로로메탄(8.0 mL) 중 L-알라닌 아이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드(97.2 mg, 0.70 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(7.5 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(179.7 mg, 0.70 mmol)의 용액에 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 트라이에틸아민(0.22 mL, 1.57 mmol)을 적가하였다. 60분 후에, 다이클로로메탄(8.0 mL) 중 아이소프로필 ((벤질옥시)카르보닐)-L-티로시네이트(250.9 mg, 0.70 mmol)와 트라이에틸아민(0.11 mL, 0.78 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 20분 후에, 반응 혼합물을 물(2 x 20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.43 (ddd, J = 16.0, 9.2, 1.1 ㎐, 2H), 7.36 - 7.09 (m, 9H), 5.03 (s, 2H), 4.97 (p, J = 6.2 ㎐, 1H), 4.35 (d, J = 8.2 ㎐, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 1H), 3.62 (d, J = 4.5 ㎐, 3H), 3.12 (dt, J = 12.6, 5.9 ㎐, 1H), 2.92 (t, J = 11.6 ㎐, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 3H), 1.22 (d, J = 6.2 ㎐, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 ㎐, 4H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -1.31, -1.52. LCMS: MS m/z = 644.07 [M+1], t_R = 1.56분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 6.17분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[0936] **중간체 70. 아이소프로필 ((2-(메틸티오)에톡시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0937] 

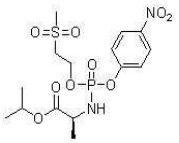
[0938] 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(512 mg, 2 mmol)를 10 mL의 무수 다이클로로메탄과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. L-알라닌 아이소프로필 에스테르 하이드로겐 클로라이드(335 mg, 2 mmol)를 무수 다이클로로메탄(3 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(927 μL, 6.6 mmol)을 무수 다이클로로메탄(1 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하고, 반응물을 60분 동안 교반하였다. 2-(메틸티오)에탄올(74 μL, 2 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(15 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ 2.08, 2.20. LCMS: MS m/z = 834.5 [2M+Na]; 405.1 [M-1], t_R = 1.33분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.60분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

[0939] **중간체 71. 아이소프로필 ((2-메톡시에톡시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0940] 

[0941] 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(512 mg, 2 mmol)를 10 mL의 무수 다이클로로메탄과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. L-알라닌 아이소프로필 에스테르 하이드로겐 클로라이드(335 mg, 2 mmol)를 무수 다이클로로메탄(3 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(927 μL, 6.6 mmol)을 무수 다이클로로메탄(1 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 2-메톡시에탄올(158 μL, 2 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(15 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 4.06 - 3.82 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.37 (m, 3H), 1.41 - 1.34 (m, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 2.52, 2.69. LCMS: MS *m/z* = 391.0 [M+1]; 389.1 [M-1], t_R = 1.24분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.29분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

[0942] **중간체 72. 아이소프로필 ((2-(메틸설포닐)에톡시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

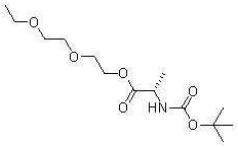
[0943] 

[0944] 옥시염화인(280 μL, 3 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(10 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 2-(메틸설포닐)에탄올(280 μL, 3 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(2 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. L-알라닌 아이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드(503 mg, 3 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(1.38 mL, 9.9 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(2 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응물을 90분 동안 교반하였다. *p*-니트로페놀(417 mg, 3 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(460 μL, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다.

[0945] 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 15 mL), 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 80% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.28 - 8.16 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 2H), 4.06 - 3.85 (m, 2H), 3.51 - 3.33 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 1.40 - 1.35 (m, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 2.06, 2.29. LCMS: MS *m/z* = 439.0 [M+1]; t_R = 1.18분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.08분; HPLC 시스템:

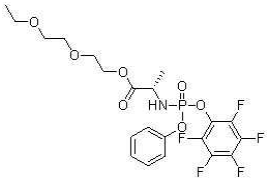
Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

[0946] **중간체 73. 2-(2-에톡시에톡시)에틸 ((퍼플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트 단일 이성질체**



[0947]

[0948] **2-(2-에톡시에톡시)에틸 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트.** 건성 다이클로로메탄(100 mL) 중 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라닌(12.41 g, 66 mmol) 및 2-(2-에톡시에톡시)에탄-1-올(8.00 g, 60 mmol)의 교반된 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 *N*-메틸모르폴린(19.67 mL, 179 mmol), 4-(다이메틸아미노)피리딘(0.15 g, 1.2 mmol) 및 트라이-프로필포스폰산 사이클릭 무수물(42.6 mL, 72 mmol, 에틸 아세테이트 중 50%)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로, 10% 시트르산 용액(2 x 40 mL)으로 2회, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 40 mL)으로 2회, 그리고 염수(50 mL)로 1회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 3 cm 실리카 겔 층을 통해 여과하고, 실리카 겔 층을 추가의 다이클로로메탄으로 세척하였다. 합한 유기물을 감압 하에서 농축시키고, 다이클로로메탄과 동시증류시키고, 고진공 하에서 하룻밤 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

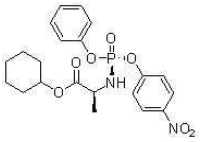


[0949]

[0950] **2-(2-에톡시에톡시)에틸 ((퍼플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트 단일 이성질체.** 중간체 2-(2-에톡시에톡시)에틸 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트(18.3 g, 59.93 mmol)를 1,4-다이옥산 중 4 M HCl 50 mL 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축시키고, 톨루엔과 동시증류시켜 고체를 얻었으며, 이것을 고진공 하에서 1시간 동안 건조시켰다. 고체를 다이클로로메탄(100 mL) 중에 현탁시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(9.81 mL, 65.92 mmol)와 트라이에틸아민(18.28 mL, 131.84 mmol)을 -78℃에서 순차적으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이어서 펜타플루오로페놀(11.03 g, 59.93 mmol)과 트라이에틸아민(10.80 mL, 78.05 mmol)을 순차적으로 첨가하고, 이어서 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 고체를 여과하고, 여과액을 포화 염화암모늄 수용액(100 mL), 물(100 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 3 cm 실리카 겔 층을 통해 여과하고, 실리카 겔 층을 1:1 에틸 아세테이트 및 다이클로로메탄 혼합물(100 mL)로 세척하였다. 합한 유기물을 감압 하에서 농축시켜 (NMR에 기초하여 인에서의 두 이성질체 모두의 혼합물로서) 21.7 g의 조 생성물을 얻었다. 고체를 최소량의 비등하는 다이아이소프로필 에테르 중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 격렬하게 교반하였다. 고체 생성물을 여과하고, 차가운 다이아이소프로필 에테르(2 x 20 mL) 및 헥산(3 x 40 mL)으로 세척하여 생성물(NMR에 기초하여 인에서의 단일 이성질체)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 14.2, 9.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -154.24 (d, J = 21.5 Hz, 2F), -160.86 (t, J = 23.1 Hz, 1F), -163.68 (t, J = 21.7 Hz, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 0.40. LCMS: MS m/z = 528.06 [M+1], t_R = 1.64분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 0.2분: 2% 아세토니트릴, 0.2분 내지 1.5분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.5분 내지 2.2분: 100% 아세토니트릴, 2.2분 내지 2.4분: 100% 내지

2% 아세토니트릴, 2.4분 내지 2.5분: 2% 아세토니트릴(유량: 2 μL/분).

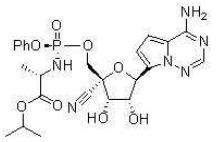
[0951] **중간체 74. 사이클로헥실 ((S)-(4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0952] 

[0953] 중간체 25(1.3 g, 2.90 mmol)를 다이아이소프로필 에테르(3 mL) 중에 현탁시키고, 파라-니트로페놀(14 mg, 0.1 mmol) 및 DBU(0.05 mL, 0.335 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 1 N 염산 수용액 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기 층을 분할하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 다이아이소프로필 에테르(2 mL) 중에 흡수시키고, 초음파 처리하여 고체를 분산시켰다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.27 (d, J = 9.1 ㎐, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.6, 7.2 ㎐, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 4.68 (dt, J = 8.9, 4.6 ㎐, 1H), 4.02 (dq, J = 9.9, 7.2 ㎐, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 5H), 1.52 (s, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -1.32. MS m/z = 449 $(M+H)^+$.

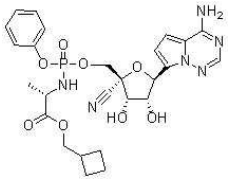
[0954] **B.화합물**

[0955] **실시예 1. (S)-아이소프로필 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[0956] 

[0957] 중간체 1(50 mg, 0.172 mmol) 및 중간체 18(84 mg, 0.206 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아미드(2 mL) 중에서 혼합하였다. 염화마그네슘(36 mg, 0.378 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 가열하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(75 μL, 0.43 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 2 내지 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, J = 5.1 ㎐, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.62 (dd, J = 5.6, 5.0 ㎐, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 3.85 (dq, J = 10.0, 7.1 ㎐, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 ㎐, 3H), 1.15 (t, J = 6.4 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.31. MS m/z = 561.0 [M+1], 559.0 [M-1].

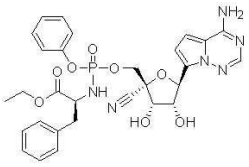
[0958] **실시예 2. (2S)-사이클로부틸메틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[0959] 

[0960] 중간체 2(50 mg, 0.116 mmol) 및 중간체 15(60 mg, 0.139 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(17 mg, 0.174 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 60℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(50 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20

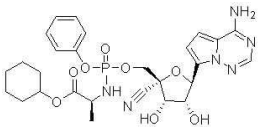
mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(330 μL)을 적가하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 1 N 수산화나트륨 용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.37 - 7.10 (m, 5H), 6.84 (dd, J = 4.5, 2.3 ㎐, 1H), 6.73 (dd, J = 4.5, 2.4 ㎐, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 4.62 (q, J = 5.5 ㎐, 1H), 4.54 - 4.28 (m, 3H), 4.10 - 3.80 (m, 3H), 2.65 - 2.45 (m, 1H), 2.08 - 1.62 (m, 6H), 1.26 (d, J = 7.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.25, 3.24. MS m/z = 587.2 [M+1], 585.2 [M-1].

[0961] **실시예 3. (2S)-에틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트**

[0962] 

[0963] 중간체 4(52.0 mg, 0.121 mmol), 중간체 19(68.0 mg, 0.145 mmol), 및 염화마그네슘(17.2 mg, 0.181 mmol)의 혼합물에 실온에서 THF(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다.이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.052 mL, 0.301 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.200 mL, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, pH = 7이 될 때까지 포화 탄산나트륨 수용액으로 켄칭하였다. 조 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Gemini NX 10u C18 250 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. LC/MS: t_R = 1.27분, MS m/z = 623.00 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.88 (m, 3H), 7.37 - 6.84 (m, 12H), 6.71 (t, J = 4.2 ㎐, 2H), 6.22 (ddd, J = 23.7, 12.9, 10.5 ㎐, 1H), 5.36 (dd, J = 9.2, 6.1 ㎐, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 16.2, 5.3 ㎐, 1H), 4.09 - 3.83 (m, 5H), 2.93 (dt, J = 14.3, 7.3 ㎐, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.01 (t, 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ 3.85 (s), 2.86 (s).

[0964] **실시예 4. (2S)-사이클로헥실 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

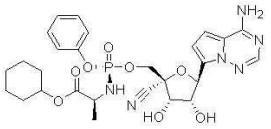
[0965] 

[0966] DMF(4 mL) 중 중간체 4(99 mg, 0.30 mmol), 중간체 25(201 mg, 0.45 mmol), 및 $MgCl_2$(43 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.13 mL, 0.75 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 10 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 중간체를 얻었으며, 이것을 ACN(3 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 10 내지 80% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR

(400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 0.5H), 7.78 (s, 0.5H), 7.42 - 7.05 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.57 - 4.25 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 1.91 - 1.61 (m, 4H), 1.61 - 1.09 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.3. MS *m/z* = 601 $(M+H)^+$.

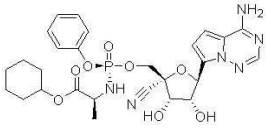
[0967] **부분입체 이성질체들의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IA, 150 x 4.6 mm, 헵탄 70%, 에탄올 30%)를 통해 정제하였다.

[0968] **실시예 5. 사이클로헥실 ((R)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0969] 

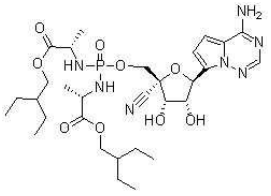
[0970] 실시예 4의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.69 (td, *J* = 8.8, 4.2 ㎐, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.36 (dd, *J* = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 3.86 (dq, *J* = 9.4, 7.1 ㎐, 1H), 1.85 - 1.62 (m, 4H), 1.58 - 1.20 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.31.

[0971] **실시예 6. 사이클로헥실 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0972] 

[0973] 실시예 4의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.71 - 4.56 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 3.87 (dq, *J* = 10.0, 7.1 ㎐, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 1.55 - 1.21 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.31.

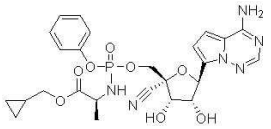
[0974] **실시예 7.**

[0975] 

[0976] 중간체 2(60 mg, 0.139 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(2 mL) 중에 용해시켰다. 옥시염화인(25 μL, 0.278 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 추가의 옥시염화인(100 μL)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. (S)-2-에틸부틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(87 mg, 0.417 mmol) 및 트라이에틸아민(116 μL, 0.834 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 추가의 (S)-2-에틸부틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(500 mg)를 첨가하였다. 트라이에틸아민을 첨가하여 pH 9를 얻었다. 반응물을 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL), 5% 시트르산 수용액(20 mL), 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 12 M 염산(400 uL)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통

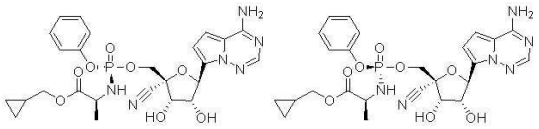
해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.82 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.49 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.31 (dd, J = 11.1, 7.1 ㎐, 1H), 4.21 (dd, J = 11.1, 5.8 ㎐, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 4H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 1.58 - 1.29 (m, 10H), 0.98 - 0.82 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 13.61. MS m/z = 682.1 [M+1], 680.1 [M-1].

[0977] **실시예 8. (2S)-사이클로프로필메틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[0978] 

[0979] THF(3 mL) 중 중간체 4(70 mg, 0.211 mmol), 중간체 20(133 mg, 0.32 mmol), 및 $MgCl_2$(30 mg, 0.32 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.092 mL, 0.53 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 ACN(3 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 ㎜ 컬럼, 10 내지 70% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (m, 1H), 7.39 - 7.10 (m, 5H), 6.85 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.58 - 4.24 (m, 3H), 4.00 - 3.69 (m, 3H), 1.27 (m, 3H), 1.17 - 0.95 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.29 - 0.15 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.29, 3.22. MS m/z 573 $(M+H)^+$.

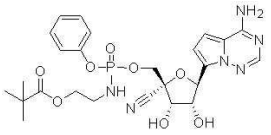
[0980] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IA, 150 x 4.6 ㎜, 헵탄 80%, 에탄올 20%)에 의해 분리하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[0981] 

[0982] 실시예 9. 실시예 8의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 7.1 ㎐, 2H), 7.22 - 7.06 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 10.9, 5.1 ㎐, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 3H), 1.26 (dd, J = 7.2, 1.2 ㎐, 3H), 1.15 - 1.04 (m, 1H), 0.58 - 0.45 (m, 2H), 0.32 - 0.18 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.30.

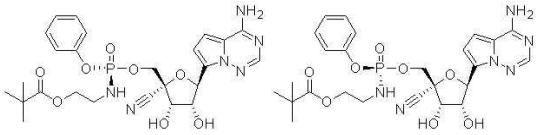
[0983] 실시예 10. 실시예 8의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.29 - 7.11 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, J = 5.1 ㎐, 1H), 4.62 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.42 (dd, J = 10.9, 6.3 ㎐, 1H), 4.34 (dd, J = 10.9, 5.4 ㎐, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 11.4, 7.3 ㎐, 1H), 1.27 (dd, J = 7.2, 1.1 ㎐, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 1H), 0.52 - 0.45 (m, 2H), 0.25 - 0.14 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.23.

[0984] **실시예 11. 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 피발레이트**

[0985] 

[0986] 중간체 4(22.0 mg, 0.066 mmol), 중간체 21(28.1 mg, 0.066 mmol), 및 염화마그네슘(6.3 mg, 0.166 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(0.50 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 5분 동안 교반되게 하였다.이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.03 mL, 0.066 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.077 mL, 0.93 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. MS *m/z* = 575.00 [M+H].

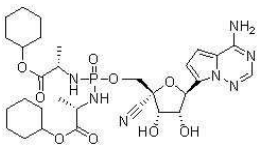
[0987] (S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리. 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IC, 150 x 4.6 mm, 헵탄 80%, 에탄올 20%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[0988] 

[0989] 실시예 12. 실시예 11의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 ㎐, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 4.9 ㎐, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.7 ㎐, 2H), 3.14 (dt, J = 11.8, 5.7 ㎐, 2H), 1.12 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, CD_3OD) δ 5.24 (s). MS *m/z* = 575.00 [M+H].

[0990] 실시예 13. 실시예 11의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.72 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 4.9 ㎐, 1H), 4.62 (t, J = 5.2 ㎐, 1H), 4.49 (d, J = 5.5 ㎐, 1H), 4.42 (dd, J = 10.9, 6.1 ㎐, 1H), 4.33 (dd, J = 10.9, 5.5 ㎐, 1H), 3.99 (d, J = 5.3 ㎐, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, CD_3OD) δ 5.05 (br s). MS *m/z* = 575.00 [M+H].

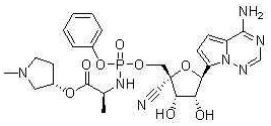
[0991] **실시예 14.**

[0992] 

[0993] 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 중간체 60(95 mg, 0.18 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(21 mg, 0.225 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(300 μL)을 적가하고, 빙조 내에서 60분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 16을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생

성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.82 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.61 (dd, J = 5.7, 4.9 ㎐, 1H), 4.49 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 1.88 - 1.63 (m, 8H), 1.58 - 1.25 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 13.64. MS m/z = 678.1 [M+1], 676.2 [M-1].

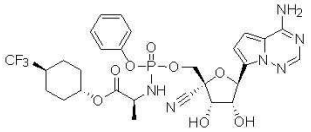
[0994] **실시예 15. (S)-1-메틸피롤리딘-3-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[0995] 

[0996] 중간체 4(99 mg, 0.3 mmol)와 중간체 23(162 mg, 0.36 mmol)을 2 mL의 무수 THF 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(86 mg, 0.9 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(131 uL, 0.75 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50 ℃에서 5시간 동안 교반하였다.

[0997] 반응물을 EtOAc(15 mL)로 희석시키고, 물(4 x 15 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10 내지 20% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN(7 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 염산 수용액(500 uL)을 적가하였다. 반응물을 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기 추출물을 수집하고, 수성 부분을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.10 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.18 - 4.98 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.55 - 4.28 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.32 (m, 4H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.27 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.28, 3.14. LCMS: MS m/z = 602.2 [M+1], 600.2 [M-1], t_R = 0.99분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 1.84분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.868분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[0998] **실시예 16. 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

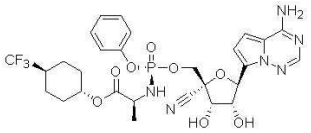
[0999] 

[1000] 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 중간체(129 mg, 0.25 mmol) 및 중간체 4(55 mg, 0.25 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 5.1, 1.9 ㎐, 1H), 4.69 - 4.49 (m, 2H), 4.49 - 4.32 (m, 3H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 2.23 - 1.71 (m, 5H), 1.44 - 1.20 (m, 7H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ

3.28, 3.22. ^{19}F NMR (377 ㎒, 메탄올-d4) δ -75.31 -75.40 (m). MS *m/z* = 669 [M+H].

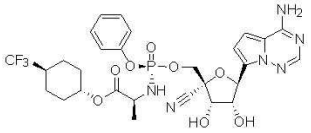
[1001] 상기 생성물을 30% 에탄올을 사용하는 SFC(AD-H4.6X100m 컬럼)에 의해 분리하였다.

[1002] **실시예 17. 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((R)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.**

[1003] 

[1004] 실시예 16의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.9 ㎐, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.62 (q, *J* = 5.2 ㎐, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.47 (dd, *J* = 10.9, 6.0 ㎐, 1H), 4.35 (dd, *J* = 10.9, 5.1 ㎐, 1H), 3.83 (dq, *J* = 9.1, 7.1 ㎐, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (m, 4H), 1.38 (m, 4H), 1.23 (dd, *J* = 7.1, 1.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.29. ^{19}F NMR (377 ㎒, 메탄올-d4) δ -75.41 (d, *J* = 8.6 ㎐).

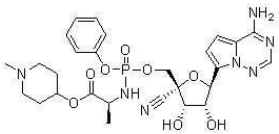
[1005] **실시예 18. 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1006] 

[1007] 실시예 16의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.35 (dd, *J* = 10.9, 5.5 ㎐, 1H), 3.86 (dq, *J* = 9.9, 7.4 ㎐, 1H), 2.14 - 1.81 (m, 5H), 1.32 (m, 4H), 1.24 (dd, *J* = 7.1, 1.0 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.22. ^{19}F NMR (377 ㎒, 메탄올-d4) δ -75.33 (d, *J* = 8.5 ㎐).

[1008] 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 중간체 29(701 mg, 1.36 mmol) 및 중간체 4(300 mg, 0.91 mmol)로부터 상기 생성물을 또한 얻었다.

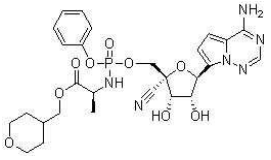
[1009] **실시예 19. 1-메틸피페리딘-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1010] 

[1011] THF(3 mL) 중 중간체 4(70 mg, 0.211 mmol), 중간체 30(293 mg, 0.317 mmol), 및 $MgCl_2$(30 mg, 0.317 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.09 mL, 0.528 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10 μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 아세토니드 중간체를 얻었으며, 이것을 아세토니트릴(3 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시키고, 동결건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.85 (m, 1H), 7.41 - 7.12 (m, 5H), 6.97 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.66(m, 5H), 2.82 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.30 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.32, 3.10.

LCMS: MS *m/z* = 616.24 [M+1-HCl]; t_R = 0.54분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

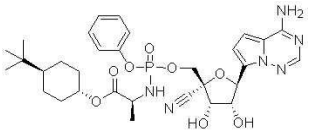
[1012] **실시예 20. (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트**

[1013] 

[1014] 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 중간체 31(84 mg, 0.18 mmol)을 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(86 mg, 0.906 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 50℃에서 10분 동안 교반하였다. DIPEA(158 uL, 0.906 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 염화마그네슘(50 mg)을 첨가하고, 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[1015] 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 7.79 (m, 1H), 7.41 - 7.07 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.57 - 5.40 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 3H), 3.87 (m, 5H), 3.31 (m, 2H), 1.94 - 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.46 (m, 2H), 1.34 - 1.16 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-*d*4) δ 3.23 (s), 3.19 (s). MS *m/z* = 617.1 [M+1]; 615.0 [M-1].

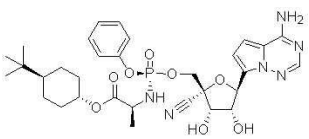
[1016] **실시예 21. 트랜스-4-(*tert*-부틸)사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1017] 

[1018] 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 중간체 32(116 mg, 0.23 mmol) 및 중간체 4(51 mg, 0.15 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.79 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.24 (m, 5H), 1.13 - 0.89 (m, 3H), 0.84 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.35, 3.28. MS *m/z* = 657 [M+H].

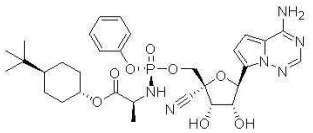
[1019] 혼합물을 Chiralpak SFC(Chiralpak ID 21 x 250 mm 컬럼, 30% 메탄올)에 의해 분리하였다.

[1020] **실시예 22. 트랜스-4-(tert-부틸)사이클로헥실 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1021] 

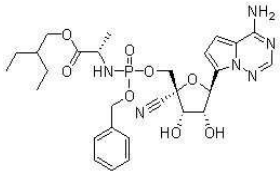
[1022] 실시예 21의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 ㎐, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.9 ㎐, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.51 (tt, *J* = 11.3, 4.5 ㎐, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.35 (dd, *J* = 10.9, 5.6 ㎐, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.75 (t, *J* = 12.0 ㎐, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 5H), 1.12 - 0.89 (m, 3H), 0.83 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.25.

[1023] **실시예 23. 트랜스-4-(tert-부틸)사이클로헥실 ((R)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1024] 

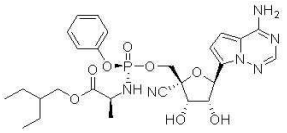
[1025] 실시예 21의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.8 ㎐, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 3H), 4.36 (dd, *J* = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 3.82 (q, *J* = 7.9 ㎐, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 5H), 1.13 - 0.94 (m, 3H), 0.85 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.32.

[1026] **실시예 24. 2-에틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(벤질옥시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1027] 

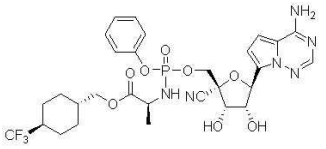
[1028] 아세토니트릴(2.5 mL)을 실온에서 중간체 4(200 mg, 0.604 mmol), 중간체 16(280 mg, 0.604 mmol), 및 염화마그네슘(57 mg, 0.60 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 50℃로 가열하고, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.263 mL, 0.604 mmol)을 첨가하였다. 22시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(0.5 mL)을 적가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 0.6H), 7.75 (s, 0.4H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 5.54 - 5.48 (m, 2H), 5.06 (d, *J* = 7.5 ㎐, 1.2H), 4.99 (d, *J* = 7.3 ㎐, 0.8H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 4.07 - 3.77 (m, 2H), 1.54 - 1.21 (m, 8H), 0.95 - 0.77 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.90 (s), 7.82 (s). LCMS: MS *m/z* = 617.14 [M+1], t_R = 1.26분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.057분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분).

[1029] **실시예 25. 2-에틸부틸 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**

[1030] 

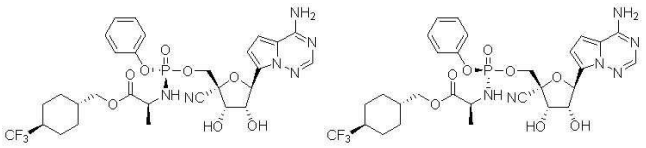
[1031] 중간체 4(700 mg, 2.113 mmol), 중간체 17(998 mg, 2.218 mmol), 및 염화마그네슘(302 mg, 3.169 mmol)의 혼합물에 실온에서 테트라하이드로푸란(8.5 mL)을 첨가한 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.92 mL, 5.282 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 포화 염화나트륨 용액 및 다이클로로메탄으로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(80 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제로서 100% 다이클로로메탄 내지 다이클로로메탄 중 14% 메탄올)를 통해 정제하였다. 얻어진 순수한 물질을 무수 아세토니트릴(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시킨 후, 진한 염산(4 mL, 48 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 물로 희석시켰다. 이 용액을 3 N 수산화나트륨을 사용하여 중화시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 100% 다이클로로메탄 내지 다이클로로메탄 중 20% 메탄올)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.61 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 3H), 4.04 - 3.82 (m, 3H), 1.43 (dq, J = 12.5, 6.1 ㎐, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 7H), 0.84 (td, J = 7.5, 1.1 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 2.73. MS *m/z* = 603 [M+1].

[1032] **실시예 26. ((1r, 4S)-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실)메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**

[1033] 

[1034] 중간체 4(0.06 g, 0.181 mmol), 중간체 33(0.115 g, 0.217 mmol), 및 염화마그네슘(0.028 g, 0.29 mmol)의 혼합물에 실온에서 테트라하이드로푸란(1.5 mL)을 첨가한 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.079 mL, 0.453 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 포화 염화나트륨 용액 및 다이클로로메탄으로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제로서 100% 다이클로로메탄 내지 다이클로로메탄 중 14% 메탄올)를 통해 정제하였다. 얻어진 순수한 물질을 무수 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시킨 후, 진한 염산(0.1 mL, 1.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(1 mL)으로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 30분 전개에서 15% 내지 85% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.82 (d, J = 3.1 ㎐, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 5H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.50 (t, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.72 - 4.26 (m, 6H), 4.05 - 3.69 (m, 3H), 2.17 - 1.93 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 13.3, 3.6 ㎐, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.55 (dtq, J = 12.0, 5.8, 3.0 ㎐, 1H), 1.33 - 1.14 (m, 5H), 1.10 - 0.86 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 2.77, - 2.68. ^{19}F NMR (376 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ -74.72 (d, J = 8.7 ㎐). MS *m/z* = 683.20 [M+1].

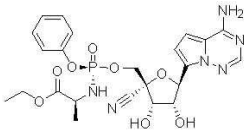
[1035] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(AD-H 5 um 21 x 250 mm, 헵탄 70%, 에탄올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1036] 

[1037] **실시예 27.** 실시예 26의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.88 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 ㎐, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.48 (d, J = 4.9 ㎐, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.50 (t, J = 6.0 ㎐, 1H), 4.43 (dd, J = 11.1, 6.5 ㎐, 1H), 4.37 - 4.17 (m, 3H), 4.07 - 3.83 (m, 4H), 1.93 (d, J = 13.5 ㎐, 2H), 1.81 (d, J = 13.5 ㎐, 2H), 1.62 (d, J = 6.2 ㎐, 1H), 1.40 - 1.20 (m, 6H), 1.03 (q, J = 12.9 ㎐, 2H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ -74.83 (d, J = 8.8 ㎐). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 2.59. MS *m/z* = 683.20 [M+1].

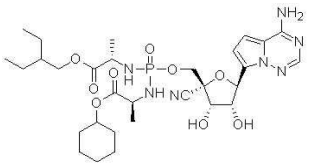
[1038] **실시예 28.** 실시예 26의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.89 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 ㎐, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.47 (d, J = 4.9 ㎐, 1H), 4.58 (q, J = 5.1 ㎐, 1H), 4.48 (t, J = 6.0 ㎐, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 4H), 4.05 - 3.73 (m, 4H), 1.91 (d, J = 13.2 ㎐, 2H), 1.78 (d, J = 13.0 ㎐, 2H), 1.65 - 1.47 (m, 1H), 1.39 - 1.19 (m, 6H), 1.01 (t, J = 13.0 ㎐, 2H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ -74.83 (d, J = 8.8 ㎐). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 2.67. MS *m/z* = 683.20 [M+1].

[1039] **실시예 29. 에틸 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1040] 

[1041] THF(6 mL) 중 중간체 4(150 mg, 0.45 mmol), 중간체 34(298 mg, 0.68 mmol), 및 $MgCl_2$(65 mg, 0.68 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.20 mL, 1.13 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 아세토니트릴(6 mL) 중에 재용해시키고, c-HCl(0.3 mL)을 빙조 내에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 빙조 내에서 1시간 동안 그리고 실온에서 1시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$(2 mL)로 처리하고, HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 ㎜ 컬럼, 25분 전개에서 5 내지 70% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.7 ㎐, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.40 (dd, *J* = 10.9, 6.2 ㎐, 1H), 4.33 (dd, *J* = 10.9, 5.4 ㎐, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 9.9, 7.1 ㎐, 1H), 1.25 (dd, *J* = 7.1, 1.0 ㎐, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.26. LCMS: MS *m/z* = 547.12 [M+1]; t_R = 0.76분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 4.03분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 ㎜; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

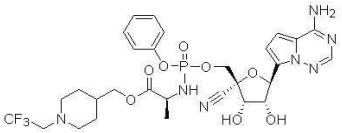
[1042] **실시예 30. 사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4] 트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-(2-에틸부톡시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1043]

[1044] THF(2 mL) 중 중간체 4(65 mg, 0.196 mmol), 중간체 59(124 mg, 0.235 mmol), 및 $MgCl_2$(40 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.085 mL, 0.490 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 약 50℃에서 약 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 아세토니드 중간체를 얻었으며, 이것을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)을 빙조 하에서 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 약 2시간 동안 빙조 하에서 교반하고, 포화 $NaHCO_3$(2 mL)를 서서히 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 80% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.86 (s, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 5.53 - 5.44 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.13 - 3.69 (m, 7H), 1.72 (m, 4H), 1.58 - 1.19 (m, 17H), 0.88 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 12.68, 12.66. LCMS: MS *m/z* = 680.31 [M+1].

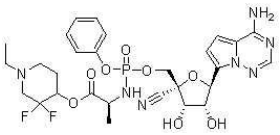
[1045] **실시예 31. (1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**



[1046]

[1047] 중간체 4(0.5 g, 1.509 mmol), 중간체 36(0.905 g, 1.66 mmol), 및 염화마그네슘(0.206 g, 2.264 mmol)의 혼합물에 테트라하이드로푸란(7 mL)을 첨가한 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.657 mL, 3.773 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 아세토니트릴(11 mL)로 희석시키고, 0℃로 냉각시켰다. 진한 염산(1 mL, 12 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 5 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(80 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 100% 다이클로로메탄 내지 다이클로로메탄 중 20% 메탄올)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 8.8 ㎐, 1H), 7.38 - 7.12 (m, 5H), 6.85 (dd, J = 4.5, 1.8 ㎐, 1H), 6.74 (dd, J = 4.5, 3.2 ㎐, 1H), 5.49 (t, J = 5.2 ㎐, 1H), 4.63 (q, J = 5.5 ㎐, 1H), 4.55 - 4.30 (m, 3H), 3.98 - 3.86 (m, 3H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 3.07 - 2.86 (m, 4H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.61 (t, J = 12.5 ㎐, 4H), 1.26 (ddd, J = 7.1, 3.5, 1.1 ㎐, 4H). ^{19}F NMR (377 ㎒, 메탄올-d_4) δ -71.22 (td, J = 9.8, 4.6 ㎐). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.23, 3.18. LCMS: MS *m/z* = 349.86 [M+1]; t_R = 0.70분 (부 이성질체) - 0.72분 (주 이성질체); LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.525분 (부 이성질체), 3.56분 (주 이성질체); HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

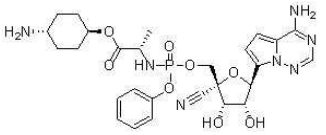
[1048] **실시예 32. 1-에틸-3,3-다이플루오로피페리딘-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1049]

[1050] THF(2 mL) 중 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol), 중간체 37(116 mg, 0.226 mmol), 및 $MgCl_2$(22 mg, 0.226 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.574 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 아세토니드 중간체를 얻었으며, 이것을 ACN(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 5 N NaOH를 사용하여 중화시키고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini 10u C18 110Å 250 x 21.2 mm 컬럼, 20 내지 65% 아세토니트릴(0.1% TFA)/물(0.1% TFA) 구배)로 정제하였다. 농축 시에, 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, DCM 중에 재용해시키고, 한 방울의 c-HCl을 첨가하였으며, 그 결과 백색 침전이 발생하였다. 농축 후에, 잔류물을 물-아세토니트릴 중에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.91 (m, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 6H), 6.86 (m, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.32 - 3.09 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.40 - 1.23 (m, 8H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.19, 3.01, 2.97, 2.96. ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d_4) δ -77.5. LCMS: MS *m/z* = 666.23 [M+1] (중성 형태로서); t_R = 0.68분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.35, 3.37, 3.38, 3.41분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1051] **실시예 33. (1r,4S)-4-아미노사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



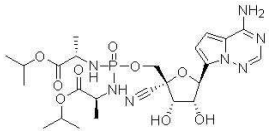
[1052]

[1053] **(1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 아세토니트릴(4.5 mL)을 실온에서 중간체 4(300 mg, 0.91 mmol), 중간체 63(510 mg, 0.91 mmol), 및 염화마그네슘(86 mg, 0.91 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 50℃로 가열하고, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.39 mL, 2.26 mmol)을 첨가하였다. 3.5시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다이클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 7.92 (s, 0.25H), 7.91 (s, 0.75H), 7.35 - 7.08 (m, 5H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 5.92 (br s, 2H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 5.27 - 5.22 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.7 ㎐, 0.25H), 5.00 (d, *J* = 6.6 ㎐, 0.75H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.51 - 4.27 (m, 3H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 4H), 1.76 (br s, 3H), 1.44 (br s, 9H), 1.41 - 1.29 (m, 8H), 1.24 - 1.12 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d_1) δ -3.15 (s). LCMS: MS *m/z* = 756.11 [M+1].

[1054] **(1r,4S)-4-아미노사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 진한 염산 용액(12 M,

0.47 mL)을 실온에서 아세토니트릴(4.7 mL) 중 (1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(470 mg, 0.62 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 포화 탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH = 7로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 메탄올(4 mL)을 잔류물에 첨가하였다. 이어서, 에틸 아세테이트(2 mL)를 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 조 잔류물을 분취용 HPLC(Gemini 5u C18 100Å 100 x 30 mm 컬럼, 10 내지 100% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA))로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.03 (s, 0.75H), 7.99 (s, 0.25H), 7.42 - 7.12 (m, 6H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 5.57 - 5.51 (m, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 3H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 4H), 1.57 - 1.42 (m, 4H), 1.33 - 1.28 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.36 (s), 3.24 (s). LCMS: MS *m/z* = 616.07 [M+1].

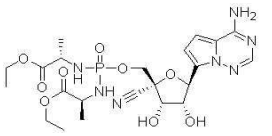
[1055] **실시예 34.**



[1056]

[1057] THF(2 mL) 중 중간체 61(161 mg, 0.36 mmol), 중간체 4(100 mg, 0.3 mmol), 및 $MgCl_2$(43 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(98 mg, 0.76 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 약 50℃에서 약 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 이어서 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하였다. 생성된 혼합물을 대략 실온에서 약 2시간 동안 교반하고, 빙조 내에서 냉각시키고, 2 N NaOH 및 $NaHCO_3$ 용액의 적가에 의해 중화시키고, EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 하에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.83 (s, 1H), 6.87 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 4.9 ㎐, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.62 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.50 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.35 - 4.12 (m, 2H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 1.34 - 1.13 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 13.61. LCMS: MS *m/z* = 598.05 [M+1].

[1058] **실시예 35. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 비스-에틸 L-알라니네이트 포스페이트**

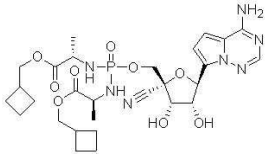


[1059]

[1060] THF(2 mL) 중 중간체 38(100 mg, 0.3 mmol), 중간체 4(151 mg, 0.36 mmol), 및 $MgCl_2$(43 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(98 mg, 0.76 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 이어서 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 빙조 내에서 냉각시키고, 2 N NaOH 및 $NaHCO_3$ 용액의 적가에 의해 중화시키고, EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 하에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 4.9 ㎐, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.50 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.30 (dd, J = 11.1, 7.0 ㎐, 1H), 4.23 - 3.99 (m, 5H), 3.86 (ddq, J = 19.6, 9.4, 7.1 ㎐,

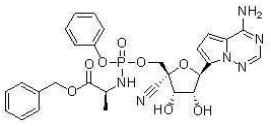
2H), 1.35 - 1.13 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 13.61. LCMS: MS *m/z* = 570.10 [M+1], t_R = 0.99분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.19분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1061] **실시예 36. (2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 비스-사이클로부틸메틸 L-알라니네이트 포스페이트**

[1062] 

[1063] THF(2 mL) 중 중간체 62(132 mg, 0.27 mmol), 중간체 4(80 mg, 0.24 mmol), 및 $MgCl_2$(34 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(78 mg, 0.6 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 이어서 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 빙조 내에서 냉각시키고, 2 N NaOH 및 $NaHCO_3$ 용액의 적가에 의해 중화시키고, EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 하에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 4.9 ㎐, 1H), 4.61 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.49 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.30 (dd, J = 11.1, 7.1 ㎐, 1H), 4.20 (dd, J = 11.1, 5.7 ㎐, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 2.60 (dp, J = 22.0, 7.4 ㎐, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 4H), 1.94 - 1.64 (m, 8H), 1.39 - 1.17 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 13.54. LCMS: MS *m/z* = 650.12 [M+1].

[1064] **실시예 37. 벤질 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시) (페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

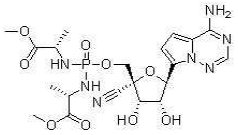
[1065] 

[1066] 중간체 4(83 mg, 0.25 mmol)를 중간체 39(126 mg, 0.275 mmol)와 혼합하고, 2 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(71 mg, 0.75 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, DIPEA(87 μL, 0.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[1067] 추가의 중간체 39(30 mg) 및 DIPEA(52 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 물(5 x 10 mL), 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 5 mL의 MeCN 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 HCl(aq)(300 μL)을 적가하고, 반응물을 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액, 그리고 이어서 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 다이클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일로서 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.77 (m, 1H), 7.35 - 7.08 (m, 10H), 6.83 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.52 - 5.48 (m, 1H), 5.14 -

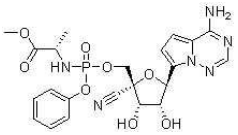
4.93 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 1.26 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.22, 3.19. LCMS: MS *m/z* = 609.1 [M+1]; 607.4 [M-1], t_R = 1.19분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.78분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.626분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1068] **실시예 38.**

[1069] 

[1070] 아세토니트릴(1 mL)을 실온에서 중간체 4(150 mg, 0.453 mmol), 중간체 40(176 mg, 0.453 mmol), 및 염화마그네슘(43 mg, 0.453 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 50℃로 가열하고, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.197 mL, 1.13 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(0.25 mL)을 적가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.82 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 5.6, 5.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 11.1, 6.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 14.7, 9.4, 7.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.30 (dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 3H), 1.25 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 13.58 (s). LCMS: MS *m/z* = 542.08 [M+1], t_R = 0.88분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 1.87분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.052분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

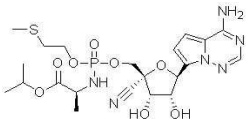
[1071] **실시예 39. 메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1072] 

[1073] 아세토니트릴(5 mL)을 실온에서 중간체 4(348 mg, 1.05 mmol), 중간체 41(399 mg, 1.05 mmol), 및 염화마그네슘(100 mg, 1.05 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 50℃로 가열하고, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.475 mL, 2.63 mmol)을 첨가하였다. 2.5시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(0.5 mL)을 적가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조

시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 0.65H), 7.78 (s, 0.35H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.55 - 4.29 (m, 3H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.24 (s). LCMS: MS *m/z* = 533.13 [M+1], t_R = 1.02분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.28분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.712분 (부이성질체), 3.775분 (주 이성질체); HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

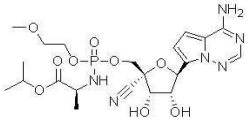
[1074] **실시예 40. 아이소프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(2-(메틸티오) 에톡시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1075] 

[1076] 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 중간체 70(67 mg, 0.165 mmol)을 1.5 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(65 μL, 0.75 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 물(5 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 염산 수용액(300 μL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기 추출물을 수집하고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.81 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.25 - 1.21 (m, 3H), 1.17 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.74, 7.82. LCMS: MS *m/z* = 559.0 [M+1]; 557.2 [M-1], t_R = 1.04분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.36분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.976, 4.022분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1077] **실시예 41. 아이소프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-**

다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(2-메톡시 에톡시)포스포릴)-L-알라니네이트

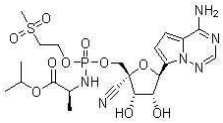


[1078]

[1079] 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 중간체 71(64 mg, 0.165 mmol)을 1.5 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(65 μL, 0.375 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다.

[1080] 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 물(5 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 MeCN(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 염산 수용액(300 μL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기 추출물을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.82 (s, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.01 - 4.84 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 1.28 (m, 3H), 1.17 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.98, 8.04. LCMS: MS *m/z* = 543.1 [M+1]; 541.2 [M-1], t_R = 0.96분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.18분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.599, 3.619분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1081] 실시예 42. 아이소프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(2-(메틸설포닐)에톡시)포스포릴)-L-알라니네이트



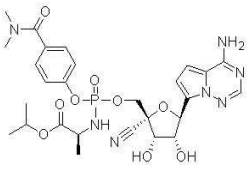
[1082]

[1083] 중간체 4(66 mg, 0.2 mmol)와 중간체 72(100 mg, 0.22 mmol)를 2 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(57 mg, 0.6 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(87 μL, 0.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 35℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 물(5 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% B/헥산(B = 에틸 아세테이트 중 3% MeOH))를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다.

[1084] 생성된 물질을 MeCN(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 염산 수용액(250 μL)을 적가하였다. 반응물을 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기 추출물을 포화 중탄산나트륨

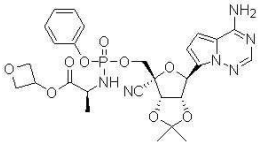
수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.82 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.03 - 4.85 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.43 - 4.21 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 1.30 (m, 3H), 1.26 - 1.14 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79, 7.92. LCMS: MS *m/z* = 591.1 [M+1], t_R = 0.92분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.07분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.435분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1085] **실시예 43. 아이소프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(4-(다이메틸카르바모일)페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

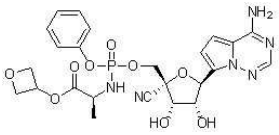
[1086] 

[1087] THF(3 mL) 중 중간체 4(70 mg, 0.211 mmol), 중간체 43(160 mg, 0.317 mmol), 및 $MgCl_2$(30 mg, 0.317 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.528 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 아세토니드 중간체를 얻었으며, 이것을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 수용액(2 mL)을 빙조 하에서 첨가하고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.00 - 4.81 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 3.4 ㎐, 3H), 2.95 (m, 3H), 1.28 (m, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.18. LCMS: MS *m/z* = 632.32 [M+1]; t_R = 0.67분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.84분 (18%), 3.85분 (81%); HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1088] **실시예 44. 옥세탄-3-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

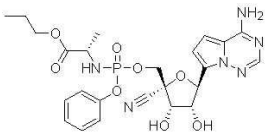
[1089] 

[1090] **옥세탄-3-일 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** THF(5 mL) 중 중간체 44(133 mg, 0.31 mmol), 중간체 4(130 mg, 0.39 mmol), 및 $MgCl_2$(45 mg, 0.47 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(127 mg, 0.98 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 DCM 중 0 내지 100% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 615.18 [M+1], t_R = 1.18분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.40분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1091] 

[1092] **옥세탄-3-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 10 mL의 ACN 중에 옥세탄-3-일 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(500 mg, 0.81 mmol)를 용해시키고, 20 mL의 TFA를 10 mL의 물과 혼합하고, 이어서 TFA 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 유기 용매를 증발시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.79 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.11 (m, 5H), 6.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.6, 4.5 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.32 (dtt, J = 23.9, 6.3, 5.1 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 4.63 (td, J = 5.3, 4.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 4H), 4.44 - 4.26 (m, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 1.29 (dt, J = 7.2, 1.3 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.3, 3.29. LCMS: MS *m/z* = 575.11 [M+1], t_R = 0.98분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.63 및 3.70분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

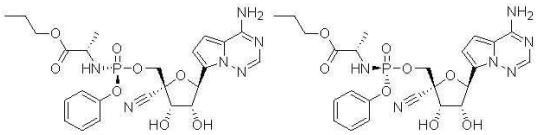
[1093] **실시예 45. 프로필 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1094] 

[1095] N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.33 mL, 1.89 mmol) 및 염화마그네슘(107.8 mg, 1.13 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(7.5 mL) 중 중간체 4(250.0 mg, 0.76 mmol) 및 중간체 45(462.16 mg, 1.13 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 가열하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(5 x 20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.53 mL)을 0℃에서 아세토니트릴(7.5 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100

mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(75 mL) 및 염수(75 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다이클로로메탄 중 0 내지 20% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 4.5, 2.9 ㎐, 1H), 6.74 (dd, J = 4.6, 2.1 ㎐, 1H), 5.50 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.63 (q, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 3H), 4.07 - 3.82 (m, 3H), 1.68 - 1.49 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 3H), 0.90 (dt, J = 9.9, 7.4 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.27. LCMS: MS m/z = 561.20 [M+1], t_R = 0.78분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.70분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 ㎜; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN (유량: 2 mL/분).

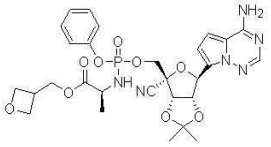
[1096] **Sp 부분입체 이성질체와 Rp 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 키랄 SFC(Chiralpak AD-H, 5 um, 21 x 250 ㎜, 아이소프로필 알코올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1097] 

[1098] **실시예 46.** 실시예 45의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.53 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.48 (dd, J = 10.9, 6.0 ㎐, 1H), 4.36 (dd, J = 10.9, 5.1 ㎐, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.88 (dq, J = 9.4, 7.1 ㎐, 1H), 1.62 (h, J = 7.3 ㎐, 2H), 1.26 (dd, J = 7.1, 1.3 ㎐, 3H), 0.91 (t, J = 7.5 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.26. LCMS: MS m/z = 561.21 [M+1], t_R = 0.76분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.63분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 ㎜; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

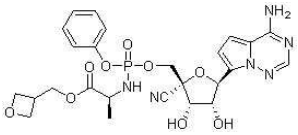
[1099] **실시예 47.** 실시예 45의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.62 (dd, J = 5.6, 5.1 ㎐, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.42 (dd, J = 10.9, 6.3 ㎐, 1H), 4.34 (dd, J = 10.9, 5.5 ㎐, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 3H), 1.58 (dtd, J = 14.0, 7.4, 6.6 ㎐, 2H), 1.27 (dd, J = 7.2, 1.1 ㎐, 3H), 0.88 (t, J = 7.5 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.27. LCMS: MS m/z = 561.26 [M+1], t_R = 0.77분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 ㎜; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.74분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 ㎜; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[1100] **실시예 48. 옥세탄-3-일메틸 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1101] 

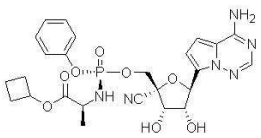
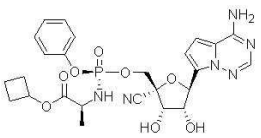
[1102] THF(10 mL) 중 중간체 46(350 mg, 1.06 mmol), 중간체 4(507 mg, 1.16 mmol), 및 $MgCl_2$(130 mg, 1.37 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(341 mg, 2.64 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 DCM 중 0 내지 100% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 629.10 [M+1], t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.51분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1103] **실시예 49. 옥세탄-3-일메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1104] 

[1105] 12 mL의 ACN 중에 실시예 48(385 mg, 0.61 mmol)을 용해시키고, 17 mL의 TFA를 12 mL의 물과 혼합하고, 이어서 TFA 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 유기 용매를 증발시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 16.0, 7.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 4.6, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.72 (dddd, J = 11.0, 7.9, 6.3, 3.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.29 (m, 5H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 1.27 (ddd, J = 7.2, 2.7, 1.2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.22, 3.15. LCMS: MS *m/z* = 589.15 [M+1], t_R = 1.01분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.66 및 3.72분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

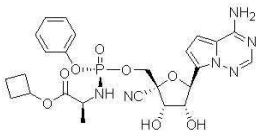
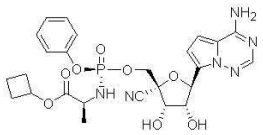
[1106] **실시예 50. 사이클로부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 단일 부분입체 이성질체**

[1107]  또는 

[1108] THF(10 mL) 중 중간체 48(330 mg, 0.79 mmol), 중간체 4(260 mg, 0.79 mmol), 및 $MgCl_2$(97 mg, 1.02 mmol)의

혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(254 mg, 1.96 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 DCM 중 0 내지 100% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아세토니드 중간체를 얻었으며, 이어서 이것을 아세토니트릴(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 빙조 내에서 냉각시키고, 2 N NaOH 및 $NaHCO_3$ 용액의 적가에 의해 중화시키고, EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 하에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, DCM 중 0 내지 100% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 7.1 ㎐, 2H), 7.22 (dt, J = 8.6, 1.3 ㎐, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.72 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (dt, J = 5.0, 1.4 ㎐, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.35 (ddd, J = 10.3, 5.0, 1.4 ㎐, 1H), 3.86 (dq, J = 9.7, 7.1 ㎐, 1H), 2.32 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.46 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.25. LCMS: MS *m/z* = 573.11 [M+1], t_R = 1.12분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 4.395분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

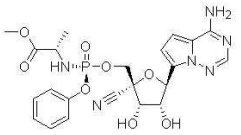
[1109] **실시예 51. 사이클로부틸 (((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 단일 부분입체 이성질체**

[1110]  또는 

[1111] THF(10 mL) 중 중간체 49(355 mg, 0.85 mmol), 중간체 4(280 mg, 0.85 mmol), 및 $MgCl_2$(105 mg, 1.1 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(273 mg, 2.1 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 DCM 중 0 내지 100% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아세토니드 중간체를 얻었으며, 이어서 이것을 아세토니트릴(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 빙조 내에서 냉각시키고, 2 N NaOH 및 $NaHCO_3$ 용액의 적가에 의해 중화시키고, EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 하에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, DCM 중 0 내지 100% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 7.0 ㎐, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 5.51 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.47 (dd, J = 10.9, 5.9 ㎐, 1H), 4.35 (dd, J = 10.9, 5.1 ㎐, 1H), 3.84 (dq, J = 9.2, 7.1 ㎐, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 1H), 1.25 (dd, J = 7.2, 1.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.21. LCMS: MS *m/z* = 573.10 [M+1], t_R = 1.15분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 4.364분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B

구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1112] **실시예 52. 메틸 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1113] 

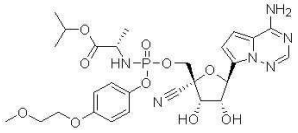
[1114] **방법 1.** N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.12 mL, 0.68 mmol) 및 염화마그네슘(38.8 mg, 0.41 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(3 mL) 중 중간체 4(100.0 mg, 0.30 mmol) 및 중간체 50(141.2 mg, 0.33 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(25 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(5 x 10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.2 mL)을 0℃에서 아세토니트릴(3 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(25 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다이클로로메탄 중 0 내지 20% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 6.73 (s, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.46 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 11.1, 6.6 ㎐, 2H), 4.28 (dd, J = 11.1, 6.4 ㎐, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.26 (dd, J = 7.1, 1.0 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 2.64. LCMS: MS m/z = 533.15 [M+1], t_R = 0.65분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.03분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN (유량: 2 mL/분).

[1115] **방법 2.** 중간체 4(150 mg, 0.5 mmol)와 중간체 50(234 mg, 0.55 mmol)을 4 mL의 무수 THF 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(143 mg, 1.5 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(218 uL, 1.25 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다.

[1116] 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 15 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 염산 수용액(500 uL)을 적가하였다. 반응물을 빙조 내에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기 추출물을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, J = 5.1 ㎐, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.25 (d, J = 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.24. LCMS: MS m/z = 533.0 [M+1], 531.0 [M-1], t_R = 1.31분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.29분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는

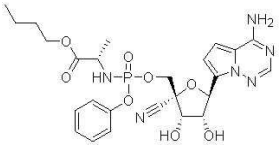
물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.791분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1117] **실시예 53. 아이소프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1118] 

[1119] N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.06 mL, 0.33 mmol) 및 염화마그네슘(12.0 mg, 0.13 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(1.5 mL) 중 중간체 4(41.8 mg, 0.13 mmol) 및 중간체 51(60.9 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 가열하였다. 5시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(5 x 15 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.06 mL)을 0℃에서 아세토니트릴(1.5 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다이클로로메탄 중 0 내지 20% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.80 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 3H), 6.73 (dd, J = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 4.99 - 4.86 (m, 1H), 4.62 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.29 (m, 3H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.41 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.26 (ddd, J = 7.1, 3.7, 1.1 Hz, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.71. LCMS: MS m/z = 635.19 [M+1], t_R = 0.95분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.68분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

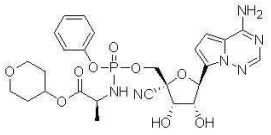
[1120] **실시예 54. 부틸 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1121] 

[1122] N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13 mL, 0.76 mmol) 및 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(7.5 mL) 중 중간체 4(100.0 mg, 0.30 mmol) 및 중간체 52(191 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 가열하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(5 x 20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.53 mL)을 0℃에서 아세토니트릴(7.5 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(75 mL) 및 염수(75 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다이클로로메탄 중 0 내지 20% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.10 (m, 4H), 6.84 (dd, J = 4.5, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 4.5, 2.0 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.62 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.28 (m, 3H), 4.15 - 3.80 (m, 3H), 1.68 - 1.46

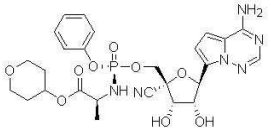
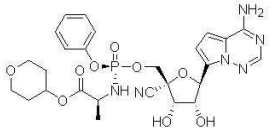
(m, 2H), 1.46 - 1.22 (m, 5H), 0.99 - 0.83 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.25. LCMS: MS *m/z* = 575.14 [M+1], t_R = 0.83분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 6.50분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 19.0분: 2 내지 95% ACN, 19.0분 내지 20.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[1123] **실시예 55. 테트라하이드로-2H-피란-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1124] 

[1125] 아세토니트릴(40 mL) 중 중간체 22(1.7 g, 3.77 mmol), 중간체 4(1 g, 3 mmol), 및 $MgCl_2$(359 mg, 3.77 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.98 g, 8 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 이어서 잔류물을 아세토니트릴 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 빙조 내에서 냉각시키고, 2 N NaOH 및 $NaHCO_3$ 용액의 적가에 의해 중화시키고, EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 하에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 0 내지 100% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.62 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.60 (dtd, J = 12.9, 8.6, 3.9 ㎐, 2H), 1.27 (dd, J = 7.2, 1.3 ㎐, 4H), 1.14 (d, J = 6.1 ㎐, 5H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.23. LCMS: MS *m/z* = 603.14 [M+1], t_R = 1.20분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.87분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

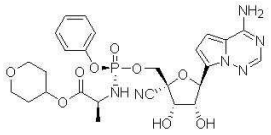
[1126] **실시예 56. 테트라하이드로-2H-피란-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 단일 부분입체 이성질체**

[1127]  또는 

[1128] 실시예 55의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.7, 7.0 ㎐, 2H), 7.16 (ddd, *J* = 7.1, 2.1, 1.1 ㎐, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.36 (dd, *J* = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.50 (dtd, *J* = 11.3, 5.4, 2.7 ㎐, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.60 (dtd, *J* = 12.9, 8.4, 3.9 ㎐, 2H), 1.27 (dd, *J* = 7.1, 1.3 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ

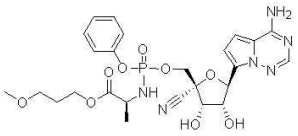
3.23. MS m/z = 603 $(M+H)^+$.

[1129] **실시예 57. 테트라하이드로-2H-피란-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 단일 부분입체 이성질체**

[1130]  또는 

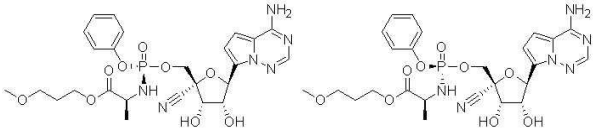
[1131] 실시예 55의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.27 - 7.11 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.61 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.90 (dq, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.46 (dddd, J = 11.8, 8.9, 6.0, 3.2 Hz, 2H), 1.81 (tdd, J = 9.6, 4.6, 2.5 Hz, 2H), 1.57 (dtd, J = 12.7, 8.4, 3.9 Hz, 2H), 1.27 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.23. MS m/z = 603 $(M+H)^+$.

[1132] **실시예 58. 3-메톡시프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1133] 

[1134] THF(5 mL) 중 중간체 4(127 mg, 0.38 mmol), 중간체 53(252 mg, 0.58 mmol), 및 $MgCl_2$(55 mg, 0.58 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.17 mL, 0.97 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini-NX 10u C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 물 중 10 내지 100% ACN)로 정제하였다. 얻어진 잔류물을 ACN(8 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 빙조 하에서 냉각시키고, $NaHCO_3$ 수용액(4 mL)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 절반의 부피로 농축시키고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini-NX 10u C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 물 중 10 내지 100% ACN)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 0.64H), 7.78 (s, 0.36H), 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.62 (m,1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.26 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.24. LCMS: m/z = 591.18 (M+H), t_R = 0.96분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.96분 (35%) 및 4.02분 (64%); HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1135] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 IA SFC(5 um, 21 x 250 mm, 30% 2-프로판올)에 의해 분리하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

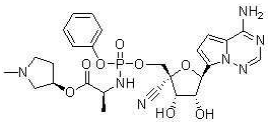
[1136] 

[1137] **실시예 59.** 실시예 58의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H),

5.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.9, 5.1 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 6.5, 2.1 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 14.4, 10.8, 6.6 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.25 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.24. HPLC: t_R = 3.96분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1138] 실시예 60. 실시예 58의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.79 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.22 (dt, J = 8.6, 1.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 4.07 (qt, J = 10.9, 6.4 Hz, 2H), 3.90 (dq, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.26 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.24. HPLC: t_R = 4.02분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1139] **실시예 61. (R)-1-메틸피롤리딘-3-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

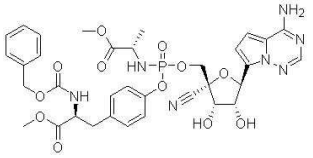
[1140] 

[1141] 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 중간체 24(81 mg, 0.18 mmol)를 1.5 mL의 무수 THF 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(65 uL, 0.375 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[1142] 반응물을 EtOAc(15 mL)로 희석시키고, 물(6 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10 내지 20% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 염산 수용액(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기 추출물을 수집하고, 수성 부분을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.80 (m, 1H), 7.41 - 7.09 (m, 5H), 6.85 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.33 - 5.15 (m, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 3H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.28 - 3.07 (m, 3H), 3.03 - 2.83 (m, 1H), 2.69 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.28 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.39, 3.05. LCMS: MS m/z = 602.2 [M+1], 599.9 [M-1], t_R = 1.00분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 1.85분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.142, 3.190분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

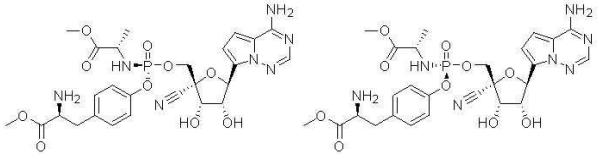
[1143] **실시예 62. 메틸 (2S)-3-(4-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)옥시)**

페닐)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트



[1144]

[1145] **메틸 (2S)-3-(4-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)옥시)페닐)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트.** N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.11 mL, 0.604 mmol) 및 염화마그네슘(23 mg, 0.24 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(3.8 mL) 중 중간체 4(80 mg, 0.24 mmol) 및 중간체 54(178 mg, 0.29 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 가열하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(5 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.11 mL)을 0℃에서 아세토니트릴(3.8 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 3.5시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다이클로로메탄 중 0 내지 25% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (d, J = 9.1 ㎐, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.7, 1.2 ㎐, 1H), 6.84 (dd, J = 4.5, 1.3 ㎐, 1H), 6.72 (dd, J = 7.2, 4.5 ㎐, 1H), 5.56 - 5.46 (m, 1H), 5.03 (d, J = 2.9 ㎐, 2H), 4.63 (td, J = 5.3, 4.4 ㎐, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 4H), 3.87 (ddq, J = 16.7, 9.4, 7.1 ㎐, 1H), 3.69 (d, J = 3.0 ㎐, 3H), 3.61 (d, J = 15.9 ㎐, 4H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.91 (dt, J = 14.0, 8.4 ㎐, 1H), 1.24 (td, J = 7.1, 1.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.27 (d, J = 2.1 ㎐). LCMS: MS m/z = 768.49 [M+1], t_R = 1.12분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.95분, 4.02분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).



[1146]

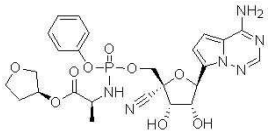
[1147] **메틸 (2S)-3-(4-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)옥시)페닐)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트.** 탄소 상의 팔라듐(10.3 mg, 10 중량%)을 아르곤으로 퍼지된 에탄올(5 mL) 중 메틸 (2S)-3-(4-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)옥시)페닐)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트(30.6 mg, 0.04 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 수소로 퍼지하고, 실온에서 교반하였다. 18시간 후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터를 에탄올로 헹구고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Synergi 4 um Polar-RP 80Å 150 x 21.2 mm 컬럼, 10 내지 60% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 사용함))를 거쳐서, TFA 염으로서 생성물을 얻었다.

[1148] **실시예 62.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.95 (s, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.53 (d, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.59 (t, J = 5.4 ㎐, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 4.30 (dd, J = 7.6, 6.1 ㎐, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 3.81 (s, 3H),

3.69 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 14.5, 6.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d_4) δ -77.68. ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.54. LCMS: MS m/z = 634.18 [M+1], t_R = 0.77분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 2.30분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[1149] **실시예 63.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.94 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12.5, 5.8 Hz, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d_4) δ -77.65. ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.48. LCMS: MS m/z = 634.24 [M+1], t_R = 0.80분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 2.43분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN (유량: 2 mL/분).

[1150] **실시예 64. (S)-테트라하이드로푸란-3-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

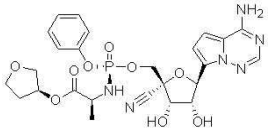
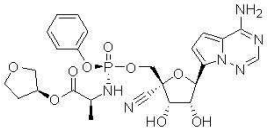
[1151] 

[1152] THF(5 mL) 중 중간체 4(132 mg, 0.40 mmol), 중간체 55(234 mg, 0.54 mmol), 및 $MgCl_2$(46 mg, 0.48 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.10 mL, 0.60 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini-NX 10u C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 물 중 10 내지 100% ACN)로 정제하였다. 얻어진 잔류물을 ACN(4 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 빙조 하에서 냉각시키고, 5 N NaOH를 사용하여 중화시키고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini-NX 10u C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 물 중 10 내지 100% ACN)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 0.67H), 7.78 (s, 0.33H), 7.37 - 7.13 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 0.33H), 5.18 - 5.10 (m, 0.67H), 4.62 (m, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 3H), 3.93 - 3.63 (m, 5H), 2.20 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.25 (m, 3H). LCMS: m/z = 589.02 (M+H), t_R = 1.06분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.75분 (29%), 3.81분 (68%); HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1153] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 혼합물을 Chiralpak AD-H(150 x 4.6 mm, 5 um, 100% EtOH)에 의해 분리하였다.

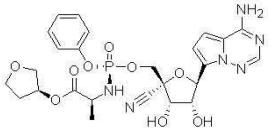
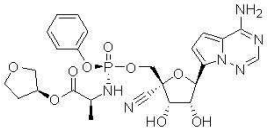
[1154] **실시예 65. (S)-테트라하이드로푸란-3-일**

((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 단일 부분입체 이성질체

[1155]  또는 

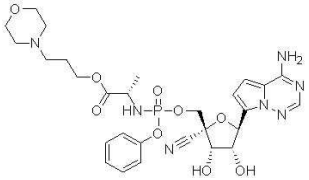
[1156] 실시예 64의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (dt, *J* = 8.1, 1.3 ㎐, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 5.23 (t, *J* = 5.5 ㎐, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.5 ㎐, 1H), 4.47 (dd, *J* = 10.9, 5.9 ㎐, 1H), 4.35 (dd, *J* = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 5H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.25 (dd, *J* = 7.1, 1.3 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.22. LCMS: *m/z* = 589.02 (M+H), t_R = 1.06분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.75분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1157] **실시예 66. (S)-테트라하이드로푸란-3-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 단일 부분입체 이성질체**

[1158]  또는 

[1159] 실시예 64의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.6, 7.2 ㎐, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 5.14 (dd, *J* = 6.0, 4.1 ㎐, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.9, 6.4 ㎐, 1H), 4.33 (dd, *J* = 10.9, 5.4 ㎐, 1H), 3.95 - 3.65 (m, 5H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.25 (dd, *J* = 7.1, 1.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.19. LCMS: *m/z* = 589.02 (M+H), t_R = 1.07분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.82분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

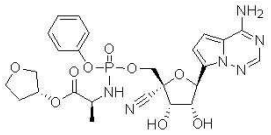
[1160] **실시예 67. 3-모르폴리노프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1161] 

[1162] N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.11 mL, 0.62 mmol) 및 염화마그네슘(23.8 mg, 0.25 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(2.5 mL) 중 중간체 4(82.7 mg, 0.25 mmol) 및 중간체 56(133 mg, 0.27 mmol)의 혼합물에 첨가하

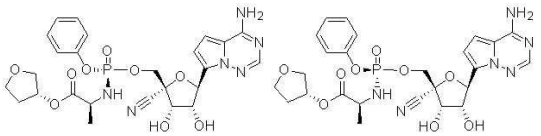
였다. 혼합물을 55℃로 가열하였다. 4.5시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(25 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(2 x 15 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.12 mL)을 아세토니트릴(5 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 4.5시간 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini 10u C18 110Å AXIA 250 x 21.2 mm 컬럼, 30 내지 70% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 사용함)), 이어서 다이클로로메탄 중 0 내지 25% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 6H),5.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 3H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.09 (dt, J = 9.4, 4.9 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.13 (q, J = 8.7, 7.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.30 (t, J = 8.6 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 2.70, 2.40. LCMS: MS *m/z* = 646.35 [M+1], t_R = 1.05분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.23분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Kinetx 2.6u 100A C18, 100mm x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 8.5분: 2 내지 98% ACN, 8.5분 내지 10.0분: 98% ACN(유량: 1.5 mL/분).

[1163] **실시예 68. (R)-테트라하이드로푸란-3-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1164] 

[1165] THF(5 mL) 중 중간체 4(130 mg, 0.40 mmol), 중간체 57(256 mg, 0.59 mmol), 및 $MgCl_2$(46 mg, 0.48 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.10 mL, 0.60 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini-NX 10u C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 물 중 10 내지 100% ACN)로 정제하였다. 얻어진 잔류물을 ACN(4 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 빙조 하에서 냉각시키고, 5 N NaOH를 사용하여 중화시키고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini-NX 10u C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 물 중 10 내지 100% ACN)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 0.71H), 7.78 (s, 0.29H), 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.23 (s, 0.29H), 5.20 - 5.14 (m, 0.71H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 3H), 3.95 - 3.69 (m, 5H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.25 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.22, 3.17. LCMS: *m/z* = 589.03 (M+H), t_R = 1.07분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.77분 (25%), 3.82분 (75%); HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

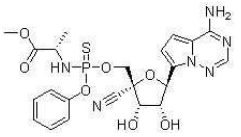
[1166] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 혼합물을 Chiralpak IA(150 x 4.6 mm, 5 마이크로미터, 100% EtOH)에 의해 분리하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1167] 

[1168] **실시예 69.** 실시예 68의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 5.26 - 5.20 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.47 (dd, *J* = 11.0, 6.0 ㎐, 1H), 4.35 (dd, *J* = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 3.94 - 3.69 (m, 5H), 2.15 (td, *J* = 14.5, 8.3 ㎐, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.25 (dd, *J* = 7.2, 1.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.22. LCMS: *m/z* = 589.09 (M+H), t_R = 0.95분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.76분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

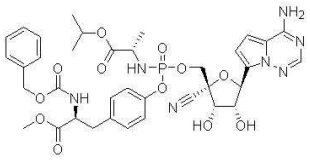
[1169] **실시예 70.** 실시예 68의 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.28 - 7.12 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 5.17 (td, *J* = 4.1, 2.1 ㎐, 1H), 4.62 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.9, 6.4 ㎐, 1H), 4.34 (dd, *J* = 10.9, 5.4 ㎐, 1H), 3.98 - 3.68 (m, 5H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.25 (dd, *J* = 7.2, 1.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.17. LCMS: *m/z* = 589.10 (M+H), t_R = 0.96분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.81분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1170] **실시예 71. 메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포로티오일)-L-알라니네이트**

[1171] 

[1172] 트라이에틸아민(170 μl, 1.2 mmol)을 실온에서 아세토니트릴(6 mL) 중 중간체 4(0.40 g, 1.2 mmol) 및 중간체 58(0.35 g, 1.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃로 가온하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(300 μL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 포화 중탄산나트륨 수용액(5 mL)을 서서히 첨가하고, 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.95 (br s, 1H), 7.40 - 7.02 (m, 5H), 6.90 - 6.72 (m, 2H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 3H). LCMS: MS *m/z* = 549.27 [M+1], t_R = 1.23분 (부 이성질체), 1.25 (주 이성질체); LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.21분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.124분 (부 이성질체), 5.221분 (주 이성질체); HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

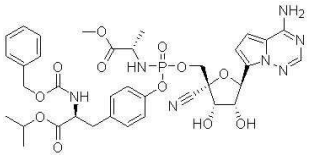
[1173] **실시예 72. 메틸 (2S)-3-(4-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-아이소프로폭시-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)옥시)페닐)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트**



[1174]

[1175] N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.06 mL, 0.33 mmol) 및 염화마그네슘(12.3 mg, 0.13 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(1.5 mL) 중 중간체 4(42.7 mg, 0.13 mmol) 및 중간체 66(82.9 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 가열하였다. 4시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(5 x 15 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.06 mL)을 0℃에서 아세토니트릴(1.5 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다이클로로메탄 중 0 내지 20% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 11.2, 6.2, 3.3 Hz, 5H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 5.5, 4.7 Hz, 1H), 5.56 - 5.44 (m, 1H), 5.03 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.91 (ddd, J = 24.9, 12.6, 6.3 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 3H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.91 (dt, J = 14.0, 8.8 Hz, 1H), 1.25 (dt, J = 7.2, 1.4 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 6.3 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.36, 3.33. LCMS: MS m/z = 796.45 [M+1], t_R = 1.17분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.44분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[1176] **실시예 73. 아이소프로필 (2S)-3-(4-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)옥시)페닐)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노에이트**

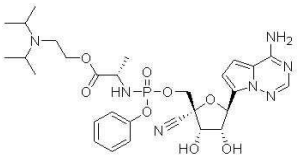


[1177]

[1178] N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.11 mL, 0.62 mmol) 및 염화마그네슘(23.8 mg, 0.25 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(2.5 mL) 중 중간체 4(82.7 mg, 0.25 mmol) 및 중간체 69(176.6 mg, 0.27 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 가열하였다. 4.5시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(25 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(2 x 15 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.12 mL)을 아세토니트릴(5 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 4.5시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(25 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다이클로로메탄 중 0 내지 25% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.4, 4.5

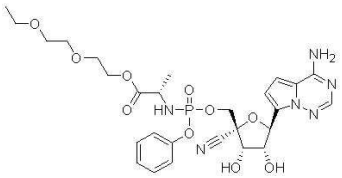
Hz, 1H), 5.51 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.55 - 4.28 (m, 4H), 3.87 (ddd, *J* = 16.3, 9.6, 7.1 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 16.9 Hz, 3H), 3.09 (dt, *J* = 14.2, 5.8 Hz, 1H), 2.91 (dt, *J* = 15.3, 8.2 Hz, 1H), 1.24 (m, 6H), 1.16 (dd, *J* = 6.3, 3.8 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.27. LCMS: MS *m/z* = 796.51 [M+1], t_R = 1.25분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 4.331분, 4.395분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[1179] **실시예 74. 2-(다이아이소프로필아미노)에틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1180] 

[1181] N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.20 mL, 1.17 mmol) 및 염화마그네슘(44.7 mg, 0.47 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(5.47 mL) 중 중간체 4(155.6 mg, 0.47 mmol) 및 중간체 68(231.8 mg, 0.47 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 가열하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.40 mL)을 0℃에서 아세토니트릴(5 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 20시간 후에, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 수성 층을 동결건조시켜 생성물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: MS *m/z* = 635.19 [M+1], t_R = 0.95분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

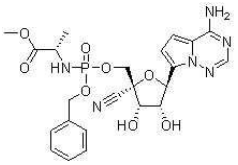
[1182] **실시예 75. 2-(2-에톡시에톡시)에틸 ((((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(4-아미노피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트 단일 이성질체**

[1183] 

[1184] 테트라하이드로푸란(1.4 mL)을 실온에서 중간체 4(202 mg, 0.610 mmol), 중간체 73(418 mg, 0.793 mmol), 및 염화마그네슘(87 mg, 0.914 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 40℃로 가열하고, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.265 mL, 1.524 mmol)을 첨가하였다. 40℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트(40 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 아세토니트릴(10 mL) 중에 용해시키고, 진한 염산 수용액(0.508 mL)을 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 4시간 후에, 반응 혼합물을 0℃에서 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(30 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 물 중 10 내지 100% 아세토니트릴 구배를 사용하는 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini 5 μm C18 110Å 100 x 30 mm 컬럼)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.77 (bs, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.25 - 6.07 (m, 2H), 5.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.38 (d,

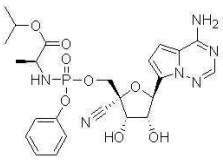
J = 6.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 4H), 1.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3.24. LCMS: MS *m/z* = 635.07 [M+1], t_R = 1.17분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 0.2분: 2% 아세토니트릴, 0.2분 내지 1.5분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.5분 내지 2.2분: 100% 아세토니트릴, 2.2분 내지 2.4분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 2.4분 내지 2.5분: 2% 아세토니트릴(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.45분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.09분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1185] **실시예 76. 메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(벤질옥시)포스포릴)-L-알라니네이트.**

[1186] 

[1187] 아세토니트릴(2.5 mL)을 실온에서 중간체 4(150 mg, 0.453 mmol), 중간체 42(179 mg, 0.453 mmol), 및 염화마그네슘(43 mg, 0.453 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 50℃로 가열하고, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.197 mL, 0.453 mmol)을 첨가하였다. 22시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(0.5 mL)을 적가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 0.7H), 7.73 (s, 0.3H), 7.41 - 7.22 (m, 5H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 5.56 - 5.43 (m, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 2H), 4.69 - 4.18 (m, 4H), 3.92 - 3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 0.9H), 3.60 (s, 2.1H), 1.31 - 1.22 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.88 (s), 7.81 (s). LCMS: MS *m/z* = 547.06 [M+1], t_R = 1.04분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.381분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분).

[1188] **실시예 77. 아이소프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1189] 

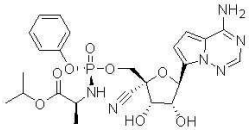
[1190] 중간체 1(0.149 g, 0.512 mmol)을 무수 THF 중에 흡수시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 고진공 하에서 1.5시간 동안 두었다. 이어서, 잔류물을 NMP(4 mL) 중에 용해시키고, 이어서 THF(1 mL)를 첨가하였다. 이 용액을 빙조 내에서 냉각시키고, THF 중 *tert*-BuMgCl의 1 M 용액(0.767 mL, 0.767 mmol)을 첨가하여, 백색 침전물이 형성되게 하였다. 5분 후에, 저온조(cold bath)를 제거하고, 혼합물을 초음파 처리하여 침전물 고체를 분산시

키고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. THF(0.9 mL) 중 중간체 아이소프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(0.251 g, 0.614 mmol; 국제 특허 출원 공개 WO2011123668호)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고, 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 1시간 45분 후에, 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 빙초산(glacial AcOH)(0.25 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 빙조를 제거하고, 실온에서 5분 동안 교반을 계속하였다. 휘발성 물질을 증발에 의해 제거하고, 생성물을 HPLC에 의해 잔류물로부터 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4, 별표(*)로 표시된 화학적 이동은 존재하는 두 번째 이성질체 상의 관련된 양성자(들)의 이동을 나타냄) δ 7.81 (s, 0.41H), 7.79* (s, 0.59H), 7.36 - 7.12 (m, 5H), 6.85 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.1 ㎐, 2H), 1.20* (d, J = 6.3 ㎐, 4H), 1.16 (t, J = 6.3 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.30 (s). MS m/z = 561.03 [M+1].

[1191] **Sp 부분입체 이성질체와 Rp 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IA, 헵탄 70%, 에탄올 30%)를 통해 정제하였다.

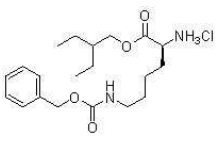
[1192] 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: 실시예 1.

[1193] **실시예 78. 아이소프로필 ((R)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.**

[1194] 

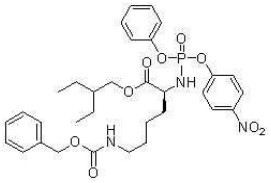
[1195] 실시예의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 6.87 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.75 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.53 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.96 (heptet, J = 6.3 ㎐, 1H), 4.65 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 1.27 (br d, J = 7.1 ㎐, 3H), 1.22 (d, J = 6.3 ㎐, 6H). LCMS: MS m/z = 560.96 [M+1], t_R = 1.48분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.54분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.95분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1196] **실시예 79. 2-에틸부틸 N2-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-N6-((벤질옥시)카르보닐)-L-라이시네이트**

[1197] 

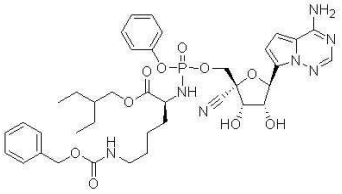
[1198] **2-에틸부틸 (S)-6-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(클로로-15-아자닐)헥사노에이트.** 4 N 염산(5 mL)을 2-에틸-부탄올(10 mL) 중 N6-((벤질옥시)카르보닐)-L-라이신(1 g, 4 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 가열하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 70℃에서 감압 하에서 농축시켰다. 조 고체 잔류물을 헥산(150 mL) 중에 흡수시키고, 4시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.38 - 7.25 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 4.03 (t, J = 6.3

Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.62 - 1.32 (m, 8H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H).



[1199]

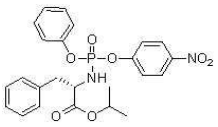
[1200] **2-에틸부틸 N6-((벤질옥시)카르보닐)-N2-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-라이시네이트.** 다이클로로메탄(23 mL) 중 2-에틸부틸 (S)-6-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(클로로-15-아자닐)헥사노에이트(1.3 g, 3.57 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.753 mL, 3.57 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(0.422 mL, 7.14 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(496 mg, 3.57 mmol) 및 트라이에틸아민(0.5 mL, 3.57 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물(약 1:0.8 부분입체 이성질체 혼합물)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d_1) δ 8.27 - 8.13 (m, 2H), 7.44 - 7.12 (m, 12H), 5.08 (br s, 2H), 4.72 (br s, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 3H), 3.92 - 3.72 (m, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 2H), 1.82 - 1.19 (m, 11H), 0.86 (br t, *J* = 7.4 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d_1) δ -2.49 (s), -2.76 (s). MS *m/z* = 641.97 [M+1].



[1201]

[1202] 중간체 4(43 mg, 0.130 mmol), 2-에틸부틸 N6-((벤질옥시)카르보닐)-N2-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-라이시네이트(83.3 mg, 0.130 mmol), 및 염화마그네슘(12.4 mg, 0.106 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(1 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 5분 동안 교반되게 하였다.이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.057 mL, 0.324 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.151 mL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 0.4H), 7.77 (s, 0.6H), 7.35 - 7.09 (m, 10H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 0.4H), 6.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 0.6H), 5.53 - 5.48 (m, 1H), 5.04 (br s, 2H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 3H), 4.07 - 3.76 (m, 3H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 1.74 - 1.13 (m, 11H), 0.89 - 0.78 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.66 (s), 3.27 (s). MS *m/z* = 794.51 [M+1].

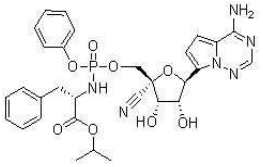
[1203] **실시예 80. (2S)-아이소프로필 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트**



[1204]

[1205] **(2S)-아이소프로필 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(718 μL, 4.8 mmol)를 무수 다이클로로메탄(20 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서

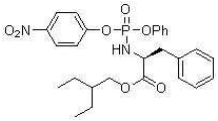
교반하였다. 페닐알라닌 아이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드(1 g, 4.1 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(736 μL, 5.3 mmol)을 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(736 μL, 5.3 mmol)을 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(736 μL, 5.3 mmol)을 적가하고, 15분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(600 mg, 4.32 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 p-니트로페놀(50 mg) 및 트라이에틸아민(736 μL, 5.3 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(20 mL)으로 2회, 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 15% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.17 (t, *J* = 9.0 ㎐, 2H), 7.38 - 7.13 (m, 10H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 4.95 (pd, *J* = 6.3, 3.9 ㎐, 1H), 4.31 (ddq, *J* = 10.6, 9.2, 6.2 ㎐, 1H), 3.69 (td, *J* = 10.9, 4.6 ㎐, 1H), 3.02 (dd, *J* = 6.1, 1.8 ㎐, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -2.97, -2.98. MS *m/z* = 485.0 [M+1], 483.2 [M-1].



[1206]

[1207] 중간체 2(50 mg, 0.116 mmol) 및 (2S)-아이소프로필 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트(67 mg, 0.139 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(17 mg, 0.174 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(50 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 가열하고, 60℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 메탄올(500 μL)과 함께 1,4-다이옥산 중 4 N 염화수소(5 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이것을 2시간 동안 교반하였다. 물(1 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 1 N 수산화나트륨 수용액을 서서히 첨가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 5% 탄산나트륨 수용액(20 mL)으로 2회, 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini C_{18} 컬럼, 0 내지 100% 아세토니트릴/물(변형제로서 0.1% 트라이플루오로아세트산을 사용함))로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(30 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.66 (s, 1H), 7.28 - 7.01 (m, 10H), 6.53 (dd, *J* = 11.3, 5.1 ㎐, 2H), 5.55 - 5.38 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.34 - 4.01 (m, 3H), 3.10 - 2.81 (m, 2H), 1.12 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 2.90, 2.73 MS *m/z* = 637.1 [M+1], 635.0 [M-1].

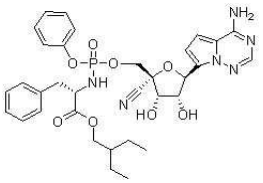
[1208] **실시예 81. (2S)-2-에틸부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트**



[1209]

[1210] **(2S)-2-에틸부틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(354 μL, 2.38 mmol)를 무수 다이클로로메탄(24 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 아르곤 분위기 하에서 교반하였다. L-페닐알라닌 2-에틸부틸 에스테르 하이드로클로라이드(680 mg, 2.38 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(730 μL, 5.24 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(365 uL, 2.62 mmol)을 적가하고, 60분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(265 mg, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄(30 mL)으로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액

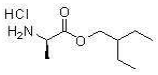
(20 mL)으로 2회 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.8 ㎐, 2H), 7.28 - 7.10 (m, 7H), 7.07 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.15 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 1.39 - 1.25 (m, 1H), 1.17 (dtd, J = 8.8, 7.2, 3.6 ㎐, 4H), 0.73 (tt, J = 7.6, 1.7 ㎐, 6H).



[1211]

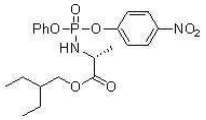
[1212] 중간체 2(50 mg, 0.116 mmol) 및 (2S)-2-에틸부틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트(73 mg, 0.139 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(17 mg, 0.174 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(50 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 가열하고, 60℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 트라이플루오로아세트산 수용액(v/v 1:1, 2 mL)을 첨가하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 수산화칼륨 수용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (m, 1H), 7.33 - 6.97 (m, 10H), 6.84 (dd, J = 4.5, 2.9 ㎐, 1H), 6.70 (dd, J = 4.5, 3.0 ㎐, 1H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 3H), 4.02 - 3.80 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.42 - 1.29 (m, 1H), 1.29 - 1.13 (m, 4H), 0.80 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.21, 2.70. MS m/z = 679.1 [M+1], 677.1 [M-1].

[1213] **실시예 82. (2R)-2-에틸부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**



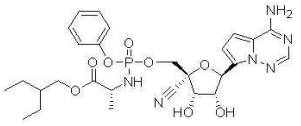
[1214]

[1215] **(R)-2-에틸부틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드.** D-알라닌(891 mg, 10 mmol)을 2-에틸-1부탄올(20 mL)과 혼합하였다. 트라이메틸실릴 클로라이드(3.8 mL, 30 mmol)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 추가의 트라이메틸실릴 클로라이드(3.8 mL, 30 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이메틸실릴 클로라이드(3.8 mL, 30 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 75℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 빙조 내에서 냉각시켰다. 헥산(100 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 헥산(100 mL)으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 3H), 4.18 - 3.96 (m, 3H), 1.58 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 ㎐, 3H), 1.31 (ddq, J = 10.2, 7.3, 3.7 ㎐, 4H), 0.85 (t, J = 7.4 ㎐, 6H).



[1216]

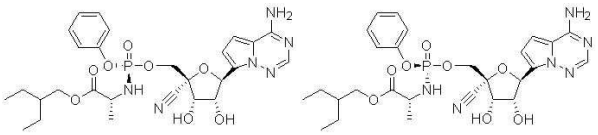
[1217] **(2R)-2-에틸부틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(354 μL®, 2.38 mmol)를 무수 다이클로로메탄(24 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. D-알라닌 2-에틸부틸에스테르 하이드로클로라이드(500 mg, 2.38 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(730 μL, 5.24 mmol)을 적가하고, 2시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(365 μL, 2.62 mmol)을 적가하고, 30분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(265 mg, 1.9 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 15% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.32 - 8.22 (m, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 4H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 6.75 - 6.60 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.31 - 1.17 (m, 7H), 0.78 (t, *J* = 7.5 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -1.26, -1.48. MS *m/z* = 451.0 [M+1], 449.1 [M-1].



[1218]

[1219] **(2R)-2-에틸부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** 중간체 2(50 mg, 0.116 mmol) 및 (2R)-2-에틸부틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(63 mg, 0.139 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(17 mg, 0.174 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(50 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 가열하고, 60℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 트라이플루오로아세트산 수용액(v/v 1:1, 2 mL)을 첨가하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 수산화칼륨 수용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 6.85 (dd, *J* = 5.5, 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (dd, *J* = 15.4, 4.5 ㎐, 1H), 5.55 - 5.46 (m, 1H), 4.61 (dt, *J* = 20.1, 5.3 ㎐, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 3H), 4.14 - 3.83 (m, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.37 - 1.17 (m, 7H), 0.85 (tdd, *J* = 7.5, 3.9, 1.6 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.37, 3.06. MS *m/z* = 603.1 [M+1], 601.1 [M-1].

[1220] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IC, 150 x 4.6 ㎜, 헵탄 70%, 에탄올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:



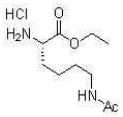
[1221]

[1222] **실시예 83.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 4.05 - 3.88 (m,

3H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 7H), 0.95 - 0.80 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.39.

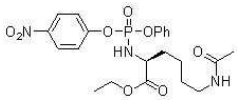
[1223] **실시예 84.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 1.44 (dt, *J* = 12.4, 6.2 ㎐, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 7H), 0.86 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.06

[1224] **실시예 85. (2S)-에틸 6-아세트아미도-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)헥사노에이트**



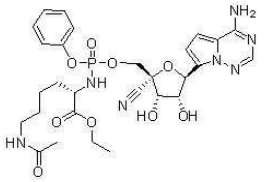
[1225]

[1226] **(S)-에틸 6-아세트아미도-2-아미노헥사노에이트 하이드로클로라이드.** (S)-6-아세트아미도-2-아미노헥산산(1.88 g, 10 mmol)을 에탄올(25 mL)과 혼합하였다. 트라이메틸실릴 클로라이드(6.3 mL, 50 mmol)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이것을 헥산(100 mL)과 혼합하고, 30분 동안 교반하였다. 용매를 경사분리하였다. 추가의 헥산(100 mL)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 용매를 경사분리하고, 생성된 오일을 고진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.59 (bs, 3H), 7.94 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 2.98 (d, *J* = 6.1 ㎐, 2H), 1.77 (m, 5H), 1.45 - 1.30 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.1 ㎐, 3H).



[1227]

[1228] **(2S)-에틸 6-아세트아미도-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)헥사노에이트** 페닐 다이클로로포스페이트(354 μL®, 2.38 mmol)를 무수 다이클로로메탄(24 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. (S)-에틸 6-아세트아미도-2-아미노헥사노에이트 하이드로클로라이드(601 mg, 2.38 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(730 μL, 5.3 mmol)을 적가하고, 2시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(365 μL, 2.62 mmol)을 적가하고, 60분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(265 mg, 1.9 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.33 - 8.22 (m, 2H), 7.70 (t, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 4H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 6.63 (dt, *J* = 13.4, 10.6 ㎐, 1H), 3.99 (qd, *J* = 7.1, 2.1 ㎐, 2H), 3.78 (qt, *J* = 9.7, 5.4 ㎐, 1H), 2.87 (qd, *J* = 6.8, 3.4 ㎐, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.34 - 1.00 (m, 7H). MS *m/z* = 494.1 [M+1], 492.2 [M-1].

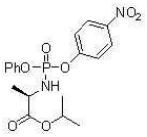


[1229]

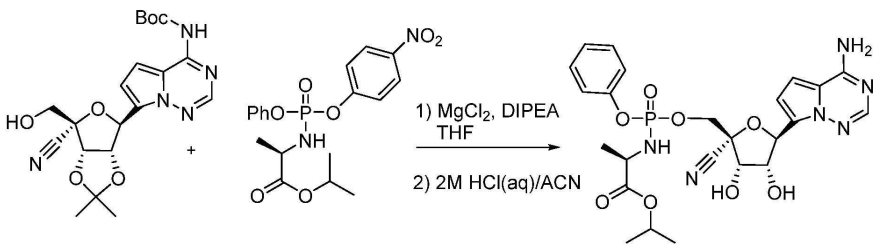
[1230] **(2S)-에틸 6-아세트아미도-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)헥사노에이트** 중간체 2(50 mg,

0.116 mmol) 및 (2S)-에틸 6-아세트아미도-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)헥사노에이트(69 mg, 0.139 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(17 mg, 0.174 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(50 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 가열하고, 60℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 트라이플루오로아세트산 수용액(v/v 1:1, 2 mL)을 첨가하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 수산화칼륨 수용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.10 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 4.5, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 4.5, 3.0 Hz, 1H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 4.63 (td, J = 5.4, 4.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.27 (m, 3H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.05 (tq, J = 6.0, 1.8 Hz, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.54, 3.44. MS m/z = 646.1 [M+1], 644.1 [M-1].

[1231] **실시예 86. (2R)-아이소프로필 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[1232] 

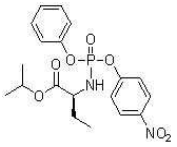
[1233] **아이소프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-D-알라니네이트.** D-알라닌 아이소프로필에스테르-HCl(1.21 g, 7.22 mmol)을 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중에 현탁시키고, 생성된 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 페닐 다이클로로포스페이트(1.08 mL, 7.22 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(2.0 mL, 14.44 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 4-니트로페놀(1004 mg, 7.22 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(1.0 mL, 7.22 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온되게 하고, 물(2x) 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.32 - 8.14 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.31 - 7.15 (m, 3H), 5.01 (pd, J = 6.3, 1.0 Hz, 1H), 4.22 - 3.99 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 12.2, 9.1 Hz, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 3H), 1.33 - 1.11 (m, 6H); ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.00, -3.03; MS m/z 409 (M+1)+.

[1234] 

[1235] **(2R)-아이소프로필 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** 중간체 2(50 mg, 0.116 mmol) 및 아이소프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-D-알라니네이트(57 mg, 0.139 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(17 mg, 0.174 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 60

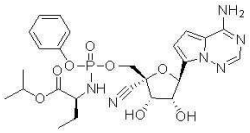
℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(50 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(330 μL)을 적가하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 1 N 수산화나트륨 용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.79 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 6.84 (t, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 6.73 (dd, *J* = 13.9, 4.5 ㎐, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.41, 3.13. MS *m/z* = 561.2 [M+1], 559.2 [M-1].

[1236] **실시예 87. (2S)-아이소프로필 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트**



[1237]

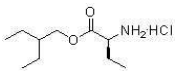
[1238] **(2S)-아이소프로필 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트.** (2S)-아이소프로필-2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드(1.28 g, 7.05 mmol, 1:1.6 이성질체 혼합물)를 실시예 88에 사용된 것과 동일한 절차를 사용함으로써 상기 중간체로 전환시켰다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 8.33 - 8.23 (m, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.17 (m, 3H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 1.86 - 1.49 (m, 2H), 1.18 (m, 6H), 0.87 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ -0.91, -1.10. MS *m/z* = 423 $(M+H)^+$.



[1239]

[1240] **(2S)-아이소프로필 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트** 실시예 88에 사용된 것과 동일한 절차를 사용하여 중간체 (2S)-아이소프로필 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트(80 mg, 0.19 mmol) 및 중간체 4(117 mg, 0.28 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 0.7H), 7.79 (s, 0.3H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.98 - 4.82 (m, 1H), 4.62 (m,1H), 4.45 (m, 2H), 4.34 (m 1H), 3.72 (m, 1H), 1.77 - 1.47 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 6H), 0.83 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.68, 3.65. MS *m/z* = 575 $(M+H)^+$.

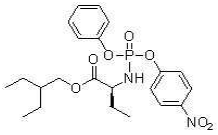
[1241] **실시예 88. (2S)-2-에틸부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트**



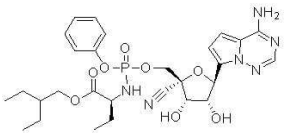
[1242]

[1243] **(S)-2-에틸부틸 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드.** (S)-2-아미노부탄산(2.5 g, 24.24 mmol) 및 2-에틸-부탄-1-올(25 mL)의 혼합물에 TMSCl(8.64 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 교반하고, 80℃에서 회전 증발기 내에서 농축시키고, 톨루엔과 수회 동시증발시키고, 고진공 하에서 건조시켜

중간체를 얻었으며, 다음 반응에 사용하였다.

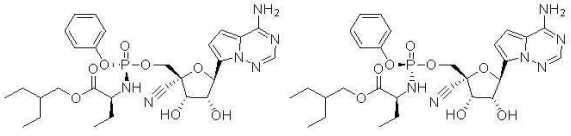
[1244] 

[1245] **(2S)-2-에틸부틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트.** 화합물 (S)-2-에틸부틸 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드(660 mg, 2.95 mmol)를 메틸렌 클로라이드(6 mL) 중에 현탁시키고, -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(0.44 mL, 2.95 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 트라이에틸아민(0.82 mL, 5.90 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 4-니트로페놀(410 mg, 2.95 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(0.41 mL, 2.95 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 물로 2회 그리고 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 8.34 - 8.22 (m, 2H), 7.52 - 7.32 (m, 4H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 3.99 (m, 1.1 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 4H), 0.97 - 0.79 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ -0.94, -1.20. MS *m/z* 465 $(M+H)^{+}$.

[1246] 

[1247] **(2S)-2-에틸부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트** DMF(4 mL) 중 중간체 4(89 mg, 0.21 mmol), 중간체 (2S)-2-에틸부틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트(130 mg, 0.28 mmol), 및 $MgCl_2$(30 mg, 0.31 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.09 mL, 0.52 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 ACN(3 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 10 내지 70% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (s, 0.63H), 7.78 (s, 0.37H), 7.25 (m, 5H), 6.97 - 6.58 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.38 - 1.21 (m, 4H), 0.85 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.62, 3.59. MS *m/z* 617 $(M+H)^{+}$.

[1248] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IC, 150 x 4.6 mm, 헵탄 70%, 에탄올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

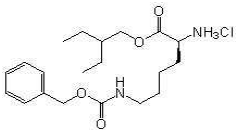
[1249] 

[1250] **실시예 89.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.22 (m, 4H), 0.94 - 0.79 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.59.

[1251] **실시예 90.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.32 (m,

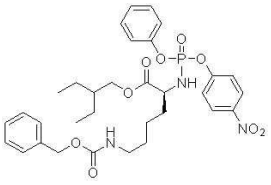
2H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.30 (m, 4H), 0.84 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.62.

[1252] **실시예 91. (2S)-2-에틸부틸 6-아미노-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)헥사노에이트**



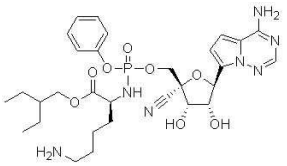
[1253]

[1254] **2-에틸부틸 N6-((벤질옥시)카르보닐)-L-라이시네이트 하이드로클로라이드.** 4 N 염산(5 mL)을 2-에틸-부탄올(10 mL) 중 N6-((벤질옥시)카르보닐)-L-라이신(1 g, 4 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 가열하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 70℃에서 감압 하에서 농축시켰다. 조 고체 잔류물을 헥산(150 mL) 중에 흡수시키고, 4시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 결정질 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 7.38 - 7.25 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.62 - 1.32 (m, 8H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 6H).



[1255]

[1256] **2-에틸부틸 N6-((벤질옥시)카르보닐)-N2-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-라이시네이트** 다이클로로메탄(23 mL) 중 2-에틸부틸 N6-((벤질옥시)카르보닐)-L-라이시네이트 하이드로클로라이드(1.3 g, 3.57 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.753 mL, 3.57 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(0.422 mL, 7.14 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(496 mg, 3.57 mmol) 및 트라이에틸아민(0.5 mL, 3.57 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. MS *m/z* = 641.97 [M+1].

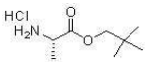


[1257]

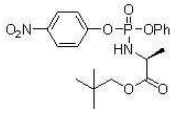
[1258] **(2S)-2-에틸부틸 6-아미노-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)헥사노에이트** 중간체 4(43 mg, 0.130 mmol), 중간체 2-에틸부틸 N6-((벤질옥시)카르보닐)-N2-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-라이시네이트(83.3 mg, 0.130 mmol), 및 염화마그네슘(12.4 mg, 0.106 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(1 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 5분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.057 mL, 0.324 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.151 mL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 Cbz 보호

된 중간체를 얻었으며, 이것을 TFA(1 mL) 중에 흡수시키고, 생성된 혼합물을 50℃로 가열하였다. 2시간 후에, 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenominex Luna 5u C18(2) 100Å 100 x 30 mm 컬럼, 5 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여, TFA 염으로서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) (*는 주 부분입체 이성질체를 나타냄) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H*), 7.40 - 7.12 (m, 5H, 5H*), 6.98 (d, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.8 ㎐, 1H*), 5.55 (d, *J* = 5.2 ㎐, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H*), 4.57 - 4.50 (m, 1H, 1H*), 4.50 - 4.33 (m, 3H, 3H*), 4.08 - 3.96 (m, 2H, 2H*), 3.92 - 3.84 (m, 1H, 1H*), 2.87 (t, *J* = 7.8 ㎐, 2H*), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H, 2H*), 1.73 - 1.24 (m, 10H, 10H*), 0.94 - 0.81 (m, 6H, 6H*). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) (*는 주 부분입체 이성질체를 나타냄) δ 3.76 (s) 3.49* (s). ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d4) δ -77.99. MS *m/z* = 660.31 [M+1].

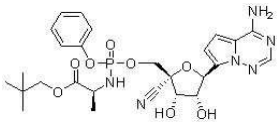
[1259] **실시예 92. (2S)-네오펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[1260] 

[1261] **(S)-네오펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드**. Boc-L-알라닌(3.8 g, 20 mmol) 및 네오펜틸 알코올(2.1 g, 24 mmol)을 무수 다이클로로메탄(20 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 질소 분위기 하에서 교반하였다. N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 하이드로클로라이드(5.8 g, 30 mmol)를 3회분으로 나누어서 첨가하였다. 4-(다이메틸아미노)피리딘(244 mg, 2 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 이어서 빙조를 제거하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 추가의 네오펜틸 알코올(210 mg, 2.4 mmol) 및 N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 하이드로클로라이드(500 mg)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(30 mL)으로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(15 mL), 포화 중탄산나트륨 수용액(15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 생성된 생성물을 1,4-다이옥산 중 4 N 염화수소(10 mL) 중에 용해시키고, 30분 동안 교반하였다. 무수 에테르(50 mL)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 수집하고, 무수 에테르(100 mL)로 세척하고, 이어서 진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 3H), 4.10 (q, *J* = 7.2 ㎐, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.4 ㎐, 1H), 3.79 (d, *J* = 10.4 ㎐, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H), 0.91 (s, 9H).

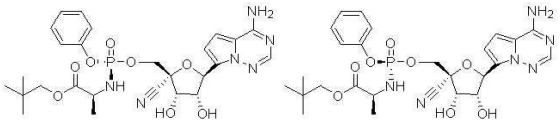
[1262] 

[1263] **(2S)-네오펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**. 페닐 다이클로로포스페이트(374 μL®, 2.5 mmol)를 무수 다이클로로메탄(25 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. (S)-네오펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(489 mg, 2.5 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(768 μL, 5.5 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(384 μL, 2.75 mmol)을 적가하고, 20분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(278 mg, 2 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.33 - 8.22 (m, 2H), 7.55 - 7.32 (m, 4H), 7.31 - 7.14 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 0.84 (d, *J* = 1.6 ㎐, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -1.21, -1.40. MS *m/z* = 436.9 [M+1], 435.1 [M-1].

[1264] 

[1265] **(2S)-네오펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** 중간체 2(50 mg, 0.116 mmol) 및 (2S)-네오펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(61 mg, 0.139 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(17 mg, 0.174 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 60℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(50 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(400 μL)을 적가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.08 (m, 5H), 6.84 (dd, J = 4.5, 1.8 ㎐, 1H), 6.73 (dd, J = 4.6, 1.7 ㎐, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 3H), 3.94 (dq, J = 9.8, 7.1 ㎐, 1H), 3.86 - 3.60 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), 0.89 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.28. MS m/z = 589.0 [M+1], 586.9 [M-1].

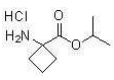
[1266] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IC, 150 x 4.6 ㎜, 헵탄 70%, 에탄올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1267] 

[1268] **실시예 93.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.7, 7.1 ㎐, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.62 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 3.94 (dq, J = 9.5, 7.2 ㎐, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 3H), 0.91 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.26.

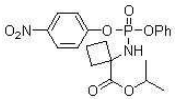
[1269] **실시예 94.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.60 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (dq, J = 9.9, 7.1 ㎐, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.88 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.27.

[1270] **실시예 95. 아이소프로필 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트**

[1271] 

[1272] **아이소프로필 1-아미노사이클로부탄카르복실레이트 하이드로클로라이드.** 1-아미노사이클로부탄카르복실산 하이드로클로라이드(1.52 g, 10 mmol)를 아이소프로필 알코올(30 mL)과 혼합하였다. 트라이메틸실릴 클로라이드(12.7 mL, 100 mmol)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하

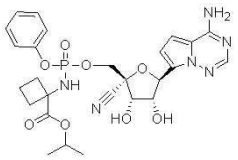
여 투명한 용액을 얻었다. 반응물을 감압 하에서 농축시켰다. 무수 에테르(50 mL)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 수집하고, 헥산(50 mL)으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 3H), 5.00 (p, J = 6.2 ㎐, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.2 ㎐, 6H).



[1273]

[1274] **아이소프로필 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(374 μL®, 2.5 mmol)를 무수 다이클로로메탄(25 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 아이소프로필 1-아미노사이클로부탄카르복실레이트 하이드로클로라이드(484 mg, 2.5 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(768 μL, 5.5 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(384 μL, 2.75 mmol)을 적가하고, 20분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(278 mg, 2 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반하였다.

[1275] 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 1% 시트르산 수용액(20 mL), 이어서 5% 탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.32 - 8.23 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 6.92 (d, J = 11.7 ㎐, 1H), 4.85 (p, J = 6.2 ㎐, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -3.04. MS m/z = 434.9 [M+1], 433.1 [M-1].

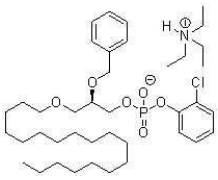


[1276]

[1277] **아이소프로필 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트** 중간체 2(50 mg, 0.116 mmol) 및 아이소프로필 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트(60 mg, 0.139 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(22 mg, 0.232 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 60℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(50 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(400 μL)을 적가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다.

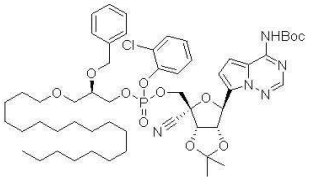
[1278] 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (m, 1H), 7.36 - 7.09 (m, 5H), 6.83 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.55 - 4.31 (m, 3H), 2.56 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 2.13 (m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 2.03, 1.91. MS m/z = 587.0 [M+1], 585.0 [M-1].

[1279] **실시예 96. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필) 하이드로겐 포스페이트**



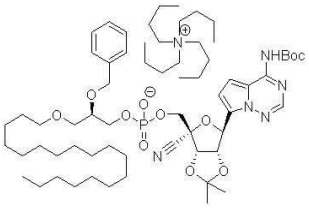
[1280]

[1281] **트라이에틸암모늄 (R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 (2-클로로페닐) 포스페이트.** 2-클로로페닐 포스포로다이클로리데이트(0.371 mL, 2.3 mmol)를 ACN(9.2 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 빙조 내에서 냉각시키고, 1,2,4-트라이아졸(0.342 g, 4.95 mmol)을 첨가한 후, Et_3N(0.689 mL, 4.95 mmol)을 첨가하였다. 저온조를 제거하고, 45분 후에, 피리딘(9.2 mL) 중 (S)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로판-1-올(1 g, 2.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 1시간 25분 동안 교반한 후에, Et_3N(0.810 mL) 및 물(0.23 mL)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하고, 혼합물을 추가 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(3x)으로 추출하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 이것을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축시키고, 고진공 하에 두어서 중간체를 얻었다. 이 물질을 후속 반응에 그대로 직접 사용하였다. ^1H NMR (400 ㎒, ACN-d_3) δ 7.61 (dt, *J* = 8.2, 1.3 ㎐, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 6H), 7.17 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.7 ㎐, 1H), 6.99 (td, *J* = 7.7, 1.5 ㎐, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.70 (pent, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.5 ㎐, 2H), 2.96 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.27 (m, 30H), 1.19 (t, *J* = 7.3 ㎐, 9H), 0.88 (t, *J* = 4 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, ACN-d_3) δ -6.007 (s). MS *m/z* = 624.97 [M+1].



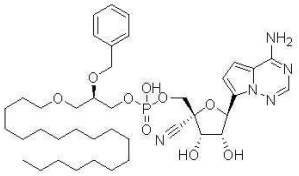
[1282]

[1283] **tert-부틸 (7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-(((((R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로폭시)(2-클로로페녹시)포스포릴)옥시)메틸)-6-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)카르바메이트.** 중간체 트라이에틸암모늄 (R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 (2-클로로페닐) 포스페이트(0.337 g, 0.464 mmol)를 피리딘(4 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 MSNT(0.275 g, 0.927 mmol), 이어서 중간체 2(0.1 g, 0.232 mmol)를 첨가하였다. 이 용액에 N-메틸이미다졸(NMI)(0.046 mL, 0.579 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하고, LC/MS에 의해 중간체 2의 소실에 대해 모니터링하였다. 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액의 느린 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성 층을 물, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 및 염수의 1:1:1 혼합물로 희석시켰다. 수성 층을 DCM(3x)으로 추출하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 이것을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축시키고, 중간체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25 g 로드 카트리지, 40 g Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제 램프(ramp): 100% 헥산 내지 60% EtOAc/헥산)에 의해 단리하였다. ^1H NMR (400 ㎒, ACN-d_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 5H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.25 (ddd, *J* = 12.9, 6.6, 3.2 ㎐, 1H), 5.04 (t, *J* = 6.8 ㎐, 1H), 4.60 - 4.13 (m, 6H), 3.72 (p, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 3.43 (dd, *J* = 7.8, 5.3 ㎐, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 3H), 1.59 - 1.50 (m, 9H), 1.47 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 -1.20 (m, 30H), 0.87 (t, *J* = 4 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, ACN-d_3) δ -7.31 (s), -7.41 (s). MS *m/z* = 1038.33 [M+1].



[1284]

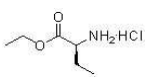
[1285] **테트라부틸암모늄 (R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 (((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸) 포스페이트.** 중간체 tert-부틸 (7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-(((((R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로폭시)(2-클로로페녹시)포스포릴)옥시)메틸)-6-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)카르바메이트(0.532 g, 0.512 mmol)를 THF(5.7 mL) 중에 용해시키고, 피리딘(0.7 mL) 및 물(0.7 mL)을 첨가하였다. 생성된 투명한 균질 용액에 THF 중 TBAF의 1 M 용액(1.537 mL, 1.537 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고, 반응 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시에, 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 2회 피펫팅하여 켄칭하였다. 이 용액을 물을 2회 피펫팅하여 추가로 희석시키고, 생성된 혼합물을 DCM(4x)으로 추출하였다. 수성 상을 2 N HCl을 사용하여 산성(pH = 약 3)이 되게 하고, 이어서 추가의 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(포화 $NaHCO_3$ 수용액을 사용하여 이의 pH를 8로 조정함)로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 이것을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축시키고, 중간체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(12 g 로드 카트리지, 80 g Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제 램프: 100% DCM 내지 20% MeOH/DCM)에 의해 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 - 7.09 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 18, 12 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.6, 6.5 Hz, 1H), 3.35 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.32 - 3.22 (m, $N^+(C\underline{H_2}CH_2CH_2CH_3)_4$, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.66 - 1.56 (m, $N^+(CH_2C\underline{H_2}CH_2CH_3)_4$, 8H), 1.54 (s, 9H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.36 - 1.45 (m, $N^+(CH_2CH_2C\underline{H_2}CH_3)_4$, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 30H), 1.00 - 0.93 (m, $N^+(CH_2CH_2CH_2C\underline{H_3})_4$, 12H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -0.875 (s). MS *m/z* = 928.18 [M+1].



[1286]

[1287] **((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필) 하이드로겐 포스페이트.** 중간체 테트라부틸암모늄 (R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 (((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸) 포스페이트(0.518 g, 0.558 mmol)를 THF(15 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 실온에서 12 M HCl 수용액(3.837 mL, 46 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고, 반응 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시에, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 THF(2x) 및 DCM(2x)과 동시증발시켰다. 생성된 잔류물을 DCM 중에 흡수시키고, 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(12 g 로드 카트리지, 40 g Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제 램프: 100% DCM 내지 20% MeOH/DCM)에 의해 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 5H), 6.83 (dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 5.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 4H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.71 (pent., *J* = 5 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 1.50 (pent., *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 30H), 0.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ -0.410. MS *m/z* = 788.16 [M+1].

[1288] **실시예 97. (2S)-에틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트**

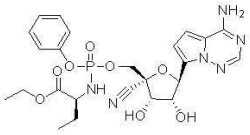


[1289]

[1290] **(S)-에틸 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드.** (S)-에틸 2-아미노부탄산(5 g, 48.5 mmol) 및 에탄올(28

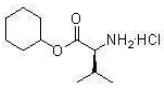
mL)의 혼합물에 TMSCl(17 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 고체를 헥산 중 5% EtOAc로 분쇄하고, 여과하고, 헥산 중 5% EtOAc로 수회 세척하고, 15시간 동안 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.83 (s, 3H), 4.27 (p, *J* = 7.0 ㎐, 2H), 4.06 (q, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 2.28 - 2.01 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.0 ㎐, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.4 ㎐, 3H).

[1291] **(2S)-에틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트.** 중간체 (S)-에틸 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드(1.20 g, 7.16 mmol)를 실시예 88에 사용된 것과 동일한 절차에 의해 상기 중간체로 전환시켰다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.34 - 8.09 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 1.88 - 1.62 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 0.86 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -2.68, -2.73. MS *m/z* 409 $(M+H)^{+}$.

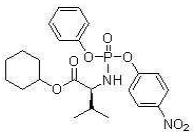
[1292] 

[1293] **(2S)-에틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트** 실시예 88에 사용된 것과 동일한 절차에 의해 중간체 4(50 mg, 0.12 mmol) 및 중간체 (2S)-에틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트(71 mg, 0.18 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (s, 0.56H), 7.78 (s, 0.44H), 7.39 - 7.06 (m, 5H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.56 - 4.26 (m, 3H), 4.19 - 3.94 (m, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 0.82 (m 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.61, 3.60. MS *m/z* = 561 $(M+H)^{+}$.

[1294] **실시예 98. 사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-발리네이트**

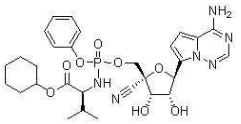
[1295] 

[1296] **사이클로헥실 L-발리네이트 하이드로클로라이드.** 4 N 염산(50 mL)을 사이클로헥산올(45 g) 중 L-발린(5 g, 43 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 가열하였다. 20시간 후에, 반응 혼합물을 70℃에서 감압 하에서 농축시켰다. 조 고체 잔류물을 헥산(250 mL) 중에 흡수시키고, 24시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 결정질 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 4.99 - 4.88 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.66 - 1.28 (m, 7H), 1.12 - 1.02 (m, 6H).

[1297] 

[1298] **사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-발리네이트.** 다이클로로메탄(23 mL) 중 중간체 사이클로헥실 L-발리네이트 하이드로클로라이드(0.945 g, 4.74 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.705 mL, 4.74 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.2 mL, 9.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(660 mg, 4.74 mmol) 및 트라이에틸아민(0.66 mL, 4.7 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.49 - 7.18 (m, 7H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.79

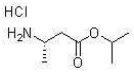
- 1.64 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.44 - 1.25 (m, 7H), 0.92 - 0.84 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ -0.28 (s), -0.59 (s). MS *m/z* = 476.85 [M+1].



[1299]

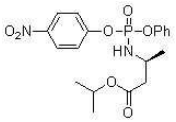
[1300] **사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-발리네이트.** 중간체 4(20.0 mg, 0.060 mmol), 중간체 사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-발리네이트(28.8 mg, 0.060 mmol), 및 염화마그네슘(5.7 mg, 0.060 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(0.50 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 5분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.026 mL, 0.151 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.025 mL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (s, 0.55H), 7.78 (s, 0.45H), 7.34 - 7.10 (m, 5H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 4.76 - 4.58 (m, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.26 (m, 9H), 0.90 - 0.80 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.15 (s), 4.09 (s). LCMS: MS *m/z* = 629.32 [M+1], t_R = 1.68분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.12분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.92분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1301] **실시예 99. (2S)-에틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트**



[1302]

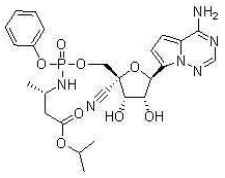
[1303] **(S)-아이소프로필 3-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드.** (S)-3-아미노부티르산(1 g, 10 mmol)을 아이소프로필 알코올(30 mL)과 혼합하였다. 트라이메틸실릴 클로라이드(12.7 mL, 100 mmol)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이메틸실릴 클로라이드(6 mL)를 적가하였다. 반응물을 80℃에서 20시간 동안 교반하여 투명한 용액을 얻었다. 반응물을 감압 하에서 농축시켜 페이스트를 얻었으며, 이것을 무수 에테르(100 mL)와 혼합하고, 5분 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 무수 에테르(50 mL)로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 3H), 4.91 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 16.3, 5.5 Hz, 1H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 1.19 (m, 9H).



[1304]

[1305] **(3S)-아이소프로필 3-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트.** 페닐 다이클로로포스페이트

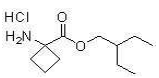
(374 μL®, 2.5 mmol)를 무수 다이클로로메탄(25 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. (S)-아이소프로필 3-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드(454 mg, 2.5 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(768 μL, 5.5 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(384 μL, 2.75 mmol)을 적가하고, 40분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(278 mg, 2 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 p-니트로페놀(50 mg)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 1% 시트르산 수용액(20 mL), 이어서 5% 탄산나트륨 수용액(20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.33 - 8.23 (m, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.18 (ddd, *J* = 13.4, 9.8, 1.8 ㎐, 1H), 4.79 (pd, *J* = 6.3, 4.4 ㎐, 1H), 3.78 - 3.57 (m, 1H), 2.43 - 2.22 (m, 2H), 1.10 (m, 6H), 1.05 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -0.90, -0.98. MS *m/z* = 422.9 [M+1], 421.1 [M-1].



[1306]

[1307] **(3S)-아이소프로필 3-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 (3S)-아이소프로필 3-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트(76 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(29 mg, 0.3 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(400 μL)을 적가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (M, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 5.4 ㎐, 1H), 4.45 - 4.26 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 1H), 2.47 - 2.23 (m, 2H), 1.17 (m, 6H), 1.11 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.83, 3.74. MS *m/z* = 575.0 [M+1], 573.0 [M-1].

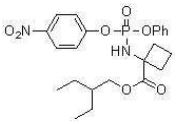
[1308] **실시예 100. 2-에틸부틸 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트**



[1309]

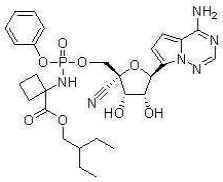
[1310] **2-에틸부틸 1-아미노사이클로부탄카르복실레이트 하이드로클로라이드.** 1-아미노사이클로부탄카르복실산 하이드로클로라이드(1.52 g, 10 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(20 mL)과 혼합하였다. 2-에틸-1-부탄올(1.5 mL, 12 mmol)을 첨가하였다. 트라이메틸실릴 클로라이드(12.7 mL, 100 mmol)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 추가의 2-에틸-1-부탄올(3 mL)을 첨가하고, 80℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켰다. 2-에틸-1-부탄올(15 mL)을 첨가하였다. 트라이메틸실릴 클로라이드(10 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물

을 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었으며, 이것을 고진공 하에서 건조시키고 추가의 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 3H), 4.12 (d, J = 5.4 ㎐, 2H), 2.55 - 2.36 (m, 4H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 1H), 1.35 (p, J = 7.3 ㎐, 4H), 0.87 (t, J = 7.4 ㎐, 6H).



[1311]

[1312] **2-에틸부틸 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(374 μL®, 2.5 mmol)를 무수 다이클로로메탄(25 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 2-에틸부틸 1-아미노사이클로부탄 카르복실레이트 하이드로클로라이드(590 mg, 2.5 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(768 μL, 5.5 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(384 μL, 2.75 mmol)을 적가하고, 20분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(278 mg, 2 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 추가의 p-니트로페놀(55 mg)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.34 - 8.23 (m, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 4H), 7.21 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 3.90 (d, J = 5.6 ㎐, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.25 (m, 4H), 0.77 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -3.13. MS m/z = 477.0 [M+1], 475.2 [M-1].

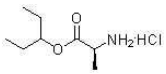


[1313]

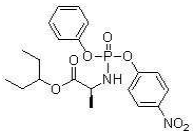
[1314] **2-에틸부틸 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 2-에틸부틸 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트(76 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(29 mg, 0.3 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL) 그리고 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(300 μL)을 적가하고, 실온에서 80분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (m, 1H), 7.37 - 7.09 (m, 5H), 6.83 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.51 - 5.49 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.53 - 4.32 (m, 3H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 2.57 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.18 (m, 2H), 1.96 - 1.76 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.29 (m, 4H), 0.94 - 0.80 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 1.95, 1.83. MS m/z = 629.1 [M+1], 627.0 [M-1].

[1315] <u>실시예 101. (2S)-펜탄-3-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아</u>

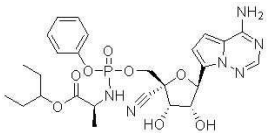
노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트

[1316] 

[1317] **(S)-펜탄-3-일 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드**. L-알라니네이트(5 g, 56.12 mmol) 및 3-하이드록시펜탄(50 mL)의 혼합물에 TMSCl(20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 교반하고, 80℃에서 회전 증발기 내에서 농축시켰다. 생성된 고체를 헥산 중 5% EtOAc로 분쇄하고, 여과하고, 헥산 중 5% EtOAc로 수회 세척하고, 하룻밤 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.79 (s, 3H), 4.83 (p, *J* = 6.2 ㎐, 1H), 4.19 (p, *J* = 6.5 ㎐, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H), 1.67 - 1.52 (m, 4H), 0.88 (td, *J* = 7.5, 1.7 ㎐, 6H).

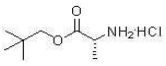
[1318] 

[1319] **(2S)-펜탄-3-일 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**. 중간체 (S)-펜탄-3-일 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(1.00 g, 5.11 mmol)를 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중에 현탁시키고, -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(0.76 mL, 5.11 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 트라이에틸아민(1.42 mL, 10.22 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(711 mg, 5.11 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 트라이에틸아민(0.71 mL, 5.11 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.31 - 7.14 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.77 (m, 1H), 1.72 - 1.45 (m, 4H), 1.42 (m, 3H), 0.84 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -2.99, -3.06. MS *m/z* = 437 $(M+H)^{+}$.

[1320] 

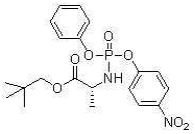
[1321] **(2S)-펜탄-3-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** DMF(3 mL) 중 중간체 4(66 mg, 0.30 mmol), 중간체 (2S)-펜탄-3-일 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(170 mg, 0.39 mmol), 및 $MgCl_2$(28 mg, 0.30 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.087 mL, 0.50 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하고, HPLC(물 중 0 내지 100% ACN)로 정제하여 중간체를 얻었으며, 이것을 ACN(3 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 5 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (m, 1H), 7.36 - 7.07 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 2H), 4.54 - 4.40 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 4H), 1.27 (m, 3H), 0.91 - 0.75 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.37, 3.29. MS *m/z* = 589 $(M+H)^{+}$.

[1322] 실시예 102. (2R)-네오펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트

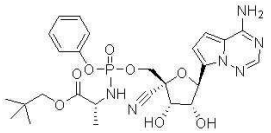
[1323] 

[1324] **(R)-네오펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드**. 실시예 97에 사용된 것과 동일한 절차를 사용하여 중간체 (R)-2-아미노프로판산(500 mg, 5.61 mmol) 및 중간체 네오펜틸 알코올(5.0 g, 56.7 mmol)로부터 상기

중간체를 얻었다.

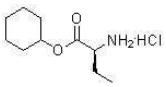
[1325] 

[1326] **(2R)-네오펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트.** 중간체 (R)-네오펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(1.0 g, 5.11 mmol)를 실시예 88에 사용된 것과 동일한 절차에 의해 상기 중간체로 전환시켰다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 10.6, 1.2 ㎐, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.5, 3.4 ㎐, 1H), 1.43 (m, 3H), 0.92 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.01, -3.06. MS 437 $(M+H)^{+}$.

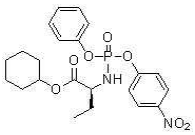
[1327] 

[1328] **(2R)-네오펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** 실시예 88에 사용된 것과 동일한 절차에 의해 중간체 4(80 mg, 0.19 mmol) 및 중간체 (2R)-네오펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(198 mg, 0.45 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 0.5H), 7.78 (s, 0.5H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 1.31 (dd, *J* = 7.2, 1.0 ㎐, 1.5H), 1.24 (dd, *J* = 7.2, 1.2 ㎐, 1.5H), 0.89 (d, *J* = 1.7 ㎐, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.39, 3.08. MS *m/z* = 589 $(M+H)^{+}$.

[1329] **실시예 103. (2S)-사이클로헥실 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트**

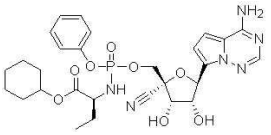
[1330] 

[1331] **(S)-사이클로헥실 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드.** 4 N 염산(12 mL)을 사이클로헥산올(5 mL) 중 (S)-2-아미노부탄산(1 g, 10 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃로 가열하였다. 20시간 후에, 반응 혼합물을 70℃에서 감압 하에서 농축시켰다. 조 고체 잔류물을 헥산(150 mL) 중에 흡수시키고, 4시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 결정질 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 4.96 - 4.86 (m, 1H), 3.96 (t, J = 6.1 ㎐, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.26 (m, 6H), 1.05 (t, J = 7.5 ㎐, 3H).

[1332] 

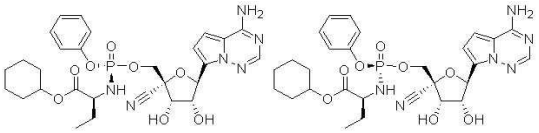
[1333] **(2S)-사이클로헥실 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트.** 다이클로로메탄(23 mL) 중 (S)-사이클로헥실 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드(0.878 g, 4.74 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.705 mL, 4.74 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.2 mL, 9.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(660 mg, 4.74 mmol) 및 트라이에틸아민(0.66 mL, 4.7 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2

Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.28 (br d, J = 9.1 ㎐, 2H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 6.61 (td, J = 12.8, 10.2 ㎐, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 3.74 (tdd, J = 10.1, 7.8, 5.6 ㎐, 1H), 1.75 - 1.37 (m, 6H), 1.36 - 1.13 (m, 5H), 0.76 (dd, J = 7.4, 6.3 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -0.79 (s), -1.03 (s). MS *m/z* = 462.93 [M+1].

[1334] 

[1335] **(2S)-사이클로헥실 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트** 중간체 4(35.0 mg, 0.106 mmol), 중간체 (2S)-사이클로헥실 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트(49.0 mg, 0.106 mmol), 및 염화마그네슘(10.1 mg, 0.106 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(0.50 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 5분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.05 mL, 0.246 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.123 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. MS *m/z* = 615.16 [M+H].

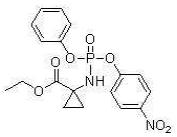
[1336] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IC, 150 x 4.6 mm, 헵탄 80%, 에탄올 20%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1337] 

[1338] **실시예 104.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.39 - 7.17 (m, 5H), 6.87 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.76 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.52 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 2H), 4.53 - 4.32 (m, 3H), 3.95 (p, J = 6.2 ㎐, 1H), 3.78 (dt, J = 9.5, 6.6 ㎐, 1H), 1.84 - 1.22 (m, 11H), 0.86 (t, J = 7.4 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, CD_3OD) δ 3.69 (s). MS *m/z* = 615.16 [M+H]

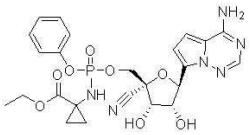
[1339] **실시예 105.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.88 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.76 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.54 (d, J = 5.1 ㎐, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.65 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 10.9, 5.3 ㎐, 1H), 3.95 (p, J = 6.2 ㎐, 1H), 3.77 (td, J = 7.9, 5.4 ㎐, 1H), 1.87 - 1.25 (m, 11H), 0.86 (t, J = 7.4 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, CD_3OD) δ 3.68 (br s). MS *m/z* = 615.16 [M+H]

[1340] **실시예 106. 에틸 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로프로판카르복실레이트**

[1341] 

[1342] **에틸 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로프로판카르복실레이트.** 에틸 1-아미노사이클로프로판-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드(1.0 g, 6.04 mmol)를 실시예 88에 사용된 것과 동일한 절차에 의해

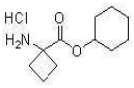
상기 중간체로 전환시켰다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.21 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.14 (m, 3H), 4.05 (m, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (t, *J* = 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.16. MS *m/z* = 407 $(M+H)^{+}$.



[1343]

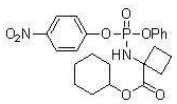
[1344] **에틸 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로프로판카르복실레이트** THF(4 mL) 중 중간체 4(100 mg, 0.30 mmol), 중간체 에틸 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로프로판카르복실레이트(147 mg, 0.36 mmol), 및 $MgCl_2$(43 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.13 mL, 0.76 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 ACN(3 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 10 내지 70% 아세토니트릴/물 구배), 그리고 이어서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중 0 내지 15% MeOH)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 0.5H), 7.77 (s, 0.5H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.54 (m, 0.5H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 4.37 (m, 0.5H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.07 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.7, 3.61. MS *m/z* = 559 $(M+H)^{+}$.

[1345] **실시예 107. 에틸 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로프로판카르복실레이트**



[1346]

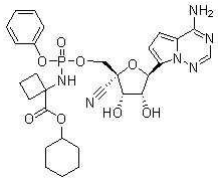
[1347] **사이클로헥실 1-아미노사이클로부탄카르복실레이트 하이드로클로라이드.** 1-아미노사이클로부탄카르복실산 하이드로클로라이드(758 mg, 5 mmol)를 사이클로헥산올(5 mL)과 혼합하였다. 트라이메틸실릴 클로라이드(6.4 mL, 50 mmol)를 적가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 추가의 사이클로헥산올(5 mL) 및 트라이메틸실릴 클로라이드(6 mL)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 교반하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔(5x)과 공비증류시켜 겔/고체를 얻었다. 헥산(100 mL)을 첨가하고, 15분 동안 교반하여 고체를 얻었으며, 이것을 수집하고, 헥산(50 mL)으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 3H), 4.84 (tt, *J* = 7.8, 3.6 ㎐, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 4H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.59 - 1.24 (m, 6H).



[1348]

[1349] **사이클로헥실 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(374 μL®, 2.5 mmol)를 무수 다이클로로메탄(25 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 사이클로헥실 1-아미노사이클로부탄카르복실레이트 하이드로클로라이드(584 mg, 2.5 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(768 μL, 5.5 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(384 μL, 2.75 mmol)을 적가하고, 20분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(278 mg, 2 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지

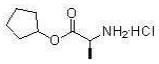
30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.34 - 8.23 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.90 (d, J = 11.7 ㎐, 1H), 4.64 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 4H), 1.42 (dd, J = 11.7, 6.4 ㎐, 1H), 1.36 - 1.16 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -3.06. MS m/z = 474.9 [M+1], 473.2 [M-1].



[1350]

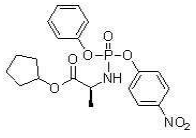
[1351] **사이클로헥실 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 사이클로헥실 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트(85 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(21 mg, 0.225 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(300 μL)을 적가하고, 실온에서 60분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 10을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (m, 1H), 7.37 - 7.09 (m, 5H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.34 - 2.17 (m, 2H), 1.97 - 1.59 (m, 7H), 1.58 - 1.24 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 2.00, 1.88. MS m/z = 627.1 [M+1], 625.0 [M-1].

[1352] **<u>실시예 108. (2S)-사이클로펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트</u>**



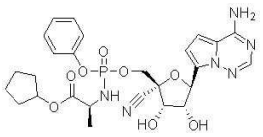
[1353]

[1354] **(S)-사이클로펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드.** 중간체 11에 사용된 것과 동일한 절차에 의해 L-알라니네이트(3 g, 33.67 mmol) 및 사이클로펜탄올(31 mL)로부터 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.73 (d, J = 5.8 ㎐, 3H), 5.26 (tt, J = 5.7, 2.4 ㎐, 1H), 4.14 (q, J = 6.5 ㎐, 1H), 1.99 - 1.41 (m, 11H).



[1355]

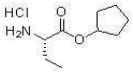
[1356] **(2S)-사이클로펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트.** (S)-사이클로펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(1.0 g, 5.16 mmol)를 중간체 25에 사용된 것과 동일한 절차에 의해 상기 중간체로 전환시켰다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.11 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 4.18 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.51 (m, 6H), 1.38 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -2.99, -3.03. MS m/z = 435 $(M+H)^+$.



[1357]

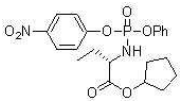
[1358] **(2S)-사이클로펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** THF(3 mL) 중 중간체 4(79 mg, 0.24 mmol), 중간체 (2S)-사이클로펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(155 mg, 0.326 mmol), 및 $MgCl_2$(34 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.104 mL, 0.60 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 ACN(3 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 10 내지 70% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.81 (m, 1H), 7.41 - 7.08 (m, 5H), 6.87 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 0.31H), 5.03 (td, *J* = 6.0, 3.1 ㎐, 0.69H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.21 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 1.93 - 1.43 (m, 8H), 1.24 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.32, 2.75. MS *m/z* = 587 $(M+H)^+$.

[1359] **실시예 109. (2S)-사이클로펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트**



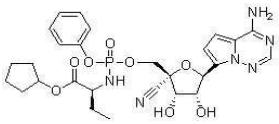
[1360]

[1361] **(S)-사이클로펜틸 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드.** (S)-2-아미노부탄산(515 mg, 5 mmol)을 사이클로펜탄올(10 mL)과 혼합하였다. 염화티오닐(1.1 mL, 15 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 헥산(100 mL)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 헥산(100 mL)으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 3H), 5.17 (ddt, *J* = 5.9, 4.0, 2.1 ㎐, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.0 ㎐, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.73 - 1.50 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.5 ㎐, 3H).



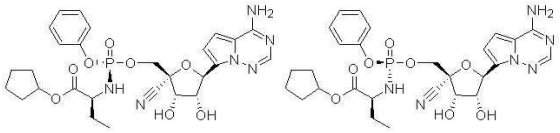
[1362]

[1363] **(2S)-사이클로펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(374 μL®, 2.5 mmol)를 무수 다이클로로메탄(25 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. (S)-사이클로펜틸 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드(519 mg, 2.5 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(768 μL, 5.5 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(384 μL, 2.75 mmol)을 적가하고, 20분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(278 mg, 2 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 14시간 동안 교반하였다.반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 물(20 mL), 이어서 2% 시트르산 수용액(20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.34 - 8.22 (m, 2H), 7.53 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.15 (m, 3H), 6.60 (dt, *J* = 13.4, 10.4 ㎐, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.40 (m, 8H), 0.75 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -0.82, -1.02. MS *m/z* = 448.9 [M+1], 447.1 [M-1].

[1364] 

[1365] **(2S)-사이클로펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 (2S)-사이클로펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트(81 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(21 mg, 0.225 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(300 μL)을 적가하고, 실온에서 60분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 9를 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.36 - 7.10 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 5.19 - 4.93 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 1.90 - 1.43 (m, 10H), 0.82 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.66, 3.59. MS *m/z* = 601.1 [M+1], 699.0 [M-1].

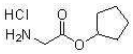
[1366] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IC, 150 x 4.6 mm, 헵탄 80%, 에탄올 20%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1367] 

[1368] **실시예 110.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.9 ㎐, 1H), 5.02 (tt, *J* = 5.6, 2.4 ㎐, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 10.9, 5.3 ㎐, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 9.6, 7.4, 5.7 ㎐, 1H), 1.85 - 1.46 (m, 10H), 0.83 (t, *J* = 7.4 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.67.

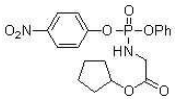
[1369] **실시예 111.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 5.09 (tt, *J* = 5.6, 2.5 ㎐, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.4 ㎐, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 4.36 (dd, *J* = 10.9, 5.3 ㎐, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 1.91 - 1.48 (m, 10H), 0.82 (t, *J* = 7.4 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.61.

[1370] **실시예 112. 사이클로펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트**

[1371] 

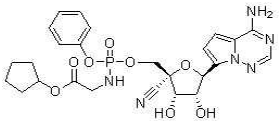
[1372] **사이클로펜틸 2-아미노아세테이트 하이드로클로라이드.** 글리신(750 mg, 10 mmol)을 사이클로펜탄올(10 mL)과 혼합하였다. 염화티오닐(2.6 mL)을 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 20시간

동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켰다. 헥산(100 mL)을 첨가하고, 15분 동안 교반하여 고체를 얻었다. 고체를 수집하고, 헥산(100 mL)으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 3H), 5.17 (tt, J = 6.3, 2.5 ㎐, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.47 (m, 6H).



[1373]

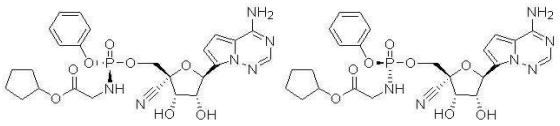
[1374] **사이클로펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(374 μL ®, 2.5 mmol)를 무수 다이클로로메탄(25 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 사이클로펜틸 2-아미노아세테이트 하이드로클로라이드(449 mg, 2.5 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(768 μL, 5.5 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(384 μL, 2.75 mmol)을 적가하고, 20분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(278 mg, 2 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 물(10 mL), 이어서 2% 시트르산 수용액(10 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.34 - 8.21 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 6.53 (dt, J = 14.3, 7.1 ㎐, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 14.9, 7.1 ㎐, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.54 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -0.11. MS m/z = 420.9 [M+1], 419.1 [M-1].



[1375]

[1376] **사이클로펜틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 사이클로펜틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트(76 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(21 mg, 0.225 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(300 μL)을 적가하고, 실온에서 60분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 9를 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.37 - 7.10 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.56 - 4.32 (m, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.74 - 1.48 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 4.52, 4.36. MS m/z = 573.1 [M+1], 571.0 [M-1].

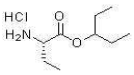
[1377] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IC, 150 x 4.6 mm, 헵탄 80%, 에탄올 20%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1378] 

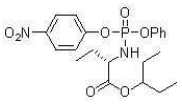
[1379] **실시예 113.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 5.2 ㎐, 1H), 5.09 (tt, J = 5.6, 2.5 ㎐, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.48 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 4.54.

[1380] **실시예 114.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 5.1 ㎐, 1H), 5.15 (ddt, J = 8.1, 5.4, 2.4 ㎐, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 10.8, 5.1 ㎐, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 4.39.

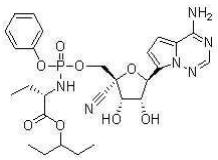
[1381] **실시예 115. (2S)-펜탄-3-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트**

[1382] 

[1383] **(S)-펜탄-3-일 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드.** L-2-아미노부티르산(515 mg, 5 mmol)을 3-펜탄올(10 mL)과 혼합하였다. 트라이메틸실릴 클로라이드(6.4 mL, 50 mmol)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켰다. 헥산(100 mL)을 첨가하고, 15분 동안 교반하여 고체를 얻었다. 고체를 수집하고, 헥산(100 mL)으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 3H), 4.76 (tt, J = 7.2, 5.1 ㎐, 1H), 3.97 (t, J = 5.9 ㎐, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.5 ㎐, 3H), 0.84 (td, J = 7.4, 2.8 ㎐, 6H).

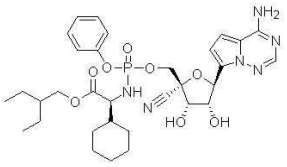
[1384] 

[1385] **(2S)-펜탄-3-일 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(374 μL®, 2.5 mmol)를 무수 다이클로로메탄(25 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. (S)-펜탄-3-일 2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드(524 mg, 2.5 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(768 μL, 5.5 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(384 μL, 2.75 mmol)을 적가하고, 20분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(278 mg, 2 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 물(10 mL), 이어서 2% 시트르산 수용액(10 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.23 (m, 2H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 6.62 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 1.74 - 1.31 (m, 6H), 0.84 - 0.67 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -0.77, -1.00. MS m/z = 451.0 [M+1], 449.1 [M-1].

[1386] 

[1387] **(2S)-펜탄-3-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 (2S)-펜탄-3-일 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트(81 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(21 mg, 0.225 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(300 μL)을 적가하고, 빙조 내에서 60분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 9를 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.36 - 7.10 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.76 - 4.56 (m, 2H), 4.54 - 4.40 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.66 - 1.44 (m, 5H), 0.90 - 0.75 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.72, 3.63. MS *m/z* = 603.1 [M+1], 601.0 [M-1].

[1388] **실시예 116. (2S)-2-에틸부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-사이클로헥실아세테이트.**



[1389]

[1390] 중간체 4(40.0 mg, 0.093 mmol), 중간체 35(57.69 mg, 0.111 mmol), 및 염화마그네슘(13.24 mg, 0.139 mmol)의 혼합물에 실온에서 THF(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.040 mL, 0.232 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.200 mL, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, pH = 7이 될 때까지 포화 탄산나트륨 수용액으로 켄칭하였다. 조 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Gemini NX 10u C18 250 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. LC/MS: t_R = 1.36분, MS *m/z* = 671.34 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (br s,2 H), 7.39 - 7.20 (m, 3H), 7.23 - 7.04 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 4.5, 1H), 6.70 (d, *J* = 4.5, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 1H), 1.67 - 0.65 (m, 22H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 4.06 (s), 3.90 (s).

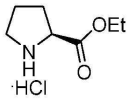
[1391] **실시예 117. (2R)-에틸 1-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)피롤리딘-2-카르복실레이트**



[1392]

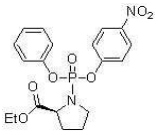
[1393] **(S)-1-tert-부틸 2-에틸 피롤리딘-1,2-다이카르복실레이트.** (tert-부톡시카르보닐)-L-프롤린(10 g, 0.046 mol)을 CH_2Cl_2(200 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 EDCI(8.66 g, 0.056 mol), DMAP(1.70 g, 0.014 mol), 및 DIPEA(8.9 mL, 0.051 mol)를 첨가하였다. 이어서, EtOH(13.56 mL, 0.232 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서

교반하였다. 2시간 후에, 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액의 피펫-방식 첨가를 통해 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, CH_2Cl_2 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 추가로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 물로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 pH 3의 물(물을 분액 깔때기에 첨가하고, 0.5 N HCl을 첨가함으로써 pH를 조정함), 반포화 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축시키고, 중간체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25 g 로드 카트리지, 220 g Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제 램프: 100% 헥산 내지 35% EtOAc/헥산)에 의해 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 4.17 - 4.00 (m, 3H), 3.40 - 3.26 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.39 (s, Boc 회전이성질체 #1, 4H), 1.33 (s, Boc 회전이성질체 #2, 5H), 1.22 -1.15 (m, 3H).



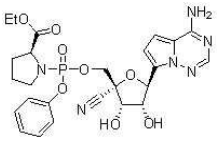
[1394]

[1395] **(S)-에틸 피롤리딘-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드.** 중간체 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 피롤리딘-1,2-다이카르복실레이트(6.94 g, 0.029 mol)를 CH_2Cl_2(20 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 다이옥산 중 HCl의 4 N 용액(35.66 mL, 0.143 mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 교반하고, 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 1시간 5분 후에, 반응물을 오일이 될 때까지 농축시키고, 이어서 CH_2Cl_2와 2회 동시증발시켰다. 생성된 잔류물을 하룻밤 동안 고진공 하에 두고, 후속 반응에서 그대로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 10.34 (brs, 1H), 9.03 (brs, 1H), 4.33 (t, *J* = 9.1 ㎐, 1H), 4.21 (quart, *J* = 7.2 ㎐, 2H), 3.28 -3.13 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 ㎐, 3H).



[1396]

[1397] **(2S)-에틸 1-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)피롤리딘-2-카르복실레이트.** 중간체 (S)-에틸 피롤리딘-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드(1.725 g, 9.602 mmol)를 CH_2Cl_2(50 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 빙조 내에서 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(1.242 mL, 8.35 mmol)를 첨가한 후, Et_3N(2.58 mL, 18.37 mmol)을 첨가하였다. 반응물은 불균질한 백색 혼합물로 변한다. 저온조를 제거하고, 반응물을 실온에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(1.1 g, 7.932 mmol)을 첨가한 후, 추가의 Et_3N(1.17 mL, 8.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 진행을 LC/M에 의해 모니터링하고, 40분 후에 NMI(0.632 mL, 7.932 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가 30분 동안 교반하고, 이어서 Et_2O로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축시키고, 중간체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25 g 로드 카트리지, 120 g Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제 램프: 100% 헥산 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.35 - 8.25 (m, 2H), 7.56 - 7.39 (m, 4H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.11 (td, *J* = 7.1, 2.8 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -3.589 (s), -3.688 (s). MS *m/z* = 421.2 [M+1].



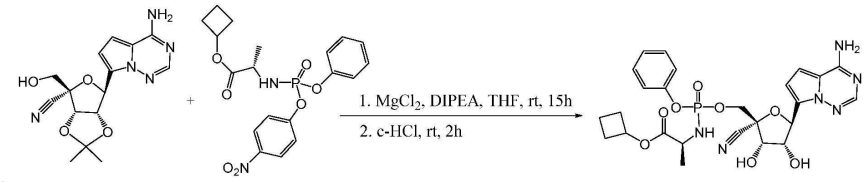
[1398]

[1399] **(2R)-에틸 1-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)피롤리딘-2-카르복실레이트** 중간체 4(0.05 g, 0.151 mmol)를 NMP(0.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 THF(0.5 mL)를 첨가하였다. 이 용액을 빙조 내에서 냉각시키고, THF 중 tert-BuMgCl의 1 M 용액(0.181 mL, 0.181 mmol)을 첨가하여, 백색 침전물이 형성되게 하였다. 저온조를 제거하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. THF(0.5 mL) 중 중간체 (2S)-에틸

1-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)피롤리딘-2-카르복실레이트(0.089 g, 0.211 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고, 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 5시간 후에, 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 빙초산(0.026 mL, 0.453 mmol)을 첨가하여 켄칭하였다. 빙조를 제거하고, 실온에서 10분 동안 교반을 계속하였다. 휘발성 물질을 증발에 의해 제거하고, 생성물(0.065 g, 70%)을 HPLC에 의해 잔류물로부터 단리하였다.

[1400] 이전 반응으로부터의 생성물(0.065 g, 0.106 mmol)을 THF(2 mL) 중에 용해시키고, 12 M HCl 수용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고, 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 2시간 10분 후에, 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(약 3 mL)을 첨가한 후, 반응물의 pH가 더 이상 산성이 아닐 때까지 고체 $NaHCO_3$를 일부씩 첨가함으로써 켄칭하였다. 생성된 혼합물의 휘발성 성분을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 최소한의 물과 CH_2Cl_2 사이에 분배하였다. 이어서, 수성 상을 CH_2Cl_2로 추가로 추출하고, 합한 유기물을 농축시키고, 생성물을 HPLC에 의해 잔류물로부터 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.82 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 6.86 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.75 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, J = 4.7 ㎐, 1H), 4.63 (dd, J = 5.7, 4.7 ㎐, 1H), 4.45 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 2H), 4.12 (dt, J = 8.6, 3.8 ㎐, 1H), 4.02 (quart, J = 7.1 ㎐, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 1.605 (s), 1.354 (s). MS m/z = 572.99 [M+1].

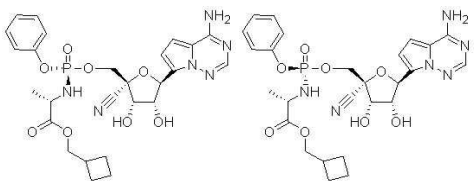
[1401] **실시예 118. (2S)-사이클로부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[1402] 

[1403] THF(3 mL) 중 중간체 4(79 mg, 0.24 mmol), 중간체 47(150 mg, 0.36 mmol), 및 $MgCl_2$(34 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.104 mL, 0.60 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 ACN(3 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 10 내지 70% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.70 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.17 - 7.01 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.47 - 4.13 (m, 3H), 3.85 - 3.65 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.37 (m, 2H), 1.16 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.27. MS m/z = 573 $(M+H)^+$.

[1404] **실시예 119. 실시예 2 부분입체 이성질체들의 분리**

[1405] 실시예 2를 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IA, 150 x 4.6 mm, 헵탄 80%, 에탄올 20%)에 의해 분리하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

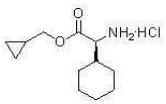
[1406] 

[1407] 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 10.9, 5.1 ㎐, 1H), 4.03 (qd, J = 10.9,

6.7 Hz, 2H), 3.88 (dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 2.59 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.66 (m, 4H), 1.26 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.26.

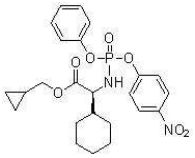
[1408] **실시예 120.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.09 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.9, 6.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 2.54 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.26 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.24.

[1409] **실시예 121. (2S)-사이클로프로필메틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-사이클로헥실아세테이트**



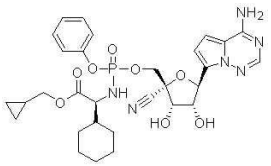
[1410]

[1411] **(S)-사이클로프로필메틸 2-아미노-2-사이클로헥실아세테이트 하이드로클로라이드.** 사이클로프로필메탄올(10 mL) 중에 L-사이클로헥실글리신(0.80 g, 5.75 mmol)을 흡수시키고, 클로로트라이메틸실란(1.16 mL, 9.16 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 예열된 60℃ 유조 내에 16시간 동안 넣어두었다. 농축시키고, 60℃ 회전 증발기 조 내에서 톨루엔과 5회 동시증발시켰다. 고진공 하에 하룻밤 두어서 중간체를 얻었다. 이 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (br s, 2H), 4.40 (br s, 1H), 4.12 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 18.9, 6.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.51 (m, 2H), 1.39 - 0.71 (m, 5H), 0.65 - -0.07 (m, 8H).



[1412]

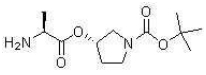
[1413] **(2S)-사이클로프로필메틸 2-사이클로헥실-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트.** 다이클로로메탄(50 mL) 중 (S)-사이클로프로필메틸 2-아미노-2-사이클로헥실아세테이트 하이드로클로라이드(0.96 g, 4.53 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.68 mL, 4.53 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.40 mL, 9.92 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(599 mg, 4.31 mmol) 및 트라이에틸아민(0.69 mL, 4.97 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 Et_2O(100 mL)로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 불순한 중간체를 얻었다. 이어서, 부분적으로 순수한 물질을 변형제를 사용하지 않는 역상 HPLC(물 중 20 내지 100% ACN)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.05 (m, 3H), 6.57 (dt, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 1.50 (m, 5H), 1.37 - 0.67 (m, 8H), 0.44 (m, 2H), 0.19 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -0.40 (s), -0.62 (s). LC/MS: t_R = 2.05분, MS *m/z* = 489.01 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분).



[1414]

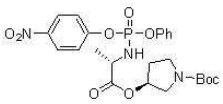
[1415] **(2S)-사이클로프로필메틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-사이클로헥실아세테이트** 중간체 4(43.0 mg, 0.10 mmol), 중간체 (2S)-사이클로프로필메틸 2-사이클로헥실-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트(58.42 mg, 0.120 mmol), 및 염화마그네슘(14.23 mg, 0.149 mmol)의 혼합물에 실온에서 THF(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.043 mL, 0.249 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 염화마그네슘(20 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.300 mL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, pH = 7이 될 때까지 포화 탄산나트륨 수용액으로 켄칭하였다. 조 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Gemini NX 10u C18 250 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. LC/MS: t_R = 1.42분, MS *m/z* = 641.07 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s,1H), 7.74 (br s, 2H), 7.31 (td, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 2H), 7.21 - 7.03 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.94 - 3.64 (m, 2H), 3.53 (td, *J* = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 1.71 - 1.31 (m, 6H), 1.21 - 0.81 (m, 6H), 0.55 - 0.31 (m, 2H), 0.19 (dd, *J* = 12.1, 5.3 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3.96 (s), 3.93 (s).

[1416] **실시예 122. (2S)-(S)-피롤리딘-3-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**



[1417]

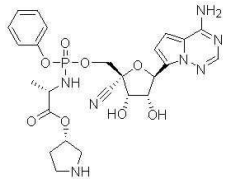
[1418] **(S)-tert-부틸 3-(((S)-2-아미노프로파노일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트.** Cbz-L-알라닌(446 mg, 2 mmol)을 (S)-Boc-3-피롤리디놀(374 mg, 2 mmol)과 혼합하고, 무수 N,N-다이메틸포름아미드(5 mL) 중에 용해시켰다. HATU(789 mg, 2.1 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(588 μL, 4 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(2 x 15 mL), 이어서 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 15 mL), 그리고 마지막으로 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 테트라하이드로푸란(15 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 탄소 상의 10% 팔라듐(50 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. 이 물질을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.30 (s, 1H), 3.64 - 3.28 (m, 5H), 2.17 - 1.93 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 3H).



[1419]

[1420] **(3S)-tert-부틸 3-(((2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노일) 옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(161 μL®, 1.08 mmol)를 무수 다이클로로메탄(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. (S)-tert-부틸 3-(((S)-2-아미노프로파노일)옥시)피롤리딘-1-카

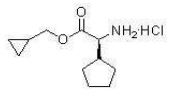
르복실레이트(280 mg, 1.08 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(332 μL, 2.4 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(120 mg, 0.86 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 물(10 mL), 이어서 2% 시트르산 수용액(10 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.28 (m, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.15 (m, 3H), 6.69 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.52 - 3.30 (m, 2H), 3.17 (t, J = 9.6 ㎐, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.35 (m, 9H), 1.21 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -1.36, -1.45. MS m/z = 558.1 [M+Na], 534.2 [M-1].



[1421]

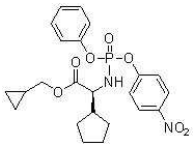
[1422] **(2S)-(S)-피롤리딘-3-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 (3S)-tert-부틸 3-(((2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노일) 옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(88 mg, 0.165 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(21 mg, 0.225 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(300 μL)을 적가하고, 빙조 내에서 100분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 19를 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini C_{18} 컬럼, 0 내지 100% 아세토니트릴/물(변형제로서 0.1% 트라이플루오로아세트산을 사용함))를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.43 - 7.09 (m, 6H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.47 - 5.34 (m, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.56 - 3.32 (m, 4H), 2.36 - 2.09 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.55, 3.43. MS m/z = 588.1 [M+1], 586.0 [M-1].

[1423] **실시예 123. (2S)-사이클로프로필메틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-사이클로펜틸아세테이트**



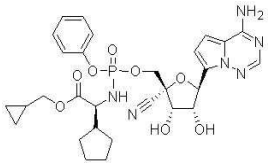
[1424]

[1425] **(S)-사이클로프로필메틸 2-아미노-2-사이클로펜틸아세테이트 하이드로클로라이드.** 사이클로프로필메탄올(10 mL) 중에 L-사이클로헥실글리신(0.80 g, 5.75 mmol)을 흡수시키고, 클로로트라이메틸실란(1.16 mL, 9.16 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 예열된 60℃ 유조 내에 16시간 동안 넣어두었다. 농축시키고, 60℃ 회전 증발기 조 내에서 톨루엔과 5회 동시증발시켰다. 고진공 하에 하룻밤 두어서 중간체를 얻었다. 이 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC/MS: t_R = 0.61분, MS m/z = 197.95 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분).



[1426]

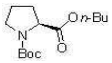
[1427] **(2S)-사이클로프로필메틸 2-사이클로펜틸-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트** 다이클로로메탄(50 mL) 중 (S)-2-에틸부틸 2-아미노-2-사이클로헥실아세테이트 하이드로클로라이드(1.19 g, 4.80 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.72 mL, 4.80 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.40 mL, 9.92 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(635 mg, 4.56 mmol) 및 트라이에틸아민(0.69 mL, 4.97 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 Et_2O(100 mL)로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 불순한 중간체를 얻었다. 이어서, 부분적으로 순수한 물질을 변형제를 사용하지 않는 역상 HPLC(물 중 20 내지 100% ACN)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J = 9.0 ㎐, 2H), 7.58 - 7.28 (m, 3H), 7.31 - 7.08 (m, 3H), 6.70 (dt, J = 13.0, 10.7 ㎐, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (qd, J = 9.5, 5.7 ㎐, 1H), 2.09 (dt, J = 13.7, 6.8 ㎐, 1H), 1.64 - 0.68 (m, 10H), 0.53 - 0.35 (m, 2H), 0.19 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -0.71 (s), -0.97 (s). LC/MS: t_R = 1.94분, MS m/z = 475.02 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 ㎜. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분).



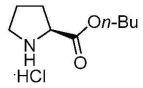
[1428]

[1429] **(2S)-사이클로프로필메틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-사이클로펜틸아세테이트** 중간체 4(43.0 mg, 0.10 mmol), 중간체 (2S)-사이클로프로필메틸 2-사이클로펜틸-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)아세테이트(64.0 mg, 0.135 mmol), 및 염화마그네슘(14.23 mg, 0.149 mmol)의 혼합물에 실온에서 THF(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.043 mL, 0.249 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 염화마그네슘(20 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.300 mL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, pH = 7이 될 때까지 포화 탄산나트륨 수용액으로 켄칭하였다. 조 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Gemini NX 10u C18 250 x 30 ㎜ 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. LC/MS: t_R = 1.37분, MS m/z = 627.07 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 ㎜. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.05 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.71 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.22 - 5.95 (m, 2H), 5.47 (d, J = 5.9 ㎐, 1H), 5.36 (t, J = 6.0 ㎐, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.94 - 3.61 (m, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 1H), 1.71 - 0.88 (m, 10H), 0.43 (m, 2H), 0.31 - 0.08 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ 3.74 (s), 3.64 (s).

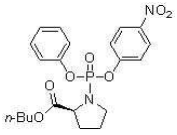
[1430] **실시예 124. (2R)-부틸 1-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)피롤리딘-2-카르복실레이트**

[1431] 

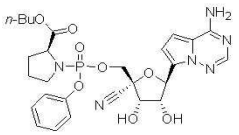
[1432] **(S)-1-tert-부틸 2-부틸 피롤리딘-1,2-다이카르복실레이트.** 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 4.18 - 3.96 (m, 3H), 3.40 - 3.26 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.39 (s, Boc 회전이성질체 #1, 3H), 1.33 (s, Boc 회전이성질체 #2, 6H), 1.36 - 1.28 (m, 2H), 0.88 (td, *J* = 7.4, 2.8 ㎐, 3H).

[1433] 

[1434] **(S)-부틸 피롤리딘-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드.** 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다.

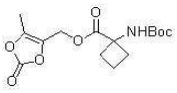
[1435] 

[1436] **(2S)-부틸 1-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)피롤리딘-2-카르복실레이트.** 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.30 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.21 (m, 5H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.82 (q, *J* = 7.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -3.596(s), -3.726 (s). MS *m/z* = 449.03 [M+1].

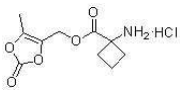
[1437] 

[1438] **(2R)-부틸 1-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)피롤리딘-2-카르복실레이트** 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 생성물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.37 - 7.14 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 4.62 (dd, *J* = 5.6, 4.8 ㎐, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.35 (d, *J* = 7.2 ㎐, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 1.575 (s), 1.347 (s). MS *m/z* = 601.13 [M+1].

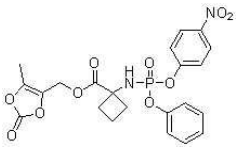
[1439] **실시예 125. (5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄-1-카르복실레이트**

[1440] 

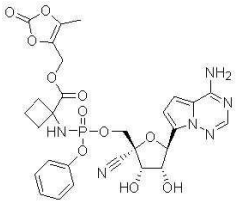
[1441] **(5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로부탄카르복실레이트.** 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.73 (s, 회전이성질체 #1, 0.80H), 7.41 (s, 회전이성질체 #2, 0.2H), 5.00 (s, 회전이성질체 #2, 0.5H), 4.96 (s, 회전이성질체 #1, 1.5H), 2.48 - 2.39 (2H), 2.20 - 2.05 (5H), 1.95 - 1.76 (2H), 1.34 (s, 회전이성질체 #1, 6.75H), 1.26 (s, 회전이성질체 #2, 2.25H).

[1442] 

[1443] **(5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 1-아미노사이클로부탄카르복실레이트 하이드로클로라이드.** 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다.

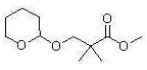
[1444] 

[1445] **(5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트.** 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.32 - 8.27 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.04 (d, J = 11.8 ㎐, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -3.216 (s). MS m/z = 504.93 [M+1], 1008.74 [2M+1].

[1446] 

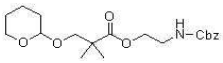
[1447] **(5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 1-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄-1-카르복실레이트.** 중간체 4(0.054 g, 0.163 mmol), 중간체 (5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 1-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)사이클로부탄카르복실레이트(0.099 g, 0.196 mmol) 및 $MgCl_2$(0.023 g, 0.244 mmol)를 THF(2.5 mL) 중에 흡수시켰다. 생성된 혼합물을 50℃ 배쓰 내에 10분 동안 넣어 두고, 이어서 DIPEA(0.071 mL, 0.407 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 교반하고, 반응 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 2시간 40분 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 12 M HCl(aq)(0.3 mL)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고, 반응 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 35분 후에, 추가의 12 M HCl(aq)(0.15 mL)을 첨가하였다. 반응물을 추가 35분 동안 교반하였다. 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축시키고, HPLC에 의해 잔류물로부터 인에서의 이성질체들의 혼합물로서 생성물을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4, 별표(*)로 표시된 화학적 이동은 존재하는 두 번째 이성질체 상의 관련된 양성자(들)의 이동을 나타냄) δ 7.80 (s, 0.6H), 7.77* (s, 0.4H), 7.36 - 7.12 (m, 5H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.75 (d, J = 4.6 ㎐, 0.6H), 6.71* (d, J = 4.6 ㎐, 0.4H), 5.52 - 5.48 (m, 1H), 4.94 (d, J = 2.2 ㎐, 0.8H), 4.89* (d, J = 2.2 ㎐, 1.2H), 4.65 (t, J = 5.6 ㎐, 0.6H), 4.62* (t, J = 5.6 ㎐, 0.4H), 4.49 (quart., J = 5.5 ㎐, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 2.57 - 2.42 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 1.2H), 2.10 (s, 1.8H), 1.94 - 1.80 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 1.841 (s), 1.735 (s). MS m/z = 657.01 [M+1].

[1448] **실시예 126. 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 3-하이드록시-2,2-다이메틸프로파노에이트**

[1449] 

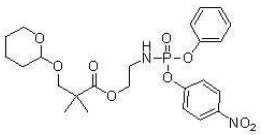
[1450] **메틸 2,2-다이메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로파노에이트.** 메틸 2,2-다이메틸-3-하이드록시프로피오네이트(1.3 g, 10 mmol)를 무수 다이클로로메탄(12 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에

서 교반하였다. p-톨루엔 설폰산 1수화물(190 mg, 1 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 3,4-다이하이드로-2H-피란(1.1 mL, 12 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 중탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 4.59 (t, *J* = 3.3 ㎐, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 11.6, 8.9, 2.9 ㎐, 1H), 3.73 (d, *J* = 9.2 ㎐, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (ddt, *J* = 9.2, 5.6, 2.6 ㎐, 1H), 3.37 (d, *J* = 9.2 ㎐, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.44 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

[1451] 

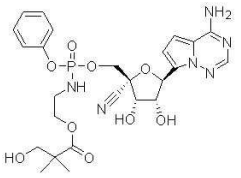
[1452] **2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 2,2-다이메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시) 프로파노에이트**

[1453] 메틸 2,2-다이메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로파노에이트(1.5 g, 6.9 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(15 mL) 중에 용해시켰다. 수산화나트륨(276 mg, 6.9 mmol)을 물(10 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 메탄올(10 mL)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 헥산(100 mL)으로 세척하고, 이어서 5% 시트르산 수용액을 사용하여 pH 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 무수 N,N-다이메틸포름아미드(7 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. N-Cbz-아미노에탄올(1.35 g, 6.9 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. HATU(2.88 g, 7.6 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(1.9 mL, 13.8 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 4-(다이메틸아미노)피리딘(84 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 추가의 4-(다이메틸아미노)피리딘(340 mg)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 추가의 4-(다이메틸아미노)피리딘(310 mg)을 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(35 mL)로 희석시키고, 물(2 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.78 (bs, 1H), 5.21 - 4.98 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.03 (ddd, *J* = 11.0, 7.1, 3.4 ㎐, 1H), 3.91 (d, *J* = 8.8 ㎐, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.55 - 3.33 (m, 3H), 3.27 (d, *J* = 8.7 ㎐, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 9.8 ㎐, 6H).

[1454] 

[1455] **2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 2,2-다이메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로파노에이트.** 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 2,2-다이메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시) 프로파노에이트(1.3 g, 3.4 mmol)를 테트라하이드로푸란(20 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 탄소 상의 10% 팔라듐(50 mg)을 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 하에서 20시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰으며, 생성된 조 생성물을 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(510 μL®, 3.4 mmol)를 무수 다이클로로메탄(15 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 상기에서 제조된 조 생성물을 무수 다이클로로메탄(5 mL) 중에 용해시키고, 적가하였다. 트라이에틸아민(1.4 mL, 7.5 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(378 mg, 2.72 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 p-니트로페놀(40 mg)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 1% 탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.23 (d, *J* = 9.0, 2H), 7.48 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.14 (m, 3H), 4.59 - 4.27 (m, 3H), 3.95 (m, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.26 (dd, *J* = 8.7,

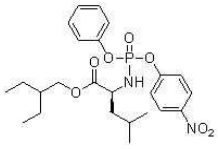
4.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.34 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -0.42, -0.56. MS *m/z* = 521.1 [M-1].



[1456]

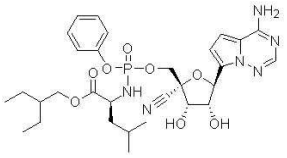
[1457] **2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 3-하이드록시-2,2-다이메틸프로파노에이트.** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 2,2-다이메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로파노에이트(94 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(21 mg, 0.225 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 2% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(200 μL)을 적가하고, 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 9를 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.82 (m, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.52 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.18 (dt, *J* = 11.7, 5.6 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 5.31, 5.14. MS *m/z* = 591.0 [M+1], 589.1 [M-1].

[1458] **실시예 127. (2S)-2-에틸부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-4-메틸펜타노에이트**



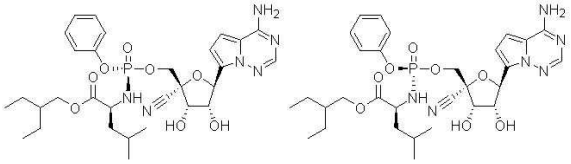
[1459]

[1460] **(2S)-2-에틸부틸 4-메틸-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)펜타노에이트** 다이클로로메탄(20 mL) 중 중간체 13(0.76 g, 3.02 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.45 mL, 3.02 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(0.87 mL, 6.23 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(399 mg, 2.87 mmol) 및 트라이에틸아민(0.44 mL, 3.11 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 Et_2O(100 mL)로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다. LC/MS: t_R = 2.19분, MS *m/z* = 493.00 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (m, 2H), 7.52 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.09 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 3.93 - 3.70 (m, 2H), 1.58 - 1.31 (m, 6H), 1.31 - 1.13 (m, 5H), 0.86 - 0.60 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -0.87 (s), -1.24 (s).

[1461] 

[1462] 중간체 4(38.0 mg, 0.09 mmol), (2S)-2-에틸부틸 4-메틸-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)펜타노에이트(52.0 mg, 0.106 mmol), 및 염화마그네슘(12.58 mg, 0.132 mmol)의 혼합물에 실온에서 THF(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.220 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 염화마그네슘(20 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.300 mL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, pH = 7이 될 때까지 포화 탄산나트륨 수용액으로 켄칭하였다. 조 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Gemini NX 10u C18 250 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. LC/MS: t_R = 1.53분, MS *m/z* = 645.10 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.06 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.19 - 5.92 (m, 2H), 5.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 2H), 3.94 - 3.59 (m, 3H), 1.52 - 1.30 (m, 4H), 1.30 - 1.13 (m, 5H), 0.89 - 0.65 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3.61 (s), 3.48 (s).

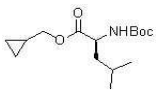
[1463] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IC, 150 x 4.6 mm, 헵탄 80%, 에탄올 20%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1464] 

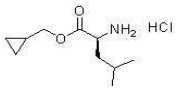
[1465] **실시예 128.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.61 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 2H), 4.36 (dd, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 3H), 1.41 - 1.08 (m, 10H), 1.00 - 0.68 (m, 11H). ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.52 (s).

[1466] **실시예 129.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.27 - 7.10 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.60 - 5.37 (m, 2H), 4.60 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 16.8, 5.9 Hz, 2H), 4.31 (dd, *J* = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.76 (m, 3H), 1.67 (dp, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 3H), 1.56 - 1.15 (m, 10H), 0.93 - 0.70 (m, 11H). ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.38 (s).

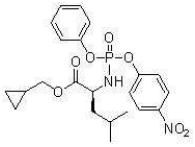
[1467] **실시예 130. (2S)-사이클로프로필메틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-4-메틸펜타노에이트**

[1468] 

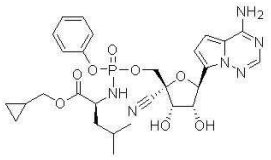
[1469] **(S)-사이클로프로필메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜타노에이트.** 아세토니트릴(20 mL) 중에 사이클로프로필메틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-류시네이트(1.85 g, 7.99 mmol)를 흡수시키고, 사이클로프로필메탄올(3.16 mL, 39.99 mmol), 이어서 EDCI(1.49 g, 9.60 mmol) 및 DMAP(1.47 g, 12.0 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반되게 하였다. 농축시키고, CH_2Cl_2로 희석시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/Hex)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.74-3.58 (m, 3H), 1.44-1.09 (m, 12H), 0.83 (m, 1H), 0.64 (m, 6H), 0.25 (m, 2H), 0.06 (m, 2H).

[1470] 

[1471] **(S)-사이클로프로필메틸 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드.** CH_2Cl_2(15 mL) 및 다이옥산 중 4 N HCl(15 mL, 40 mmol) 중에 (S)-사이클로프로필메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜타노에이트를 흡수시켰다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에테르와 동시증발시켰다. 고진공 하에 1시간 동안 두었으며, 중간체를 다음 단계에 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1472] 

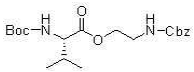
[1473] **(2S)-사이클로프로필메틸 4-메틸-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)펜타노에이트.** 다이클로로메탄(30 mL) 중 (S)-사이클로프로필메틸 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 하이드로클로라이드(1.29 g, 5.82 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.87 mL, 5.82 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.68 mL, 12.03 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(769 mg, 5.53 mmol) 및 트라이에틸아민(0.44 mL, 6.01 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 Et_2O(100 mL)로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (m, 2H), 7.59 - 7.31 (m, 5H), 7.33 - 7.09 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 1.69 - 1.29 (m, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.86 - 0.62 (m, 6H), 0.44 (ddt, *J* = 7.0, 5.7, 4.1 Hz, 2H), 0.19 (dq, *J* = 6.7, 4.5, 3.5 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -0.85 (s), -1.15 (s). LC/MS: t_R = 1.97분, MS *m/z* = 463.01 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분).

[1474] 

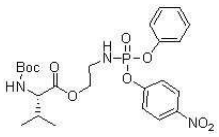
[1475] **(2S)-사이클로프로필메틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-4-메틸펜타노에이트** 중간체 4(52.0 mg, 0.12 mmol), 중간체 (2S)-사이클로프로필메틸 4-메틸-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)펜타노에이트(67 mg, 0.145 mmol), 및 염화마그네슘(17.21 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 실온에서 THF(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.052 mL, 0.220 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 염화마그네슘(20 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.300 mL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, pH = 7이 될 때까지 포화 탄산나트

륨 수용액으로 켄칭하였다. 조 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Gemini NX 10u C18 250 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. LC/MS: t_R = 1.37분, MS *m/z* = 615.07 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.41 - 7.23 (m, 2H), 7.24 - 7.03 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.31 - 5.93 (m, 2H), 5.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 3.96 - 3.60 (m, 3H), 1.56 - 1.31 (m, 2H), 1.08 - 0.87 (m, 2H), 0.93 - 0.54 (m, 6H), 0.43 (m, 2H), 0.33 - 0.03 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3.71 (s), 3.43 (s).

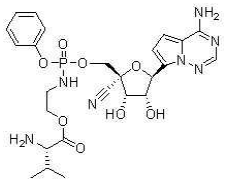
[1476] **실시예 131. (2S)-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트**

[1477] 

[1478] **(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸 부타노에이트.** Boc-L-발린(435 mg, 2 mmol)과 Cbz-아미노에탄올(390 mg, 2 mmol)을 혼합하고, 무수 다이클로로메탄(15 mL) 중에 용해시켰다. N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필) 카르보다이이미드 하이드로클로라이드(422 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 트라이에틸아민(420 μL, 3 mmol) 및 4-(다이메틸아미노)피리딘(244 mg, 0.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 2% 시트르산 수용액(20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.39 (m, 5H), 5.17 (m, 2H), 5.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.08 (m, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1479] 

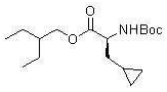
[1480] **(2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 2-((tert-부톡시카르보닐) 아미노)-3-메틸부타노에이트.** (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸 부타노에이트(378 mg, 0.958 mmol)를 테트라하이드로푸란(20 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 탄소 상의 10% 팔라듐(50 mg)을 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 하에서 20시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰으며, 생성된 생성물을 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(143 μL®, 0.958 mmol)를 무수 다이클로로메탄(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 상기에서 제조된 오일을 무수 다이클로로메탄(5 mL) 중에 용해시키고, 적가하였다. 트라이에틸아민(300 μL, 2.1 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(107 mg, 0.766 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(10 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 4H), 7.25 (m, 3H), 4.98 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -1.02, -1.06. MS *m/z* = 560.0 [M+Na], 536.0 [M-1].



[1481]

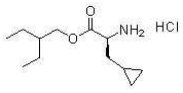
[1482] **(2S)-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트**. 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 (2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 2-((tert-부톡시카르보닐) 아미노)-3-메틸부타노에이트(97 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(21 mg, 0.225 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(1.5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(250 μL)을 적가하고, 빙조 내에서 75분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 빙조 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 pH 9를 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10 내지 20% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 5H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 7.1, 5.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 0.89 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 5.21, 5.06. MS m/z = 590.1 [M+1], 588.0 [M-1].

[1483] **실시예 132. (2S)-2-에틸부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-사이클로프로필프로파노에이트**



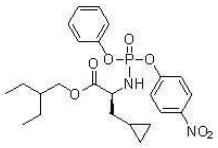
[1484]

[1485] **(S)-2-에틸부틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-사이클로프로필프로파노에이트**. 아세토니트릴(10 mL) 중에 2-에틸부탄올(1.04 g, 4.54 mmol)을 흡수시키고, 2-에틸-1-부탄올(2.78 mL, 22.68 mmol)을 첨가한 후, EDCI(845 mg, 5.44 mmol) 및 DMAP(831 mg, 6.80 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반되게 하였다. 농축시키고, CH_2Cl_2로 희석시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/Hex)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 3H), 1.64-1.23 (m, 16H), 0.87-0.76 (m, 7H), 0.41 (m, 2H), 0.15 (m, 1H), 0.01 (m, 1H).



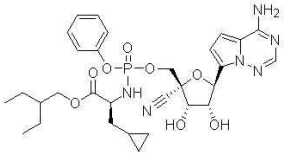
[1486]

[1487] **(S)-2-에틸부틸 2-아미노-3-사이클로프로필프로파노에이트 하이드로클로라이드**. CH_2Cl_2(15 mL) 및 다이옥산 중 4 N HCl(15 mL, 40 mmol) 중에 (S)-2-에틸부틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-사이클로프로필프로파노에이트(1.03 g, 3.29 mmol)를 흡수시켰다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에테르와 동시증발시켰다. 고진공 하에 1시간 동안 두었으며, 중간체를 다음 단계에 정제 없이 그대로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 3H), 4.14 - 3.98 (m, 3H), 1.79 (dt, J = 14.4, 6.5 Hz, 1H), 1.70 - 1.45 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.84 - 0.70 (m, 1H), 0.49 - 0.39 (m, 2H), 0.14 - 0.06 (m, 2H).



[1488]

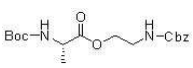
[1489] **(2S)-2-에틸부틸 3-사이클로프로필-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** 다이클로로메탄(20 mL) 중 (S)-2-에틸부틸 2-아미노-3-사이클로프로필프로파노에이트 하이드로클로라이드(0.87 g, 3.48 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.52 mL, 3.49 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.0 mL, 7.20 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(460 mg, 3.30 mmol) 및 트라이에틸아민(0.52 mL, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 Et_2O(100 mL)로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.28 (m, 2H), 7.60 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.08 (m, 3H), 6.82 - 6.52 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 1.65 - 1.30 (m, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 4H), 0.97 - 0.70 (m, 6H), 0.63 (d, J = 6.5 ㎐, 1H), 0.27 (m, 2H), -0.07 (q, J = 3.8 ㎐, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -1.09 (s), -1.35 (s). LC/MS: t_R = 2.13분, MS m/z = 490.99 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분).



[1490]

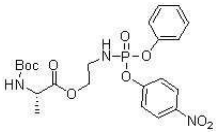
[1491] **(2S)-2-에틸부틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-사이클로프로필프로파노에이트** 중간체 4(52.0 mg, 0.12 mmol), 중간체 (2S)-2-에틸부틸 3-사이클로프로필-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(71 mg, 0.145 mmol), 및 염화마그네슘(17.21 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 실온에서 THF(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.052 mL, 0.220 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 염화마그네슘(20 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.300 mL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, pH = 7이 될 때까지 포화 탄산나트륨 수용액으로 켄칭하였다. 조 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Gemini NX 10u C18 250 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. LC/MS: t_R = 1.48분, MS m/z = 643.09 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.04 (m, 3H), 6.83 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.70 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.27 - 5.97 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.37 - 4.01 (m, 3H), 3.95 - 3.65 (m, 3H), 1.64 - 1.30 (m, 3H), 1.24 (m, 4H), 0.90 - 0.69 (m, 6H), 0.69 - 0.55 (m, 1H), 0.28 (m, 2H) -0.04 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ 3.51 (s), 3.35 (s).

[1492] **실시예 133. 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 L-알라니네이트**



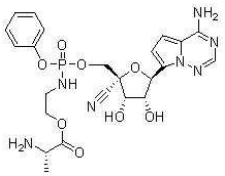
[1493]

[1494] **(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트.** Boc-L-알라닌(567 mg, 3 mmol)을 무수 아세토니트릴(15 mL) 중에 용해시켰다. N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 하이드로클로라이드(633 mg, 3.3 mmol)를 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. Cbz-아미노에탄올(586 mg, 3 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 4-(다이메틸아미노)피리딘(403 mg, 3.3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(20 mL), 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.35 (m, 5H), 5.10 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.48 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H).



[1495]

[1496] **(2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 2-((tert-부톡시카르보닐) 아미노)프로파노에이트.** (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트(818 mg, 2.23 mmol)를 테트라하이드로푸란(50 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 탄소 상의 10% 팔라듐(100 mg)을 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 하에서 4시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이것을 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(332 μL, 2.23 mmol)를 무수 다이클로로메탄(15 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 생성물을 무수 다이클로로메탄(5 mL) 중에 용해시키고, 적가하였다. 트라이에틸아민(684 μL, 4.9 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(248 mg, 1.78 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.28 - 8.17 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 4.33 - 4.08 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -1.07. MS *m/z* = 532.0 [M+Na], 508.0 [M-1].

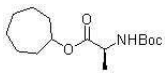


[1497]

[1498] **2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 L-알라니네이트.** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 (2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 2-((tert-부톡시카르보닐) 아미노)프로파노에이트(92 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(21 mg, 0.225 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 물(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(1.6 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(160 μL)을 적가하고, 빙조 내에서 90분 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올(500 μL)로 희석시키고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini C_{18} 컬럼, 5 내지 95% 아세토니트릴/물(산 변형제를 사용하지 않음))로 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini C_{18} 컬럼, 5 내지 70% 아세토니트릴/물(산 변형제를 사용하지 않음))로 재정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.01 (m, 1H), 7.41 - 7.26 (m,

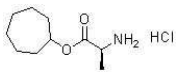
3H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 6.94 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 3H), 4.22 (m, 2H), 4.11 - 3.95 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 5.24, 5.18. MS *m/z* = 562.1 [M+1], 559.9 [M-1].

[1499] **실시예 134. (2S)-사이클로헵틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**



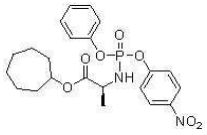
[1500]

[1501] **(S)-사이클로헵틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트.** 아세토니트릴(10 mL) 중에 Cbz-L-알라니네이트(1.04 g, 5.49 mmol)를 흡수시키고, 사이클로헵탄올(2.17 mL, 27.48 mmol), 이어서 EDCI(1.02 g, 6.59 mmol) 및 DMAP(1.01 g, 8.25 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반되게 하였다. 농축시키고, CH_2Cl_2로 희석시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/Hex)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.20 (d, *J* = 7.3 ㎐, 1H), 4.81 (tt, *J* = 8.0, 4.2 ㎐, 1H), 3.90 (p, *J* = 7.4 ㎐, 1H), 1.78 (dt, *J* = 15.0, 10.6 ㎐, 2H), 1.67 - 1.27 (m, 19H), 1.19 (d, *J* = 7.3 ㎐, 3H).



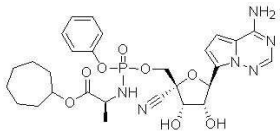
[1502]

[1503] **(S)-사이클로헵틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드.** CH_2Cl_2(10 mL) 및 다이옥산 중 4 N HCl(10 mL, 40 mmol) 중에 (S)-사이클로헵틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트(1.00 g, 3.50 mmol)를 흡수시켰다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 농축시키고, 헥산과 동시증발시켰다. 고진공 하에 1시간 동안 두었으며, 중간체를 다음 단계에 정제 없이 그대로 사용하였다.



[1504]

[1505] **(2S)-사이클로헵틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트.** 다이클로로메탄(20 mL) 중 (S)-사이클로헵틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(0.77 g, 3.50 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.52 mL, 3.50 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.0 mL, 7.02 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(463 mg, 3.32 mmol) 및 트라이에틸아민(0.53 mL, 3.51 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 Et_2O(100 mL)로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.40 - 8.16 (m, 2H), 7.60 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.13 (m, 3H), 6.64 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 8H), 1.34 (m, 2H), 1.26 - 1.07 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -1.22 (s), -1.46 (s). LC/MS: t_R = 2.03분, MS *m/z* = 462.81 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 ㎜. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분).

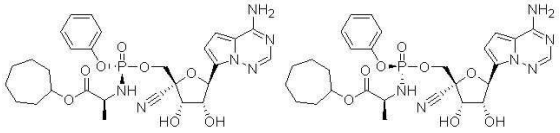


[1506]

[1507] **(2S)-사이클로헵틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** 중간체 4(50.0 mg, 0.12

mmol), 중간체 (2S)-사이클로헵틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(64.3 mg, 0.140 mmol), 및 염화마그네슘(16.55 mg, 0.174 mmol)의 혼합물에 실온에서 THF(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.05 mL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 염화마그네슘(20 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.300 mL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, pH = 7이 될 때까지 포화 탄산나트륨 수용액으로 켄칭하였다. 조 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Gemini NX 10u C18 250 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. LC/MS: t_R = 1.39분, MS *m/z* = 615.02 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물. 구배: 0분 내지 2.4분: 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분: 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분: 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분: 2% ACN(유량: 1.8 mL/분). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.44 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.20 - 5.90 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.51 (m, 7H), 1.31 (m, 2H), 1.23 - 1.03 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3.32 (s), 3.29 (s).

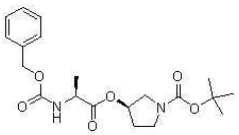
[1508] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IC, 150 x 4.6 mm, 헵탄 70% IPA 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1509] 

[1510] **실시예 135.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.25 - 7.07 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.06 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (tt, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 3.76 (dtd, *J* = 10.2, 7.1, 2.7 Hz, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.38 (m, 8H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3.32 (s).

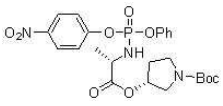
[1511] **실시예 136.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.74 (brs, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.05 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.16 - 5.98 (m, 2H), 5.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 4.18 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.64 - 1.40 (m, 8H), 1.34 (s, 2H), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3.29 (s).

[1512] **실시예 137. (2S)-사이클로헵틸 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[1513] 

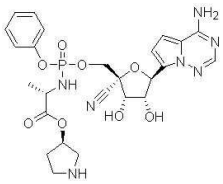
[1514] **(R)-tert-부틸 3-(((S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트** Cbz-L-알라닌(446 mg, 2 mmol)을 무수 아세토니트릴(15 mL) 중에 용해시켰다. N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 하이드로클로라이드(422 mg, 2.2 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. (R)-Boc-3-피롤리디놀(374 mg, 2 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 4-(다이메틸아미노)피리딘(269 mg, 2.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(20 mL),

포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL), 그리고 마지막으로 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.28 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.45 - 4.26 (m, 1H), 3.66 - 3.25 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H).



[1515]

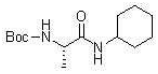
[1516] **(3R)-tert-부틸 3-(((2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노일)옥시) 피롤리딘-1-카르복실레이트.** (R)-tert-부틸 3-(((S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(693 mg, 1.76 mmol)를 테트라하이드로푸란(40 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 탄소 상의 10% 팔라듐(100 mg)을 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 하에서 4시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰으며, 생성된 생성물을 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(263 μL, 1.76 mmol)를 무수 다이클로로메탄(15 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 상기에서 제조된 오일을 무수 다이클로로메탄(5 mL) 중에 용해시키고, 적가하였다. 트라이에틸아민(544 μL, 4 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(197 mg, 1.42 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하였다. 이어서, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.29 - 8.16 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 5.28 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.83 (t, *J* = 10.6 ㎐, 1H), 3.65 - 3.23 (m, 4H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.21, -3.26. MS *m/z* = 558.0 [M+Na], 534.1 [M-1].



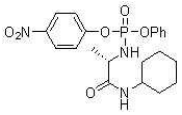
[1517]

[1518] **(2S)-(R)-피롤리딘-3-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** 중간체 4(73 mg, 0.22 mmol) 및 (3R)-tert-부틸 3-(((2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노일)옥시) 피롤리딘-1-카르복실레이트(130 mg, 0.242 mmol)를 무수 아세토니트릴(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(32 mg, 0.33 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.375 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 2% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(1.6 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(200 μL)을 적가하고, 빙조 내에서 9시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올(500 μL)로 희석시키고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini C_{18} 컬럼, 5 내지 95% 아세토니트릴/물(산 변형제를 사용하지 않음))로 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 냉동 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini C_{18} 컬럼, 5 내지 70% 아세토니트릴/물(산 변형제를 사용하지 않음))로 재정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.84 (m, 1H), 7.41 - 7.10 (m, 5H), 6.96 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.8 ㎐, 1H), 5.43 - 5.27 (m, 1H), 4.63 (q, *J* = 5.4 ㎐, 1H), 4.56 - 4.29 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.52 - 3.32 (m, 4H), 2.34 - 2.06 (m, 2H), 1.30 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.41, 3.06. MS *m/z* = 588.1 [M+1], 586.1 [M-1].

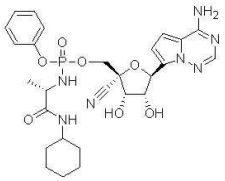
[1519] **실시예 138. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 페닐 ((S)-1-(사이클로헥실아미노)-1-옥소프로판-2-일)포스포르아미데이트**

[1520] 

[1521] **(S)-tert-부틸 (1-(사이클로헥실아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트.** Boc-L-알라닌(378 mg, 2 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(10 mL) 중에 용해시켰다. N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 하이드로클로라이드(422 mg, 2.2 mmol)를 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 사이클로헥실아민(252 μL, 2.2 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(419 μL, 3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(2 x 20 mL), 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL), 그리고 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 4.00 (m 1H), 3.62 (m, 1H), 1.94 - 1.68 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.2 ㎐, 3H), 1.21 (m, 3H).

[1522] 

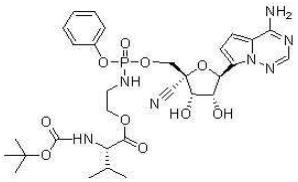
[1523] **4-니트로페닐 페닐 ((S)-1-(사이클로헥실아미노)-1-옥소프로판-2-일)포스포르아미데이트.** (S)-tert-부틸 (1-(사이클로헥실아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(232 mg, 0.859 mmol)를 1,4-다이옥산 중 4 N 하이드로클로라이드(5 mL) 중에 용해시키고, 30분 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 생성물을 정제 없이 사용하였다. 상기 생성물을 무수 다이클로로메탄(12 mL)과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(128 μL, 0.859 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(264 μL, 1.89 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(132 μL, 0.945 mmol)을 적가하고, 30분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(97 mg, 0.687 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. MS m/z = 448.1 [M+1], 446.1 [M-1].

[1524] 

[1525] **((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 페닐 ((S)-1-(사이클로헥실아미노)-1-옥소프로판-2-일)포스포르아미데이트.** 중간체 4(15 mg, 0.044 mmol) 및 4-니트로페닐 페닐 ((S)-1-(사이클로헥실아미노)-1-옥소프로판-2-일)포스포르아미데이트(20 mg, 0.044 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(6.5 mg, 0.068 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(20 μL, 0.113 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 5% 탄산나트륨 수용액(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(1.6 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M 염산(300 μL)을 적가하고, 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨(360 mg)을 소량씩 나누어서 첨가하였다. 조 생성물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini C_{18} 컬럼, 5 내지 100% 아세토니트릴/물(산 변형제를 사용하지 않음))로 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.99 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42 - 7.09 (m, 5H), 6.95 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 1H), 1.84

- 1.51 (m, 5H), 1.26 - 1.00 (m, 8H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.68, 3.31. MS *m/z* = 600.1 [M+1], 598.1 [M-1].

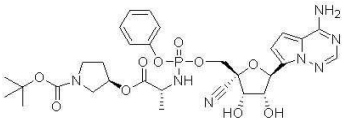
[1526] **실시예 139. (2S)-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노에이트**



[1527]

[1528] 실시예 131에 대한 반응으로부터 상기 생성물을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (m, 1H), 7.41 - 7.06 (m, 5H), 6.87 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.8 ㎐, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.57 - 4.28 (m, 3H), 4.14 - 3.91 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.18 - 1.96 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.88 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 5.15, 4.99. MS *m/z* = 689.9 [M+1], 688.1 [M-1].

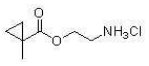
[1529] **실시예 140. (3R)-tert-부틸 3-(((2R)-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트**



[1530]

[1531] 실시예 137에 대한 반응으로부터 상기 생성물을 또한 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.91 (m, 1H), 7.41 - 7.05 (m, 6H), 6.86 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.60 - 3.31 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.25, 3.22. MS *m/z* = 688.0 [M+1], 686.1 [M-1].

[1532] **실시예 141. 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 1-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트**



[1533]

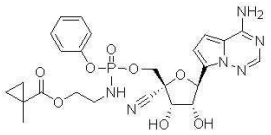
[1534] **2-아미노에틸 1-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드.** *tert*-부틸 (2-하이드록시에틸)카르바메이트(1.53 mL, 9.0 mmol) 및 1-메틸사이클로프로판-1-카르복실산(0.92 mL, 9.0 mmol)을 아세토니트릴(150 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, EDCI(1.54 g, 10.0 mmol) 및 DMAP(1.21 g, 10.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 20시간 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 오일을 다이옥산(5 mL) 중에 용해시키고, 다이옥산 중 4 M HCl(20 mL)을 첨가하였다. 2시간 후에, 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.10 (t, *J* = 5.3 ㎐, 2H), 3.38 (q, *J* = 5.5 ㎐, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (q, *J* = 3.9 ㎐, 2H), 0.68 (q, *J* = 3.9 ㎐, 2H).



[1535]

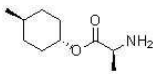
[1536] **2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 1-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트.** 다이클로로메탄(11 mL) 중 중간체 2-아미노에틸 1-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드(0.426 g, 2.37

mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.500 mL, 2.37 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(0.66 mL, 4.74 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(330 mg, 2.37 mmol) 및 트라이에틸아민(0.33 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.21 - 1.15 (m, 2H), 0.70 - 0.65 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, CD_3OD) δ -1.50 (s). MS *m/z* = 421.04 [M+1].

[1537] 

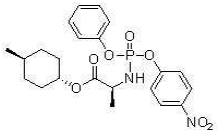
[1538] **2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 1-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트.** 중간체 4(34.0 mg, 0.102 mmol), 중간체 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 1-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트(43.0 mg, 0.102 mmol), 및 염화마그네슘(9.7 mg, 0.102 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(0.50 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 5분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.045 mL, 0.256 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.119 mL)을 첨가하였다. 1.5시간 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenominex Luna 5u C18(2) 100Å 100 x 30 mm 컬럼, 5 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 3H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.68 - 0.61 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 5.24 (s), 5.06 (s). LCMS: MS *m/z* = 573.31 [M+1], t_R = 1.36분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.56분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.93분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1539] **실시예 142. (2S)-(1r,4S)-4-메틸사이클로헥실 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

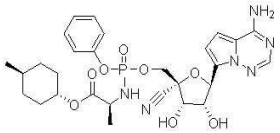
[1540] 

[1541] **(S)-(1R,4S)-4-메틸사이클로헥실 2-아미노프로파노에이트.** 아세토니트릴(10 mL) 중 Cbz-L-알라니네이트(1.0 g, 4.48 mmol), 트랜스-4-메틸사이클로헥산올(1.62 g, 14.21 mmol), 및 EDCI(0.83 g, 5.38 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.82 g, 6.72 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카

겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 Cbz-L-알라닌-트랜스-4-메틸사이클로헥실 에스테르를 얻었으며, 이것을 THF(10 mL) 중에 용해시키고, 탄소 상의 20% 수산화팔라듐(250 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 가스 벌룬 하에서 2시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었으며, 이것을 다음 반응에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 4.66 (tt, *J* = 11.1, 4.4 ㎐, 1H), 3.49 (qd, *J* = 7.0, 0.9 ㎐, 1H), 1.93 (ddt, *J* = 12.8, 6.0, 2.8 ㎐, 2H), 1.83 (d, *J* = 1.9 ㎐, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.43 - 1.22 (m, 6H), 1.10 - 0.93 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.5 ㎐, 3H). MS *m/z* = 186 $(M+H)^+$.

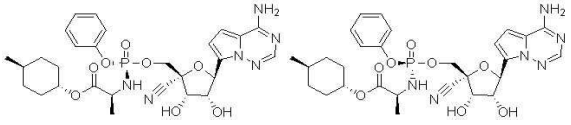
[1542] 

[1543] **(2S)-(1r,4S)-4-메틸사이클로헥실 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트.** (S)-(1R,4S)-4-메틸사이클로헥실 2-아미노프로파노에이트(470 mg, 2.54 mmol)를 중간체 25에 사용된 것과 동일한 절차에 의해 이 중간체로 전환시켰다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.45 - 1.22 (m, 6H), 1.11 - 0.95 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.5 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.00, -3.06. MS *m/z* = 463 $(M+H)^+$.

[1544] 

[1545] **(2S)-(1r,4S)-4-메틸사이클로헥실 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** THF(3 mL) 중 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol), 중간체 (2S)-(1r,4S)-4-메틸사이클로헥실 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (116 mg, 0.23 mmol), 및 $MgCl_2$(22 mg, 0.23 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.066 mL, 0.38 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 ACN(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 10 내지 70% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (m, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.70 - 4.47 (m, 2H), 4.47 - 4.29 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.38 - 1.20 (m, 6H), 1.05 - 0.82 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.30, 3.26. MS *m/z* = 615 $(M+H)^+$.

[1546] 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IA, 150 x 4.6 mm, 헵탄 70%/아이소프로판올 30%)에 의해 분리하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

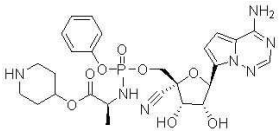
[1547] 

[1548] **실시예 143.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.60 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.53 (tt, *J* = 11.0, 4.3 ㎐, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 10.9, 5.6 ㎐, 1H), 3.85 (dq, *J* = 9.9, 7.1 ㎐, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.66 (ddt, *J* = 13.5, 10.1, 3.2 ㎐, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 6H), 1.04 - 0.88 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.5 ㎐,

3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.26.

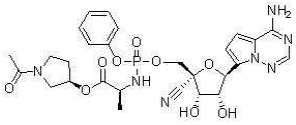
[1549] **실시예 144.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 7.22 - 7.09 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.47 (dd, *J* = 10.9, 6.0 ㎐, 1H), 4.35 (dd, *J* = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 12.1 ㎐, 2H), 1.70 (d, *J* = 13.2 ㎐, 2H), 1.40 - 1.26 (m, 3H), 1.24 (dd, *J* = 7.1, 1.2 ㎐, 3H), 1.00 (q, *J* = 12.8 ㎐, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.5 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.30.

[1550] **실시예 145. (2S)-피페리딘-4-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[1551] 

[1552] THF(3 mL) 중 중간체 4(52 mg, 0.16 mmol), 중간체 26(144 mg, 0.24 mmol), 및 $MgCl_2$(23 mg, 0.24 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.069 mL, 0.43 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 ACN(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini 10u 250 x 21 mm 컬럼, 0 내지 60% 1% TFA 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여, 트라이플루오로아세트산 염으로서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 8.02 (m, 1H), 7.47 - 7.11 (m, 6H), 6.95 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.35 (dt, *J* = 7.2, 1.8 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.32, 3.17. ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d4) δ -77.95. MS *m/z* = 602 $(M+H)^{+}$.

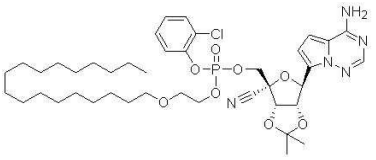
[1553] **실시예 146. (2S)-(R)-1-아세틸피롤리딘-3-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[1554] 

[1555] 아세트산(4.8 μL, 0.084 mmol)을 무수 다이클로로메탄(300 μL) 중에 용해시켰다. N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 하이드로클로라이드(16 mg, 0.084 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(12 μL, 0.084 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 실시예 137(15 mg, 0.0255 mmol)을 무수 N,N-다이메틸포름아미드(300 μL) 및 피리딘(150 μL) 중에 용해시켰다. 상기에서 제조된 혼합물을 반응물에 2회분으로 나누어서 첨가하고, 이어서 이것을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.41 - 7.07 (m, 5H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.55 - 5.48 (m, 1H), 5.35 - 5.15 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.58 - 4.28 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.69 - 3.44 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.26 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.14, 3.11. MS *m/z* = 630.4 [M+1], 628.6 [M-1].

[1556] **실시예 147. ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트**

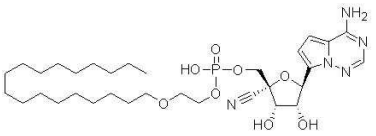
라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸 (2-클로로페닐) (2-(옥타데실옥시)에틸) 포스페이트



[1557]

[1558] THF(0.50 mL) 중 1,2,4-트라이아졸(27.83 mg, 0.4 mmol) 및 트라이에틸아민(0.06 mL, 0.4 mmol)의 용액에 실온에서 2-클로로페닐포스포로다이클로리데이트(0.03 mL, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였다. 이어서, 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 1-메틸이미다졸(0.02 mL, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 1.5시간 후에, 에틸렌 글리콜 모노옥타데실 에테르(47.47 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 20시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 물(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분할하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -7.76 (s). MS *m/z* = 818.34 [M+1].

[1559] **실시예 148. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (2-(옥타데실옥시)에틸) 하이드로겐 포스페이트**



[1560]

[1561] 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M, 0.22 mL, 0.22 mmol)를 실온에서 피리딘(0.3 mL), 물(0.3 mL), 및 THF(2 mL) 중 실시예 147(57.0 mg, 0.07 mmol)의 용액에 첨가하였다. 4시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(2 mL) 및 물(2 mL)로 희석시켰다. 수성 층을 1 N 염산 수용액을 사용하여 pH = 3으로 산성화하였다. 층을 분할하고, 수성 층을 다이클로로메탄(2 x 2 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 THF(2 mL) 중에 용해시키고, 진한 염산 용액(12 M, 100 μL)을 첨가하였다. 6시간 후에, 2 N NaOH를 사용하여 pH = 4로 염기성화하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 6.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.14 (qd, J = 10.8, 4.8 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 32H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, CD_3OD) δ -0.58 (s). MS *m/z* = 668.20 [M+H]

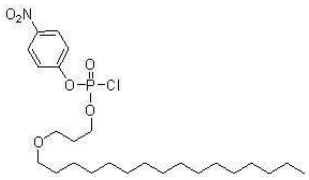
[1562] **실시예 149. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (3-(헥사데실옥시)프로필) 하이드로겐 포스페이트**



[1563]

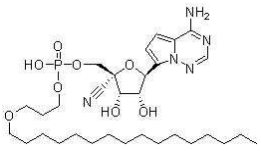
[1564] **3-(헥사데실옥시)프로판-1-올**. 광유 중 수소화나트륨 60% 분산물(840 mg, 21 mmol)을 with 무수 테트라하이드로푸란(20 mL)과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 1,3-프로판다이올(1.44 mL, 20 mmol)을 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 1-브로모 헥사데칸(6.11 mL, 20 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 80℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 무수 N,N-다이메틸포름아미드(10 mL)를 첨가하고, 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석시키고, 10% 탄산나트륨 수용액(20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 3.78 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H),

1.83 (p, J = 5.6 Hz, 2H), 1.56 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (s, 26H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

[1565] 

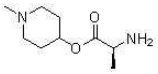
[1566] **3-(헥사데실옥시)프로필 비스(4-니트로페닐) 포스페이트.**

[1567] p-니트로페닐 다이클로로포스페이트(256 mg, 1 mmol)를 무수 다이클로로메탄(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 3-(헥사데실옥시)프로판-1-올(300 mg, 1 mmol)을 무수 다이클로로메탄(2 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 트라이에틸아민(153 μL, 1.1 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 빙조를 제거하고, 4시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(111 mg, 0.8 mmol)을 트라이에틸아민(153 μL®, 1.1 mmol)과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.32 - 8.18 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.45 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 6.7, 5.4 Hz, 2H), 3.36 (td, J = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 16.4, 6.2 Hz, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.25 (m, 26H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -13.35.

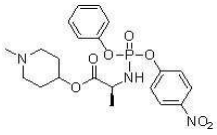
[1568] 

[1569] **((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (3-(헥사데실옥시)프로필) 하이드로겐 포스페이트.** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 3-(헥사데실옥시)프로필 비스(4-니트로페닐) 포스페이트(112 mg, 0.18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(71 mg, 0.75 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(130 μL, 0.75 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 이 물질을 1,4-다이옥산(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 0.1 N 수산화나트륨 수용액(1 mL)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N 염산을 사용하여 중화시켜 pH 7을 얻고, 이어서 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 백색 고체(29 mg)를 얻었다. 물질을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시켰다. 12 N 염산(300 uL)을 적가하고, 이어서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (qd, J = 11.0, 5.5 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.89 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.27 (s, 26H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -1.56.

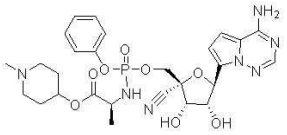
[1570] **실시예 150. (2S)-피페리딘-4-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**

[1571] 

[1572] **(S)-1-메틸피페리딘-4-일 2-아미노프로파노에이트**. Cbz-L-알라니네이트(2.33 g, 10.42 mmol), N-메틸-4-하이드록시-피페리딘(1.00 g, 7.99 mmol), 및 HATU(3.47 g, 9.12 mmol)를 DMF(10 mL) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 트라이에틸아민(2.41 mL, 17.37 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중 0 내지 20% MeOH)로 정제하고, 이것을 THF(15 mL) 중에 용해시키고, 탄소 상의 20% 수산화팔라듐(250 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 중에서 농축시키고, 톨루엔과 수회 동시증발시키고, 고진공 하에서 15시간 동안 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 5.01 - 4.87 (m, 1H), 3.83 (q, *J* = 7.2 ㎐, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.1 ㎐, 3H).

[1573] 

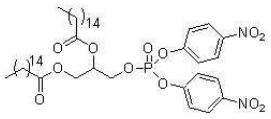
[1574] **(2S)-1-메틸피페리딘-4-일 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트**. (S)-1-메틸피페리딘-4-일 2-아미노프로파노에이트(400 mg, 2.15 mmol)를 메틸렌 클로라이드(5 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(0.32 mL, 2.15 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 트라이에틸아민(0.30 mL, 2.15 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 4-니트로페놀(299 mg, 2.15 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, 트라이에틸아민(0.30 mL, 2.15 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 그리고 실온에서 15시간 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 물로 2회 그리고 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.21 - 8.00 (m, 2H), 7.50 - 7.04 (m, 7H), 4.90 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.55 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.35 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -2.48, -2.79. MS *m/z* - 464 $(M+H)^{+}$.

[1575] 

[1576] **(2S)-피페리딘-4-일 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트** THF(3 mL) 중 중간체 4(52 mg, 0.16 mmol), (2S)-1-메틸피페리딘-4-일 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(135 mg, 0.246 mmol), 및 $MgCl_2$(23 mg, 0.24 mmol)의 혼합물에 실온에서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.069 mL, 0.43 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 10 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여, 백색 고체로서 아세토니드 중간체(60 mg, 58%)를 얻었다. 20 mg의 아세토니드를 ACN(1 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini 10u 250 x 21 mm 컬럼, 0 내지 60% 1% TFA 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여, TFA 염으로서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.99 (m, 1H), 7.46 - 7.08 (m, 6H), 6.92 m, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 3H), 4.12 - 3.89 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.84 (m, 3H), 2.23 (m 1H), 2.04 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.42 - 1.24 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.36, 3.18. ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d4) δ -77.67. MS *m/z* = 616 $(M+H)^{+}$.

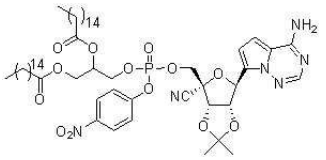
[1577] **실시예 151. 3-(((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(하이드록시)포스포릴)옥시)프로판-1,2-다이일 다이팔**

미테이트



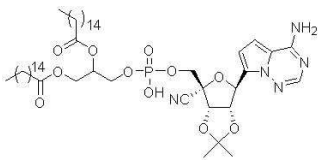
[1578]

[1579] **3-((비스(4-니트로페녹시)포스포릴)옥시)프로판-1,2-다이일-다이팔미테이트** -30℃에서 CH_2Cl_2(5 mL) 중 1,2-다이팔미토일-rac-글리세롤(562 mg, 0.988 mmol) 및 $POCl_3$(167 mg, 1.087 mmol)의 용액에 TEA(0.14 mL, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 서서히 가온하고, 0.5시간 동안 교반하였다. CH_2Cl_2(1.5 mL) 중 4-니트로페놀(261 mg, 1.877 mmol) 및 TEA(0.286 mL, 2.06 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안, 이어서 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산(15 mL)으로 희석시키고, 여과하였다. 여과액을 20 내지 33% CH_3CO_2Et-헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼(약 25 mL) 상에 로딩하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.40 (2d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 5.25-5.35 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 12, 4.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 12, 5.2 Hz, 1H), 2.20-2.32 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 8H), 1.25 (brs, 44 H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ -13.24.



[1580]

[1581] **3-(((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(4-니트로페녹시)포스포릴)옥시)프로판-1,2-다이일 다이팔미테이트.** THF 중 중간체 4(124 mg, 0.374 mmol) 및 포스페이트 3-((비스(4-니트로페녹시)포스포릴)옥시)프로판-1,2-다이일-다이팔미테이트(335 mg, 0.376 mmol)의 용액에 $MgCl_2$(60 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 N,N-다이아이소프로필에틸아민(150 mg, 1.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 헥산-CH_3CO_2Et(1:1, 5 mL)로 희석시키고, H_2O로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, (30 내지 70% CH_3CO_2Et-헥산으로 용리되는) 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 5.61 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.15-5.27 (m, 2H), 5.03-5.05 (m, 1H), 4.4-4.58 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.05-4.18 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 4H), 2.1 (brs, 4H), 1.76 (d, J = 32. Hz, 3H), 1.58 (brs, 4H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (brs, 44 H), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ -7.47, -8.21.

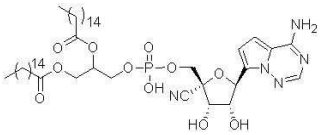


[1582]

[1583] CH_3CO_2Et(2 mL) 및 CH_3CN(2 mL) 중 3-(((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(4-니트로페녹시)포스포릴)옥시)프로판-1,2-다이일 다이팔미테이트(122 mg, 0.113 mmol)의 용액에 H_2O(0.5 mL) 및 트라이에틸아민(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CO_2Et(5 mL) 중에 용해시키고, AcOH(20 μL)를 첨가하고, 10분 동안 교반하고, 이어서 H_2O로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시켰다. 조 물질을 5 내지 25% MeOH-CH_2Cl_2로 용리되는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 원하는 생성물을

얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6 + 20%의 $CDCl_3$): δ 7.9 (brs, 2H), 7.84 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 4.4 ㎐, 1H), 6.75 (d, J = 4.4 ㎐, 1H), 5.56 (d, J = 3.6 ㎐, 1H), 5.2-5.24 (m, 1H), 5.05-5.1 (m, 1H), 5.02 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 4.24 (dd, J = 12, 2.8 ㎐, 1H), 3.9-4.1 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.4-1.5 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (brs, 48 H), 0.82 (t, *J* = 7 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d6 + 20%의 $CDCl_3$): δ -1.99.

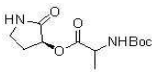
[1584] **실시예 152. 3-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(하이드록시)포스포릴)옥시)프로판-1,2-다이일 다이팔미테이트**



[1585]

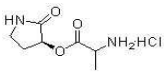
[1586] THF(1 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 실시예 151(40 mg, 0.042 mmol)의 용액에 HCl(37%, 0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, THF-H_2O(2:1)와 2회 동시증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 10 내지 40% MeOH-CH_2Cl_2로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, MeCN-H_2O(1:1)로 처리하고, 여과하고, 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6 + 20%의 $CDCl_3$): δ 8.2 (brs, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 4 ㎐, 1H), 6.76 (d, J = 4 ㎐, 1H), 5.37 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.41 (d, J = 5.2 ㎐, 1H), 4.2-4.3 (m, 2H), 3.8-4.3 (m, 5H), 2.15-2.3 (m, 4H), 1.4-1.5 (m, 4H), 1.19 (brs, 48 H), 0.83 (t, *J* = 6.4 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ -2.4.

[1587] **실시예 153. (S)-2-옥소피롤리딘-3-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**



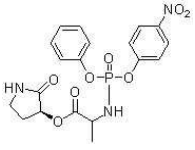
[1588]

[1589] **(S)-2-옥소피롤리딘-3-일 (tert-부톡시카르보닐)알라니네이트.** 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.57 (s, 0.26H), 7.48 (s, 0.74H), 5.33 - 5.20 (m, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.61 - 2.46 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.37 (m, 12H).



[1590]

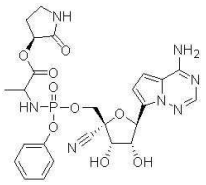
[1591] **(S)-2-옥소피롤리딘-3-일 알라니네이트 하이드로클로라이드.** 중간체 13에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다.



[1592]

[1593] **(S)-2-옥소피롤리딘-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴) 알라니네이트.** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.34 - 8.24 (m, 2H), 8.14 - 8.03 (m, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 6.84 - 6.69 (m, 1H), 5.25 - 5.09 (m, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 3H). ^{31}P

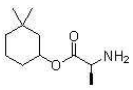
NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ -1.247 (s), -1.520 (s), -1.581 (s). MS m/z = 898.62 [M+1].



[1594]

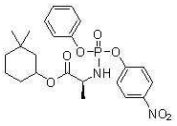
[1595] **(S)-2-옥소피롤리딘-3-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트.** 중간체 4(54 mg, 0.163 mmol), 중간체 (S)-2-옥소피롤리딘-3-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴) 알라니네이트(88 mg, 0.196 mmol) 및 $MgCl_2$(62 mg, 0.652 mmol)를 THF(3 mL) 중에 흡수시켰다. 5분 후에, 생성된 혼합물을 50℃ 배쓰 내에 넣었다. 10분 동안 교반한 후에, DIPEA(0.071 mL, 0.407 mmol)를 적가하였다. LC/MS에 의해 결정된 바와 같이 중간체가 소비될 때까지 반응을 실시하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액의 첨가를 통해 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3x)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 진공 여과에 의해 건조제를 제거한 후에, 여과액을 농축시키고, 중간체 아세토니드 보호된 생성물(48 mg)을 HPLC에 의해 단리하였다. 중간체 아세토니드 보호된 생성물을 THF(2.5 mL) 중에 용해시키고, 생성된 용액을 빙조 내에서 냉각시키고, 물 중 HCl의 12 N 용액(0.3 mL)을 적가하였다. 반응 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 시에, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 정확히 동일한 규모로 실시된 다른 반응으로부터의 것과 합하고, 역상 HPLC에 의해 합한 잔류물로부터 생성물을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4, 별표(*)로 표시된 화학적 이동은 다른 이성질체 상의 관련된 양성자(들)의 이동을 나타냄) δ 7.81 (s, 0.6H), 7.80 (s, 0.4H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 5.54 - 5.48 (m, 1H), 5.33 - 5.20 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 3H), 4.07 - 3.88 (m, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 2.58 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 2.13H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 0.87H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.233 (s), 3.099 (s), 2.896 (s). MS m/z = 602.08 [M+1].

[1596] **실시예 154. 3,3-다이메틸사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



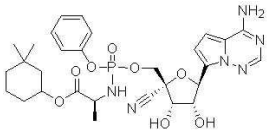
[1597]

[1598] **3,3-다이메틸사이클로헥실 L-알라니네이트.** 중간체 26에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 Cbz-L-알라니네이트(1.2 g, 5.38 mmol) 및 3,3-다이메틸사이클로헥산올(2.1 g, 16.13 mmol, 라세미 혼합물)로부터 상기 중간체를 제조하였다. MS m/z = 200 [M+H].



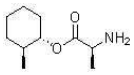
[1599]

[1600] **3,3-다이메틸사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 3,3-다이메틸사이클로헥실 L-알라니네이트(1.0 g, 5.02 mmol)로부터 이성질체 혼합물(1:1:1:1)로서 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 1.78-1.41 (m, 3H), 1.39 (m, 3H), 1.36 - 1.04 (m, 5H), 0.96 - 0.90 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.00, -3.03, -3.06, -3.08. MS m/z = 477 [M+H].

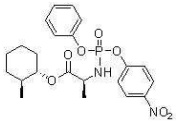
[1601] 

[1602] **3,3-다이메틸사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 중간체 4(60 mg, 0.18 mmol) 및 3,3-다이메틸사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(129 mg, 0.27 mmol)로부터 상기 생성물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.10 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.55 - 5.44 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 3H), 3.95 - 3.74 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.65 - 1.35 (m, 3H), 1.34 - 0.98 (m, 7H), 0.97 - 0.82 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.30, 3.27. MS *m/z* = 629 [M+H].

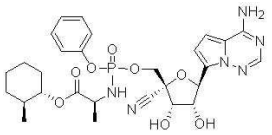
[1603] **실시예 155. 트랜스-2-메틸사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1604] 

[1605] **트랜스-2-메틸사이클로헥실 L-알라니네이트.** 중간체 26에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 Cbz-L-알라니네이트(1.0 g, 4.48 mmol) 및 트랜스-2-메틸사이클로헥산올(2.2 g, 17.9 mmol, 라세미 혼합물)로부터 상기 중간체를 제조하였다. MS *m/z* = 186 [M+H].

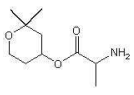
[1606] 

[1607] **트랜스-2-메틸사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 트랜스-2-메틸사이클로헥실 L-알라니네이트(590 mg, 2.66 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.15 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.28 - 4.03 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.69 - 1.47 (m, 2H), 1.41 (m, 3H), 1.38 - 1.13 (m, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 1H), 0.84 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -2.99, -3.00, -3.05, -3.08. MS *m/z* = 463 [M+H].

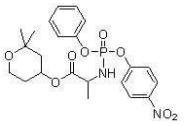
[1608] 

[1609] **트랜스-2-메틸사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 중간체 4(83 mg, 0.25 mmol) 및 트랜스-2-메틸사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(174 mg, 0.38 mmol)로부터 상기 생성물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19 m, 3H), 6.85 (m, 1H), 6.73 m, 1H), 5.56 - 5.46 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.96 - 3.78 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.38 (m, 4H), 1.36 - 1.11 (m, 6H), 1.12 - 0.90 (m, 1H), 0.89 - 0.70 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.32, 3.29, 3.28, 3.27. MS *m/z* = 615 [M+H].

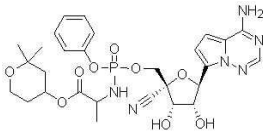
[1610] **실시예 156. 2,2-다이메틸테트라하이드로-2*H*-피란-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**

[1611] 

[1612] **2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일 알라니네이트**. 중간체 26에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 Cbz-L-알라니네이트(1.8 g, 8.06 mmol) 및 2,2-다이메틸-4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란(1.36 mL, 9.68 mmol, 라세미 혼합물)로부터 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 5.08 (m, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.10 - 1.74 (m, 4H), 1.67 - 1.39 (m, 2H), 1.34 (dd, *J* = 7.0, 0.9 ㎐, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS *m/z* = 202 [M+H].

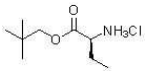
[1613] 

[1614] **2,2-다이메틸테트라하이드로-2*H*-피란-4-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**. 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일 알라니네이트(1.10 g, 5.47 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.28 - 8.14 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.10 (m, 4H), 5.10 - 4.97 (m, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.75 - 1.46 (m, 2H), 1.40 m, 3H), 1.23 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.15, -3.13. MS *m/z* = 479 [M+H].

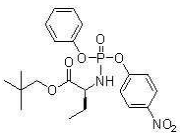
[1615] 

[1616] **2,2-다이메틸테트라하이드로-2*H*-피란-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트** 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 중간체 4(55 mg, x 0.17 mmol) 및 2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트(119 mg, 0.25 mmol)로부터 상기 생성물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.85 - 7.72 (m, 1H), 7.36 - 7.07 (m, 5H), 6.85 (m, 1H), 6.80 - 6.65 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 3H), 3.97 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.54 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.29 - 1.13 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.37, 3.21, 3.19, 2.97. MS *m/z* =631 [M+H].

[1617] **실시예 157. 네오펜틸 (2S)-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트**

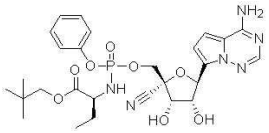
[1618] 

[1619] **네오펜틸 (S)-2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드**. 클로로트라이메틸실란(1.23 mL, 10.0 mmol)을 네오펜틸 알코올(8.54 g) 중 (S)-2-아미노부탄산(1 g, 10 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃로 가열하였다. 21시간 후에, 반응 혼합물을 70℃에서 감압 하에서 농축시켰다. 조 고체 잔류물을 헥산(150 mL) 중에 흡수시키고, 4시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 4.05 (t, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 3.96 (qd, *J* = 10.5, 0.9 ㎐, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 2H), 1.07 (td, *J* = 7.6, 0.9 ㎐, 3H), 0.99 (s, 9H).

[1620] 

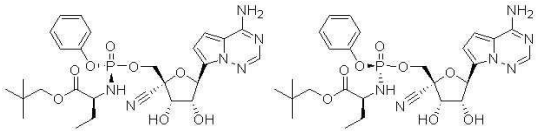
[1621] **네오펜틸 (2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트**. 다이클로로메탄(23 mL) 중 네오펜틸 (S)-2-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드(0.994 g, 4.74 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.705 mL, 4.74 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(1.2 mL, 9.4 mmol)을 첨가하였다. 생

성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(660 mg, 4.74 mmol) 및 트라이에틸아민(0.66 mL, 4.7 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 8.3 ㎐, 2H), 7.47 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 3H), 1.90 - 1.69 (m, 2H), 0.97 - 0.82 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 ㎒, $CDCl_3$) δ -2.64 (s), -2.70 (s). MS *m/z* = 450.96 [M+1].

[1622] 

[1623] **네오펜틸 (2S)-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트** 중간체 4(34.0 mg, 0.102 mmol), 네오펜틸 (2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)부타노에이트(46.1 mg, 0.102 mmol), 및 염화마그네슘(9.7 mg, 0.102 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(0.50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃로 가온하고, 5분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.045 mL, 0.256 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.119 mL, 1.43 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenominex Luna 5u C18(2) 100Å 100 x 30 mm 컬럼, 5 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (s, 0.6H), 7.78 (s, 0.4H), 7.35 - 7.10 (m, 5H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 3H), 3.87 - 3.63 (m, 3H), 1.80 - 1.54 (m, 2H), 0.93 - 0.81 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.61 (s) 3.57 (s). LCMS: MS *m/z* = 603.30 [M+1], t_R = 1.59분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.88분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.66분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1624] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 키랄 분취용 SFC(SFC ID 5um 4.6 x 150 mm 컬럼, SFC 30% IPA)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

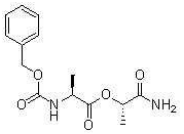
[1625] 

[1626] **실시예 158.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.36 (dd, *J* = 10.8, 5.3 ㎐, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.4 ㎐, 3H). ^{31}P

NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.58 (s). LCMS: MS *m/z* = 603.30 [M+1], t_R = 1.57분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.88분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.66분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

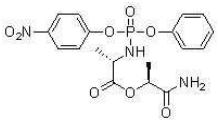
[1627] **실시예 159.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.83 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 10.9, 5.5 ㎐, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.5 ㎐, 1H), 3.66 (d, *J* = 10.5 ㎐, 1H), 1.80 - 1.56 (m, 2H), 0.90 - 0.82 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.62 (s). LCMS: MS *m/z* = 603.30 [M+1], t_R = 1.59분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.88분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.66분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1628] **실시예 160. (S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트**



[1629]

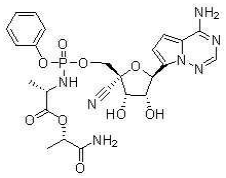
[1630] **(S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** Cbz-L-Ala(446 mg, 2 mmol)를 무수 아세토니트릴(15 mL) 중에 용해시켰다. EDCI(460 mg, 2.4 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. (S)-락트아미드(178 mg, 2 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 이어서 DMAP(269 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(15 mL), 이어서 포화 중탄산나트륨 수용액(15 mL), 그리고 마지막으로 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었으며, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.35 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 5.38 - 4.93 (m, 5H), 4.34 (p, *J* = 7.2 ㎐, 1H), 1.47 (m, 6H).



[1631]

[1632] **(S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** (S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(479 mg, 1.63 mmol)를 무수 THF(25 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 10% Pd/C를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 무수 THF(5 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 물질을 정제 없이 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(242 uL, 1.63 mmol)를 무수 DCM(15 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 상기에서 제조된 물질을 무수 THF(5 mL)와 혼합하고, 15분에 걸쳐 반응물에 일부씩 여러 번에

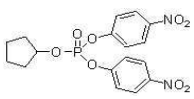
나누어서 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(250 uL, 1.79 mmol)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(250 uL, 1.79 mmol)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 45분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(181 mg, 1.3 mmol)을 반응물에 한꺼번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.29 - 8.15 (m, 2H), 7.47 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 6.52 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -2.53 (s), -2.79 (s). MS *m/z* = 438.0 [M+1]; 436.0 [M-1].

[1633] 

[1634] **(S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f] [1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트**. 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 (S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(79 mg, 0.18 mmol)를 무수 THF(3 mL) 중에서 혼합하였다. 염화마그네슘(36 mg, 0.375 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 30분 동안 교반하였다. DIPEA(65 uL, 0.375 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 14시간 동안 교반하였다.

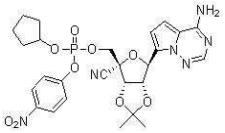
[1635] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(15 mL)로 희석시키고, 2% 탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 오일을 MeCN(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 반응물에 적가하고, 이어서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(10 mL)로 희석시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH 8을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10 내지 20% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.08 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 3H), 3.97 (m, 1H), 1.46 - 1.25 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-*d*4) δ 3.52 (s), 3.39 (s). MS *m/z* = 590.1 [M+1]; 588.0 [M-1].

[1636] **실시예 161. (4aR,6S,7S,7aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-(사이클로펜틸옥시)-7-하이드록시다이하이드로-4H-푸로[3,2-d][1,3,2]다이옥사포스피닌-4a(6H)-카르보니트릴 2-옥사이드**

[1637] 

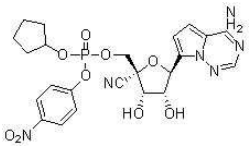
[1638] **사이클로펜틸 비스(4-니트로페닐) 포스페이트**. 다이클로로메탄(15 mL) 중 사이클로펜탄올(0.87 g, 10.1 mmol) 및 옥시염화인(1.56 g, 10.17 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 -78℃에서 트라이에틸아민(1.4 mL, 10.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 가온되게 하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(2.65 g, 19.05 mmol) 및 트라이에틸아민(2.8 mL, 20.2 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 헥산(15 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과액을 20 내지 33% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 9.6 Hz, 4H),

7.39 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 5.15 - 5.25 (m, 1H), 1.60 - 2.0 (m, 8H). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ -14.2 (s).



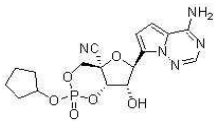
[1639]

[1640] **((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸 사이클로펜틸 (4-니트로페닐) 포스페이트.** THF(2.0 mL) 중 중간체 4(105 mg, 0.317 mmol), 사이클로펜틸 비스(4-니트로페닐) 포스페이트(140 mg, 0.343 mmol), 및 염화마그네슘(54 mg, 0.567 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(115 μL, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석시키고, 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 30 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.65 - 6.71 (m, 1H), 6.55 - 6.59 (m, 1H), 5.8 (brs, 2H), 5.58 -5.63 (m, 1H), 5.2 - 5.3 (m, 1H), 5.0 - 5.15 (m, 2H), 4.38 - 4.52 (m, 2H), 1.5 - 2.0 (m, 11H), 1.35 -1.37 (2s, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ -8.84 (s), -9.13 (s). MS *m/z* = 601.0 [M+H].



[1641]

[1642] **((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로펜틸 (4-니트로페닐) 포스페이트.** 아세토니트릴(1.2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸 사이클로펜틸 (4-니트로페닐) 포스페이트(120 mg, 0.20 mmol)의 용액에 0℃에서 HCl(0.2 mL, 37%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(210 mg)로 켄칭하고, 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH_3CO_2Et로 처리하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 고진공 중에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + 5% CD_3OD) δ 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.55 - 6.7 (m, 2H), 4.95 - 5.1 (m, 1H), 4.3 -4.55 (m, 4H), 1.45 - 1.95 (m, 8H). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$ + 5% CD_3OD) δ -8.88 (s), -9.06 (s). MS *m/z* = 561.0 [M+H].

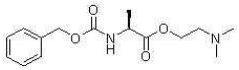


[1643]

[1644] **(4aR,6S,7S,7aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-(사이클로펜틸옥시)-7-하이드록시다이하이드로-4H-푸로[3,2-d][1,3,2]다이옥사포스피닌-4a(6H)-카르보니트릴 2-옥사이드.** 에틸 아세테이트(10 mL) 중 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로펜틸 (4-니트로페닐) 포스페이트(55 mg, 0.098 mmol) 및 DMAP(110 mg, 0.9 mmol)의 혼합물을 85℃에서 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 40 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.86 (s, 1H), 6.78 -6.81 (m, 2H), 6.43 (brs, 2H), 5.63 (brs, 1H), 5.26 - 5.29 (m, 1H), 5.0 - 5.1 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.77 (m, 1H), 4.44

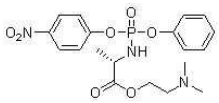
(d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.25 (brs, 1H), 1.6 - 2.0 (m, 8H). ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3CN) δ -8.3 (s). MS *m/z* = 422.3 [M+H].

[1645] **실시예 162. 2-(다이메틸아미노)에틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

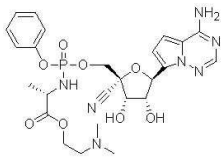
[1646] 

[1647] **2-(다이메틸아미노)에틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** Cbz-L-Ala(446 mg, 2 mmol)를 무수 DMF(10 mL) 중에 용해시켰다. 트라이에틸아민(698 uL, 5 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 2-클로로-N,N-다이메틸에탄아민 하이드로클로라이드(317 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. DMAP(24 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(700 uL) 및 2-클로로-N,N-다이메틸에탄아민 하이드로클로라이드(317 mg)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[1648] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 15 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.37 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.50 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1649] 

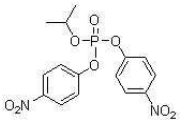
[1650] **2-(다이메틸아미노)에틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 2-(다이메틸아미노)에틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(310 mg, 1.05 mmol)를 무수 THF(15 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 10% Pd/C를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 무수 THF(5 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 물질을 정제 없이 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(157 uL, 1.05 mmol)를 무수 THF(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 상기에서 제조된 물질을 무수 THF(3 mL)로 용해시키고, 5분에 걸쳐 반응물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(322 uL, 2.32 mmol)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(117 mg, 0.84 mmol)을 반응물에 한꺼번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 7% 메탄올/DCM)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (m, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 4.33 - 4.02 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.42 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -3.04 (s). MS *m/z* = 438.1 [M+1]; 436.1 [M-1].

[1651] 

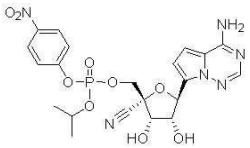
[1652] **2-(다이메틸아미노)에틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 2-(다이메틸아미노)에틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(79 mg, 0.18 mmol)를 무수 THF(3 mL) 중에서 혼합하였다. 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반하였다. DIPEA(52 uL, 0.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 추가의 염화마그네슘(90 mg, 0.9 mmol)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(15 mL)로 희석시키고, 2% 탄산

나트륨 수용액(2 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10 내지 20% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 오일을 MeCN(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 반응물에 적가하고, 이어서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(10 mL)로 희석시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH 8을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10 내지 20% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 생성된 화합물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-*d3*, 물-*d2*) δ 7.89 - 7.78 (m, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.04 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.27 (m, 5H), 3.97 (m, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 6H), 1.29 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 아세토니트릴-*d3*, 물-*d2*) δ 0.93 (s), 0.80 (s). MS *m/z* = 590.2 [M+1]; 588.1 [M-1].

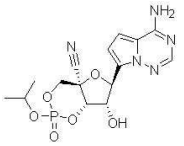
[1653] **실시예 163. (4aR,6S,7S,7aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-7-하이드록시-2-아이소프로폭시다이하이드로-4H-푸로[3,2-d][1,3,2]다이옥사포스피닌-4a(6H)-카르보니트릴 2-옥사이드**

[1654] 

[1655] **아이소프로필 비스(4-니트로페닐) 포스페이트.** -78℃에서 다이클로로메탄 중 아이소프로판올(0.780 mL, 10.2 mmol) 및 $POCl_3$(0.945 mL, 10.2 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(1.42 mL, 10.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 0℃로 서서히 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 다이클로로메탄 중 4-니트로페놀(2.83 g, 20.4 mmol) 및 트라이에틸아민(2.84 mL, 20.4 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 헥산(15 mL)으로 희석시키고, 고체를 진공 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 7.40 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.97 (h, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ -14.22 (s).

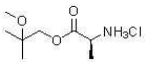
[1656] 

[1657] **((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 아이소프로필 (4-니트로페닐) 포스페이트.** 중간체 4(167 mg, 0.438 mmol), 중간체 아이소프로필 비스(4-니트로페닐) 포스페이트(145 mg, 0.438 mmol), 및 염화마그네슘(41.7 mg, 0.438 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(2.00 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 5분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.076 mL, 0.438 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.511 mL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Gemini 5u C18 100Å 100 x 30 mm 컬럼, 10 내지 100% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA))로 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 약 5 mL 부피로 농축시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH = 7로 중화시켰다. 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다.

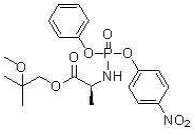
[1658] 

[1659] **(4aR,6S,7S,7aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-7-하이드록시-2-아이소프로폭시다이하이드로-4H-푸로[3,2-d][1,3,2]다이옥사포스피닌-4a(6H)-카르보니트릴 2-옥사이드.** ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 아이소프로필 (4-니트로페닐) 포스페이트(167 mg, 0.438 mmol)를 에틸 아세테이트(2 mL) 중에 용해시키고, DMAP(428 mg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃로 가열하였다. 24시간 후에, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Gemini 5u C18 100Å 100 x 30 mm 컬럼, 10 내지 100% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA))로 정제하고, 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물/아세토니트릴 혼합물 중에 흡수시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시키고, 분취용 HPLC(Gemini 5u C18 100Å 100 x 30 mm 컬럼, 10 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. 1:0.15 이성질체 혼합물. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 5.4, 2.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 4.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.47 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ -7.61 (s). MS m/z = 396.18 [M+H]. LCMS: MS m/z = 396.18 [M+1], t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.12분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분).

[1660] **실시예 164. 2-메톡시-2-메틸프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

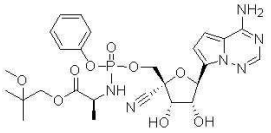
[1661] 

[1662] **2-메톡시-2-메틸프로필 L-알라니네이트 하이드로클로라이드.** (*tert*-부톡시카르보닐)-L-알라닌(1.82 mL, 10.0 mmol) 및 2-메톡시-2-메틸프로판-1-올(1.00 g, 10.0 mmol)을 아세토니트릴(150 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, EDCI(1.49 g, 10.0 mmol) 및 DMAP(1.17 g, 10.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(25 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. Boc-보호된 중간체를 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 다이옥산 중 4 M HCl(20 mL)을 농축물에 첨가하고, 4시간 후에, 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.33 - 4.20 (m, 1H), 4.17 (d, J = 11.3 Hz, 1H) 4.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 3H), 1.75 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (br s, 6H).

[1663] 

[1664] **2-메톡시-2-메틸프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 다이클로로메탄(3 mL) 중 2-메톡시-2-메틸프로필 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(0.120 g, 0.57 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(0.084 mL, 0.57 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(0.160 mL, 1.13 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(0.080 mg, 0.57 mmol) 및 트라이에틸아민(0.08 mL, 0.57 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산

나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (dd, *J* = 9.3, 2.7 ㎐, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 11.4 ㎐, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.3, 5.1 ㎐, 1H), 3.87 (t, *J* = 10.8 ㎐, 1H), 3.20 (d, *J* = 1.3 ㎐, 3H), 1.44 (dd, *J* = 7.1, 3.1 ㎐, 3H), 1.17 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.15 (s), -3.21 (s). MS *m/z* = 453.06 [M+1].



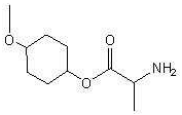
[1665]

[1666] **2-메톡시-2-메틸프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 4(81.3 mg, 0.245 mmol), 중간체 2-메톡시-2-메틸프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(111 mg, 0.245 mmol), 및 염화마그네슘(23.4 mg, 0.245 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(1.20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃로 가온하고, 5분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.107 mL, 0.613 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(12 M, 0.286 mL)을 첨가하였다. 1.5시간 후에, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Gemini 5u C18 100Å 100 x 30 mm 컬럼, 50 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 0.7H), 7.78 (s, 0.3H), 7.36 - 7.12 (m, 5H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 5.52 - 5.46 (m, 1H), 4.65 - 4.30 (m, 4H), 4.07 - 3.82 (m, 3H), 3.19 (s, 0.9H), 3.16 (s, 2.1H), 1.29 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H), 1.16 (s, 1.8H), 1.12 (s, 4.2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.25 (s), 3.16 (s). LCMS: MS *m/z* = 605.50 [M+1], t_R = 1.35분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.54분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.82분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

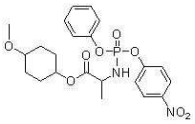
[1667] **실시예 165. 4-메톡시사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**

[1668] 

[1669] **4-메톡시사이클로헥산-1-올.** 실시예 204에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 4-메톡시사이클로헥사논(1000 mg, 7.80 mmol)으로부터 중간체를 얻었다.

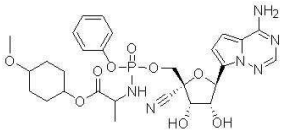
[1670] 

[1671] **4-메톡시사이클로헥실 알라니네이트.** 중간체 26에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 4-메톡시사이클로헥산올(700 mg, 5.38 mmol) 및 cbz-l-알라닌(1000 mg, 4.48 mmol)으로부터 상기 생성물을 제조하였다.



[1672]

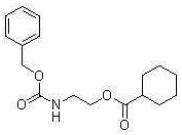
[1673] **4-메톡시사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시) 포스포릴)알라니네이트.** 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 4-메톡시사이클로헥실 알라니네이트(540 mg, 2.68 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 4.92 - 4.69 (m, 1H), 4.21 - 4.01 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.53 (m, 4H), 1.41 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.03, -3.12. MS *m/z* = 479 [M+H].



[1674]

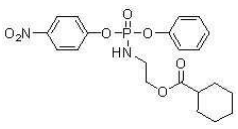
[1675] **4-메톡시사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트.** 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 4-메톡시사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시) 포스포릴)알라니네이트(141 mg, 0.29 mmol) 및 중간체 4(65 mg, 0.20 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.85 - 7.71 (m, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.81 - 4.55 (m, 2H), 4.55 - 4.28 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.81 - 1.47 (m, 4H), 1.49 - 1.12 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.45, 3.40, 3.29, 3.28, 3.25, 3.08, 3.04. MS *m/z* = 631 [M+H].

[1676] **실시예 166. 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 사이클로헥산 카르복실레이트**



[1677]

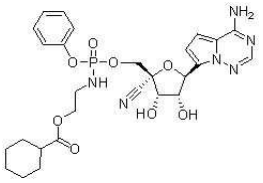
[1678] **2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 사이클로헥산카르복실레이트.** 사이클로헥산카르복실산(256 mg, 2 mmol)을 무수 아세토니트릴(6 mL) 중에 용해시켰다. EDCI(422 mg, 2.2 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. N-Cbz-아미노에탄올(390 mg, 2 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 이어서 DMAP(269 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(15 mL), 이어서 포화 중탄산나트륨 수용액(15 mL), 그리고 마지막으로 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.15 (t, *J* = 5.2 ㎐, 2H), 3.47 (q, *J* = 5.6 ㎐, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 3H).



[1679]

[1680] **2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 사이클로헥산카르복실레이트.** 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 사이클로헥산카르복실레이트(372 mg, 1.22 mmol)를 무수 THF(20 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 10% Pd/C를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 무수 THF(5 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 물질을 정제 없이 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(181 uL, 1.22 mmol)를 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였

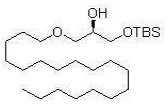
다. 상기에서 제조된 물질을 무수 DCM(2 mL)으로 용해시키고, 5분에 걸쳐 반응물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(374 uL, 2.68 mmol)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(136 mg, 0.976 mmol)을 반응물에 한꺼번에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(15 mL)으로 희석시키고, 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.29 - 8.17 (m, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.00 - 1.54 (m, 5H), 1.54 - 1.11 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -1.51 (s). MS *m/z* = 449.0 [M+1]; 447.2 [M-1].



[1681]

[1682] **2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 사이클로헥산 카르복실레이트.** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 사이클로헥산카르복실레이트(81 mg, 0.18 mmol)를 무수 THF(3 mL) 중에서 혼합하였다. 염화마그네슘(57 mg, 0.6 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하였다. DIPEA(52 uL, 0.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(15 mL)로 희석시키고, 2% 탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 오일을 MeCN(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 반응물에 적가하고, 이어서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(10 mL)로 희석시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH 8을 얻었다. 유기 층을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.79 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.49 (m, 3H), 1.45 - 1.10 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 5.20 (s), 5.03 (s). MS *m/z* = 601.1 [M+1]; 599.1 [M-1].

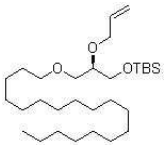
[1683] **실시예 167. (R)-2-(알릴옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 (((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸) 하이드로겐 포스페이트**



[1684]

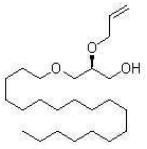
[1685] **(R)-1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(옥타데실옥시)프로판-2-올.** 1-O-옥타데실-*sn*-글리세롤(3 g, 8.706 mmol)을 피리딘(23 mL), DMF(5 mL) 및 DCM(5 mL) 중에 흡수시켰다. 이미다졸을 첨가하고, 반응 플라스크를 빙조 내에서 냉각시켰다. 피리딘(23 mL) 중 TBSCl(1.443 g, 0.01 mol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 첨가의 완료 시에, 반응 플라스크를 빙조 내에 계속 안치하였다. 1시간 25분 후에, 빙조를 제거하고, 실온에서 2시간 50분 동안 계속 안치하였다. 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 물 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액의 1:1 혼합물로 켄칭하였다. 혼합물을 물 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액의 1:4 혼합물로 추가로 희석시키고, 생성된 혼합물을 헥산으로 추출하였다. 합한 유기 세척액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과에 의한 건조제의 제거 후에, 여과액을 농축시키고, 중간체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(24 g 로드 카트리지, 120 g Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제 램프: 100% 헥산 내지 30% EtOAc/헥산)에 의해 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*)

δ 3.79 (p, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 30H), 0.90 - 0.83 (m, 12H), 0.05 (s, 6H).



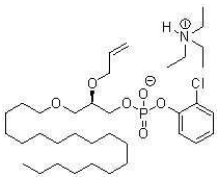
[1686]

[1687] **(R)-(2-(알릴옥시)-3-(옥타데실옥시)프로폭시)(tert-부틸)다이메틸실란.** NaH(광유 중 60% w/w 분산물)(0.439 g, 0.011 mol)를 THF(30 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 빙조 내에 넣고, THF(15 mL) 중 (R)-1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(옥타데실옥시)프로판-2-올(3.36 g, 7.323 mmol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 반응물에 적가하였다. 저온조를 제거하고, 30분 후에, THF(4 mL) 중 알릴 브로마이드(1.267 mL, 0.015 mol)의 용액을 첨가 깔때기에 의해 적가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 수용액의 첨가를 통해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 물 및 헥산으로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 헥산으로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 농축시켰다. 중간체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(12 g 로드 카트리지, 120 g Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제 램프: 100% 헥산 내지 15% EtOAc/헥산)에 의해 잔류물로부터 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 5.90 (ddt, *J* = 17.3, 10.4, 5.6 Hz, 1H), 5.25 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.13 (dq, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.13 (dt, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (s, 30H), 0.90 - 0.83 (s, 12H), 0.04 (s, 6H).



[1688]

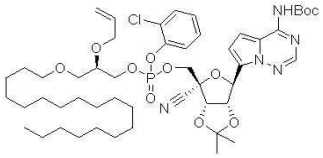
[1689] **(S)-2-(알릴옥시)-3-(옥타데실옥시)프로판-1-올.** (R)-(2-(알릴옥시)-3-(옥타데실옥시)프로폭시)(tert-부틸)다이메틸실란(1.74 g, 3.49 mmol)을 THF(20 mL) 중에 용해시켰다. THF 중 TBAF의 1 M 용액(10.46 mL, 10.46 mmol)을 실온에서 첨가하고, TLC에 의해 결정된 바와 같이 출발 물질이 소비될 때까지 반응물을 실온에서 교반되게 하였다. 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 수용액의 첨가를 통해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM 및 물로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM(3x)으로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 건조제를 진공 여과에 의해 제거하고, 여과액을 농축시켰다. 중간체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(12 g 로드 카트리지, 80 g Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제 램프: 100% 헥산 내지 30% EtOAc/헥산)에 의해 잔류물로부터 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 5.91 (ddt, *J* = 17.3, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.27 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.17 (dq, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 3.76 - 3.35 (m, 7H), 1.54 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.23 (brs, 30H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).



[1690]

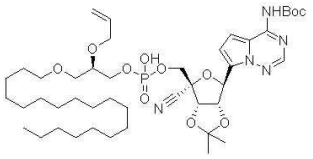
[1691] **트라이에틸암모늄 (R)-2-(알릴옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 (2-클로로페닐) 포스페이트.** 실시예 96에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, ACN-d_3) δ 7.63 (dt, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.90 (ddt, *J* = 17.3, 10.7, 5.5 Hz, 1H), 5.25 (dq, *J* = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.11 (dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.07 (dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.62 (p, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.00 (qd, *J* = 7.3, 4.5 Hz, 6H), 1.50 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.29 (s, 30H), 1.23 (t,

J = 7.3 Hz, 9H), 0.94 - 0.86 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, ACN-d_3) δ -6.00. MS m/z = 575.42 [M+1].



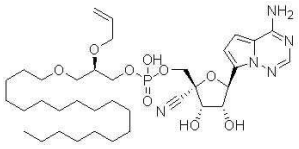
[1692]

[1693] **tert-부틸 (7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-(((((R)-2-(알릴옥시)-3-(옥타데실옥시)프로폭시)(2-클로로페녹시)포스포릴)옥시)메틸)-6-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)카르바메이트.** 실시예 96에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, ACN-d_3) δ 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.93 - 5.79 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.34 - 5.19 (m, 2H), 5.11 (dt, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 4.57 - 4.45 (m, 2H), 4.34 - 4.13 (m, 2H), 4.04 (ddt, J = 12.7, 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.65 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.50 - 1.48 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.24 (m, 30H), 0.94 - 0.86 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, ACN-d_3) δ -7.345 (s), -7.414 (s). MS m/z = 989.06 [M+1].



[1694]

[1695] **tert-부틸 (7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-(((((R)-2-(알릴옥시)-3-(옥타데실옥시)프로폭시)(하이드록시)포스포릴)옥시)메틸)-6-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)카르바메이트.** tert-부틸 (7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-(((((R)-2-(알릴옥시)-3-(옥타데실옥시)프로폭시)(2-클로로페녹시)포스포릴)옥시)메틸)-6-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)카르바메이트(0.1 g, 0.101 mmol)를 THF(1.2 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 빙조 내에서 냉각시키고, 물 중 NaOH의 1 N 용액(0.121 mL, 0.003 mol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 55분 동안 교반시키고, 이어서 예열된 45℃ 유조 내에 넣었다. 1시간 55분 후에, 추가의 THF(0.5 mL)를 첨가한 후, 추가의 물 중 NaOH의 1 N 용액(0.2 mL, 0.006 mol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 5℃ 냉장고 내에서 하룻밤 저장하였다. 반응물을 예열된 45℃ 유조 내에 다시 돌려 놓았다. 1시간 후에, 반응물을 빙조 내에서 냉각시키고, 물 중 HCl의 2 N 용액(0.2 mL)의 첨가를 통해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 물(10 mL) 및 DCM(10 mL)으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 농축시켰다. 중간체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(12 g 로드 카트리지, 25 g Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제 램프: 100% DCM 내지 20% MeOH/DCM, 10% MeOH/DCM에서 램프를 일시정지)에 의해 잔류물로부터 단리하였다. MS m/z = 878.43 [M+1]

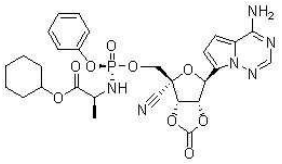


[1696]

[1697] **(R)-2-(알릴옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 (((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸) 하이드로겐 포스페이트.** 실시예 96에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 생성물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.90 (ddt, J = 17.3, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.27 (dq, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.11 (dq, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 2H), 4.21 (ddd, J = 29.1, 11.0, 5.6 Hz, 2H), 4.12 (dq, J = 5.4, 1.7 Hz, 2H), 3.95 (dq, J = 13.6, 5.4 Hz, 2H), 3.69 (p, J = 5.1 Hz, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 4H), 1.54 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 30H),

0.94 - 0.86 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -0.417 (s). MS *m/z* = 738.43 [M+1].

[1698] **실시예 168. 사이클로헥실 ((S)-(((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2-옥소테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

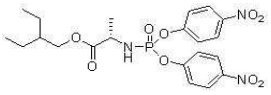


[1699]

[1700] 실시예 6(10 mg, 0.0167 mmol)을 무수 DMF(1 mL) 중에 용해시켰다. N,N'-카르보닐다이이미다졸(13.5 mg, 0.084 mmol)을 반응물에 첨가하였다. DMAP(2 mg, 0.0167 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다.

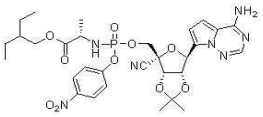
[1701] 추가의 N,N'-카르보닐다이이미다졸(7.5 mg, 0.045 mmol)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일로서 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.88 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.8 ㎐, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.64 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.65 (m, 2H), 5.49 (dt, *J* = 6.7, 1.9 ㎐, 1H), 4.76 (td, *J* = 8.9, 4.3 ㎐, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 4.18 - 3.94 (m, 2H), 2.02 - 1.61 (m, 5H), 1.58 - 1.27 (m, 8H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 2.63 (s). MS *m/z* = 627.0 [M+1]; 625.2 [M-1].

[1702] **실시예 169. 2-에틸부틸 ((4aR,6S,7S,7aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4a-시아노-7-하이드록시-2-옥시도테트라하이드로-4H-푸로[3,2-d][1,3,2]다이옥사포스피닌-2-일)-L-알라니네이트**



[1703]

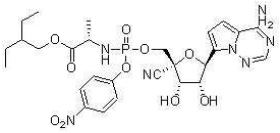
[1704] **2-에틸부틸 (비스(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 다이클로로메탄(15 mL) 중 4-니트로페놀(0.52 g, 3.74 mmol) 및 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(1.06 g, 4.14 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 -40 ℃에서 트라이에틸아민(0.61 mL, 4.38 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-에틸부틸 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(0.85 g, 4.05 mmol) 및 트라이에틸아민(1.22 mL, 8.77 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 헥산(15 mL)으로 희석시키고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과액을 20 내지 33% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, J = 9.2 ㎐, 4H), 7.2 -7.4 (m, 4H), 4.0 - 4.2 (m, 3H), 1.48 - 1.58 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 ㎐, 3H), 1.3 -1.4 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.2 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, $CDCl_3$) δ -3.47 (s).



[1705]

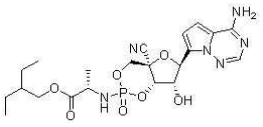
[1706] **2-에틸부틸 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트** THF(2.0 mL) 중 중간체 4(155 mg, 0.468 mmol), 2-에틸부틸 (비스(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(255 mg, 0.515 mmol), 및 염화마그네슘(85 mg, 0.893 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(200 μL, 0.115 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석시키고, 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 30 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, CDC13) δ 7.9 -8.19 (m, 3H), 7.2 -7.4 (m, 2H), 6.66-6.73 (m, 2H), 5.62 (brs, 1H), 5.24 - 5.3 (m, 1H), 5.0 - 5.1 (m,

1H), 4.3 -4.55 (m, 2H). 3.7 - 4.2 (m, 3H), 2.0-2.1 (2s, 3H), 1.75 -1.78 (2s, 3H), 1.2 - 1.55 (m, 8H), 0.87 (t J = 7.2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 Mhz, $CDCl_3$) δ 1.92 (s), 1.66 (s). MS *m/z* = 688.2 [M+H].



[1707]

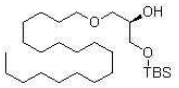
[1708] **2-에틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트** 아세토니트릴(1.2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 2-에틸부틸 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(105 mg, 0.153 mmol)의 용액에 0℃에서 HCl(0.15 mL, 37%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체 $NaHCO_3$(210 mg)로 켄칭하고, 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 처리하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 고진공 중에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$ + 5% CD_3OD) δ 8.04 -8.18 (m, 2H), 7.74 - 7.76 (m, 1H), 7.02 - 7.32 (m, 2H), 6.60 - 6.65 (m, 2H), 5.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.3 -4.6 (m, 3H), 3.8 - 4.1 (m, 3H), 1.2 -1.5 (m, 8H), 0.7 - 0.9 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 Mhz, $CDCl_3$ + 5% CD_3OD) δ 2.39 (s), 2.33 (s). MS *m/z* = 648.1 [M+H].



[1709]

[1710] **2-에틸부틸 ((4aR,6S,7S,7aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4a-시아노-7-하이드록시-2-옥시도테트라하이드로-4H-푸로[3,2-d][1,3,2]다이옥사포스피닌-2-일)-L-알라니네이트.** 에틸 아세테이트(10 mL) 중 2-에틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(82 mg, 0.127 mmol) 및 DMAP(164 mg, 1.342 mmol)의 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 50 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD) δ 7.75 (s, 1H), 6.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H) 6.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.59 (m, 2H), 4.05 - 4.11 (m, 1H), 4.0 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.4 - 1.47 (m, 1H), 1.28 - 1.37 (m, 7H), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 Mhz, CD_3OD) δ 6.9 (s). MS *m/z* = 509.1 [M+H].

[1711] **실시예 170. 2-에틸부틸 ((4aR,6S,7S,7aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4a-시아노-7-하이드록시-2-옥시도테트라하이드로-4H-푸로[3,2-d][1,3,2]다이옥사포스피닌-2-일)-L-알라니네이트**

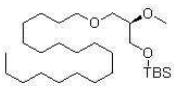


[1712]

[1713] **(R)-1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(옥타데실옥시)프로판-2-올.** 1-O-옥타데실-2-O-벤질-sn-글리세롤(869 mg, 2 mmol)을 THF(50 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 유형 활성탄 상의 10% 팔라듐(50 mg)을 반응 용액에 첨가하고, 이어서 이것을 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 고체를 무수 THF(20 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 이미다졸(207 mg, 3 mmol) 및 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드(275 mg, 1.8 mmol)를 반응물에 첨가하고, 이어서 이것을 4시간 동안 교반하였다. 추가의 이미다졸(207 mg, 3 mmol) 및 TBS-Cl(275 mg, 1.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 추가의 이미다졸(207 mg, 3 mmol) 및 TBS-Cl(140 mg, 0.9 mmol)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다.

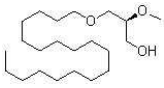
[1714] 반응물을 EtOAc(40 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였

다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 3.80 (p, *J* = 5.4 ㎐, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 1.56 (q, *J* = 6.9 ㎐, 2H), 1.25 (m, 30H), 0.94 - 0.81 (m, 12H), 0.07 (s, 6H).

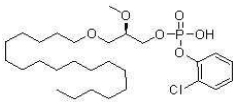
[1715] 

[1716] **(R)-tert-부틸(2-메톡시-3-(옥타데실옥시)프로폭시)다이메틸실란.** 수소화나트륨(오일 중 60%)(57 mg, 1.43 mmol)을 무수 THF(5 mL) 중에 현탁시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. (R)-1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(옥타데실옥시)프로판-2-올(437 mg, 0.95 mmol)을 무수 THF(5 mL) 중에 용해시키고, 현탁액에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 요오도메탄(89 uL, 1.43 mmol)을 적가하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다.

[1717] 반응물을 EtOAc로 희석시키고(20 mL), 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)을 서서히 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 7H), 1.56 (m, 2H),1.25 (m, 30H), 0.94 - 0.80 (m, 12H), 0.06 (s, 6H).

[1718] 

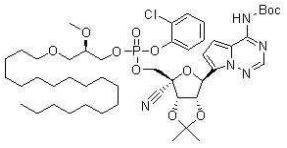
[1719] **(S)-2-메톡시-3-(옥타데실옥시)프로판-1-올.** (R)-tert-부틸(2-메톡시-3-(옥타데실옥시)프로폭시)다이메틸실란(381 mg, 0.806 mmol)을 무수 THF(5 mL) 중에 용해시켰다. TBAF 3수화물(381 mg, 1.21 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(10 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.25 (m, 30H), 0.88 (t, *J* = 6.7 ㎐, 3H).

[1720] 

[1721] **2-클로로페닐 ((R)-2-메톡시-3-(옥타데실옥시)프로필) 하이드로겐 포스페이트.** 2-클로로페닐 다이클로로포스페이트(145 uL, 0.897 mmol)를 무수 아세토니트릴(4 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 1,2,4 트라이아졸(103 mg, 1.494 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(208 uL, 1.494 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. (S)-2-메톡시-3-(옥타데실옥시)프로판-1-올(268 mg, 0.747 mmol)을 피리딘(4 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물에 적가하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 추가의 1,2,4 트라이아졸(50 mg, 0.75 mmol) 및 트라이에틸아민(50 uL, 0.37 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다.

[1722] 물(500 uL) 및 트라이에틸아민(1 mL)을 반응물에 첨가하고, 이어서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.68 (d, *J* = 8.2 ㎐, 1H),

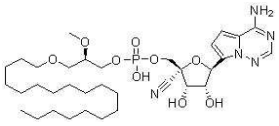
7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.29 (m, 6H), 3.20 (m, 2H), 3.04 (qd, *J* = 7.3, 4.5 Hz, 1H), 1.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.24 (m, 30H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -3.91 (s).



[1723]

[1724] **tert-부틸 (7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-((((2-클로로페녹시)((R)-2-메톡시-3-(옥타데실옥시) 프로폭시)포스포릴)옥시)메틸)-6-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)카르바메이트.** 2-클로로페닐 ((R)-2-메톡시-3-(옥타데실옥시)프로필) 하이드로겐 포스페이트(290 mg, 0.528 mmol)를 무수 피리딘(5 mL) 중에 용해시켰다. 1-(메시틸렌-2-설포닐)-3-니트로-1,2,4-트라이아졸(284 mg, 0.96 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 중간체 2(206 mg, 0.48 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 1-메틸-이미다졸(77 uL, 0.96 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 1-(메시틸렌-2-설포닐)-3-니트로-1,2,4-트라이아졸(284 mg, 0.96 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 1-메틸-이미다졸(100 uL)을 첨가하고, 반응물을 48시간 동안 교반하였다.

[1725] 반응물을 EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(3 x 10 mL), 5% 시트르산 수용액(2 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.03 (m, 3H), 6.92 - 6.76 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.16 - 5.00 (m, 1H), 4.60 - 4.17 (m, 4H), 3.63 - 3.30 (m, 7H), 1.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.57 (m, 12H), 1.37 (m, 3H), 1.25 (m, 30H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -7.42 (s), -7.45 (s).



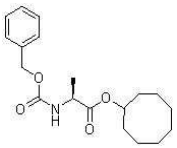
[1726]

[1727] **((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((R)-2-메톡시-3-(옥타데실옥시)프로필) 하이드로겐 포스페이트**

[1728] tert-부틸 (7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-((((2-클로로페녹시)((R)-2-메톡시-3-(옥타데실옥시) 프로폭시)포스포릴)옥시)메틸)-6-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)카르바메이트(360 mg, 0.274 mmol)를 아세토니트릴(5 mL) 중에 용해시켰다. 1 N NaOH(aq)(500 uL)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 1 N NaOH(aq)(500 uL)를 첨가하고, 반응물을 30℃에서 6시간 동안 교반하였다. 추가의 1 N NaOH(aq)(500 uL)를 첨가하고, 반응물을 30℃에서 3시간 동안, 그리고 이어서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(3 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서, 생성된 생성물을 물 중 70% TFA 7 mL 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 반응을 HPLC 및 LC-MS를 사용하여 모니터링하였다. 5시간 후에, 반응물을 빙조 내에서 냉각시켰다. 1 N NaOH(aq)를 서서히 첨가하여 pH 4를 얻었다. 침전물이 형성되었으며, 그것을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 1 M 트라이에틸암모늄 바이카르보네이트 용액 및 아세토니트릴 중에 용해시켰다. 조 잔류물을 C18 컬럼(20 내지 100% MeCN; 완충액 A는 0.1 M 트라이에틸암모늄 바이카르보네이트임)을 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 냉동 건조시켜, 트라이에틸암모늄 염으로서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 7.87 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 6H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.51

(m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 36H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-*d*4) δ -0.38 (s). MS *m/z* = 712.2 [M+1]; 710.5 [M-1].

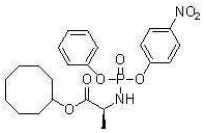
[1729] **실시예 171. 사이클로옥틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1730]

[1731] **사이클로옥틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트.** Cbz-L-Ala(446 mg, 2 mmol)를 무수 MeCN(15 mL) 중에 용해시켰다. EDCI(422 mg, 2.2 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 사이클로옥탄올(291 uL, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 이어서, DMAP(269 mg, 2.2 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다.

[1732] 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(10 mL), 이어서 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 마지막으로 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.97 (td, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.43 (m, 14H), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

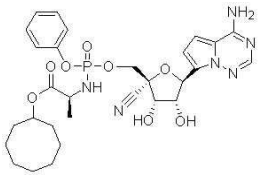


[1733]

[1734] **사이클로옥틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 사이클로옥틸 ((벤질옥시)카르보닐)-L-알라니네이트(440 mg, 1.34 mmol)를 무수 THF(15 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 10% Pd/C를 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 5시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 정제 없이 사용하였다.

[1735] 페닐 다이클로로포스페이트(219 uL, 1.47 mmol)를 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 상기 THF 용액을 반응물에 적가하고, 이어서 20분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(448 uL, 3.2 mmol)을 적가하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(168 mg, 1.21 mmol) 및 트라이에틸아민(224 uL, 1.61 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다.

[1736] 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 0.2 M 탄산나트륨 용액(2 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.29 - 8.15 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.83 - 1.42 (m, 14H), 1.38 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -2.97 (s), -3.04 (s). MS *m/z* = 476.7 [M+1]; 475.1 [M-1].



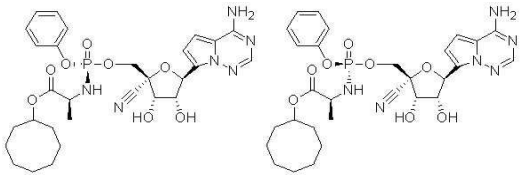
[1737]

[1738] **사이클로옥틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 사이클로옥틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(86 mg, 0.18 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합

하고 용해시켰다. 염화마그네슘(86 mg, 0.906 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 50℃에서 10분 동안 교반하였다. DIPEA(158 uL, 0.906 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 염화마그네슘(50 mg)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 35℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[1739] 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 용액(10 mL), 0.2 M 탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 그리고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 생성된 생성물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 7.79 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.10 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 3H), 3.92 - 3.76 (m, 1H), 1.80 - 1.35 (m, 14H), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-*d*4) δ 3.29 (s). MS *m/z* = 629.0 [M+1]; 627.0 [M-1].

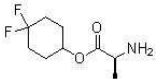
[1740] **(S) 부분입체 이성질체와 (R) 부분입체 이성질체의 분리.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IA, 150 x 4.6 mm, SFC - 30% 에탄올 등용매 용리)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1741] 

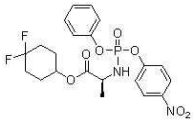
[1742] **실시예 172.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 7.78 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 1.81 - 1.39 (m, 14H), 1.24 (d, *J* = 7.1, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-*d*4) δ 3.30 (s).

[1743] **실시예 173.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 7.80 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.10 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 3H), 3.85 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.36 (m, 14H), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-*d*4) δ 3.29 (s).

[1744] **실시예 174. 4,4-다이플루오로사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

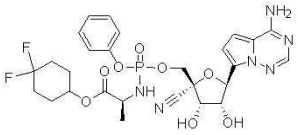
[1745] 

[1746] **4,4-다이플루오로사이클로헥실 L-알라니네이트.** 중간체 26에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 Cbz-L-알라닌(1.1 g, 4.93 mmol) 및 4,4-다이플루오로사이클로헥산올(1.01 g, 7.39 mmol)로부터 상기 중간체를 제조하였다. MS *m/z* = 208 [M+H].

[1747] 

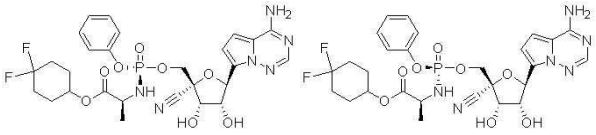
[1748] **4,4-다이플루오로사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 4,4-다이플루오로사이클로헥실 L-알라니네이트(673 mg, 3.25 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.32 - 8.19 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m,

4H), 7.29 - 7.12 (m, 3H), 4.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 1H), 3.94 - 3.77 (m, 1H), 2.15 - 1.69 (m, 8H), 1.41 (ddd, *J* = 7.1, 3.4, 0.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.08, -3.16. ^{19}F NMR (377 ㎒, 클로로포름-d) δ -95.69 (d, *J* = 239.1 Hz), -101.23 (d, *J* = 236.5 Hz). MS *m/z* = 485 [M+H].

[1749] 

[1750] **4,4-다이플루오로사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 4,4-다이플루오로사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 (158 mg, 0.33 mmol) 및 중간체 4(72 mg, 0.22 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (m, 1H), 7.39 - 7.11 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.93-4.80 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 3H), 4.00 - 3.81 (m, 1H), 2.15 - 1.63 (m, 8H), 1.27 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.26, 3.24. ^{19}F NMR (377 ㎒, 메탄올-d4) δ -96.36 (d, *J* = 233.1 Hz), -102.62 (d, *J* = 236.8 Hz). MS *m/z* = 637 [M+H].

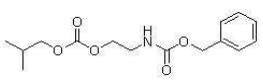
[1751] 상기 혼합물을 SFC(AD-H 21 x 250 mm 컬럼, 30% 에탄올)에 의해 분리하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1752] 

[1753] **실시예 175.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H, 용매 피크에 의해 가려짐), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 2.10 - 1.68 (m, 8H), 1.28 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.22. ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d4) δ -96.61 (d, *J* = 235.4 Hz), -102.50 (d, *J* = 235.6 Hz).

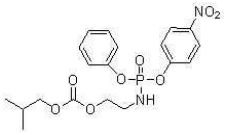
[1754] **실시예 176.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.9, 6.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.91 (dq, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 2.15 - 1.69 (m, 8H), 1.27 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.24. ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d4) δ -96.36 (d, *J* = 236.3 Hz), -102.62 (d, *J* = 237.6 Hz).

[1755] **실시예 177. 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 아이소부틸 카르보네이트**

[1756] 

[1757] **벤질 (2-((아이소부톡시카르보닐)옥시)에틸)카르바메이트.** N-Cbz-아미노에탄올(390 mg, 2 mmol)을 무수 THF(10 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 교반하였다. 피리딘(425 uL, 5 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 아이소부틸 클로로포르메이트(285 uL, 2.2 mmol)를 적가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 물(2 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고,

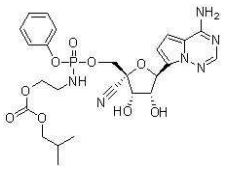
감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.11 (m, 3H), 4.22 (t, *J* = 5.2 ㎐, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.7 ㎐, 2H), 3.50 (q, *J* = 5.5 ㎐, 2H), 1.97 (dp, *J* = 13.4, 6.7 ㎐, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 ㎐, 6H).

[1758] 

[1759] **아이소부틸 (2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸) 카르보네이트.** 벤질 (2-((아이소부톡시카르보닐)옥시)에틸)카르바메이트(570 mg, 1.93 mmol)를 무수 THF(12 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 10% Pd/C를 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 정제 없이 사용하였다.

[1760] 페닐 다이클로로포스페이트(344 uL, 2.32 mmol)를 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 상기 THF 용액을 반응물에 적가하고, 이어서 50분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(350 uL, 2.51 mmol)을 적가하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(242 mg, 1.74 mmol) 및 트라이에틸아민(350 uL, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다.

[1761] 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 물(2 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 6.7 ㎐, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.7 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -1.51 (s). MS *m/z* = 438.9 [M+1]; 437.0 [M-1].

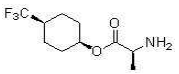
[1762] 

[1763] **2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 아이소부틸 카르보네이트.** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 아이소부틸 (2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸) 카르보네이트(73 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(86 mg, 0.906 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 50℃에서 10분 동안 교반하였다. DIPEA(158 uL, 0.906 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 추가의 염화마그네슘(100 mg)을 첨가하고, 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

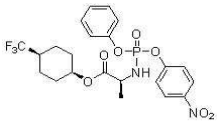
[1764] 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(6 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 생성된 생성물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 3H), 4.04 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 0.96 - 0.80 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 5.22 (s), 5.06 (s). MS *m/z* = 591.0 [M+1]; 588.9 [M-1].

[1765] **실시예 178. 시스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이**

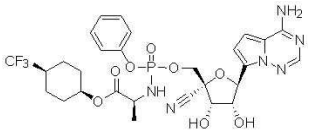
트

[1766] 

[1767] **시스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 L-알라니네이트.** THF(50 mL) 중 cbz-L-알라닌(1.80 g, 8.06 mmol), 트랜스-4-트라이플루오로메틸사이클로헥산올(0.9 g, 5.35 mmol), 및 Ph_3P(3.17 g, 12.10 mmol)의 혼합물에 DIAD(2.38 mL, 12.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 Cbz-L-알라닌 사이클로헥실 에스테르를 얻었으며, 이것을 THF(10 mL) 중에 용해시키고, 탄소 상의 20% 수산화팔라듐(250 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 하에서 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시키고, 고진공 하에서 건조시키고, 다음 반응에 사용하였다(747 mg, 39%). MS *m/z* = 240 [M+H].

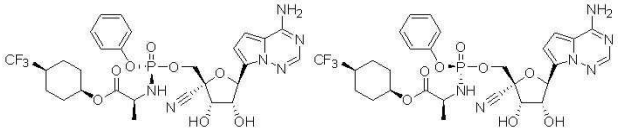
[1768] 

[1769] **시스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 시스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 L-알라니네이트(747 mg, 3.13 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.43 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.10. ^{19}F NMR (376 ㎒, 클로로포름-d) δ -74.36 (dd, *J* = 8.5, 4.8 ㎐). MS *m/z* = 517 [M+H].

[1770] 

[1771] **시스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 시스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(117 mg, 0.23 mmol) 및 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다.

[1772] 상기 생성물을 30% 에탄올을 사용하는 SFC(AD-H4.6X100m 컬럼)에 의해 분리하여 첫 번째로 용리하는 부분입체이성질체 및 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체를 얻었다.

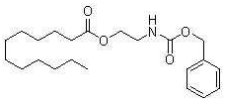
[1773] 

[1774] **실시예 179.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.8, 7.1 ㎐, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.49 (dd, *J* = 12.5, 5.7 ㎐, 2H), 4.36 (dd, *J* = 11.0, 5.3 ㎐, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.31 (d, *J* = 7.2, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.31. ^{19}F NMR (377 ㎒, 메탄올-d4) δ -75.89 (d, *J* = 8.6 ㎐). MS *m/z* = 669 [M+1].

[1775] **실시예 180.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.28 - 7.09 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.2 ㎐, 1H), 4.89 (m, 1H, 용매 피크에 의해 가려짐), 4.61 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H),

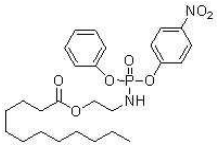
4.42 (dd, J = 10.9, 6.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (dq, J = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.68 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 4H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.30. ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올-d4) δ -75.87 (d, J = 8.6 Hz). MS m/z = 669 [M+1].

[1776] **실시예 181. 2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 도데카노에이트**

[1777] 

[1778] **2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 도데카노에이트.** 라우르산(481 mg, 2.4 mmol)을 무수 아세토니트릴(10 mL)과 혼합하였다. EDCI(460 mg, 2.4 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. N-Cbz-아미노에탄올(390 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 이어서, DMAP(293 mg, 2.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다.

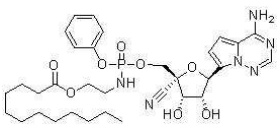
[1779] 반응물을 EtOAc(40 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.36 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.15 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 1.40 - 1.16 (m, 16H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z = 377.8 [M+1].

[1780] 

[1781] **2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 도데카노에이트.** 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에틸 도데카노에이트(439 mg, 1.16 mmol)를 무수 THF(12 mL) 중에 용해시켰다. Degussa 타입 10% Pd/C를 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 정제 없이 사용하였다.

[1782] 페닐 다이클로로포스페이트(190 uL, 1.28 mmol)를 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 상기 THF 용액을 반응물에 적가하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(194 uL, 1.39 mmol)을 적가하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(145 mg, 1.04 mmol) 및 트라이에틸아민(194 uL, 1.39 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

[1783] 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 물(4 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 - 8.19 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 4.15 (dt, J = 10.1, 4.8 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.38 (dt, J = 10.6, 4.9 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.27 (m, 16H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-d) δ -1.51 (s). MS m/z = 520.9 [M+1]; 519.2 [M-1].

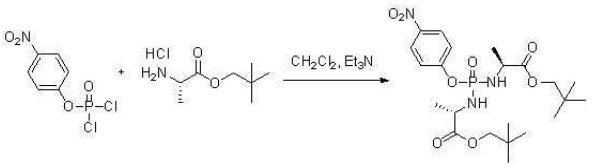
[1784] 

[1785] **2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 도데카노에이트.** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)에틸 도데카노에이트(86 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서

혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(86 mg, 0.906 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 50℃에서 10분 동안 교반하였다. DIPEA(158 uL, 0.906 mmol)를 첨가하고, 반응물을 45℃에서 16시간 동안 교반하였다.

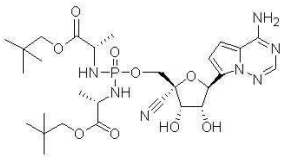
[1786] 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(3 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 8% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.78 (m, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.26 (m, 16H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 5.22 (s), 5.06 (s). MS *m/z* = 673.1 [M+1]; 671.0 [M-1].

[1787] **실시예 182.**

[1788] 

[1789] 4-니트로페닐 다이클로로포스페이트(256 mg, 1 mmol)를 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 네오펜틸 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(391 mg, 2 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(698 uL, 5 mmol)을 적가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다.

[1790] 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고, 2% 시트르산 수용액(10 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.21 - 4.00 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 10.5, 1.7 Hz, 2H), 3.77 (dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.44 (m, 6H), 0.93 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.98 (s). MS *m/z* = 500.0 [M-1].

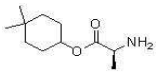
[1791] 

[1792] 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 상기 중간체(83 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. DIPEA(66 uL, 0.378 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다.

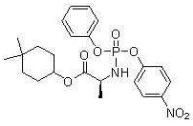
[1793] 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.1, 7.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J*

= 11.1, 5.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.88 - 3.63 (m, 4H), 1.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.90 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-*d*4) δ 13.57 (s). MS *m/z* = 654.0 [M+1]; 652.1 [M-1].

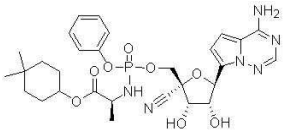
[1794] **실시예 183. 4,4-다이메틸사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1795] 

[1796] **4,4-다이메틸사이클로헥실 L-알라니네이트**. 중간체 26에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 Cbz-l-알라닌(1000 mg, 4.48 mmol) 및 4,4-다이메틸사이클로헥산올(690 mg, 5.38 mmol)로부터 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.76 (dt, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.38 - 1.17 (m, 5H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

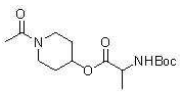
[1797] 

[1798] **4,4-다이메틸사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**. 중간체 35에 사용된 것과 동일한 방법에 의해 4,4-다이메틸사이클로헥실 L-알라니네이트(186 mg, 0.93 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.21 - 4.01 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 5H), 1.24 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-d) δ -2.96, -3.02. MS *m/z* = 477 [M+1].

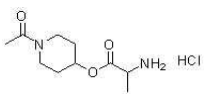
[1799] 

[1800] **4,4-다이메틸사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트** 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 4,4-다이메틸사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(108 mg, 0.23 mmol) 및 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.78 (m, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.53 - 4.29 (m, 3H), 3.96 - 3.78 (m, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 1.29 - 1.08 (m, 5H), 0.88 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.29, 3.27. MS *m/z* = 629 [M+H].

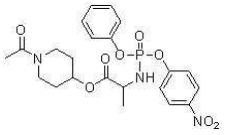
[1801] **실시예 184. 1-아세틸피페리딘-4-일 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**

[1802] 

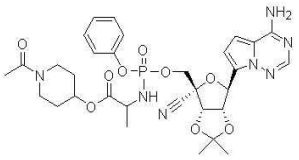
[1803] **1-아세틸피페리딘-4-일 (*tert*-부톡시카르보닐)알라니네이트**. 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 이 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.90 (tt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 4H), 1.77 (d, *J* = 39.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H).

[1804] 

[1805] **1-아세틸피페리딘-4-일 알라니네이트 하이드로클로라이드**. 중간체 13에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.57 (s, 3H), 5.00 (dt, *J* = 7.2, 3.6 ㎐, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.38 (dtd, *J* = 13.7, 8.7, 7.3, 3.6 ㎐, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H).

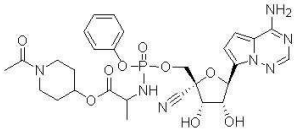
[1806] 

[1807] **1-아세틸피페리딘-4-일-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.37 - 8.21 (m, 2H), 7.54 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.11 (m, 3H), 6.69 (ddd, *J* = 13.6, 10.0, 5.6 ㎐, 1H), 4.83 (dd, *J* = 8.0, 4.0 ㎐, 1H), 4.07 - 3.87 (m, 1H), 3.69 - 3.37 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 36.7 ㎐, 2H), 1.40 (d, *J* = 31.8 ㎐, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d6) δ -1.28, -1.42. MS *m/z* = 492.08 [M+1].

[1808] 

[1809] **1-아세틸피페리딘-4-일 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트** 중간체 4(50.0 mg, 0.151 mmol), 1-아세틸피페리딘-4-일-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트(164 mg, 0.332 mmol), 및 염화마그네슘(144 mg, 1.51 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(8 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.26 mL, 1.51 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 포화 염화나트륨 용액 및 다이클로로메탄으로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 100% 다이클로로메탄 내지 다이클로로메탄 중 14% 메탄올)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.84 (d, *J* = 16.8 ㎐, 3H), 7.32 (dt, *J* = 12.1, 7.9 ㎐, 2H), 7.24 - 7.04 (m, 3H), 6.89 - 6.72 (m, 2H), 6.24 - 6.06 (m, 1H), 5.61 (dd, *J* = 5.4, 3.6 ㎐, 1H), 5.27 (dd, *J* = 6.6, 3.8 ㎐, 1H), 5.06 (t, *J* = 6.9 ㎐, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.37 - 4.17 (m, 1H), 3.82 (q, *J* = 9.4 ㎐, 1H), 3.67 - 3.38 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 2.6 ㎐, 3H), 1.63 (d, *J* = 3.1 ㎐, 5H), 1.33 (d, *J* = 3.5 ㎐, 4H), 1.22 (dt, *J* = 18.3, 6.8 ㎐, 5H). MS *m/z* = 684.18 [M+1].

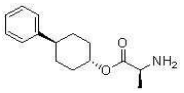
[1810] **실시예 185. 1-아세틸피페리딘-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**

[1811] 

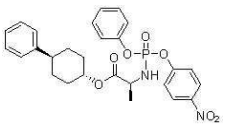
[1812] 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 실시예 184(0.09 g, 0.132 mmol)의 혼합물에 진한 염산(0.1 mL, 2.743 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(1 mL)으로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 30분 전개에서 5% 내지 60% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.88 - 7.66 (m, 3H), 7.45 - 7.02 (m, 5H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 1H), 6.22 - 5.99 (m, 2H), 5.56 - 5.44 (m, 1H), 5.38 (t, J = 5.4 ㎐, 1H), 4.94 - 4.72

(m, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 4.40 - 4.08 (m, 3H), 3.94 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.39 (m, 2H), 1.95 (q, J = 2.9, 2.4 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 32.9 Hz, 2H), 1.55 - 1.31 (m, 2H), 1.27 - 1.06 (m, 3H). MS *m/z* = 644.15 [M+1].

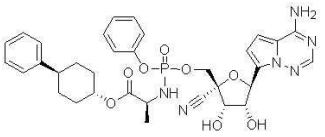
[1813] **실시예 186. 트랜스-4-페닐사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1814] 

[1815] **(1R,4S)-4-페닐사이클로헥실 L-알라니네이트.** 중간체 26에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 Cbz-l-알라닌(1000 mg, 4.48 mmol) 및 트랜스-4-페닐사이클로헥산올(950 mg, 5.38 mmol)로부터 상기 중간체를 제조하였다. MS *m/z* = 248 [M+H].

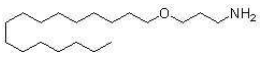
[1816] 

[1817] **트랜스-4-페닐사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 (1R,4S)-4-페닐사이클로헥실 L-알라니네이트(488 mg, 1.97 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.23 (m, 2H), 7.45 - 7.16 (m, 12H), 4.87 - 4.71 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 4H), 1.42 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-d) δ -3.03, -3.06. MS *m/z* 525 = [M+H].

[1818] 

[1819] **트랜스-4-페닐사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 트랜스-4-페닐사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트(131 mg, 0.25 mmol) 및 중간체 4(55 mg, 0.17 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.79 (m, 1H), 7.39 - 7.06 (m, 10H), 6.85 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.52 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 2H), 4.51 - 4.33 (m, 3H), 3.97 - 3.80 (m, 1H), 2.57 - 2.38 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.67 - 1.37 (m, 4H), 1.27 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.32, 3.25. MS *m/z* = 677 [M+1].

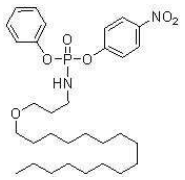
[1820] **실시예 187. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 페닐 (3-(헥사데실옥시)프로필)포스포르아미데이트**

[1821] 

[1822] **3-(헥사데실옥시)프로판-1-아민.** 3-(헥사데실옥시)프로판-1-올(300 mg, 1 mmol)을 무수 DMF(5 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 교반하였다. 다이페닐 포스포릴 아지드(259 uL, 1.2 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. DBU(179 uL, 1.2 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다.

[1823] 반응물을 90℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 염수(2 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 THF(5 mL) 중에 용해시켰다. 트라이페닐포스핀(220 mg, 0.833 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 물(1 mL) 및 THF(1 mL)를 반응물에 첨가하였으며, 이것을 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로

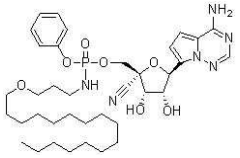
희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10% 메탄올/DCM(0.1% TEA를 사용함))를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 3.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.71 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.55 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (m, 26H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).



[1824]

[1825] **4-니트로페닐 페닐 (3-(헥사데실옥시)프로필)포스포르아미데이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(104 uL, 0.698 mmol)를 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 3-(헥사데실옥시)프로판-1-아민(190 mg, 0.634 mmol)을 무수 DCM(4 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응물을 10분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(106 uL, 0.761 mmol)을 적가하고, 이어서 1시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(113 mg, 0.571 mmol) 및 트라이에틸아민(106 uL, 0.761 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다.

[1826] 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(10 mL), 그리고 이어서 물(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.27 - 8.17 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.25 (m, 26H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -1.12 (s). MS *m/z* = 577.1 [M+1]; 575.5 [M-1].



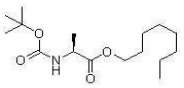
[1827]

[1828] **((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 페닐 (3-(헥사데실옥시)프로필)포스포르아미데이트.** 중간체 4(75 mg, 0.226 mmol)와 4-니트로페닐 페닐 (3-(헥사데실옥시)프로필)포스포르아미데이트(131 mg, 0.226 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(108 mg, 1.13 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. DIPEA(98 uL, 0.565 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 염화마그네슘(108 mg, 1.13 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 50℃에서 7시간 동안 교반하였다.

[1829] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(25 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.78 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.49 (m, 1H),4.45 - 4.26 (m, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.23 (m, 4H), 3.07 - 2.90 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.40 - 1.18 (m, 26H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P

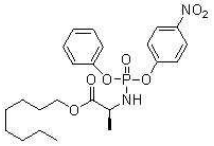
NMR (162 ㎒, 메탄올-*d4*) δ 5.48 (s), 5.31 (s). MS *m/z* = 729.1 [M+1]; 726.8 [M-1].

[1830] **실시예 188. 옥틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1831]

[1832] **옥틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** Boc-L-Ala(567 mg, 3 mmol)를 무수 아세토니트릴(15 mL) 중에 용해시켰다. 1-옥탄올(569 uL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. EDCI(690 mg, 3.6 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 이어서, DMAP(403 mg, 3.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 1-옥탄올(120 uL) 및 EDCI(140 mg)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(40 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 5.04 (bs, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

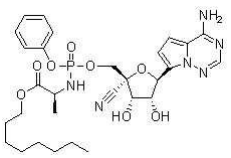


[1833]

[1834] **옥틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 옥틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(674 mg, 2.24 mmol)를 다이옥산 중 무수 4 M HCl(15 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 고체를 DCM(20 mL) 중에 용해시키고, 감압 하에서 농축시켰다.

[1835] 페닐 다이클로로포스페이트(366 uL, 2.46 mmol)를 무수 DCM(15 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 상기 탈보호된-Boc 물질을 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(750 uL, 5.4 mmol)을 적가하고, 이어서 60분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(280 mg, 2.02 mmol) 및 트라이에틸아민(375 uL, 2.69 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

[1836] 반응물을 EtOAc(40 mL)로 희석시키고, 물(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (m, 2H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.12 (m, 3H), 4.22 - 4.02 (m, 3H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.41 (m, 3H), 1.35 - 1.16 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.07 (s), -3.11 (s). MS *m/z* = 479.0 [M+1]; 477.2 [M-1].

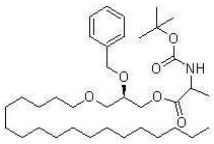


[1837]

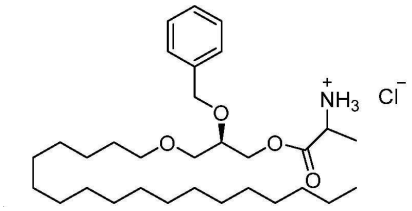
[1838] **옥틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol) 및 옥틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(79 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 50℃에서 10분 동안 교반하였다. DIPEA(66 uL, 0.378 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 추가의 염화마그네슘(80 mg) 및 DIPEA(66 uL, 0.378 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[1839] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.78 (m, 1H), 7.38 - 7.07 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.55 - 4.29 (m, 3H), 4.13 - 3.82 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.35 - 1.15 (m, 13H), 0.87 (t, *J* = 6.8 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 3.25 (s). MS *m/z* = 631.1 [M+1]; 629.1 [M-1].

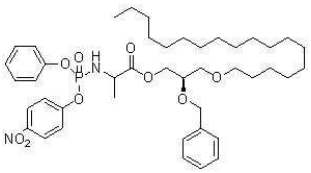
[1840] **실시예 189. (R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**

[1841] 

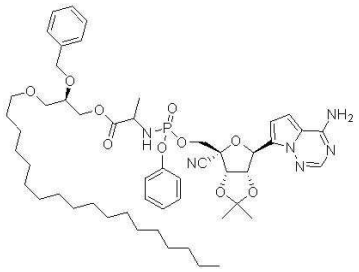
[1842] **(R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 (*tert*-부톡시카르보닐)알라니네이트.** 실시예 117에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.41 - 7.17 (m, 5H), 4.65 - 4.49 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 11.6, 4.0 ㎐, 1H), 4.02 (ddd, J = 11.2, 8.8, 4.9 ㎐, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 3.45 (d, J = 5.3 ㎐, 2H), 3.36 (t, J = 6.5 ㎐, 2H), 1.45 (t, J = 6.7 ㎐, 2H), 1.35 (s, 7H), 1.21 (s, 27H), 0.92 - 0.70 (m, 2H).

[1843] 

[1844] **1-((R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로폭시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드.** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.56 (s, 3H), 7.44 - 7.15 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 11.6, 3.8 ㎐, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 5.6, 3.8 ㎐, 1H), 3.48 (d, J = 5.3 ㎐, 2H), 3.37 (t, J = 6.5 ㎐, 2H), 1.42 (dd, J = 25.5, 7.0 ㎐, 5H), 1.21 (s, 28H), 0.83 (t, J = 6.7 ㎐, 3H).

[1845] 

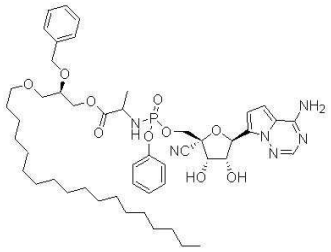
[1846] **(R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트.** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.35 - 8.14 (m, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 4H), 7.31 - 7.12 (m, 8H), 6.71 (dt, J = 13.6, 10.2 ㎐, 1H), 4.55 (d, J = 2.3 ㎐, 2H), 4.18 (dt, J = 11.6, 4.3 ㎐, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 3.66 (t, J = 5.0 ㎐, 1H), 3.42 (d, J = 5.3 ㎐, 2H), 1.42 (t, J = 6.7 ㎐, 2H), 1.20 (d, J = 3.6 ㎐, 36H), 0.92 - 0.75 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d6) δ -1.28, -1.56.



[1847]

[1848] **(R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트.** 중간체 4(50.0 mg, 0.151 mmol), (R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트(177 mg, 0.226 mmol), 및 염화마그네슘(100 mg, 1.056 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세토니트릴(8 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 가온하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.184 mL, 1.056 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 포화 염화나트륨 용액 및 다이클로로메탄으로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.89 (s, 1H), 7.47 - 7.06 (m, 8H), 6.85 - 6.67 (m, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.66 (d, J = 3.3 ㎐, 1H), 5.27 (dt, J = 6.4, 3.1 ㎐, 1H), 5.08 (d, J = 6.6 ㎐, 1H), 4.60 (dd, J = 6.7, 2.0 ㎐, 2H), 4.49 - 4.16 (m, 3H), 4.15 - 3.87 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 10.3, 5.1 ㎐, 1H), 3.49 (t, J = 5.8 ㎐, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 1.71 (d, J = 2.4 ㎐, 3H), 1.52 (t, J = 6.6 ㎐, 2H), 1.38 (d, J = 3.7 ㎐, 3H), 1.28 (d, J = 2.1 ㎐, 33H), 1.02 - 0.79 (m, 3H). MS *m/z* = 976.31 [M+1].

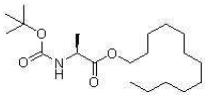
[1849] **실시예 190. (R)-2-(벤질옥시)-3-(옥타데실옥시)프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**



[1850]

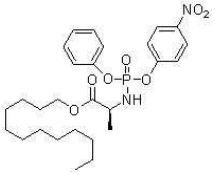
[1851] 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 실시예 189(0.1 g, 0.226 mmol)의 혼합물에 진한 염산(0.1 mL, 2.743 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 물로 희석시켰다. 이 용액을 2 N 수산화나트륨을 사용하여 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 100% 다이클로로메탄 내지 다이클로로메탄 중 8% 메탄올)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.85 (m, 3H), 7.44 - 7.04 (m, 10H), 6.86 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.72 (dd, J = 4.5, 2.9 ㎐, 1H), 6.27 - 6.01 (m, 2H), 5.60 - 5.20 (m, 2H), 4.54 (dd, J = 7.6, 2.6 ㎐, 2H), 4.45 (t, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.36 - 4.07 (m, 4H), 4.07 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.19 (m, 4H), 1.53 - 1.36 (m, 2H), 1.20 (d, J = 3.3 ㎐, 33H), 0.94 - 0.75 (m, 3H). MS *m/z* = 936.08 [M+1].

[1852] **실시예 191. 도데실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1853]

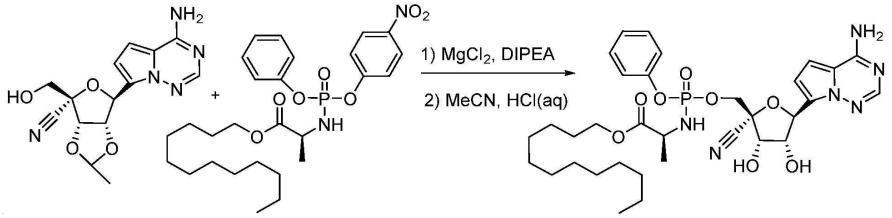
[1854] **도데실 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** Boc-L-Ala(567 mg, 3 mmol)를 무수 아세토니트릴(15 mL) 중에 용해시켰다. 1-도데칸올(818 uL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. EDCI(690 mg, 3.6 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 이어서, DMAP(403 mg, 3.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(40 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 5.04 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H), 1.26 (m, 18H), 0.88 (t, *J* = 6.7 ㎐, 3H).

[1855] 

[1856] **도데실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 도데실 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(600 mg, 1.67 mmol)를 다이옥산 중 무수 4 M HCl(10 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켰다.

[1857] 페닐 다이클로로포스페이트(275 uL, 1.85 mmol)를 무수 DCM(15 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 상기 탈보호된-Boc 물질을 무수 DCM(5 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(560 uL, 4 mmol)을 적가하고, 이어서 60분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(210 mg, 1.51 mmol) 및 트라이에틸아민(281 uL, 2.01 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다.

[1858] 반응물을 DCM(40 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 4.20 - 4.02 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.41 (m, 3H), 1.25 (m, 18H), 0.88 (t, *J* = 6.6 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.06 (s), -3.11 (s).

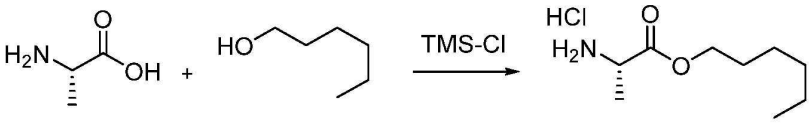
[1859] 

[1860] **도데실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol)와 도데실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(89 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 50℃에서 20분 동안 교반하였다. DIPEA(131 uL, 0.755 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[1861] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(250 uL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 3 내지 5% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압

하에서 농축시키고, 이어서 생성된 생성물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.80 (m, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 5H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.30 (m, 3H), 4.15 - 3.82 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.28 (m, 21H), 0.90 (t, *J* = 6.8 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 3.26 (s). MS *m/z* = 687.1 [M+1]; 685.3 [M-1].

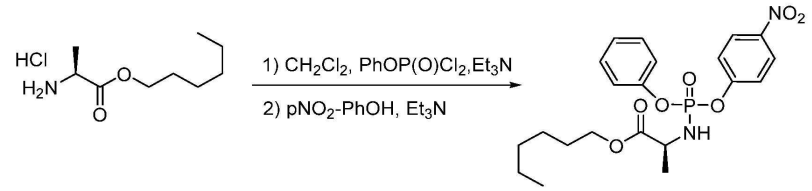
[1862] **실시예 192. 헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1863] 

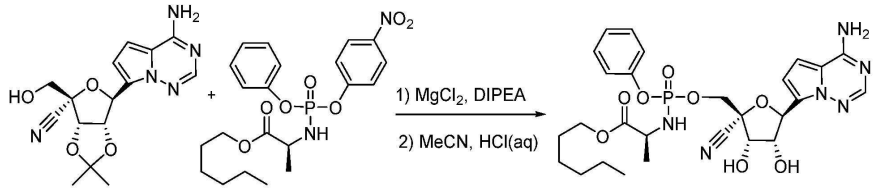
[1864] **헥실 L-알라니네이트 하이드로클로라이드.** L-알라닌(4.45 g, 50 mmol)을 1-헥산올(30 mL)과 혼합하였다. TMS-Cl(19.1 mL, 150 mmol)을 적가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

[1865] 추가의 1-헥산올(10 mL) 및 TMS-Cl(5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다.

[1866] 반응물을 감압 하에서 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켜, 하이드로클로라이드 염으로서 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.77 (s, 3H), 4.20 (m, 3H), 1.71 (m, 5H), 1.47 - 1.19 (m, 6H), 1.01 - 0.78 (m, 3H).

[1867] 

[1868] **헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(3.7 mL, 25 mmol)를 무수 DCM(50 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 헥실 L-알라니네이트 하이드로클로라이드(5.2 g, 25 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(8.4 mL, 60 mmol)을 적가하고, 이어서 60분 동안 교반하였다. p-니트로페놀(3.1 g, 22.5 mmol) 및 트라이에틸아민(4.2 mL, 30 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(100 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.25 (d, *J* = 9.1 ㎐, 2H), 7.51 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.15 (m, 3H), 4.14 (m, 3H), 3.93 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.44 (m, 3H), 1.39 - 1.20 (m, 6H), 0.99 - 0.82 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.03 (s), -3.08 (s).

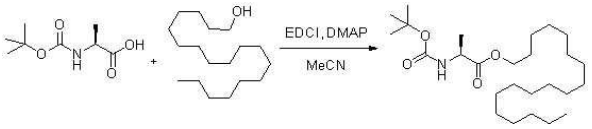
[1869] 

[1870] **헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol) 및 헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(75 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반하였다.

DIPEA(131 uL, 0.755 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 36시간 동안 교반하였다.

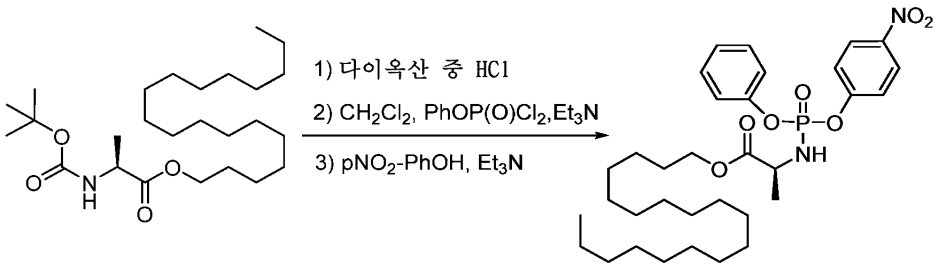
[1871] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(250 uL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 4 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.80 (m, 1H), 7.42 - 7.09 (m, 5H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.58 - 4.28 (m, 3H), 4.17 - 3.81 (m, 3H), 1.64 - 1.48 (m, 2H), 1.38 - 1.19 (m, 9H), 0.94 - 0.82 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 3.27 (s). MS *m/z* = 603.0 [M+1]; 600.8 [M-1].

[1872] **실시예 193. 옥타데실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1873]

[1874] **옥타데실 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** Boc-L-Ala(5.67 g, 30 mmol)를 무수 아세토니트릴(50 mL) 중에 용해시켰다. EDCI(6.9 g, 36 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 20분 동안 교반하였다. 1-옥토데칸올(9.74 g, 36 mmol)을 첨가하였다. 이어서, DMAP(4 g, 33 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 추가의 무수 아세토니트릴(30 mL)을 첨가하고, 반응물을 20시간 동안 교반하였다. 무수 DMF(25 mL)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(100 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(2 x 20 mL), 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(80 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 5.04 (m, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 6.4 ㎐, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (d, *J* = 7.1 ㎐, 3H), 1.25 (s, 30H), 0.87 (t, *J* = 6.8 ㎐, 3H).

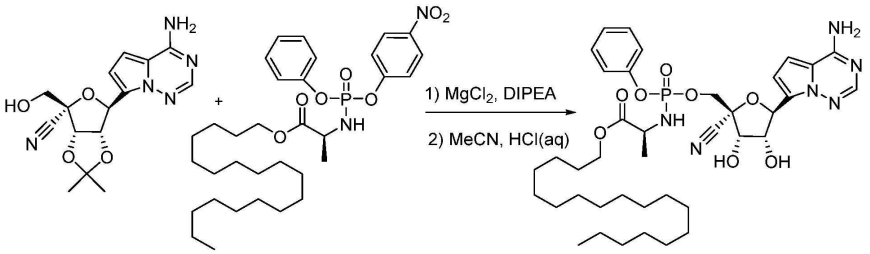


[1875]

[1876] **옥타데실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.**

[1877] 옥타데실 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(663 mg, 1.5 mmol)를 다이옥산 중 무수 4 M HCl(15 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었으며, 이것을 무수 DCM(25 mL)과 혼합하고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(223 uL, 1.5 mmol)를 반응물에 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(500 uL, 3.6 mmol)을 적가하고, 이어서 2시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(188 mg, 1.35 mmol) 및 트라이에틸아민(251 uL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(50 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.23 (m, 2H), 7.49 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 4.23 -

3.98 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 2H), 1.41 (m, 3H), 1.25 (s, 30H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.05 (s), -3.09 (s).

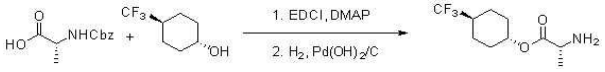


[1878]

[1879] **옥타데실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol)와 옥타데실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(103 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(3 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. DIPEA(131 uL, 0.755 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다.

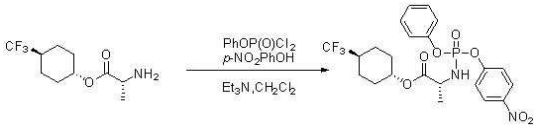
[1880] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(3 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(250 uL)을 적가하였다. 반응물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 4% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.85 - 7.72 (m, 1H), 7.40 - 7.08 (m, 5H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.55 - 4.26 (m, 3H), 4.14 - 3.79 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.27 (m, 33H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 3.28 (s). MS *m/z* = 771.0 [M+1]; 768.5 [M-1].

[1881] **실시예 194. 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-D-알라니네이트**



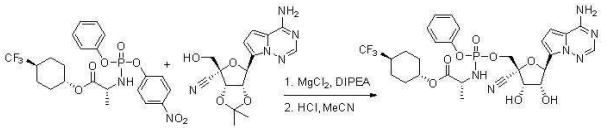
[1882]

[1883] **트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 D-알라니네이트.** 중간체 26에 사용된 것과 동일한 방법으로 Cbz-D-알라닌(990 mg, 4.03 mmol) 및 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥산올(1.0 g, 5.95 mmol)로부터 상기 중간체를 제조하였다. MS *m/z* 240 = [M+H].



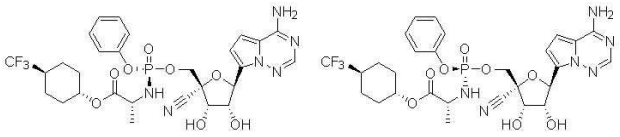
[1884]

[1885] **트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-D-알라니네이트.** 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 D-알라니네이트(0.95 g, 3.97 mmol)로부터 이성질체 혼합물로서 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.21 (m, 2H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 7.22 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.01 (m, 5H), 1.52 - 1.20 (m, 7H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -3.01, -3.06. ^{19}F NMR (377 ㎒, 클로로포름-d) δ -73.89 (d, *J* = 7.9 Hz). MS *m/z* = 517 [M+H].

[1886] 

[1887] **트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-D-알라니네이트** 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 트랜스-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-D-알라니네이트(117 mg, 0.23 mmol) 및 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)로부터 상기 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.81 (s, 0.58H), 7.78 (s, 0.42H), 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 4.5 ㎐, 0.58H), 6.72 (d, *J* = 4.5 ㎐, 0.42H), 5.50 (m, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 1.99 (m, 5H), 1.50 - 1.27 (m, 4H), 1.24 (d, *J* = 7.1 ㎐, 1.26 H), 1.20 (d, *J* = 7.0 ㎐, 1.74H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.48, 3.00. ^{19}F NMR (377 ㎒, 메탄올-d4) δ -75.39 (m). MS *m/z* = 669 [M+1].

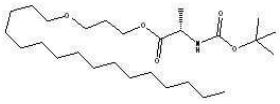
[1888] 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(Chiralpak IA, 150 x 4.6 mm, 헵탄 70%, 아이소프로판올 30%)를 통해 분리하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1889] 

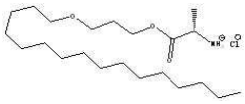
[1890] **실시예 195.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.81 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.12 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.76 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.2 ㎐, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.9, 5.6 ㎐, 1H), 4.38 (dd, *J* = 10.8, 5.7 ㎐, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 2.18 - 1.82 (m, 6H), 1.46 - 1.24 (m, 3H), 1.20 (dd, *J* = 7.2, 1.2 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.48. ^{19}F NMR (377 ㎒, 메탄올-d4) δ -75.42 (d, *J* = 8.5 ㎐).

[1891] **실시예 196.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.8 ㎐, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 4.60 (dt, *J* = 10.8, 5.7 ㎐, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 4.31 (dd, *J* = 10.8, 5.1 ㎐, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 2.00 (td, *J* = 34.4, 32.8, 9.9 ㎐, 5H), 1.50 - 1.16 (m, 7H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 2.97. ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d4) δ -75.42 (d, *J* = 8.4 ㎐).

[1892] **실시예 197. 3-(헥사데실옥시)프로필 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일) 메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**

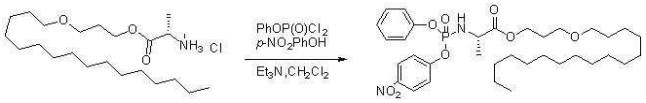
[1893] 

[1894] **3-(헥사데실옥시)프로필 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트.** 0℃에서 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 3-(헥사데실옥시)프로판-1-올(1.85 g, 6.156 mmol), (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라닌(1.864 g, 9.85 mmol) 및 트라이페닐포스핀(3.714 g, 14.16 mmol)의 혼합물에 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트(2.67 mL, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제: 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 5.04 (d, J = 5.1 ㎐, 1H), 4.39 - 4.10 (m, 3H), 3.46 (t, J = 6.2 ㎐, 2H), 3.38 (t, J = 6.7 ㎐, 2H), 1.90 (p, J = 6.3 ㎐, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.2 ㎐, 3H), 1.25 (s, 35H), 0.92 - 0.83 (m, 3H).



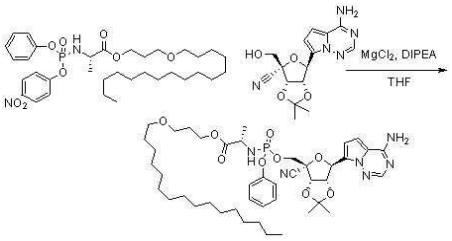
[1895]

[1896] **(S)-1-(3-(헥사데실옥시)프로폭시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드.** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 3H), 4.32 - 3.85 (m, 3H), 3.40 (d, J = 6.3 ㎐, 2H), 1.81 (q, J = 6.3 ㎐, 2H), 1.53 - 1.32 (m, 5H), 1.22 (s, 26H), 0.83 (t, J = 6.4 ㎐, 3H).



[1897]

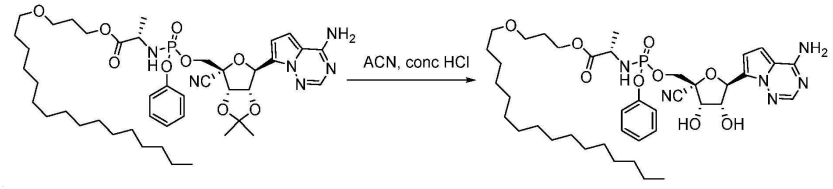
[1898] **3-(헥사데실옥시)프로필) ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.26 (dd, J = 9.2, 2.0 ㎐, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 3H), 3.38 (dt, J = 28.0, 6.4 ㎐, 4H), 1.79 (td, J = 6.3, 1.2 ㎐, 2H), 1.50 (t, J = 6.6 ㎐, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 27H), 0.95 - 0.81 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ -2.16, -2.27. MS *m/z* = 649.05 [M+1].



[1899]

[1900] **3-(헥사데실옥시)프로필 ((((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일) 메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트.** 중간체 4(50.0 mg, 0.151 mmol), 3-(헥사데실옥시)프로필) ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(187 mg, 0.288 mmol), 및 염화마그네슘(71.84 mg, 0.755 mmol)의 혼합물에 실온에서 테트라하이드로푸란(2 mL)을 첨가한 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.131 mL, 0.755 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 포화 염화나트륨 용액 및 다이클로로메탄으로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 용리제: 30% 에틸 아세테이트/헥산 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.89 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.11 (m, 3H), 6.77 (ddd, J = 14.5, 4.5, 2.8 ㎐, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.67 (t, J = 2.8 ㎐, 1H), 5.29 (dd, J = 6.6, 3.4 ㎐, 1H), 5.09 (dd, J = 6.6, 3.9 ㎐, 1H), 4.48 - 4.20 (m, 3H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.93 (td, J = 9.6, 7.0 ㎐, 1H), 3.37 (dt, J = 21.0, 6.3 ㎐, 4H), 1.80 (dt, J = 10.5, 6.3 ㎐, 2H), 1.71 (d, J = 2.9 ㎐, 3H), 1.50 (t, J = 6.7 ㎐, 2H), 1.38 (d, J = 4.2 ㎐, 3H), 1.28 (s, 26H), 0.90 (t, J = 6.6 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 2.4, -2.38. MS *m/z* = 842.07 [M+1].

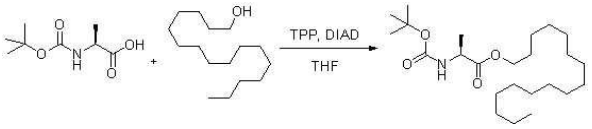
[1901] <u>**실시예 198. 3-(헥사데실옥시)프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**</u>



[1902]

[1903] 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 실시예 197(0.09 g, 0.107 mmol)의 혼합물에 진한 염산(0.1 mL, 2.743 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 물로 희석시켰다. 이 용액을 2 N 수산화나트륨을 사용하여 중화시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 100% 다이클로로메탄 내지 다이클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.87 (m, 3H), 7.31 (dt, J = 13.4, 7.9 Hz, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 6.11 (ddd, J = 13.3, 9.9, 3.5 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 4.15 (ddd, J = 19.3, 10.9, 4.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.39 - 3.18 (m, 4H), 1.70 (dq, J = 12.7, 6.3 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.28 - 1.10 (m, 26H), 0.90 - 0.69 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d6) δ 3.30, -3.24. MS *m/z* = 801.78 [M+1].

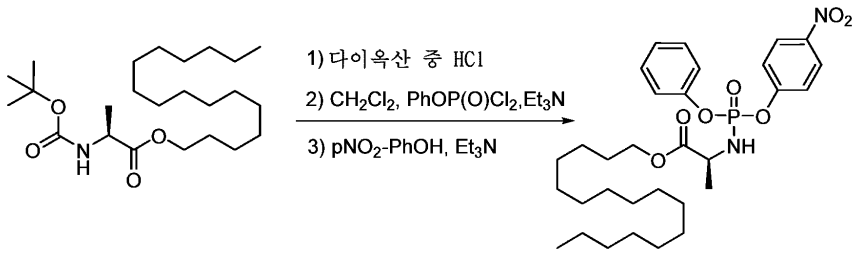
[1904] **실시예 199. 헥사데실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1905]

[1906] **헥사데실 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** Boc-L-Ala(1.89 g, 10 mmol)를 무수 THF(50 mL) 중에 용해시켰다. 1-헥사데칸올(3.6 g, 15 mmol) 및 트라이페닐포스핀(5.8 g, 22 mmol)을 첨가하였다. DIAD(3.9 mL, 20 mmol)를 적가하였다. 반응물을 20시간 동안 교반하였다.

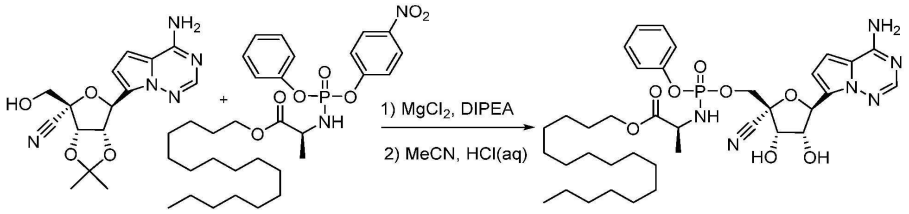
[1907] 반응물을 EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL), 그리고 이어서 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(80 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 5.11 - 4.83 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.19 - 4.03 (m, 2H), 1.68 - 1.48 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (m, 26H), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).



[1908]

[1909] **헥사데실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 헥사데실 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(3 g, 7.25 mmol)를 다이옥산 중 무수 4 M HCl(40 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었으며, 이것을 무수 DCM(40 mL)과 혼합하고, 질소 분위기 하에서 빙조 내에서 교반하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(1.08 mL, 7.25 mmol)를 반응물에 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(2.4 mL, 17.4 mmol)을 적가하고, 이어서 2시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(908 mg, 6.53 mmol) 및 트라이에틸아민(1.21 mL, 8.7 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(60 mL)으로 희석시키고, 물(5 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (m, 2H), 7.47 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.09 (m, 3H), 4.11 (m, 3H), 3.87 (m, 1H), 1.60 (m,

2H), 1.41 (m, 3H), 1.25 (m, 26H), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -3.07 (s), -3.11 (s).

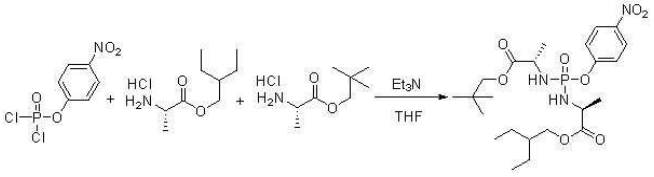


[1910]

[1911] **헥사데실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트** 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol) 및 헥사데실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(98 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 20분 동안 교반하였다. DIPEA(131 uL, 0.755 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다.

[1912] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 7.78 (m, 1H), 7.38 - 7.08 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 3H), 4.14 - 3.81 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 26H), 0.95 - 0.81 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-*d*4) δ 3.25 (s). MS *m/z* = 743.2 [M+1]; 741.0 [M-1].

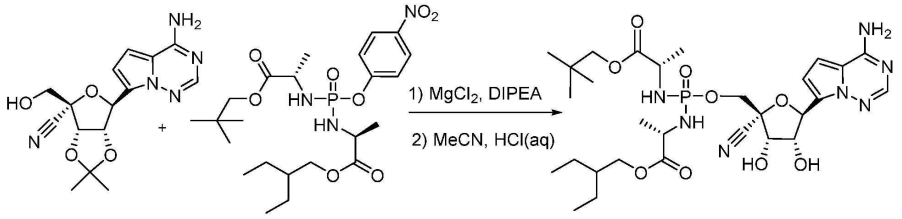
[1913] **실시예 200. 2-에틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-(네오펜틸옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1914]

[1915] **2-에틸부틸 ((((S)-1-(네오펜틸옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴) -L-알라니네이트.** 4-니트로페닐 다이클로로포스페이트(256 mg, 1 mmol)를 무수 THF(20 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. L-알라닌 2-에틸부틸 에스테르 하이드로클로라이드(210 mg, 1 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(293 uL, 2.1 mmol)을 적가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. L-알라닌 네오펜틸 에스테르 하이드로클로라이드(196 mg, 1 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(293 uL, 2.1 mmol)을 적가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

[1916] 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(2 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.93 - 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.27 (m, 10H), 0.99 - 0.80 (m, 15H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 (s).

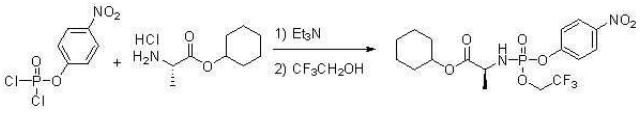
[1917] 

[1918] **2-에틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((((S)-1-(네오펜틸옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)-L-알라니네이트**

중간체 4(50 mg, 0.151 mmol)와 2-에틸부틸 ((((S)-1-(네오펜틸옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴) -L-알라니네이트(86 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. DIPEA(66 uL, 0.378 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다.

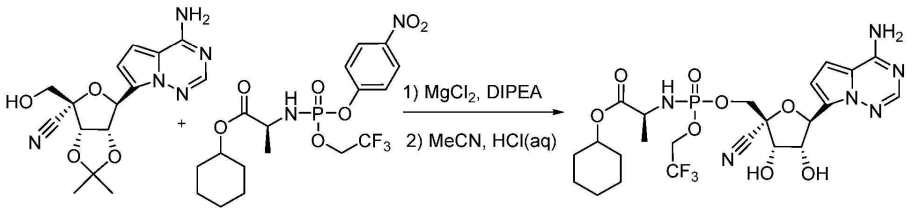
[1919] 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(250 uL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.07 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.14 - 3.62 (m, 6H), 1.50 (m, 1H), 1.35 (m, 10H), 1.00 - 0.83 (m, 15H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-*d*4) δ 13.57 (s). MS *m/z* = 668.0 [M+1]; 665.9 [M-1].

[1920] **실시예 201. _ 사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(2,2,2-트라이플루오로에톡시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1921] 

[1922] **사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(2,2,2-트라이플루오로에톡시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 4-니트로페닐 다이클로로포스페이트(256 mg, 1 mmol)를 무수 DCM(10 mL)과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. L-알라닌 사이클로헥실 에스테르 하이드로클로라이드(208 mg, 1 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(334 uL, 2.4 mmol)을 적가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 2,2,2-트라이플루오로에탄올(72 uL, 1 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(167 uL, 1.2 mmol)을 적가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

[1923] 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고, 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.30 - 8.19 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 1.91 - 1.64 (m, 4H), 1.55 - 1.22 (m, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -75.56 (t, J = 8.3 Hz). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ 2.11 (s), 2.03 (s). MS *m/z* = 454.7 [M+1]; 453.1 [M-1].

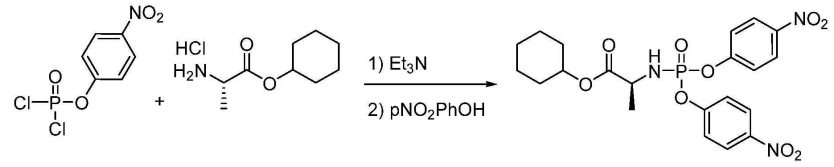


[1924]

[1925] **사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(2,2,2-트라이플루오로에톡시)포스포릴)-L-알라니네이트** 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol)와 사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(2,2,2-트라이플루오로에톡시)포스포릴)-L-알라니네이트(75 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. DIPEA(131 uL, 0.755 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[1926] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.80 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 2H), 4.54 - 4.25 (m, 5H), 3.80 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 4H), 1.57 - 1.26 (m, 9H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-*d*4) δ -77.28 (t, J = 8.3 ㎐), -77.25 (t, J = 8.3 ㎐). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.87 (s), 7.77 (s). MS *m/z* = 607.0 [M+1]; 605.0 [M-1].

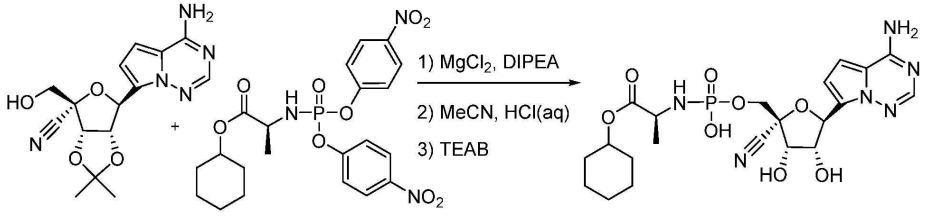
[1927] **실시예 202. 사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(하이드록시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1928]

[1929] **사이클로헥실 (비스(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 4-니트로페닐 다이클로로포스페이트(256 mg, 1 mmol)를 무수 DCM(10 mL)과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. L-알라닌 사이클로헥실 에스테르 하이드로클로라이드(208 mg, 1 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(334 uL, 2.4 mmol)을 적가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. p-니트로페놀(125 mg, 0.9 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(167 uL, 1.2 mmol)을 적가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

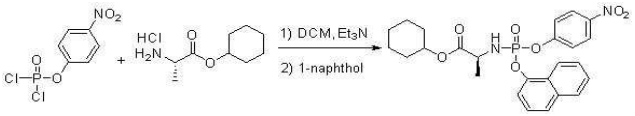
[1930] 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고, 물(4 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.30 - 8.19 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.47 - 1.29 (m, 7H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -3.40 (s).

[1931] 

[1932] **사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(하이드록시)포스포릴)-L-알라니네이트** 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol)와 사이클로헥실 (비스(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(82 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. DIPEA(131 uL, 0.755 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다.

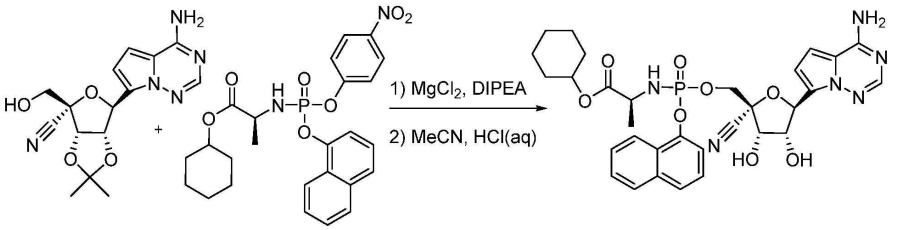
[1933] 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5 내지 10% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN(3 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 1 M 트라이에틸 암모늄 바이카르보네이트 용액(3 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(10 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 10 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1 N HCl(aq)을 사용하여 중화시켜 pH 5 내지 6을 얻었다. 이어서, 물질을 냉동 건조시켜 백색 분말을 얻었다. 조 잔류물을 분취용 HPLC C18 컬럼(Phenominex Gemini 4u 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 5 내지 100% 아세토니트릴/물 구배(변형제로서 TEAB를 사용함))로 정제하여 트라이에틸암모늄 염으로서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.81 (s, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.69 (td, *J* = 8.8, 4.2 ㎐, 1H), 4.57 (t, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.4 ㎐, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.06 (m, 6H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.19 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 5.42 (s). MS *m/z* = 525.1 [M+1]; 523.3 [M-1].

[1934] **실시예 203. 사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1935] 

[1936] **사이클로헥실 ((나프탈렌-1-일옥시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 4-니트로페닐 다이클로로포스페이트(256 mg, 1 mmol)를 무수 DCM(10 mL)과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. L-알라닌 사이클로헥실 에스테르 하이드로클로라이드(208 mg, 1 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 20분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(334 uL, 2.4 mmol)을 적가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 1-나프톨(72 mg, 0.9 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(167 uL, 1.2 mmol)을 적가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

[1937] 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고, 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.27 - 8.15 (m, 2H), 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 4.81 - 4.64 (m, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.44 - 1.18 (m, 7H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -2.77 (s), -2.81 (s).

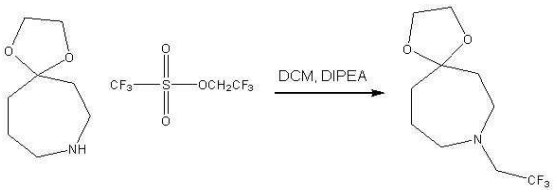


[1938]

[1939] **사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트** 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol)와 사이클로헥실 ((나프탈렌-1-일옥시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(83 mg, 0.166 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(72 mg, 0.755 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. DIPEA(131 uL, 0.755 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

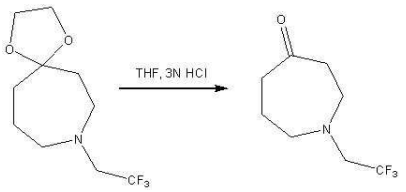
[1940] 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰으며, 이어서 이것을 MeCN(5 mL) 중에 용해시켰다. 12 M HCl(aq)(300 uL)을 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 4% 메탄올/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 8.19 - 8.09 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.68 - 4.36 (m, 5H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 1.79 - 1.56 (m, 4H), 1.48 - 1.17 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 3.75 (s), 3.62 (s). MS *m/z* = 651.1 [M+1]; 649.0 [M-1].

[1941] **실시예 204. 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제판-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트**



[1942]

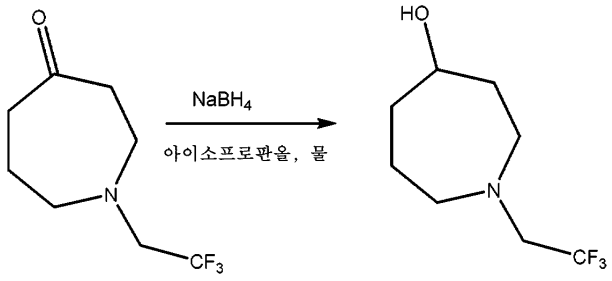
[1943] **8-(2,2,2-트라이플루오로에틸)1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.6]운데칸.** 무수 다이클로로메탄(15 mL) 중 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.6]운데칸(4.73 g, 0.03 mol), 다이아이소프로필아민(6.25 mL, 0.036 mol)의 빙랭 용액에 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(4.74 mL, 0.033 mL)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 컬럼, 100% 헥산 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 3.90 (s, 4H), 3.12 (q, J = 9.6 ㎐, 2H), 2.88 (dt, J = 25.5, 5.5 ㎐, 4H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.69 (p, J = 5.9 ㎐, 2H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 클로로포름-d) δ -70.86 (t, J = 9.7 ㎐).



[1944]

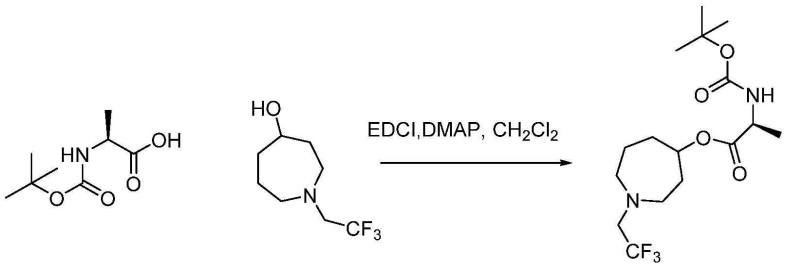
[1945] **1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제판-4-온.** 테트라하이드로푸란(21 mL) 중 8-(2,2,2-트라이플루오로에틸)1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.6]운데칸(5.197 g, 0.022 mol)의 용액에 3 N 염산(25 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을

실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 빙조 내에서 0℃로 냉각시키고, 물(10 mL)로 희석시키고, 3 N 수산화나트륨 수용액으로 중화시켰다. 에틸 아세테이트를 사용하여 추출을 행하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 컬럼, 100% 헥산 내지 70% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 3.16 (q, J = 9.4 ㎐, 2H), 3.00 (dt, J = 13.6, 5.5 ㎐, 4H), 2.66 - 2.50 (m, 4H), 1.87 - 1.75 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 클로로포름-d) δ -70.46 (t, J = 9.3 ㎐).



[1946]

[1947] **1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제판-4-올**. 아이소프로판올(40 mL) 중 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제판-4-온 (3.8 g, 0.195 mol)의 용액에 붕수소화나트륨(0.737 g, 0.155 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, 5분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 사용하여 추출을 행하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 컬럼, 100% 헥산 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 4.39 (d, J = 4.1 ㎐, 1H), 3.65 (tq, J = 8.1, 4.0 ㎐, 1H), 3.24 (qd, J = 10.1, 1.0 ㎐, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 3H), 2.65 (ddd, J = 13.8, 9.0, 2.9 ㎐, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 3H), 1.56 - 1.33 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 ㎒, DMSO-d6) δ -70.01 (t, J = 10.2 ㎐).



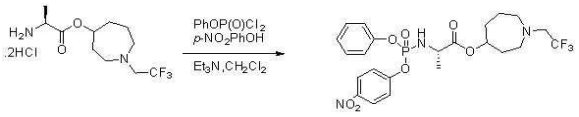
[1948]

[1949] **1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제판-4-일 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트**. 중간체 12에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.21 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 4.85 (tt, J = 7.9, 4.0 ㎐, 1H), 3.91 (p, J = 7.3 ㎐, 1H), 3.36 - 3.17 (m, 2H), 2.94 - 2.63 (m, 4H), 1.92 - 1.58 (m, 5H), 1.57 - 1.40 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.19 (d, J = 7.3 ㎐, 3H). ^{19}F NMR (376 ㎒, DMSO-d6) δ -70.06 (td, J = 10.0, 3.5 ㎐).



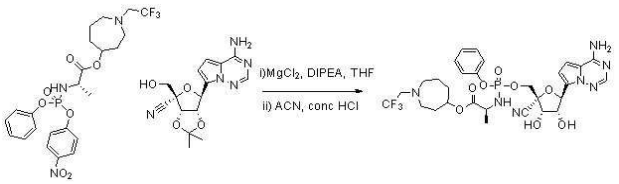
[1950]

[1951] **1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제판-4-일 *L*-알라니네이트 다이하이드로클로라이드.** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 5.23 (s, 1H), 4.16 (dt, J = 15.0, 8.1 ㎐, 2H), 3.76 - 3.36 (m, 4H), 2.42 - 1.77 (m, 6H), 1.55 (dd, J = 7.2, 1.2 ㎐, 3H).



[1952]

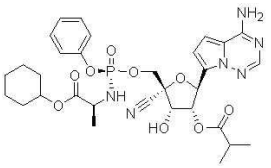
[1953] **1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제판-4-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 중간체 35에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 상기 중간체를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.30 - 8.16 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 4.98 (dt, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.14 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.71 (m, 4H), 2.05 - 1.67 (m, 6H), 1.39 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-d) δ -3.05. MS *m/z* = 546.12 [M+1].



[1954]

[1955] **1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제판-4-일 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)알라니네이트** 중간체 4(0.06 g, 0.181 mmol), 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제판-4-일 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(0.119 g, 0.217 mmol), 및 염화마그네슘(0.028 g, 0.29 mmol)의 혼합물에 실온에서 테트라하이드로푸란(1.5 mL)을 첨가한 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.079 mL, 0.453 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 포화 염화나트륨 용액 및 다이클로로메탄으로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 30분 전개에서 15% 내지 85% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하였다. 얻어진 순수한 물질을 무수 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시킨 후, 진한 염산(0.1 mL, 1.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(1 mL)으로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 30분 전개에서 15% 내지 85% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.36 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.75 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.48 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.98 - 4.78 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.53 - 4.18 (m, 6H), 3.90 (dd, J = 16.8, 9.5 Hz, 2H), 3.20 (qd, J = 9.8, 5.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.64 (m, 2H), 1.92 - 1.62 (m, 3H), 1.53 (s, 1H), 1.26 (t, J = 7.7 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 아세토니트릴-d3) δ -72.20 (td, J = 10.0, 2.2 Hz). MS *m/z* = 697.89 [M+1].

[1956] **실시예 205. (2S,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-시아노-5-((((S)-(((S)-1-(사이클로헥실옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페녹시)포스포릴)옥시)메틸)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일 아이소부티레이트**

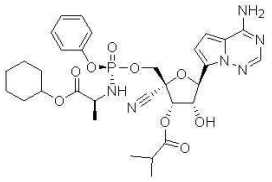


[1957]

[1958] DMF(2 mL) 중 중간체 실시예 6(100 mg, 0.167 mmol), 아이소부티르산(0.031 mL, 0.333 mmol), 및 *N,N*-다이아이소프로필카르보다이이미드(0.052 mL, 0.333 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, DMAP(20.34 mg, 0.167 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10 μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여, 시럽으로서 위치이성질체들의 혼합물(39 mg, 35%, 1:3.69 위치이성질체 혼합물)을 얻었으며, 이어서 이것을 SFC(30% 에탄올, 컬럼 AD-H 4.6 x 100 mm)에 의해 분리하였다.

[1959] 첫 번째로 용리하는 위치이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.83 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.6, 7.2 ㎐, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.76 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.66 - 5.56 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.63 (dt, *J* = 8.7, 4.6 ㎐, 1H), 4.45 (dd, *J* = 11.1, 6.7 ㎐, 1H), 4.37 (dd, *J* = 11.1, 5.7 ㎐, 1H), 3.85 (dq, *J* = 9.9, 7.1 ㎐, 1H), 2.68 (p, *J* = 7.0 ㎐, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 4H), 1.56 - 1.42 (m, 1H), 1.42 - 1.17 (m, 14H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.25. LCMS: MS *m/z* = 671.18 [M+1]; t_R = 1.05분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μl/분). HPLC: t_R = 5.48분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

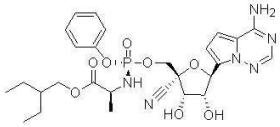
[1960] **실시예 206. (2R,3S,4S,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-2-((((S)-(((S)-1-(사이클로헥실옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페녹시)포스포릴)옥시)메틸)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일 아이소부티레이트**



[1961]

[1962] 실시예 205의 두 번째로 용리하는 위치이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.84 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 ㎐, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.52 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.9 ㎐, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.68 (dq, *J* = 8.8, 4.2 ㎐, 1H), 4.40 (qd, *J* = 10.9, 5.9 ㎐, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 2.76 (p, *J* = 7.0 ㎐, 1H), 1.72 (dd, *J* = 31.4, 10.5 ㎐, 4H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.46 - 1.17 (m, 14H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.16. LCMS: MS *m/z* = 671.18 [M+1]; t_R = 1.05분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μl/분). HPLC: t_R = 5.61분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1963] **실시예 207. 2-에틸부틸 ((R)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1964]

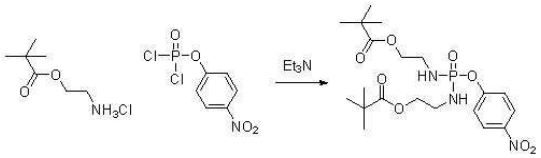
[1965] 국제 특허 출원 공개 WO 2015/069939호로부터의 실시예 34의 *Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할. 상기 생성물을 키랄 분취용 SFC(Chiralpak AD-H, 30% 에탄올 등용매 용리)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[1966] 국제 특허 출원 공개 WO 2015/069939호로부터의 실시예 34의 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.72 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.0 ㎐, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.07 - 3.84 (m, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.24 (m, 7H), 0.86 (t, *J* = 7.5 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.26 (s). HPLC: t_R = 5.068분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼:

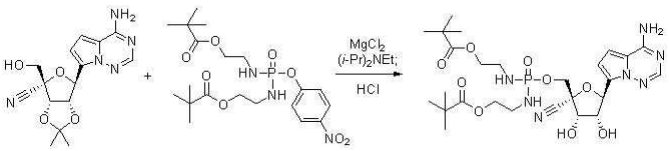
Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1967] 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: 실시예 25. HPLC: t_R = 5.080분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1968] **실시예 208.**

[1969] 

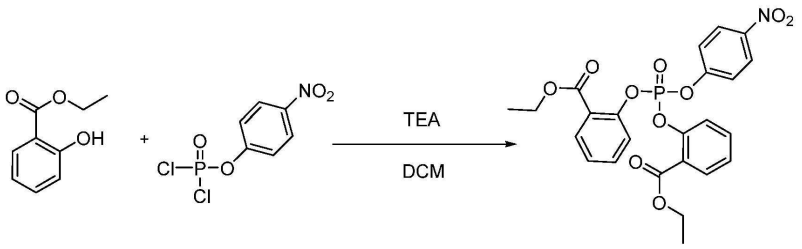
[1970] **(((4-니트로페녹시)포스포릴)비스(아잔다이일))비스(에탄-2,1-다이일) 비스(2,2-다이메틸프로파노에이트).** 트라이에틸아민(2.28 mL, 16.4 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 다이클로로메탄(23 mL) 중 2-(클로로-λ5-아자닐)에틸 피발레이트(1.5 g, 7.8 mmol) 및 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(1.0 g, 3.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 3.5시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체를 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 474.09 [M+1], t_R = 1.31분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.799분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분).

[1971] 

[1972] 아세토니트릴(1 mL)을 실온에서 중간체 4(70.0 mg, 0.211 mmol), (((4-니트로페녹시)포스포릴)비스(아잔다이일))비스(에탄-2,1-다이일) 비스(2,2-다이메틸프로파노에이트)(100 mg, 0.211 mmol), 및 염화마그네슘(20.0 mg, 0.211 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 50℃로 가열하고, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.092 mL, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 진한 염산 수용액(0.25 mL)을 적가하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 0 내지 100% 아세토니트릴/물 구배, 0.01% TFA)를 통해 정제하여, TFA 염으로서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 4H), 1.20 (s, 9H), 1.16 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 17.21 (s). LCMS: MS *m/z* = 626.14 [M+1], t_R = 1.12분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.73분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 5.0분: 2 내지 98% ACN, 5.0분 내지 6.0분: 98% ACN(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.51분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼:

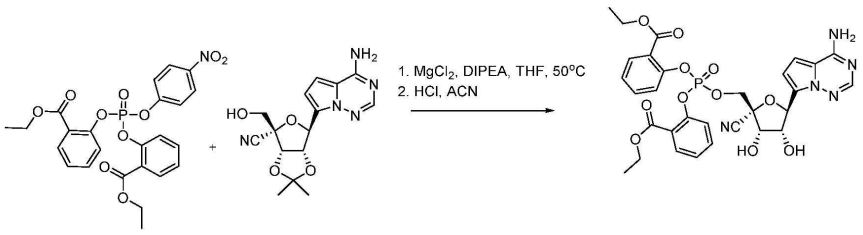
Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1973] **실시예 209. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 비스-2-에틸벤조에이트 포스페이트**



[1974]

[1975] **비스(에틸-2-벤조에이트)-4-니트로페닐포스페이트.** DCM(10 mL) 중 2-하이드록시벤조에이트(3.9 g, 23 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(3 g, 11.7 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(3 g, 29 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체를 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 515.41 [M+1], t_R = 1.42분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 4.25분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

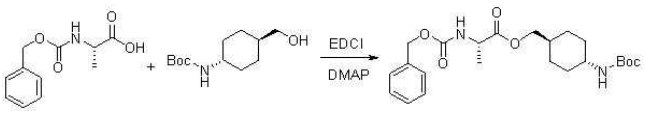


[1976]

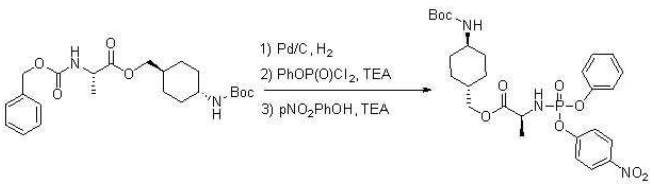
[1977] **((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 비스-2-에틸벤조에이트 포스페이트.** THF(10 mL) 중 비스에틸-2-벤조에이트-4-니트로페닐포스페이트 비스(에틸-2-벤조에이트)-4-니트로페닐포스페이트(467 mg, 0.9 mmol), 중간체 4(200 mg, 0.6 mmol), 및 $MgCl_2$(92 mg, 0.97 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(195 mg, 2 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 이어서 잔류물을 아세토니트릴(8 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 빙조 내에서 냉각시키고, 2 N NaOH 및 $NaHCO_3$ 용액의 적가에 의해 중화시키고, EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 하에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, DCM 중 0 내지 100% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.51 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 6.70 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 3H), 4.33 - 4.18 (m, 4H), 1.32 - 1.20 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 2.67, 2.60. LCMS: MS *m/z* = 668.08 [M+1], t_R = 1.19분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지

3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.88분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1978] **실시예 210. ((1r,4S)-4-아미노사이클로헥실)메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

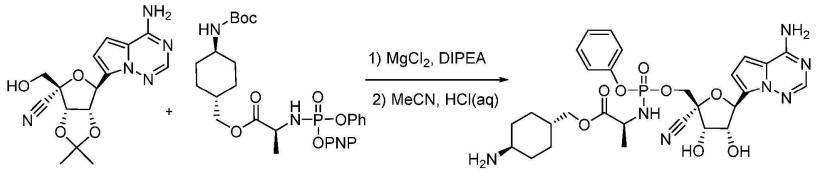
[1979] 

[1980] **((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((벤질옥시) 카르보닐)-L-알라니네이트.** Cbz-L-알라닌(223 mg, 1.00 mmol)을 무수 MeCN(10 mL) 중에 용해시켰다. 트랜스-1-(Boc-아미노)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥산(229 mg, 1.00 mmol) 및 EDCI(230 mg, 1.2 mmol)를 반응물에 첨가하고, 이어서 이것을 25분 동안 교반하였다. DMAP(122 mg, 1 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 5% 시트르산 수용액(2 x 5 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.29 (d, *J* = 7.6 ㎐, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.47 - 4.24 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 6.6 ㎐, 2H), 3.37 (bs, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.44 (m, 12H), 1.10 (m, 4H).

[1981] 

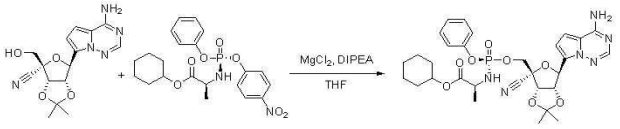
[1982] **((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** ((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((벤질옥시) 카르보닐)-L-알라니네이트(348 mg, 0.800 mmol)를 12 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에 용해시켰다. Degussa 타입 탄소 상의 10% 팔라듐(25 mg)을 반응물에 첨가하고, 이어서 수소 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 탄소 상의 팔라듐을 여과하고, 여과액을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(119 μL, 0.800 mmol)를 15 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 이어서, 상기로부터의 여과액을 반응 용액에 적가하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(120 μL, 0.88 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. *p*-니트로페놀(100 mg, 0.72 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(123 μL, 0.88 mol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(10 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 10.6 ㎐, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 12H), 1.15 - 0.98 (m, 4H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 3.12, 3.13. LCMS: MS *m/z* = 478.2 [M+1]; 476.4 [M-1], t_R = 1.50분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.20분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지

98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

[1983] 

[1984] **((1r,4S)-4-아미노사이클로헥실)메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트** 중간체 4(83 mg, 0.25 mmol) 및 ((1r,4S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로헥실)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(159 mg, 0.275 mmol)를 4 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에 용해시켰다. 염화마그네슘(71 mg, 0.75 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(87 μL, 0.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 물(5 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 5 mL의 MeCN 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 염산 수용액(12 N, 300 μL)을 적가하고, 반응 혼합물을 빙조 내에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 수성 층을 MeOH/에틸 아세테이트 용액(1:1, 5 x 5 mL)으로 역추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 중성 조건(5 내지 100% MeCN/물) 하에서 분취용 HPLC로 정제하였다. 분획을 합하고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.68 - 4.28 (m, 5H), 4.00 - 3.81 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.42 - 1.21 (m, 5H), 1.19 - 1.00 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.16, 3.29. LCMS: MS *m/z* = 630.2 [M+1]; 628.2 [M-1], t_R = 0.86분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.02분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.357, 3.383분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

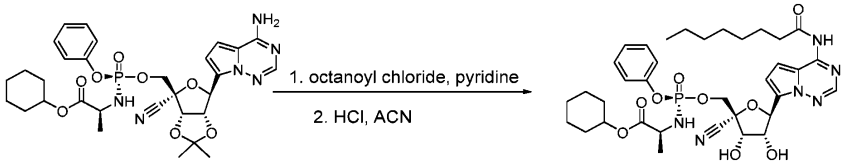
[1985] **실시예 211. 사이클로헥실 ((S)-(((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[1986] 

[1987] THF(2 mL) 중 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol), 중간체 74(101.5 mg, 0.226 mmol), 및 $MgCl_2$(22 mg, 0.226 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.574 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.89 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.77 (q, *J* = 4.5 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.67 (dq, *J* = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 12.3, 10.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 3.90 (tq, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 1.81 - 1.60 (m, 7H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.43 - 1.19 (m, 11H). ^{31}P NMR (162 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 2.61. LCMS: MS *m/z* = 641.29 [M+1]; t_R = 1.15분; LC

시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μl/분).

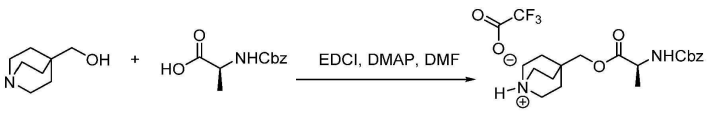
[1988] **실시예 212. 사이클로헥실 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-2-시아노-3,4-다이하이드록시-5-(4-옥탄아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[1989]

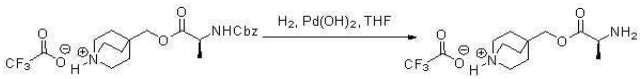
[1990] DCM(2 mL) 중 실시예 211(39 mg, 0.061 mmol)의 용액에 피리딘(0.049 mL, 0.609 mmol)과 옥타노일 클로라이드(0.016 mL, 0.091 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 메탄올(0.1 mL)을 첨가함으로써 켄칭하고, EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 톨루엔과 수회 동시증발시켰다. 얻어진 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.23 (dq, J = 7.5, 3.5, 2.4 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 4H), 4.03 (s, 1H), 3.90 (ddt, J = 16.7, 9.5, 7.1 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.45 - 1.21 (m, 20H), 0.95 - 0.86 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 2.79. LCMS: MS *m/z* = 727.37 [M+1]; t_R = 1.35분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 6.51분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[1991] **실시예 213. 퀴누클리딘-4-일메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

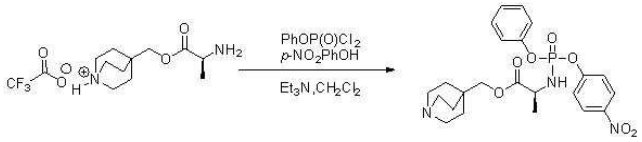


[1992]

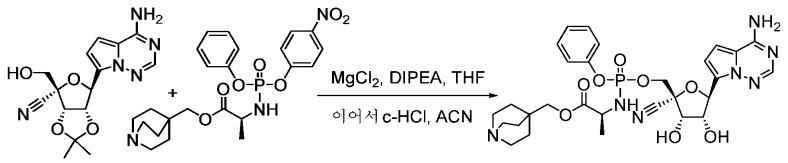
[1993] **(((((벤질옥시)카르보닐)-L-알라닐)옥시)메틸)퀴누클리딘-1-윰 2,2,2-트라이플루오로아세테이트.** DMF(10 mL) 중 퀴누클리딘-4-메탄올(250 mg, 1.770 mmol), *N*-Cbz-L-알라닌(474 mg, 2.123 mmol) 및 EDCI(357 mg, 2,300 mmol)의 혼합물에 DMAP(324 mg, 2.652 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 물로 희석시키고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini 10u C18 110Å 250 x 21.2 mm 컬럼, 30분 전개에서 5 내지 95% 아세토니트릴(0.1% TFA)/물(0.1% TFA) 구배)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.58 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.10 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.88 (p, J = 12.3, 11.7 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.1 Hz, 6H), 1.70 - 1.61 (m, 5H), 1.59 (s, 1H), 1.28 (d, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS: MS *m/z* = 347.28 [M+1-TFA]; t_R = 0.63분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[1994] 

[1995] **4-(((L-알라닐)옥시)메틸)퀴누클리딘-1-윰 2,2,2-트라이플루오로아세테이트.** THF(10 mL) 중 (((((벤질옥시)카르보닐)-L-알라닐)옥시)메틸)퀴누클리딘-1-윰 2,2,2-트라이플루오로아세테이트(545 mg, 1.57 mmol)의 용액에 실온에서 $Pd(OH)_2$(700 mg, 0.997 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 DCM과 수회 동시증발시키고, 생성된 중간체를 고진공 하에서 하룻밤 건조시키고, 다음 반응에 사용하였다. LCMS: MS *m/z* = 213.14 [M+1-TFA]; t_R = 0.13분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[1996] 

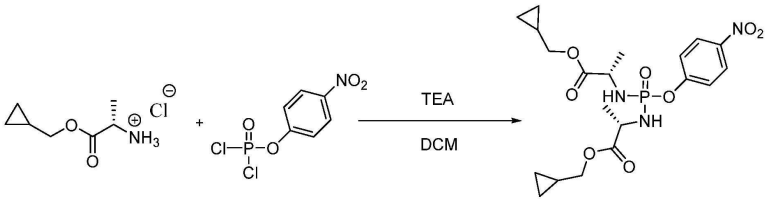
[1997] **퀴누클리딘-4-일메틸((4-니트로페녹시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트.** DCM(100 mL)을 4-(((L-알라닐)옥시)메틸)퀴누클리딘-1-윰 2,2,2-트라이플루오로아세테이트(399 mg, 1.223 mmol) 및 트라이에틸아민(0.169 mL, 1.223 mmol)의 혼합물에 첨가하여 용액을 달성하고, 이것을 -78℃로 냉각시키고, 페닐 다이클로로포스페이트(0.183 mL, 1.223 mmol)를 신속히 첨가하였다. DCM(2 mL) 중 트라이에틸아민(0.169 mL, 1.223 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(170 mg, 1.223 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, DCM(2 mL) 중 트라이에틸아민(0.169 mL, 1.223 mmol)을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(2% TEA를 함유하는 DCM 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하였다. 원하는 생성물을 갖는 단리된 분획을 합하고, 진공 중에서 농축시켜 조 중간체를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS: MS *m/z* = 490.40 [M+1]; t_R = 0.86분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[1998] 

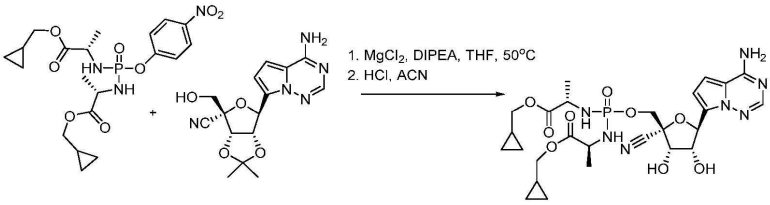
[1999] **퀴누클리딘-4-일메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트.** THF(2 mL) 중 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol), 퀴누클리딘-4-일메틸((4-니트로페녹시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트(111 mg, 0.226 mmol, 조 물질), 및 $MgCl_2$(22 mg, 0.226 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.574 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 아세토니드 중간체(50 mg, 49%)를 얻었으며, 이것을 아세토니트릴(1 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.05 mL, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 5 N NaOH를 사용하여 중화시키고, 분취용 HPLC(Phenominex Gemini 10u C18 110Å 250 x 21.2 mm 컬럼, 30분 전개에서 20 내지 65% 아세토니트릴(0.1% TFA)/물(0.1% TFA) 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.94 (m, 1H), 7.40 - 7.12 (m, 6H), 6.88 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 3H), 4.06 - 3.90 (m, 3H), 3.41 - 3.29 (m, 6H), 1.81 (m, 6H), 1.33 (d, *J* = 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.33, 3.08.

LCMS: MS *m/z* = 642.34 [M+1-TFA]; t_R = 0.64분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 3.28분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2000] **실시예 214. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 비스-사이클로프로필메틸 L-알라니네이트 포스페이트**

[2001] 

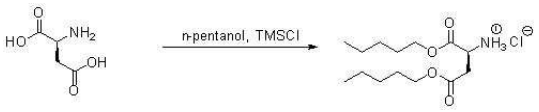
[2002] **4-니트로페닐-N,N'-사이클로프로필메틸 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트.** DCM(3 mL) 중 사이클로프로필메틸 L-알라니네이트 HCl 염(146 mg, 0.6 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(77 mg, 0.3 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(121 mg, 1.2 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 빙조의 제거 후에 30분 동안 교반하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체를 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 470.03 [M+1], t_R = 1.36분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.01분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2003] 

[2004] **((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 비스-사이클로프로필메틸 L-알라니네이트 포스페이트.** THF(2 mL) 중 4-니트로페닐-N,N'-사이클로프로필메틸 L-알라니네이트포스포로다이아미데이트 4-니트로페닐-N,N'-사이클로프로필메틸 L-알라니네이트 포스포로다이아미데이트(55 mg, 0.12 mmol), 중간체 4(35 mg, 0.11 mmol), 및 $MgCl_2$(15 mg, 0.16 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(34 mg, 0.26 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 이어서 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시키고, 진한 HCl을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 빙조 내에서 냉각시키고, 2 N NaOH 및 $NaHCO_3$ 용액의 적가에 의해 중화시키고, EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 하에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.73 (m, 6H),

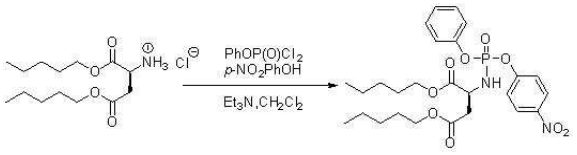
1.37 - 1.22 (m, 6H), 1.18 - 0.99 (m, 2H), 0.61 - 0.44 (m, 4H), 0.32 - 0.16 (m, 4H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 13.55. LCMS: MS *m/z* = 622.12 [M+1], t_R = 1.12분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.58분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2005] **실시예 215. 다이펜틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-아스파르테이트**



[2006]

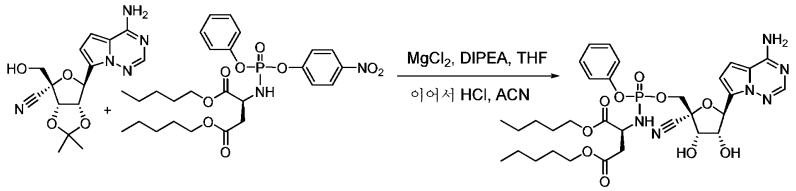
[2007] **(S)-1,4-다이옥소-1,4-비스(펜틸옥시)부탄-2-아미늄 클로라이드.** L-아스파르트산(5 g, 37.56 mmol) 및 n-펜탄올(40 mL, 430.18 mmol)의 혼합물에 실온에서 TMSCl(12.81 mL, 116.45 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 60℃에서 진공 중에서 농축시켰다. 양성자 NMR은 소량의 모노에스테르가 존재함을 나타내었다. 잔류물을 EtOAc(400 mL) 중에 현탁시키고, 포화 $NaHCO_3$(100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 상을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 중에서 농축시키고, DCM(200 mL) 중에 용해시키고, 다이옥산 중 4 N HCl(10 mL)을 빙조 하에서 첨가하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 헥산(100 mL) 중에 분쇄하고, 여과에 의해 얻어진 고체를 15분 동안 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.86 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 4.53 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 4.11 (td, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 2H), 3.32 (dd, *J* = 17.9, 5.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 1H), 1.63 (h, J = 7.2 Hz, 4H), 1.30 (dtt, *J* = 5.1, 3.4, 1.9 Hz, 8H), 0.89 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 6H). LCMS: MS *m/z* = 274.11 [M+1-HCl]; t_R = 0.81분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).



[2008]

[2009] **다이펜틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-아스파르테이트.** (S)-1,4-다이옥소-1,4-비스(펜틸옥시)부탄-2-아미늄 클로라이드(1.0 g, 3.288 mmol)를 DCM(20 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 페닐 다이클로로포스페이트(0.48 mL, 3.228 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 이어서, DCM(2 mL) 중 트라이에틸아민(1.1 mL, 7.22 mmol)을 30분에 걸쳐 첨가하고, 내부 온도가 0℃에 도달할 때까지 교반하였다. p-니트로페놀(449 mg, 3.228 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, DCM(2 mL) 중 트라이에틸아민(0.508 mL, 3.228 mmol)을 -78℃에서 30분 동안 첨가하였다. 트라이에틸아민의 첨가의 완료 시에, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.22 (m, 2H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 4.42 - 4.26 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.29 (m, 8H), 0.98 - 0.79 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ -2.60, -2.88. LCMS: MS *m/z* = 551.21 [M+1]; t_R = 1.44분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분:

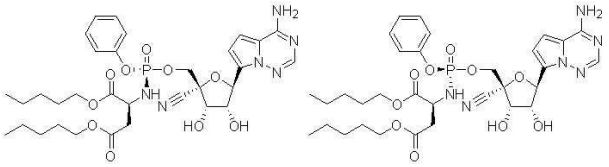
2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).



[2010]

[2011] **다이펜틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-아스파르테이트** THF(2 mL) 중 중간체 4(50 mg, 0.151 mmol), 다이펜틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-아스파르테이트 (195 mg, 0.354 mmol), 및 $MgCl_2$(22 mg, 0.226 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.574 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 수용액(2 mL)을 빙조 하에서 첨가하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 76% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.06 (m, 5H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.14 - 3.88 (m, 4H), 2.84 - 2.57 (m, 2H), 1.64 - 1.46 (m, 4H), 1.38 - 1.08 (m, 8H), 0.87 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.22, 3.13. LCMS: MS *m/z* = 703.28 [M+1]; t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.76분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2012] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 부분입체 이성질체들을 SFC(AD-H, 5u, 21 x 250 mm, 30% 에탄올, 55 mL/분)에 의해 분리하여 첫 번째로 용리하는 이성질체 및 두 번째로 용리하는 이성질체를 얻었다:

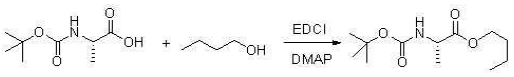


[2013]

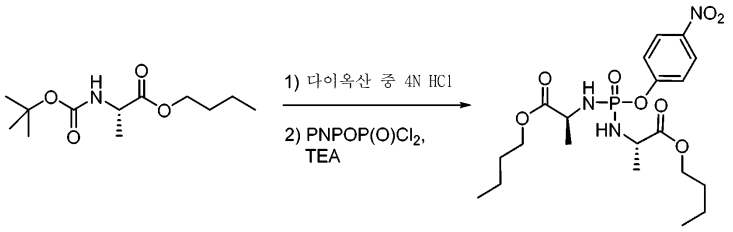
[2014] **실시예 216.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 7.1 Hz, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.62 (*t*, J = 5.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 2H), 4.38 (dd, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.99 (td, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.58 (dp, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 4H), 1.29 (dq, *J* = 7.2, 3.9, 3.3 Hz, 8H), 0.88 (dt, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.18. LCMS: MS *m/z* = 703.28 [M+1]; t_R = 1.23분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.77분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2015] **실시예 217.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.38 (qd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 2H), 4.25 (dt, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 4H), 2.72 (qd, *J* = 16.4, 6.1 Hz, 2H), 1.54 (pd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 4H), 1.26 (pd, *J* = 7.7, 6.4, 2.3 Hz, 8H), 0.86 (td, *J* = 6.8, 4.7 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.10. LCMS: MS *m/z* = 703.35 [M+1]; t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.75분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2016] **실시예 218.**

[2017] 

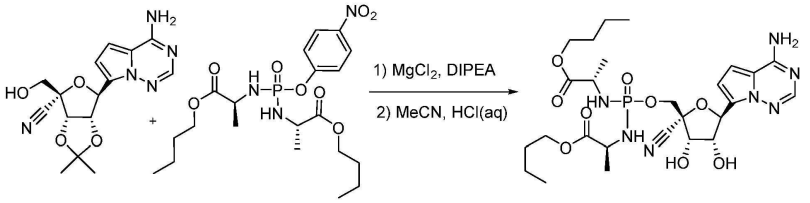
[2018] **부틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** Boc-L-알라닌(380 mg, 2.0 mmol)을 무수 MeCN(10 mL) 중에 용해시켰다. 1-부탄올(920 μL, 10.0 mmol) 및 EDCI(460 mg, 2.4 mmol)를 반응물에 첨가하고, 이어서 이것을 15분 동안 교반하였다. DMAP(240 mg, 2.0 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 원하는 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 5.04 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (m, 5H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).



[2019]

[2020] **다이부틸 2,2'-(((4-니트로페녹시)포스포릴)비스(아잔다이일))(2S,2'S)-다이프로피오네이트.** 부틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(291 mg, 1.18 mmol)를 다이옥산 중 4 M HCl 7 mL 중에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 무수 다이클로로메탄(10 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(152 mg, 0.59 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(270 μL, 1.95 mmol)을 1 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 반응 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(270 μL, 1.95 mmol)을 700 μL의 무수 다이클로로메탄으로 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(15 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.27 - 8.15 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 5H), 3.80 - 3.61 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 4H), 1.45 - 1.30 (m, 10H), 0.93 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.93. LCMS: MS *m/z* = 474.0 [M+1]; 472.1 [M-1], t_R = 1.46분; LC 시스템:

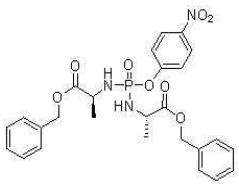
Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.02분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

[2021] 

[2022] 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 다이부틸 2,2'-(((4-니트로페녹시)포스포릴)비스(아잔다이일))(2S,2'S)-다이프로피오네이트(71 mg, 0.15 mmol)를 1.5 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 배합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(73 mg, 0.45 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(52 μL, 0.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

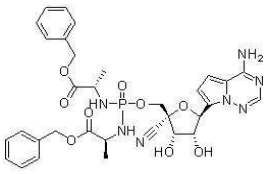
[2023] 추가의 염화마그네슘(73 mg) 및 DIPEA(52 μL)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 물(5 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 HCl(12 N aq, 300 μL)을 적가하고, 이어서 빙조 내에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 이 물질을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 5.7, 4.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H), 1.44 - 1.29 (m, 7H), 1.26 (m, 3H), 0.92 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 13.59. LCMS: MS m/z = 626.2 [M+1]; 624.3 [M-1], t_R = 1.20분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.85분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.752분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2024] **실시예 219.**

[2025] 

[2026] **다이벤질 2,2'-(((4-니트로페녹시)포스포릴)비스(아잔다이일))(2S,2'S)-다이프로피오네이트.** 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(1.28 g, 5 mmol)를 10 mL의 무수 다이클로로메탄과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 무수 다이클로로메탄(10 mL) 중 L-알라닌 벤질 에스테르 하이드로겐 클로라이드(2.16 g,

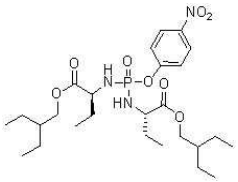
10 mmol)의 용액을 첨가한 후, 트라이에틸아민(1.74 mL, 12.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(1.5 mL)을 10 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 반응 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄(15 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.41 - 7.19 (m, 12H), 5.14 (s, 4H), 4.18 - 4.00 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 1.39 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.69. LCMS: MS *m/z* = 542.0 [M+1]; 540.0 [M-1], t_R = 1.44분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.00분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

[2027] 

[2028] 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 다이벤질 2,2'-(((4-니트로페녹시)포스포릴)비스(아잔다이일))(2S,2'S)-다이프로피오네이트(97 mg, 0.18 mmol)를 1.5 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(52 μL, 0.30 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다.

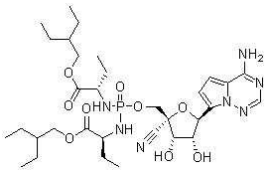
[2029] 추가의 DIPEA(52 μL)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 물(5 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 5 mL의 MeCN 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 HCl(aq)(200 μL)을 적가하고, 이어서 빙조 내에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 물질을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 10H), 6.83 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, *J* = 4.9 ㎐, 1H), 5.15 - 4.96 (m, 4H), 4.61 (dd, *J* = 5.7, 4.9 ㎐, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.29 (dd, *J* = 11.1, 7.1 ㎐, 1H), 4.17 (dd, *J* = 11.1, 5.7 ㎐, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 2H), 1.28 (m, 3H), 1.24 - 1.20 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 13.47. LCMS: MS *m/z* = 694.4 [M+1]; 692.2 [M-1], t_R = 1.22분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.90분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.824분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2030] **실시예 220.**



[2031]

[2032] **비스(2-에틸부틸) 2,2'-(((4-니트로페녹시)포스포릴)비스(아잔다이일))(2S,2'S)-다이부티레이트.** 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(572 mg, 2.23 mmol)를 10 mL의 무수 다이클로로메탄과 혼합하고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 2-에틸부틸 (S)-2-아미노부타노에이트(837 mg, 4.47 mmol)를 무수 다이클로로메탄(5 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응물을 10분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(778 μL, 5.58 mmol)을 3 mL의 무수 다이클로로메탄으로 용해시키고, 반응 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.23 - 8.16 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 4.09 - 3.89 (m, 6H), 3.52 (t, *J* = 10.1 ㎐, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 8H), 0.97 - 0.82 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.75. LCMS: MS *m/z* = 558.1 [M+1]; 556.1 [M-1], t_R = 1.69분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.85분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).



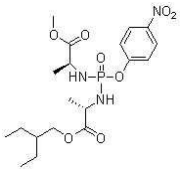
[2033]

[2034] 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 비스(2-에틸부틸) 2,2'-(((4-니트로페녹시)포스포릴)비스(아잔다이일))(2S,2'S)-다이부티레이트(109 mg, 0.195 mmol)를 1.5 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(131 μL, 0.75 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다.

[2035] 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 탄산나트륨 수용액(3 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 5 mL의 MeCN 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 HCl(aq)(200 μL)을 적가하고, 반응 혼합물을 빙조 내에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 4.62 (dd, *J* = 5.7, 4.7 ㎐, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.1, 7.0 ㎐, 1H), 4.22 (dd, *J* = 11.1, 6.1 ㎐, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.83 - 1.41 (m, 6H), 1.41 - 1.27 (m, 8H), 0.95 - 0.79 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 14.07. LCMS: MS *m/z* = 710.3 [M+1]; 708.4 [M-1], t_R = 1.46분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex

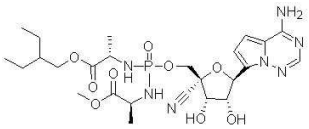
Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.51분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.980분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2036] **실시예 221. 2-에틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)-L-알라니네이트**



[2037]

[2038] **2-에틸부틸 ((((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트** DCM(30 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(1.467 g, 5.732 mmol)의 용액에 실온에서 메틸 L-알라니네이트(800 mg, 5.732 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물에 트라이에틸아민(1.6 mL, 11.464 mmol)을 3분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, (S)-1-(2-에틸부톡시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드(1.202 g, 5.732 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 이어서 트라이에틸아민(1.6 mL, 11.464 mmol)을 3분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(45분 동안 헥산 중 0 내지 60% EtOAc, 그리고 이어서 15분 동안 100% EtOAc)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.21 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 4.17 - 3.97 (m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.58 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.41 (m 6H), 1.34 (m, 4H), 0.88 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ 7.88. LCMS m/z = 460.06 (M +H), t_R = 1.19분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

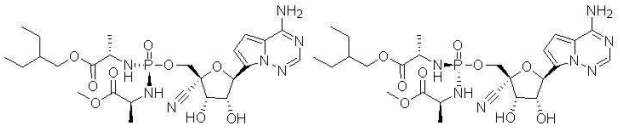


[2039]

[2040] **2-에틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)포스포릴)-L-알라니네이트** THF(2 mL) 중 중간체 4(63 mg, 0.190 mmol), 2-에틸부틸 ((((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(210 mg, 0.456 mmol), 및 $MgCl_2$(27 mg, 0.285 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.126 mL, 0723 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 진공 중에서 농축시키고, DCM과 수회 동시증발시키고, 아세토니트릴(4 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.4 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, $NaHCO_3$(3 mL)를 빙조 하에서 첨가하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 76% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.81 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.11 - 3.80 (m, 4H), 3.68 (s, 1.27H), 3.63 (s, 1.73H), 1.48 (m, 1H), 1.41 - 1.21 (m, 10H), 0.87 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 13.58. LCMS: MS *m/z* = 612.29 [M+1]; t_R = 0.90분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼:

Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 4.49분 (35%), 4.52분 (64%); HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

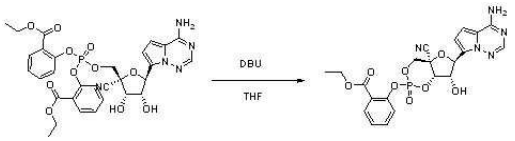
[2041] **Sp 부분입체 이성질체와 Rp 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 SFC(IA, 5u, 21 x 250 mm, 20% 에탄올)에 의해 분리하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[2042] 

[2043] **실시예 222.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 11.1, 6.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.88 (ddq, *J* = 23.9, 9.5, 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.50 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.42 - 1.29 (m, 7H), 1.28 - 1.23 (m, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 13.57. LCMS: MS *m/z* = 612.25 [M+1]; t_R = 0.88분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 4.46분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2044] **실시예 223.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.55 - 1.39 (m, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 7H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 13.58. LCMS: MS *m/z* = 612.29 [M+1]; t_R = 0.89분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 4.45분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

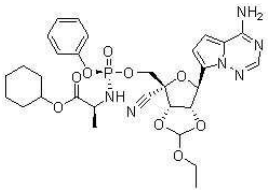
[2045] **실시예 224. 에틸 2-(((4aR,6S,7S,7aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4a-시아노-7-하이드록시-2-옥시도테트라하이드로-4H-푸로[3,2-d][1,3,2]다이옥사포스피닌-2-일)옥시)벤조에이트**

[2046] 

[2047] THF(1 mL) 중 실시예 209(10 mg, 0.015 mmol)의 용액에 DBU(6 mg, 0.037 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NH_4Cl 및 염수로 세척하고, 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고, 이어서 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (td, J = 8.2, 7.7, 1.7 Hz,

1H), 6.85 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.68 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ -13.44. LCMS: MS *m/z* = 502.08 [M+1], t_R = 1.14분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.66분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

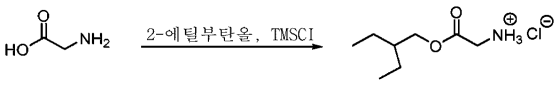
[2048] **실시예 225. 사이클로헥실 ((S)-(((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2-에톡시테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[2049]

[2050] 실시예 6(31 mg, 0.052 mmol)을 DMF(3 mL) 중에 용해시키고, p-톨루엔설폰산(18 mg, 0.1 mmol) 및 오르토 에스테르(384 mg, 2.6 mmol)를 아르곤 하에서 실온에서 첨가하였다. 이 용액을 40분 동안 교반하고, AcOEt(50 mL)로 희석시키고, 염수(4 x 20 mL), 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)으로 세척하고, 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.81 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.38 (m, 3H), 1.38 - 1.25 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.66. LCMS: MS *m/z* = 6.57.11 [M+1], t_R = 1.41분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.33분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

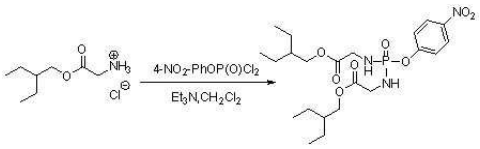
[2051] **실시예 226. 2-에틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((2-(2-에틸부톡시)-2-옥소에틸)아미노)포스포릴)글리시네이트**



[2052]

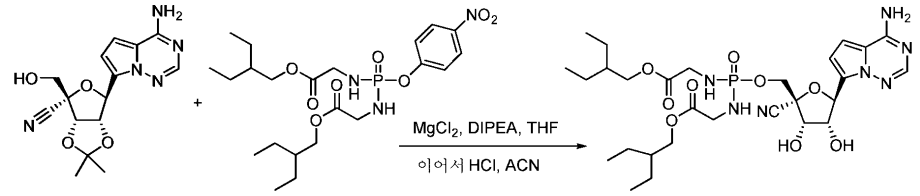
[2053] **2-(2-에틸부톡시)-2-옥소에탄-1-아미늄 클로라이드.** 글리신(4.2 g, 55.95 mmol) 및 2-에틸부탄올(60 mL, 489.15 mmol)의 혼합물에 실온에서 TMSCl(19.08 mL, 173.45 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 15시간 동안 교반하고, 60℃에서 진공 중에서 농축시키고, 톨루엔과 수회 동시증발시켰다(33 mL x 3). 생성된 시럽을 헥산(70 mL) 중에 현탁시키고, 실온에서 15시간 동안 교반하고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이 고체를 30℃에서 2일 동안 고진공 하에서 건조시켜 중간체를 얻었으며, 다음 반응에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 4.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.99 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.51 (h, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.33 (p, *J* = 7.3 Hz, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). LCMS: MS *m/z* = 159.87 [M+1-HCl]; t_R = 0.61분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼:

Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).



[2054]

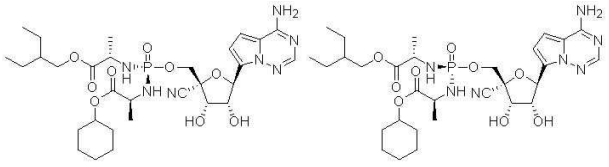
[2055] **2-에틸부틸 (((2-(2-에틸부톡시)-2-옥소에틸)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)글리시네이트** DCM(20 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(1.700 g, 6.641 mmol)의 용액에 2-(2-에틸부톡시)-2-옥소에탄-1-아미늄 클로라이드(2.60 g, 13.28 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물에 실온에서 3분에 걸쳐 트라이메틸아민(2.76 mL, 19.92 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, DCM으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 진공 중에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.82 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 1.52 (p, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ 10.05. LCMS: MS *m/z* = 502.16 [M+1]; t_R = 1.36분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).



[2056]

[2057] **2-에틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((2-(2-에틸부톡시)-2-옥소에틸)아미노)포스포릴)글리시네이트** THF(2 mL) 중 중간체 4(63 mg, 0.190 mmol), 2-에틸부틸 (((2-(2-에틸부톡시)-2-옥소에틸)아미노)(4-니트로페녹시)포스포릴)글리시네이트(229 mg, 0.456 mmol), 및 $MgCl_2$(27 mg, 0.285 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.126 mL, 0723 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하였다. 얻어진 중간체를 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 수용액(3 mL)을 빙조 하에서 첨가하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 0% 내지 76% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 4H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 1.47 (ddt, *J* = 16.1, 12.2, 6.2 Hz, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 8H), 0.87 (td, *J* = 7.4, 5.8 Hz, 12H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 16.10. LCMS: MS *m/z* = 654.50 [M+1]; t_R = 1.10분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.29분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2058] **실시예 227. 실시예 30의 *Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할**

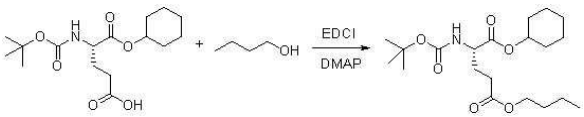
[2059] 

[2060] 실시예 30(14.34 mg, 0.021 mmol)을 Chiralpack(IF, 50u, 150 x 4.6 mm, 헵탄 70%, 아이소프로판올 30%)에 의해 분리하여 부분입체 이성질체들을 얻었다.

[2061] **실시예 227.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.90 (s, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.48 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 11.3, 8.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78 (s, 4H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (m, 6H), 1.28 (m, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 12.54. LCMS: MS *m/z* = 680.40 [M+1]; t_R = 0.99분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.40분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

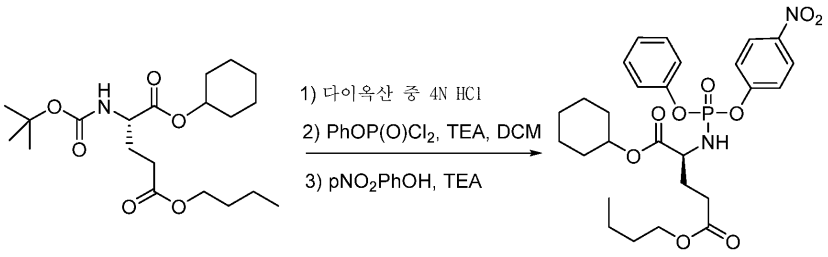
[2062] **실시예 228.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.90 (s, 1H), 6.83 - 6.71 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.48 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 11.3, 8.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 11.3, 7.7 Hz, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.65 (m, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.22 (m, 17H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 12.52. LCMS: MS *m/z* = 680.39 [M+1]; t_R = 0.97분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.38분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2063] **실시예 229. 5-부틸 1-사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)-L-글루타메이트**

[2064] 

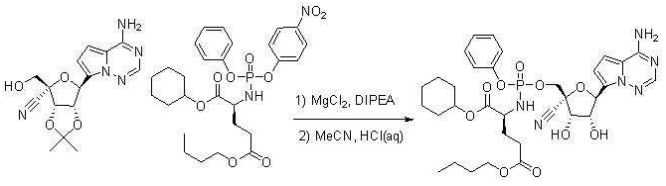
[2065] **5-부틸 1-사이클로헥실 (tert-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트.** Boc-L-글루탐산 알파 사이클로헥실 에스테르(494 mg, 1.5 mmol)를 무수 MeCN(10 mL) 중에 용해시켰다. 1-부탄올(1.37 mL, 15 mmol) 및 EDCI(345 mg, 1.8 mmol)를 반응물에 첨가하고, 이어서 이것을 45분 동안 교반하였다. DMAP(183 mg, 1.5 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.10 (m, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.36 - 4.21 (m,

1H), 4.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 4H), 1.48 - 1.30 (m, 15H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).



[2066]

[2067] **5-부틸 1-사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-글루타메이트.** 5-부틸 1-사이클로헥실 (tert-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트(420 mg, 1.09 mmol)를 다이옥산 중 4 M HCl 10 mL 중에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 조 잔류물을 다음 단계에 직접 사용하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(162 μL, 1.09 mmol)를 5 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 상기에서 제조된 조 잔류물을 무수 다이클로로메탄(3 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 트라이에틸아민(334 μL, 2.4 mmol)을 3 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. *p*-니트로페놀(136 mg, 0.981 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 트라이에틸아민(167 μL, 1.2 mmol)을 3 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(15 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.26 - 8.16 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 2.46 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 4H), 0.91 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-*d*) δ -2.68, -2.79. LCMS: MS *m/z* = 563.1 [M+1]; 561.3 [M-1], t_R = 1.62분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.58분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).



[2068]

[2069] **5-부틸 1-사이클로헥실 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로 [2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)-L-글루타메이트.** 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol)와 5-부틸 1-사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-글루타메이트(110 mg, 0.195 mmol)를 1.5 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(131 μL, 0.75 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[2070] 추가의 5-부틸 1-사이클로헥실 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-글루타메이트(30 mg) 및 DIPEA(52 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하고, 이어서 반응물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 물(5 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 5 mL의 MeCN 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 HCl(aq)(300 μL)을 적가하고, 이어서 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(10 mL)

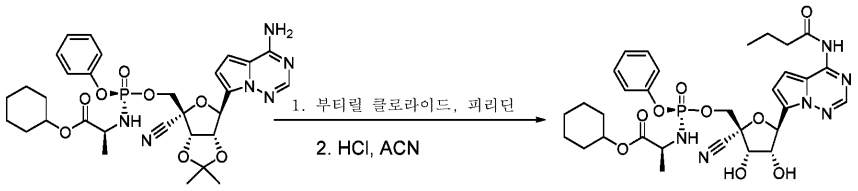
로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 산 변형제를 사용하지 않는 분취용 HPLC(5 내지 100% MeCN/물)로 재정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.79 (m, 1H), 7.37 - 7.10 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.76 - 4.55 (m, 2H), 4.52 - 4.30 (m, 3H), 4.07 - 3.81 (m, 3H), 2.45 - 2.20 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.88 - 1.62 (m, 5H), 1.62 - 1.18 (m, 10H), 0.90 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.44, 3.47. LCMS: MS *m/z* = 715.2 [M+1]; 713.2 [M-1], t_R = 1.35분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.28분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.528분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2071] **실시예 230. 에틸 2-(((4aR,6S,7S,7aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4a-시아노-7-에톡시-2-옥시도테트라하이드로-4H-푸로[3,2-d][1,3,2]다이옥사포스피닌-2-일)옥시)벤조에이트**

[2072] 

[2073] 1 mL의 THF 중에 실시예 224(13 mg, 0.026 mmol)를 용해시키고, 이 용액에 프로피온산(12 mg, 0.16 mmol) 및 DIC(13 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 DMAP(9 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 용매를 증발시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 8.02 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.9, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 5.92 - 5.85 (m, 2H), 5.01 - 4.86 (m, 2H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ -14.26. LCMS: MS *m/z* = 558.0 4 [M+1], t_R = 1.29분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.97분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

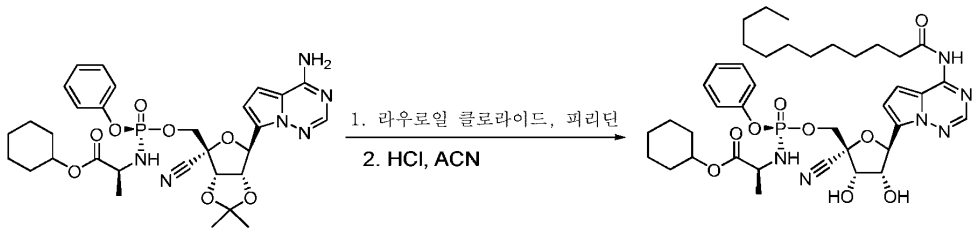
[2074] **실시예 231. 사이클로헥실 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-부티르아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[2075]

[2076] DCM(2 mL) 중 실시예 211(44 mg, 0.069 mmol)의 용액에 피리딘(0.055 mL, 0.609 mmol)과 부티릴 클로라이드(0.014 mL, 0.137 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 메탄올(0.1 mL)을 첨가함으로써 켄칭하고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 톨루엔과 수회 동시증발시켰다. 생성된 잔류물을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 수용액(2 mL)을 빙조 하에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 5% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.91 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.44 - 4.29 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.90 (tq, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.70 (qd, *J* = 13.0, 11.3, 7.4 Hz, 6H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.18 (m, 8H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 2.81. LCMS: MS *m/z* = 671.32 [M+1]; t_R = 1.09분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.48분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2077] **실시예 232. 사이클로헥실 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-2-시아노-5-(4-도데칸아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

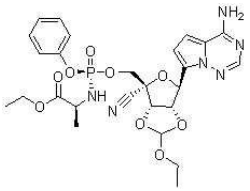


[2078]

[2079] DCM(2 mL) 중 실시예 211(66 mg, 0.103 mmol)의 용액에 피리딘(0.2 mL, 2.483 mmol)과 라우로일 클로라이드(0.036 mL, 0.155 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 메탄올(0.1 mL)을 첨가함으로써 켄칭하고, EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, ACN(2 mL) 중에 용해시키고, c-HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 수용액(2 mL)을 빙조 하에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX 10μ C18 110Å 250 x 30 mm 컬럼, 25분 전개에서 5% 내지 100% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.66 (dt, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 11.2, 6.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.90 (tq, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 6H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.45 - 1.21 (m, 24H), 0.95 - 0.83 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 2.80. LCMS: MS *m/z* = 783.46 [M+1]; t_R = 1.56분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6

μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 7.56분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

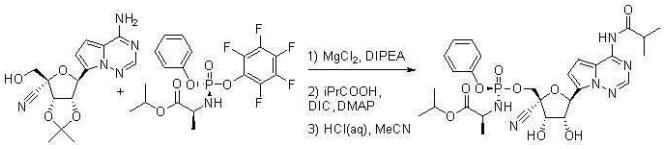
[2080] **실시예 233. 에틸 ((S)-(((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2-에톡시테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[2081]

[2082] 실시예 29(34 mg, 0.063 mmol)을 DMF(3 mL) 중에 용해시키고, p-톨루엔설폰산(21 mg, 0.12 mmol) 및 오르토 에스테르(461 mg, 3.1 mmol)를 아르곤 하에서 실온에서 첨가하였다. 이 용액을 40분 동안 교반하고, AcOEt(50 mL)로 희석시키고, 염수(4 x 20 mL), 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)으로 세척하고, 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.81 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.86 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.83 (d, J = 5.2 ㎐, 1H), 5.44 (dd, J = 7.2, 5.2 ㎐, 1H), 5.03 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 4.40 (dd, J = 10.4, 6.1 ㎐, 1H), 4.32 (dd, J = 10.4, 5.3 ㎐, 1H), 4.10 (qt, J = 7.0, 3.6 ㎐, 3H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.73 (dq, J = 9.3, 7.0 ㎐, 1H), 1.29 (td, J = 6.5, 5.0 ㎐, 6H), 1.24 - 1.11 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.18. LCMS: MS *m/z* = 603.00 [M+1], t_R = 1.27분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.951분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2083] **실시예 234. 아이소프로필 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-2-시아노-3,4-다이하이드록시-5-(4-아이소부티르아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트**

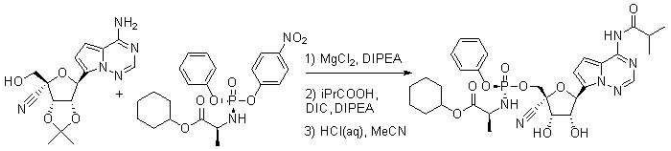


[2084]

[2085] 중간체 4(100 mg, 0.3 mmol)와 아이소프로필 ((S)-(퍼플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(국제특허 출원 공개 WO2011123672호에 따라 제조됨, 150 mg, 0.33 mmol)를 3 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(114 mg, 1.2 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(130 μL, 0.75 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 추가의 아이소프로필 ((S)-(퍼플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(50 mg)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 중간체(60 mg, 0.1 mmol)를 2 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에 용해시켰다. 아이소부티르산(14 μL, 0.15 mmol) 및 *N,N'*-다이아이소프로필카르보다이이미드(23 μL, 0.15 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. DMAP(12 mg, 0.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다.

추가의 아이소부티르산(14 μL), *N,N'*-다이아이소프로필카르보다이이미드(23 μL) 및 DMAP(12 mg)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 메탄올(2 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 60% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 MeCN(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 HCl(aq)(300 μL)을 적가하고, 빙조 내에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 3H), 3.92 - 3.71 (m, 2H), 2.96 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 12H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.32. LCMS: MS *m/z* = 631.2 [M+1]; 629.4 [M-1], t_R = 1.24분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.01분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.900분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

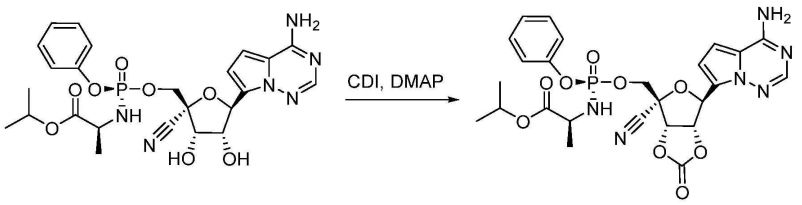
[2086] **실시예 235. 사이클로헥실 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-2-시아노-3,4-다이하이드록시-5-(4-아이소부티르아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)-L-알라니네이트**

[2087] 

[2088] 중간체 4(100 mg, 0.3 mmol)와 중간체 74(161 mg, 0.36 mmol)를 3 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(114 mg, 1.2 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DIPEA(130 μL, 0.75 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 물(2 x 20 mL), 탄산나트륨 수용액(2 x 20 mL), 그리고 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 중간체(55 mg, 0.086 mmol)를 1 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에 용해시켰다. 아이소부티르산(24 μL, 0.258 mmol) 및 *N,N'*-다이아이소프로필카르보다이이미드(40 μL, 0.258 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. DIPEA(45 μL, 0.258 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 72시간 동안 교반하였다. 메탄올(2 mL)을 첨가하고, 40분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(2 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 70% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 MeCN(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 이어서, 진한 HCl(aq)(300 μL)을 적가하고, 반응 혼합물을 빙조 내에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류

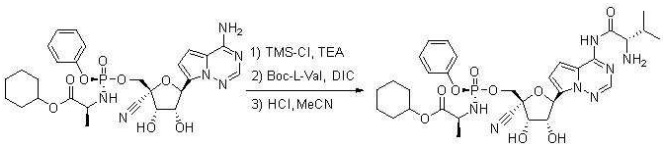
물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 80% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 오일로서 얻었으며, 이것을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 4H), 6.96 (d, J = 4.7 ㎐, 1H), 5.59 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 3H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 2.96 (p, J = 6.8 ㎐, 1H), 1.82 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.18 (m, 10H), 1.09 (d, J = 6.5 ㎐, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.31. LCMS: MS m/z = 671.3 [M+1]; 669.4 [M-1], t_R = 1.34분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.34분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.465분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2089] **실시예 236. 아이소프로필 ((S)-(((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-시아노-2-옥소테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메톡시) (페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[2090] 

[2091] 실시예 1(55 mg, 0.1 mmol)을 3 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에 용해시켰다. 1,1'-카르보닐-다이이미다졸(24 mg, 0.15 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. DMAP(2.4 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 염수(2 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 물질을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-d) δ 7.83 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 6.69 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.60 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 2H), 5.53 - 5.44 (m, 1H), 4.99 (p, J = 6.3 ㎐, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 3H), 4.07 - 3.91 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.1 ㎐, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-d) δ 2.67. LCMS: MS m/z = 587.1 [M+1]; 585.3 [M-1], t_R = 1.26분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 2.99분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.971분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2092] **실시예 237. 사이클로헥실 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시 테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[2093] 

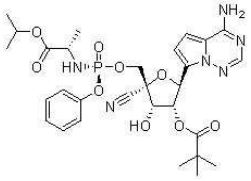
[2094] 실시예 6(100 mg, 0.166 mmol)을 5 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에 용해시켰다. 트라이에틸아민(24 μL, 0.5 mmol) 및 TMSCl(63 μL, 0.5 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(70 μL) 및 TMSCl(60 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 물질을 무수 테트라하이드로푸란(3 mL)과 혼합하고, 실온에서 교반하였다.

[2095] Boc-L-발린(54 mg, 0.249 mmol)과 *N,N'*-다이아이소프로필카르보다이이미드(39 μL, 0.249 mmol)를 1 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시키고, 25분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 상기 반응물에 첨가하였다. 트라이에틸아민(70 μL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. Boc-L-발린(54 mg, 0.249 mmol)과 *N,N'*-다이아이소프로필카르보다이이미드(39 μL, 0.249 mmol)를 1 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시키고, 25분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 반응물에 첨가하였다. 트라이에틸아민(70 μL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. DMAP(40 mg)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

[2096] 메탄올(2 mL)을 반응물에 첨가하고, 60분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 MeCN(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 HCl(aq)(300 μL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 진한 HCl(aq)(200 μL)을 적가하고, 반응물을 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산염 수용액을 첨가하여 pH 8 내지 9를 얻고, 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(2 x 10 mL), 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 변형제로서 0.1% TFA를 사용하는 분취용 HPLC(5 내지 98% MeCN/물)를 사용하여 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 포화 중탄산나트륨 용액을 사용하여 중화시키고, 에틸 아세테이트(15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산염으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.87 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 3H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.82 - 1.59 (m, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.17 (m, 8H), 1.04 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.29, 3.30. LCMS: MS *m/z* = 700.2 [M+1]; 698.4 [M-1], t_R = 1.28분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.31분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.282, 5.332분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2097] **실시예 238. (2S,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-시아노-4-하이드록시-5-((((S)-(((S)-1-아이소프로폭시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페녹시)포스포릴)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-**

3-일 피발레이트

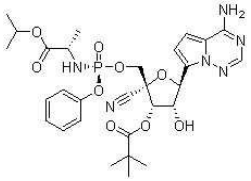


[2098]

[2099] *N*,*N* -다이아이소프로필카르보다이이미드(0.11 mL, 0.71 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(89.4 mg, 0.73 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(6 mL) 중 실시예 1(41.3 mg, 0.07 mmol) 및 피발산(76.5 mL, 0.75 mmol)의 용액에 첨가하였다. 60℃에서 20시간 후에, 메탄올(0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini 10u C18 110Å AXIA 250 x 21.2 mm 컬럼, 30 내지 70% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 사용함))를 거쳐서, TFA 염으로서 생성물을 얻었다.

[2100] 첫 번째로 용리하는 예: ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz, 1H), 4.88 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.4, 7.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.16 (dd, *J* = 6.3, 4.3 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ -77.08. ^{31}P NMR (162 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 2.88. LCMS: MS *m/z* = 645.41 [M+1], t_R = 0.98분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 4.54분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN (유량: 2 mL/분).

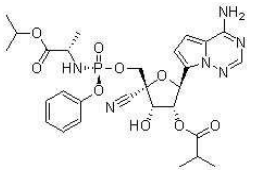
[2101] **실시예 239. (2R,3S,4S,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-4-하이드록시-2-((((S)-(((S)-1-아이소프로폭시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페녹시)포스포릴)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3-일 피발레이트**



[2102]

[2103] 실시예 238의 두 번째로 용리하는 예: ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 4H), 6.91 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.90 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.17 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 7H). ^{19}F NMR (376 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ -77.06. ^{31}P NMR (162 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 2.55. LCMS: MS *m/z* = 645.38 [M+1], t_R = 0.98분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 4.62분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[2104] **실시예 240. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-시아노-4-하이드록시-5-((((*S*)-(((*S*)-1-아이소프로폭시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페녹시)포스포릴)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3-일 아이소부티레이트**

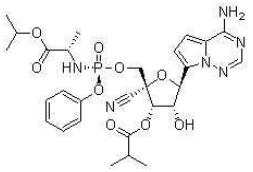


[2105]

[2106] *N*,*N* -다이아이소프로필카르보다이이미드(0.037 mL, 0.27 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(33 mg, 0.27 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(6 mL) 중 실시예 1(150 mg, 0.07 mmol) 및 아이소부티르산(24 mg, 0.27 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 20시간 후에, 메탄올(0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini 10u C18 110Å AXIA 250 x 21.2 mm 컬럼, 30 내지 70% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 사용함))를 거쳐서, TFA 염으로서 생성물을 얻었다.

[2107] 첫 번째로 용리하는 예: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.38 - 7.12 (m, 5H), 6.92 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.66 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.55 (p, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 11H), 4.72 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.69 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.31 - 1.12 (m, 13H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.28. LCMS: MS *m/z* = 631.29 [M+1], t_R = 0.96분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.02; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6μ C18 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 8.5분: 2 내지 98% ACN, 8.5분 내지 10.0분: 98% ACN(유량: 1.5 mL/분).

[2108] **실시예 241. (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-4-하이드록시-2-((((*S*)-(((*S*)-1-아이소프로폭시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페녹시)포스포릴)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3-일 아이소부티레이트**

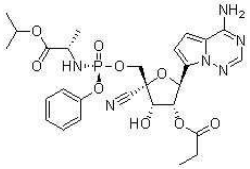


[2109]

[2110] 실시예 240의 두 번째로 용리하는 예: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 14.2, 6.3 Hz, 2H), 4.92 (dq, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 2H), 4.78 (dd, *J* = 6.9, 5.7 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (dq, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 2.75 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 8H), 1.19 (dd, *J* = 6.2, 0.9 Hz, 5H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.20. LCMS: MS *m/z* = 631.29 [M+1], t_R = 0.96분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.13; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6μ C18 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 8.5분: 2 내지 98% ACN, 8.5분 내지 10.0분: 98% ACN(유량: 1.5 mL/분).

[2111] **실시예 242. 아이소프로필 ((S)-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노**

-3-하이드록시-4-(프로피오닐옥시)테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트

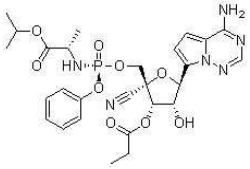


[2112]

[2113] *N*,*N* -다이아이소프로필카르보다이이미드(0.025 mL, 0.178 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(22 mg, 0.178 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(6 mL) 중 실시예 1(100 mg, 0.178 mmol) 및 프로피온산(13 mg, 0.178 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 20시간 후에, 메탄올(0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini 10u C18 110Å AXIA 250 x 21.2 mm 컬럼, 30 내지 70% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 사용함))를 거쳐서, TFA 염으로서 생성물을 얻었다.

[2114] 첫 번째로 용리하는 예: ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 7.2 ㎐, 2H), 7.16 (dd, *J* = 16.6, 7.9 ㎐, 3H), 6.93 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.08 (dd, *J* = 13.4, 10.1 ㎐, 1H), 5.60 - 5.48 (m, 2H), 4.74 (p, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 10.9, 6.3 ㎐, 1H), 4.18 (dd, *J* = 11.1, 4.5 ㎐, 1H), 2.36 (q, *J* = 7.5 ㎐, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.1 ㎐, 3H), 1.11 - 0.99 (m, 8H). ^{19}F NMR (376 ㎒, DMSO-d_6) δ -74.33. ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d_6) δ 3.29. LCMS: MS *m/z* = 617.31 [M+1], t_R = 0.89분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 7.14분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 19.0분: 2 내지 95% ACN, 19.0분 내지 20.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

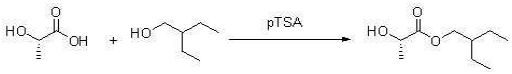
[2115] 실시예 243. 아이소프로필 ((S)-(((2R,3S,4S,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-4-하이드록시-3-(프로피오닐옥시)테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트



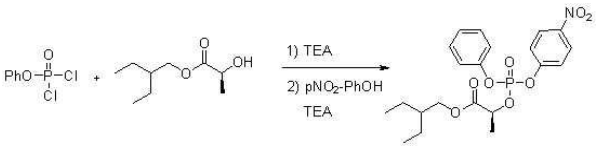
[2116]

[2117] 실시예 242의 두 번째로 용리하는 예: ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 7.93 (d, *J* = 9.2 ㎐, 2H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 7.1 ㎐, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 5H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 5.49 (dd, *J* = 14.5, 5.9 ㎐, 3H), 4.91 (p, *J* = 6.3 ㎐, 2H), 4.75 (q, *J* = 6.5, 5.9 ㎐, 2H), 4.47 - 4.22 (m, 6H), 2.54 (q, *J* = 7.5 ㎐, 11H), 1.28 (dt, *J* = 7.4, 1.7 ㎐, 5H), 1.23 - 1.09 (m, 15H), 1.02 (s, 1H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 2.56. LCMS: MS *m/z* = 617.31 [M+1], t_R = 0.89분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 7.31분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 19.0분: 2 내지 95% ACN, 19.0분 내지 20.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

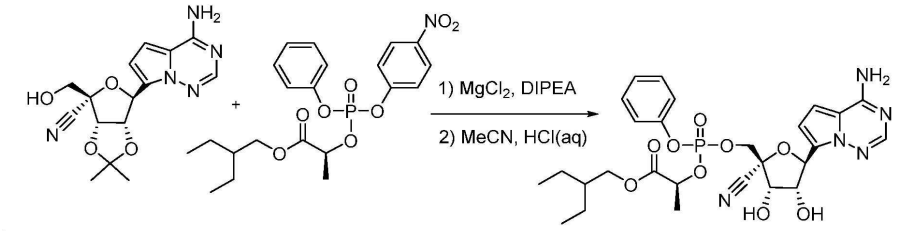
[2118] 실시예 244. 2-에틸부틸 (2S)-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로 [2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)옥시)프로파노에이트

[2119] 

[2120] **2-에틸부틸 (S)-2-하이드록시프로파노에이트**. 2-에틸부틸 알코올(1.8 mL, 15 mmol)을 12 mL의 벤젠 중에 용해시켰다. *p*-톨루엔설폰산 1수화물(190 mg, 1.0 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 30분 동안 교반하였다. L-락트산(900 mg, 10 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(20 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 4.27 (q, *J* = 7.5 ㎐, 1H), 4.19 - 4.03 (m, 2H), 2.82 (bs, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.9 ㎐, 3H), 1.39 - 1.31 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.5 ㎐, 6H).

[2121] 

[2122] **2-에틸부틸 (2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)옥시) 프로파노에이트**. 페닐 다이클로로포스페이트(446 μL, 3 mmol)를 10 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 빙조 내에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 2-에틸부틸 (S)-2-하이드록시프로파노에이트(532 mg, 3 mmol)를 3 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 반응 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(920 μL, 6.6 mmol)을 1 mL의 무수 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 트라이에틸아민(460 μL, 3.3 mmol)을 반응물에 첨가하고, 3시간 동안 계속 교반하였다. *p*-니트로페놀(376 mg, 2.7 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(15 mL)으로 희석시키고, 물(5 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 15% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.31 - 8.18 (m, 2H), 7.50 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.11 (m, 3H), 5.18 - 5.04 (m, 1H), 4.18 - 3.98 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 4H), 1.40 - 1.28 (m, 4H), 0.93 - 0.82 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 클로로포름-*d*) δ -13.26, -13.67. LCMS: MS *m/z* = 452.0 [M+1], t_R = 1.60분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 4.50분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분).

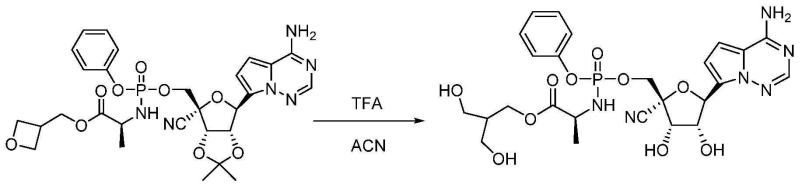
[2123] 

[2124] **2-에틸부틸 (2S)-2-(((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로 [2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)옥시)프로파노에이트**. 중간체 4(50 mg, 0.15 mmol) 및 2-에틸부틸 (2S)-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)옥시) 프로파노에이트(81 mg, 0.18 mmol)를 1.5 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에서 혼합하고 용해시켰다. 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 한꺼번에

첨가하였다. DIPEA(65 μL, 0.375 mmol)를 첨가하고, 반응물을 35℃에서 36시간 동안 교반하였다.

[2125] 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 물(5 x 10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN(5 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 교반하였다. 진한 염산 수용액(250 μL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 빙조 내에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기 추출물을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 그리고 이어서 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(4 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.78 (m, 1H), 7.35 - 7.11 (m, 5H), 6.83 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.68 - 4.44 (m, 4H), 4.15 - 3.92 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 4H), 1.38 - 1.24 (m, 4H), 0.90 - 0.80 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -8.40, -8.36. LCMS: MS *m/z* = 604.2 [M+1], 602.5 [M-1], t_R = 1.30분; LC 시스템: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A, 50 x 3 mm; 용매: A: 0.1% 아세트산을 함유하는 물, B: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴; 구배: 0분 내지 0.3분: 5% B, 0.3분 내지 1.5분: 5 내지 100% B, 1.5분 내지 2분: 100% B, 2분 내지 2.2분: 100 내지 5% B(유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 3.12분; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B(5분, 유량: 2 mL/분). HPLC: t_R = 5.267, 5.299분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

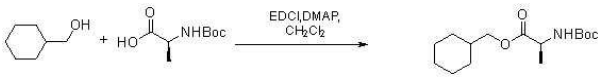
[2126] **실시예 245. 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로필 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



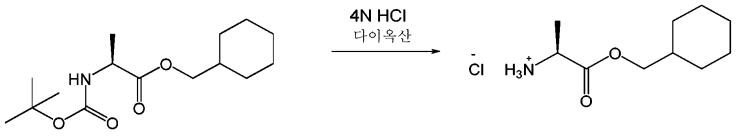
[2127]

[2128] 3 mL의 ACN 중에 실시예 48(100 mg, 0.16 mmol)을 용해시키고, 8 mL의 TFA를 1 mL의 물과 혼합하고, 이어서 TFA 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 유기 용매를 증발시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 13.8, 8.5, 7.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.07 (m, 3H), 6.89 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 4.6, 0.9 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 5.1, 2.8 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 6.9, 5.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.29 (m, 3H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 3.90 (dp, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 4H), 1.96 (dp, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 1.27 (dt, J = 7.3, 1.4 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.33, 3.31. LCMS: MS *m/z* = 607.10 [M+1], t_R = 0.93분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 3.30 및 3.34분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

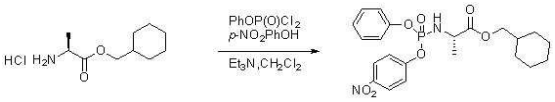
[2129] **실시예 246. 사이클로헥실메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

[2130] 

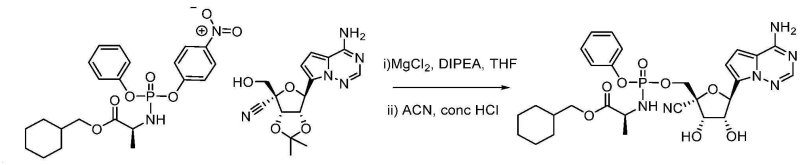
[2131] **사이클로헥실메틸 (*tert*-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** 아세토니트릴(90 mL) 중에 (tert-부톡시카르보닐)-*L*-알라닌(7.954 g, 0.042 mol)을 흡수시키고, 사이클로헥실메탄올(4.0 g, 0.035 mol), 이어서 EDCI(7.069 g, 0.046 mol) 및 DMAP(6.419 g, 0.053 mol)를 한꺼번에 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반되게 하였다. 다이클로로메탄 및 물로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 10.7, 6.3 Hz, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 5H), 1.35 (s, 9H), 1.18 (dd, J = 24.2, 8.9 Hz, 7H), 0.92 (q, J = 11.5 Hz, 2H).

[2132] 

[2133] **(S)-1-(사이클로헥실메톡시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드.** 무수 다이클로로메탄(50 mL) 및 다이옥산 중 4 N HCl(17.08 mL, 0.068 mol) 중에 사이클로헥실메틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(6.5 g, 0.023 mol)를 흡수시켰다. 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 농축시키고, 다이클로로메탄과 동시 증발시켰다. 고진공 하에 하룻밤 동안 두었으며, 중간체를 다음 단계에 정제 없이 그대로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 3H), 4.10 - 3.88 (m, 3H), 1.71 - 1.53 (m, 5H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 - 1.07 (m, 4H), 0.95 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H).

[2134] 

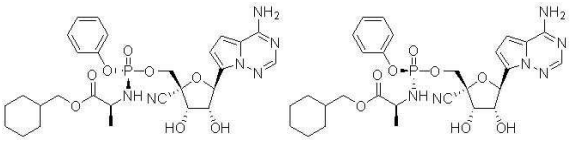
[2135] **사이클로헥실메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 무수 다이클로로메탄(35 mL) 중 (S)-1-(사이클로헥실메톡시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드(2.0 g, 9.02 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(1.342 mL, 9.02 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(2.8 mL, 2.78 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(1.255 g, 9.02 mmol) 및 트라이에틸아민(1.4 mL, 1.39 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 2시간 교반한 후에, 반응 혼합물을 Et_2O로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(80 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.32 - 8.25 (m, 2H), 7.53 - 7.34 (m, 4H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 6.68 (dt, J = 13.7, 9.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 11.0 Hz, 5H), 1.25 - 0.97 (m, 7H), 0.87 (t, J = 11.3 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d6) δ -1.25, -1.50. LCMS: MS *m/z* = 463.10 [M+1]; t_R = 1.68분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

[2136] 

[2137] **사이클로헥실메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 중간체 4(0.05 g, 0.151 mmol), 중간체 사이클로헥실메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(0.077 g, 0.166 mmol), 및 염화마

그네슘(0.022 g, 0.226 mmol)의 혼합물에 실온에서 테트라하이드로푸란(1.5 mL)을 첨가한 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.049 mL, 0.377 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 무수 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시킨 후, 진한 염산(0.1 mL, 1.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 용액을 사용하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 30분 전개에서 15% 내지 85% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 4.5, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 3H), 3.95 - 3.70 (m, 3H), 1.65 (q, J = 11.2, 10.5 Hz, 5H), 1.30 - 1.13 (m, 7H), 0.97 - 0.85 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.25, 3.23. LCMS: MS *m/z* = 615.19 [M+1]; t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.135분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2138] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(AD-H 5 um 21 x 250 mm, 헵탄 70%, 에탄올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

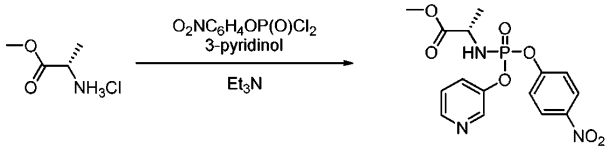
[2139] 

[2140] **실시예 247.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.76 (m, 3H), 1.68 (d, J = 12.1 Hz, 5H), 1.41 - 1.03 (m, 7H), 0.93 (q, J = 10.1, 8.6 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.25. LCMS: MS *m/z* = 615.20 [M+1]; t_R = 1.35분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.13분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2141] **실시예 248.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.24 (m, 3H), 4.02 - 3.58 (m, 3H), 1.79 - 1.44 (m, 5H), 1.33 - 1.04 (m, 7H), 0.89 (q, J = 12.1 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.23. LCMS: MS *m/z* = 615.20 [M+1]; t_R = 1.36분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.144분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

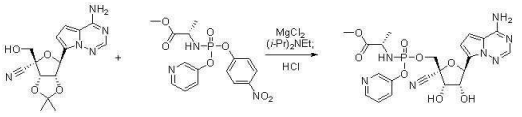
[2142] **실시예 249. 메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하**

이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(피리딘-3-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트



[2143]

[2144] **메틸 ((4-니트로페녹시)(피리딘-3-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트.** 다이클로로메탄(20 mL) 중 4-니트로페닐 포스포로다이클로리데이트(503 mg, 1.97 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(20 mL) 중 L-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(273 mg, 1.97 mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 트라이에틸아민(0.55 mL, 3.93 mmol)을 적가하였다. 90분 후에, 3-피리딘올(188 mg, 1.97 mmol)과 트라이에틸아민(0.28 mL, 1.97 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 20 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.53 (m, 1H), 8.43 (dq, J = 4.8, 1.3 ㎐, 1H), 8.39 -8.07 (m, 2H), 7.79- 7.32 (m, 4H), 4.17 - 3.95 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 3H), 1.41 - 1.26 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ -0.86, -0.96. LCMS: MS m/z = 382.15 [M+1], t_R = 1.11분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

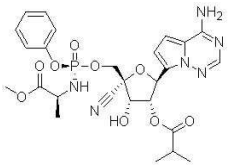


[2145]

[2146] **메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(피리딘-3-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트** N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13 mL, 0.76 mmol) 및 염화마그네슘(43 mg, 0.45 mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란(7.5 mL) 중 중간체 4(100.0 mg, 0.30 mmol) 및 메틸 ((4-니트로페녹시)(피리딘-3-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트(171 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 가열하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 물(5 x 20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 진한 염산 수용액(0.53 mL)을 0℃에서 아세토니트릴(7.5 mL) 중 조 잔류물에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(75 mL) 및 염수(75 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다이클로로메탄 중 0 내지 20% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피를 거쳐서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.7 ㎐, 1H), 8.24 (d, J = 5.5 ㎐, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.8, 5.6 ㎐, 2H), 7.26 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.91 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 4.7 ㎐, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 4H), 4.10 (q, J = 7.3 ㎐, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 1.53-1.30 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 3.90. LCMS: MS m/z = 534.15 [M+1], t_R = 0.81분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 2.82분, HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Gemini 5μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 9.0분: 2 내지 95% ACN, 9.0분 내지 10.0분: 95% ACN(유량: 2 mL/분).

[2147] **실시예 250. (2S,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-시아노-4-하이드록시-5-((((S)-(((S)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페녹시)포스포릴)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3-일 아이소**

부티레이트

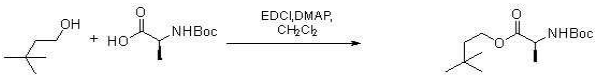


[2148]

[2149] 실시예 39(54 mg, 0.1 mmol)를 2 mL의 무수 테트라하이드로푸란 중에 용해시켰다. 아이소부티르산(37 μL, 0.4 mmol) 및 *N,N'*-다이아이소프로필카르보다이이미드(62 μL, 0.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. DMAP(12 mg, 0.1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 메탄올(0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 산 변형제를 사용하지 않는 분취용 HPLC(5 내지 100% MeCN/물)로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 에틸 아세테이트(15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 물질을 MeCN 및 물 중에 용해시키고, 냉동 건조시켜 모노-아이소부티레이트 및 비스-아이소부티레이트의 혼합물을 얻었다.

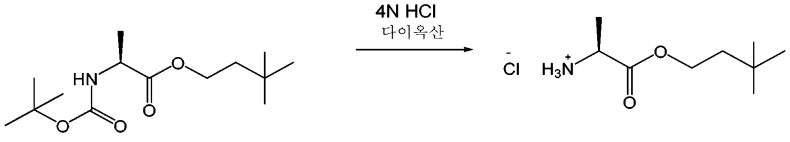
[2150] 모노-아이소부티레이트 생성물을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini 10u C18 110Å AXIA 250 x 21.2 mm 컬럼, 30 내지 70% 아세토니트릴/물 구배(0.1% TFA를 사용함))를 거쳐서, 트라이플루오로아세테이트 염으로서 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.93 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 4H), 6.89 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 5.8, 3.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.68 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 3H), 1.20 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3CN) δ 2.72 ppm. LCMS: MS *m/z* = 603.21 [M+1], t_R = 1.22분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 4.61; HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6μ C18 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴, 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 0분 내지 8.5분: 2 내지 98% ACN, 8.5분 내지 10.0분: 98% ACN(유량: 1.5 mL/분).

[2151] **실시예 251. 3,3-다이메틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**



[2152]

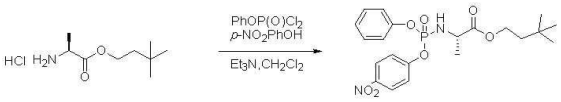
[2153] **3,3-다이메틸부틸 (*tert*-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트.** 아세토니트릴(100 mL) 중에 (tert-부톡시카르보닐)-*L*-알라닌(22.38 g, 0.118 mol)을 흡수시키고, 3,3-다이메틸부탄-1-올(10.07 g, 0.099 mol), 이어서 EDCI(19.89 g, 0.128 mol) 및 DMAP(18.06 g, 0.148 mol)를 한꺼번에 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반되게 하였다. 다이클로로메탄 및 물로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.13 - 3.82 (m, 3H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.19 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H).



[2154]

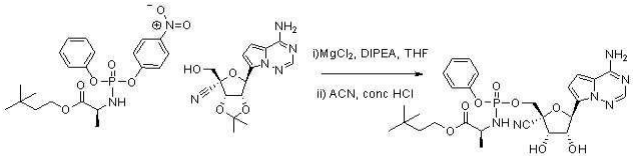
[2155] **(S)-1-(3,3-다이메틸부톡시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드.** 무수 다이클로로메탄(200 mL) 및 다이옥산 중 4 N HCl(95.57 mL, 0.382 mol) 중에 3,3-다이메틸부틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트(20.9 g, 0.076 mol)를 흡수시켰다. 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 농축시키고, 다이클로로메탄과 동시 증발시켰다. 고진공 하에 하룻밤 두었으며, 화합물을 다음 단계에 정제 없이 그대로 사용하였다. ^{1}H NMR (400

㎒, DMSO-d6) δ 8.67 (s, 3H), 4.32 - 4.07 (m, 2H), 3.97 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 1.52 (t, J = 7.3 ㎐, 2H), 1.39 (d, J = 7.1 ㎐, 3H), 0.89 (s, 9H).



[2156]

[2157] **3,3-다이메틸부틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트**. 무수 다이클로로메탄(300 mL) 중 (S)-1-(3,3-다이메틸부톡시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드(15.93 g, 75.96 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(11.3 mL, 75.96 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(23.5 mL, 167.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(10.57 g, 75.96 mmol) 및 트라이에틸아민(11.74 mL, 83.56 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 교반한 후에, 반응 혼합물을 Et_2O로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(80 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 100% 다이클로로메탄, 이어서 0 내지 35% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.28 (d, J = 9.1 ㎐, 2H), 7.53 - 7.34 (m, 4H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 6.66 (td, J = 13.2, 10.0 ㎐, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 1.11 (m, 3H), 0.83 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d6) δ -1.26, -1.57. LCMS: MS *m/z* = 450.96 [M+1]; t_R = 1.71분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

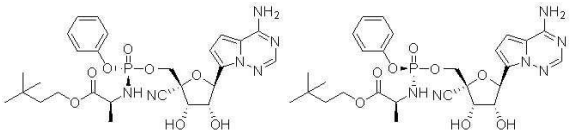


[2158]

[2159] **3,3-다이메틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트**. 중간체 4(0.05 g, 0.151 mmol), 중간체 3,3-다이메틸부틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(0.078 g, 0.174 mmol), 및 염화마그네슘(0.029 g, 0.302 mmol)의 혼합물에 실온에서 테트라하이드로푸란(0.75 mL)을 첨가한 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.066 mL, 0.377 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 포화 염화나트륨 용액 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피(40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 100% 다이클로로메탄 내지 다이클로로메탄 중 14% 메탄올)를 통해 정제하였다. 얻어진 순수한 분획을 수집하고, 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 무수 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시킨 후, 진한 염산(0.3 mL, 3.6 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 3 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 30분 전개에서 15% 내지 85% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 7.37 - 7.12 (m, 5H), 6.84 (dd, J = 4.5, 2.8 ㎐, 1H), 6.73 (dd, J = 4.5, 2.0 ㎐, 1H), 5.50 (t, J = 4.7 ㎐, 1H), 4.62 (q, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 3H), 4.11 (s, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 1.49 (dt, J = 12.0, 7.5 ㎐, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 3H), 0.89 (d, J = 7.9 ㎐, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d_4) δ 3.25. LCMS: MS *m/z* = 603.08 [M+1]; t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.02분 (부 이성질체), 5.039분 (주 이성질체); HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6

mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

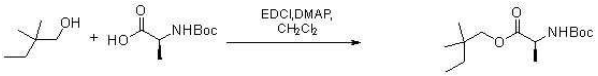
[2160] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 실시예 251을 키랄 분취용 HPLC(AD-H 5um 21 x 250 mm, 헵탄 70%, 아이소프로판올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[2161] 

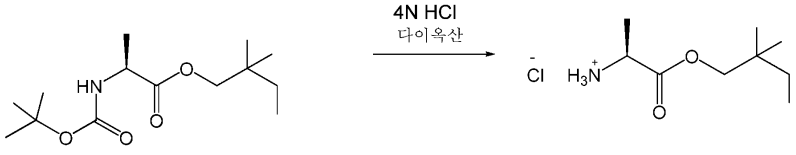
[2162] **실시예 252.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.78 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.62 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 10.9, 5.2 ㎐, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 0.90 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.24. LCMS: MS *m/z* = 603.06 [M+1]; t_R = 1.20분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.024분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2163] **실시예 253.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.79 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 7.3 ㎐, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, J = 5.1 ㎐, 1H), 4.61 (t, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 3H), 4.15 - 3.97 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 9.9, 7.1 ㎐, 1H), 1.47 (t, J = 7.4 ㎐, 2H), 1.26 (dd, J = 7.2, 1.0 ㎐, 3H), 0.88 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 메탄올-d4) δ 3.25 LCMS: MS *m/z* = 603.09 [M+1]; t_R = 1.22분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.045분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2164] **실시예 254. 2,2-다이메틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트**

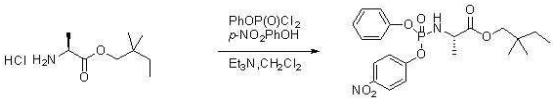
[2165] 

[2166] **2,2-다이메틸부틸 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트.** 아세토니트릴(60 mL) 중에 (tert-부톡시카르보닐)-*L*-알라닌(11.11 g, 0.059 mol)을 흡수시키고, 2,2-다이메틸부탄-1-올(5.0 g, 0.049 mol), 이어서 EDCI(9.876 g, 0.064 mol) 및 DMAP(8.967 g, 0.073 mol)를 한꺼번에 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반되게 하였다. 다이클로로메탄 및 물로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.26 (d, J = 7.5 ㎐, 1H), 3.99 (p, J = 7.4 ㎐, 1H), 3.81 (d, J = 10.6 ㎐, 1H), 3.66 (d, J = 10.6 ㎐, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.29 (d, J = 18.5 ㎐, 3H), 0.84 - 0.72 (m, 11H).



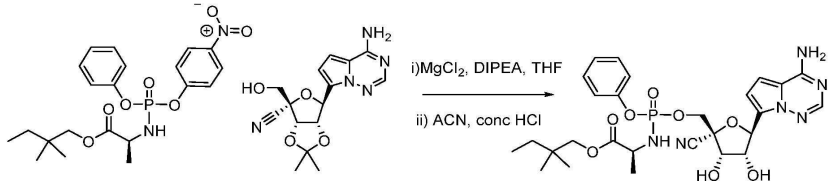
[2167]

[2168] **(S)-1-(2,2-다이메틸부톡시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드.** 무수 다이클로로메탄(100 mL) 및 다이옥산 중 4 N HCl(47.28 mL, 0.189 mol) 중에 2,2-다이메틸부틸 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트(10.34 g, 0.038 mol)를 흡수시켰다. 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 농축시키고, 다이클로로메탄과 동시 증발시켰다. 고진공 하에 하룻밤 동안 두었으며, 화합물을 다음 단계에 정제 없이 그대로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.87 - 0.73 (m, 9H).



[2169]

[2170] **2,2-다이메틸부틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 무수 다이클로로메탄(150 mL) 중 (S)-1-(2,2-다이메틸부톡시)-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드(7.9 g, 37.67 mmol) 및 페닐 다이클로로포스페이트(5.605 mL, 37.67 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 트라이에틸아민(11.64 mL, 82.87 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-니트로페놀(5.24 g, 37.67 mmol) 및 트라이에틸아민(5.82 mL, 41.43 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 교반한 후에, 반응 혼합물을 Et_2O로 희석시키고, 고체를 여과하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(80 g SiO_2 Combiflash HP Gold 컬럼, 100% 다이클로로메탄, 이어서 0 내지 35% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.32 - 8.23 (m, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 0.89 - 0.76 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ -1.35, -1.57 LCMS: MS *m/z* = 450.94 [M+1]; t_R = 1.71분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분).

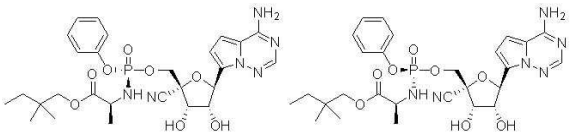


[2171]

[2172] **2,2-다이메틸부틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 중간체 4(0.05 g, 0.151 mmol), 2,2-다이메틸부틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트(0.078 g, 0.174 mmol), 및 염화마그네슘(0.029 g, 0.302 mmol)의 혼합물에 실온에서 테트라하이드로푸란(0.75 mL)을 첨가한 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.066 mL, 0.377 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻어진 잔류물을 포화 염화나트륨 용액 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분할하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 무수 아세토니트릴(1 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 냉각시킨 후, 진한 염산(0.1 mL, 1.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 분취용 HPLC(Phenominex Synergi 4u Hydro-RR 80Å 150 x 30 mm 컬럼, 30분 전개에서 15% 내지 85% 아세토니트릴/물 구배)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.79 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.08 (m, 5H), 6.87 - 6.80 (m,

1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 5.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 3H), 3.98 - 3.73 (m, 2H), 3.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 5H), 0.92 - 0.72 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.26. LCMS: MS *m/z* = 603.10 [M+1]; t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.026분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

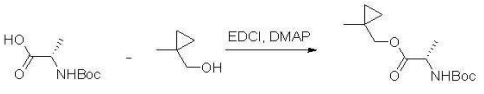
[2173] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 실시예 254를 키랄 분취용 HPLC(IE SFC 5um 21 x 250mm, 헵탄 70%, 에탄올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[2174] 

[2175] **실시예 255.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 3H), 3.93 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 5H), 0.82 (s, 6H), 0.85 - 0.74 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.27 LCMS: MS *m/z* = 603.06 [M+1]; t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.013분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

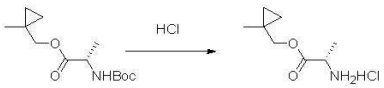
[2176] **실시예 256.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 15.3, 5.6 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.84 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 5H), 0.89 - 0.77 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d4) δ 3.26. LCMS: MS *m/z* = 603.06 [M+1]; t_R = 1.21분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.0 mm; 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 1.8분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 1.8분 내지 1.85분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 1.85분 내지 2.00분: 2% ACN(유량: 1800 μL/분). HPLC: t_R = 5.007분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2177] **실시예 257. (1-메틸사이클로프로필)메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트**

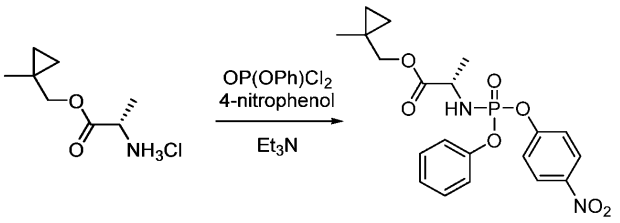
[2178] 

[2179] **(1-메틸사이클로프로필)메틸 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트.** 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드(1.22 g, 6.36 mmol)를 아르곤 분위기 하에서 10 mL의 아세토니트릴 중 (*tert*-

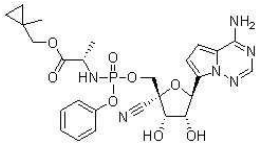
부톡시카르보닐)-*L*-알라닌(1.00 g, 5.29 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후에, 4-(다이메틸아미노)-피리딘(0.71 g, 5.81 mmol), 이어서 (1-메틸사이클로프로필)메탄올(0.51 mL, 5.29 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 중 5% 시트르산 용액(2 x 10 mL)으로 세척하였다. 유기물을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 물(5 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 5.06 (s, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (d, *J* = 7.2 ㎐, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.53 - 0.43 (m, 2H), 0.41 - 0.32 (m, 2H).

[2180] 

[2181] **(1-메틸사이클로프로필)메틸 *L*-알라니네이트 하이드로클로라이드.** 염화수소(1,4-다이옥산 중 4 M, 3.7 mL, 14.80 mmol)를 0℃에서 다이클로로메탄(10 mL) 중 (1-메틸사이클로프로필)메틸 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트(1.85 g, 7.19 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄(10 mL) 중에 흡수시키고, 농축시켰다(2x). 생성물을 추가의 정제 없이 다음 반응에 투입하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 8.81 (s, 3H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 11.0 ㎐, 1H), 3.94 (d, *J* = 11.0 ㎐, 1H), 1.75 (d, *J* = 7.1 ㎐, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.53 - 0.46 (m, 2H), 0.45 - 0.36 (m, 2H).

[2182] 

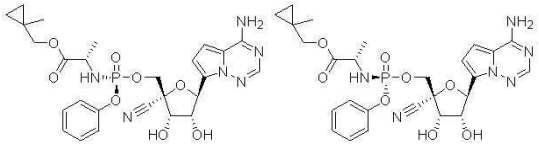
[2183] **(1-메틸사이클로프로필)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 페닐 다이클로로포스페이트(0.82 mL, 5.45 mmol)와 트라이에틸아민(1.58 mL, 11.36 mmol)을 0℃에서 다이클로로메탄(15 mL) 중 (1-메틸사이클로프로필)메틸 *L*-알라니네이트 하이드로클로라이드(880 mg, 4.54 mmol)의 현탁액에 순차적으로 첨가하였다. 1시간 후에, 이어서 4-니트로페놀(0.63 g, 4.54 mmol)과 트라이에틸아민(0.79 mL, 5.8 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 2.5시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 다이메틸설폭사이드-d_6) δ 8.34 - 8.27 (m, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 4H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 6.78 - 6.65 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 3H), 1.02 (d, *J* = 1.5 ㎐, 3H), 0.49 - 0.37 (m, 2H), 0.35 - 0.23 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 다이메틸설폭사이드-d_6) δ -1.25, -1.44. LCMS: MS *m/z* = 433.02 [M-1], t_R = 1.75분 (부이성질체), 1.77 (주 이성질체); LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분).

[2184] 

[2185] **(1-메틸사이클로프로필)메틸 ((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트** 테트라하이드로푸란(0.5 mL)을 실온에서 중간체 4(40 mg, 0.12 mmol), (1-메틸사이클로프로필)메틸 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트(68.17 mg, 0.16 mmol), 및 염화마그네슘(17.24 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 첨가하였다.

혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.053 mL, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 50℃로 가열하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(2 mL)로 희석시켰다. 유기물을 물(2 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 염산 수용액(0.1 mL)을 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 잔류물의 용액에 적가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(5 mL) 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 HPLC 크로마토그래피(Phenomenex Gemini 5 μm C18 110 Å, 100 x 30 mm, 물 중 5 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 586.93 [M+1], t_R = 1.39분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분)

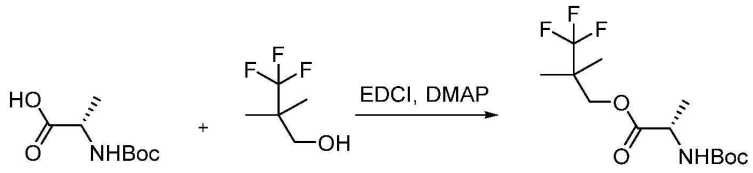
[2186] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(SFC AD-H 5 μm, 250 x 21 mm, 물 70%, 아이소프로판올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[2187] 

[2188] **실시예 258.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.95 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 3H), 1.37 - 1.30 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.52 - 0.45 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.32. LCMS: MS *m/z* = 586.93 [M+1], t_R = 1.37분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.75분; Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

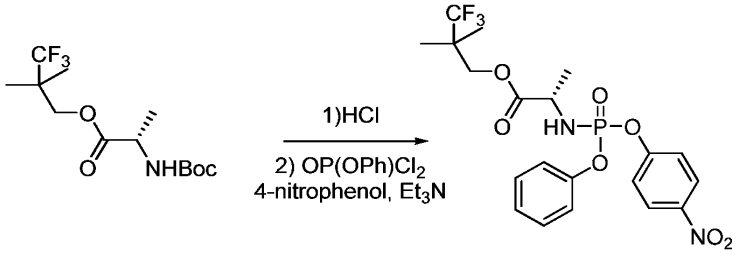
[2189] **실시예 259.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.01 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 3H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H), 0.36 - 0.27 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.27. LCMS: MS *m/z* = 586.93 [M+1], t_R = 1.39분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.77분; Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2190] **실시예 260. 3,3,3-트라이플루오로-2,2-다이메틸프로필 ((((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(4-아미노피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트**



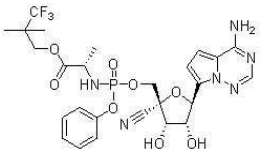
[2191]

[2192] **3,3,3-트라이플루오로-2,2-다이메틸프로필 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트.** 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드(2.43 g, 12.69 mmol)를 아르곤 분위기 하에서 10 mL의 아세토니트릴 중 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라닌(2.00 g, 10.57 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후에, 4-(다이메틸아미노)-피리딘(1.42 g, 11.62 mmol), 이어서 3,3,3-트라이플루오로-2,2-다이메틸프로판-1-올(1.69 mL, 10.55 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 중 5% 시트르산 용액(2 x 10 mL)으로 세척하였다. 유기물을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL), 물(5 mL), 이어서 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 다이메틸설폭사이드-d_6) δ 7.32 (d, *J* = 7.3 ㎐, 1H), 4.15 (d, *J* = 11.6 ㎐, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 7.3 ㎐, 3H), 1.13 - 1.09 (m, 6H).



[2193]

[2194] **3,3,3-트라이플루오로-2,2-다이메틸프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 1,4-다이옥산 중 4 M 염화수소(10 mL, 40.00 mmol)를 다이클로로메탄(5 mL) 중 3,3,3-트라이플루오로-2,2-다이메틸프로필 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트(1.88 g, 6.00 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄(15 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 페닐 다이클로로포스페이트(1.07 mL, 7.21 mmol)와 트라이에틸아민(1.83 mL, 13.22 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 1시간 후에, 이어서 4-니트로페놀(0.836 g, 6.00 mmol)과 트라이에틸아민(0.92 mL, 7.00 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하고, 이어서, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 2.5시간 후에, 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 다이메틸설폭사이드-d_6) δ 8.30 (d, *J* = 8.9 ㎐, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.35 - 7.16 (m, 3H), 6.85 - 6.64 (m, 1H), 4.18 - 3.94 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 3H), 1.10 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 다이메틸설폭사이드-d_6) δ -1.29, -1.46. ^{19}F NMR (376 ㎒, 다이메틸설폭사이드-d_6) δ -76.19, -76.19.

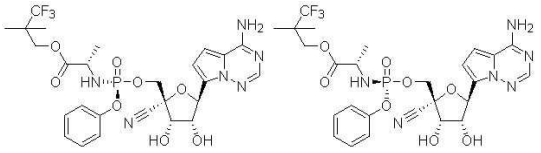


[2195]

[2196] **3,3,3-트라이플루오로-2,2-다이메틸프로필 ((((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(4-아미노피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 테트라하이드로푸란(0.5 mL)을 실온에서 중간체 4(59 mg, 0.18 mmol), 3,3,3-트라이플루오로-2,2-다이메틸프로필 ((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(113.52 mg, 0.23 mmol), 및 염화마그네슘(25.43 mg, 0.27 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하였다. *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(77.54 μL, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동

안 50℃로 가열하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(2 mL)로 희석시켰다. 유기물을 물(2 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 염산 수용액(0.1 mL, 12 M)을 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 잔류물의 용액에 적가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(5 mL) 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 HPLC 크로마토그래피(Phenomenex Gemini 5 μm C18 110 Å, 100 x 30 mm, 물 중 5 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 642.97 [M+1], t_R = 1.46분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분).

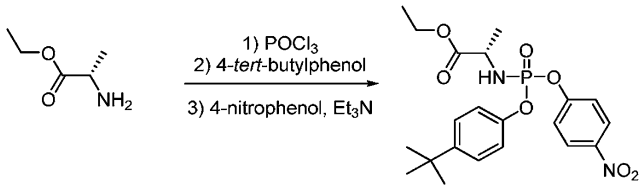
[2197] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(SFC IA 5 μm, 250 x 21 mm, 물 70%, 아이소프로판올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[2198] 

[2199] **실시예 261.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.98 (s, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.24. ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ -78.75. LCMS: MS *m/z* = 642.97 [M+1], t_R = 1.45분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.92분; Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

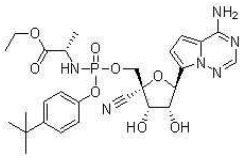
[2200] **실시예 262.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.02 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 3H), 4.13 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.19. ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ -78.79. LCMS: MS *m/z* = 642.97 [M+1], t_R = 1.40분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.91분; Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2201] **실시예 263. 에틸 ((((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(4-아미노피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(4-(tert-부틸)페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트**



[2202]

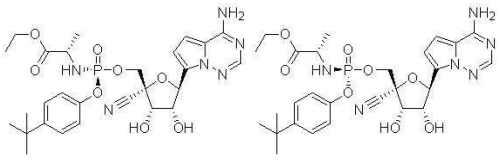
[2203] **에틸 ((4-(*tert*-부틸)페녹시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 아르곤 분위기 하에서 -78℃에서 다이클로로메탄(20 mL) 중 옥시염화인(V)(0.61 mL, 6.52 mmol)의 용액에 *L*-알라닌 에틸 에스테르(1.00 g, 6.52 mmol)를 첨가하였다. 트라이에틸아민(2.00 mL, 14.35 mmol)을 서서히 적가하였다. 15분 후에, 반응물을 0℃로 가온되게 하였다. 30분 후에, 반응물을 -78℃로 냉각시키고, 4-*tert*-부틸페놀(0.98 g, 6.52 mmol)을 첨가하였다. 트라이에틸아민(0.91 mL, 6.52 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시켰다. 4-니트로페놀(0.91 g, 6.52 mmol)을 첨가한 후, 트라이에틸아민(0.91 mL, 6.52 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염화암모늄, 물, 염수로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)에 의해 단리하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 다이메틸설폭사이드-d_6) δ 8.31 (d, *J* = 8.8 ㎐, 2H), 7.57 - 7.36 (m, 4H), 7.24 - 7.09 (m, 2H), 6.76 - 6.57 (m, 1H), 4.12 - 3.77 (m, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 12H), 1.11 (t, *J* = 7.1 ㎐, 3H). ^{31}P NMR (162 ㎒, 다이메틸설폭사이드-d_6) δ -1.16, -1.24. LCMS: MS *m/z* = 451.00 [M+1], t_R = 1.84분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분).



[2204]

[2205] **에틸 ((((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(4-아미노피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-시아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(4-(tert-부틸)페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트.** 테트라하이드로푸란(0.5 mL)을 실온에서 중간체 4(40 mg, 0.12 mmol), 에틸 ((4-(*tert*-부틸)페녹시)(4-니트로페녹시)포스포릴)-*L*-알라니네이트(70.69 mg, 0.16 mmol), 및 염화마그네슘(17.24 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(52.57 μL, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 50℃로 가열하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(2 mL)로 희석시켰다. 유기물을 물(2 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 염산 수용액(0.1 mL, 12 M)을 0℃에서 아세토니트릴(2 mL) 중 잔류물의 용액에 적가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석시키고, 생성된 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(5 mL) 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 HPLC 크로마토그래피(Phenomenex Gemini 5 μm C18 110 Å, 100 x 30 mm, 물 중 5 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하여 생성물을 얻었다. LCMS: MS *m/z* = 602.97 [M+1], t_R = 1.44분 (부 이성질체), 1.46분 (주 이성질체); LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분).

[2206] ***Sp* 부분입체 이성질체와 *Rp* 부분입체 이성질체의 분할.** 상기 생성물을 키랄 분취용 HPLC(SFC AD-H 5 μm, 250 x 21 mm, 물 70%, 아이소프로판올 30%)를 통해 정제하여 부분입체 이성질체들을 얻었다:

[2207] 

[2208] **실시예 264.** 첫 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.95 (s, 1H), 7.39 - 7.36 (m,2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.89 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 3H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 12H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.47. ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ -77.75. LCMS: MS m/z = 602.97 [M+1], t_R = 1.45분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.98분; HPLC 시스템: Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2209] **실시예 265.** 두 번째로 용리하는 부분입체 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-$d4$) δ 8.00 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 12H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.47. ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ -77.64. LCMS: MS m/z = 602.97 [M+1], t_R = 1.40분; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 아세트산을 함유하는 물; 구배: 0분 내지 2.0분: 2 내지 100% 아세토니트릴, 2.0분 내지 3.05분: 100% 아세토니트릴, 3.05분 내지 3.2분: 100% 내지 2% 아세토니트릴, 3.2분 내지 3.5분: 2% ACN(유량: 2 μL/분). HPLC: t_R = 2.94분; Agilent 1290 II; 컬럼: Phenomenex Kinetex C18, 2.6u 110A, 100 x 4.6 mm; 용매: A: 0.1% TFA를 함유하는 물, B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴; 구배: 2 내지 98% B 구배(8.5분, 유량: 1.5 mL/분).

[2210] **C.생물학적 실시예**

[2211] **실시예 266. DENV Pol IC50**

[2212] 서열 5'-(UCAG)20(UCCAAG)14(UCAG)2-3'을 갖는 244-뉴클레오티드 2차 무구조 헤테로중합체 RNA(sshRNA)가 DENV2-NS5 폴리머라제 검정에서 5'-CUG-3' 프라이머를 갖는 주형으로서 사용된다. 200 nM로부터 시작하는 화합물의 6개의 2배 희석물 및 무억제제 대조군을 96웰 플레이트 내에서 플레이팅한다. 100 nM DENV2 NS5를 40 mM Tris-HCl(pH 7.5), 10 mM NaCl, 3 mM DTT, 0.2 단위/μL RNasin Plus RNase 억제제, 200 ng/μL sshRNA, 20 μM CUG 및 2 mM $MgCl_2$를 함유하는 반응 혼합물에서 실온에서 5분 동안 사전-인큐베이션한다. 효소 믹스를 화합물 희석물에 첨가하고, 20 μM의 3개의 천연 NTP + 2 μM의 유사체:염기 매칭된 경쟁 천연 NTP 함유 1:100 α-33P-NTP를 함유하는 혼합물의 첨가에 의해 반응을 개시한다. 30℃에서 90분 후에, 5 μL의 반응 혼합물을 DE81 음이온 교환지 상에 스폿팅한다. 여과지를 5분 동안 Na_2HPO_4(125 mM, pH 9)로 3회 세척하고, 물 및 에탄올로 헹구고, 이어서 공기-건조시키고 포르포르이미저(phosphorimager)에 노출시킨다. 합성된 RNA를 Typhoon Trio 이미저 및 Image Quant TL 소프트웨어를 사용하여 정량화하고, 반응 속도를 GraphPad Prism 5.0을 사용하여 선형 회귀에 의해 계산한다. 다음과 같은 용량-반응(가변 기울기) 방정식(4-파라미터 로지스틱 방정식)을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 Prism에서 IC50 값을 계산한다: Y = 하단 + (상단 - 하단)/(1 + 10^((LogIC$_{50}$ - X) * 힐 기울기(HillSlope))).

[2213] **실시예 267. RSV RNP 제조**

[2214] 문헌[Mason et al (1)]으로부터 변형된 방법으로부터 RSV 리보핵단백질(RNP) 복합체를 제조하였다. HEp-2 세포를

MEM + 10% 소태아 혈청(FBS) 중에 7.1 x 10^4개의 세포/㎠의 밀도로 플레이팅하고, 37℃(5% CO_2)에서 하룻밤 부착되게 하였다. 부착 후에, 세포를 35 mL MEM + 2% FBS 중에서 RSV A2(MOI = 5)로 감염시켰다. 감염 후 20시간째에, 배지를 MEM + 2 ㎍/mL 악티노마이신 D가 보충된 2% FBS로 대체하고, 1시간 동안 37℃로 복귀시켰다. 이어서, 세포를 PBS로 1회 세척하고, 35 mL의 PBS + 250 ㎍/mL 리소-레시틴(lyso-lecithin)으로 1분 동안 처리하고, 이후에 모든 액체를 흡인하였다. 1.2 mL의 완충액 A[50 mM TRIS 아세테이트(pH 8.0), 100 mM 포타슘 아세테이트, 1 mM DTT 및 2 ㎍/mL 악티노마이신 D] 중으로 세포를 긁어냄으로써 세포를 수합하고, 18 게이지 니들을 통한 반복된 계대(10회)에 의해 용해시켰다. 세포 용해물을 10분 동안 얼음 속에 넣어두고, 이어서 4℃에서 10분 동안 2400 g로 원심분리하였다. 상층액(S1)을 제거하고, 펠릿(P1)을 18 게이지 니들을 통한 반복된 계대(10회)에 의해 1% Triton X-100이 보충된 완충액 B[10 mM TRIS 아세테이트(pH 8.0), 10 mM 포타슘 아세테이트 및 1.5 mM $MgCl_2$] 600 μL 중에서 파괴하였다. 재현탁된 펠릿을 10분 동안 얼음 속에 넣어두고, 이어서 4℃에서 10분 동안 2400 g로 원심분리하였다. 상층액(S2)을 제거하고, 펠릿(P2)을 0.5% 데옥시콜레이트 및 0.1% Tween 40이 보충된 완충액 B 600 μL 중에서 파괴하였다. 재현탁된 펠릿을 10분 동안 얼음 속에 넣어두고, 이어서 4℃에서 10분 동안 2400 g로 원심분리하였다. 풍부화된 RSV RNP 복합체를 함유하는 상층액(S3) 분획을 수집하고, 280 nm에서의 UV 흡광도에 의해 단백질 농도를 결정하였다. 분취된 RSV RNP S3 분획을 -80℃에서 저장하였다.

[2215] **실시예 268. RSV RNP 검정**

[2216] 전사 반응물은 30 μL의 반응 완충액[50 mM TRIS-아세테이트(pH 8.0), 120 mM 포타슘 아세테이트, 5% 글리세롤, 4.5 mM $MgCl_2$, 3 mM DTT, 2 mM 에틸렌글리콜-비스(에틸에테르)-테트라아세트산(EGTA), 50 ㎍/mL BSA, 2.5 U RNasin(Promega), ATP, GTP, UTP, CTP 및 1.5 uCi [α-32P] NTP(3000 Ci/mmol)] 중에 25 ㎍의 조 RSV RNP 복합체를 함유하였다. 전사 검정에서 사용된 방사성 표지 뉴클레오티드를 RSV RNP 전사의 억제에 대해 평가된 뉴클레오티드 유사체와 매칭하도록 선택하였다. 저온의 경쟁적 NTP를 그의 Km(ATP = 20 μM, GTP = 12.5 μM, UTP = 6 μM 및 CTP = 2 μM)의 절반의 최종 농도로 첨가하였다. 3개의 나머지 뉴클레오티드를 100 μM의 최종 농도로 첨가하였다.

[2217] 뉴클레오티드 유사체가 RSV RNP 전사를 억제하였는지의 여부를 결정하기 위하여, 5배 증분으로 6-단계 연속 희석물을 사용하여 화합물을 첨가하였다. 30℃에서 90분간 인큐베이션한 후에, RNP 반응을 350 μL의 Qiagen RLT 용해 완충액을 사용하여 정지시키고, Qiagen RNeasy 96 키트를 사용하여 RNA를 정제하였다. 정제된 RNA를 65℃에서 10분 동안 RNA 샘플 로딩 완충액(Sigma) 중에서 변성시키고, 2 M 포름알데하이드를 함유하는 1.2% 아가로스/MOPS 겔 상에서 전개시켰다. 아가로스 겔을 건조시키고, Storm 포스포르이미저 스크린에 노출시키고, Storm 포스포르이미저(GE Healthcare)를 사용하여 현상하였다. 총 방사성 표지 전사체를 50%만큼 감소시킨 화합물의 농도(IC_{50})를 2개의 반복시험물의 비선형 회귀 분석에 의해 계산하였다.

[2218] **실시예 269. DENV-2 moDC EC50**

[2219] 인간 단핵구-유래 수지상 세포(moDC)를 GM-CSF 및 IL-4를 함유하는 인간 Mo-DC 분화 배지(Miltenyi Biotec) 중에서 배양된 $CD14^+$ 단핵구(AllCell)로부터 유도하였다. 일수 7에서, 기계적 파괴에 의해 moDC를 수합하고, 무혈청 RPMI 중에서 세척하고 현탁시켰다. moDC를 37℃에서 온화하게 교반하면서 무혈청 RPMI 중에서 2시간 동안 Vero-유래 뎅기 2, 뉴 기니 바이러스주(New Guinea strain, NGC)로 감염시켰다. 세포를 10% 혈청-함유 RPMI(Gibco, 소듐 피루베이트, NEAA, 페니실린-스트렙토마이신이 보충됨) 중에서 세척하고 재현탁시켰다. 10^5개의 세포를 화합물이 등급화된 용량으로 분배된(Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서(Digital Dispenser)) 96웰 플레이트 내에서 3회 반복하여 플레이팅하였다. 모든 웰을 0.25% DMSO에 대해 정규화하였다. 48시간째에, 세포를 1 x PBS로 세척하고, 모든 상층액을 제거하였다. RNEasy 96 플레이트(Qiagen)를 사용하여 총 RNA를 추출하고, 이를 사용하여, XLT cDNA 5x Supermix(QuantaBio)를 사용하여 제1 가닥 cDNA를 생성하였다. DENV2 바이러스 및 GAPDH 유전자 발현에 특이적인 Taqman qPCR 이중 반응(duplex reaction)에서 주형으로서 cDNA를 사용하였다. 양성 대조군 웰 및 무화합물 음성 대조군 웰에 대한 정규화와 함께, Prism Graphpad 소프트웨어를 사용하여 EC_{50} 값을 결정하였다.

[2220] **실시예 270. moDC CC50**

[2221] 인간 단핵구-유래 수지상 세포(moDC)를 GM-CSF 및 IL-4를 함유하는 인간 Mo-DC 분화 배지(Miltenyi Biotec) 중

에서 배양된 $CD14^+$ 단핵구(AllCell)로부터 유도하였다. 일수 7에서, 기계적 파괴에 의해 moDC를 수합하고, 세척하고, 화합물이 등급화된 용량으로 분배된(Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서) 96웰 플레이트 내에서 1 x 10^5 내지 5 x 10^4개의 세포/웰로 3회 반복하여 배양하였다. 모든 웰을 0.25% DMSO에 대해 정규화하였다. 48시간 후에, CellTiter Glo(Promega)를 첨가하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 발광광도계 상에서 판독하였다. 무화합물 대조군 웰 및 무세포 대조군 웰에 대해 % 생존력 곡선을 계산하였다. Prism Graphpad 소프트웨어를 사용하여 CC_{50} 값을 결정하였다.

[2222] **실시예 271. DENV-2 Huh-7 EC50**

[2223] Huh7(인간 간암종 7) 세포를 10% FCS-함유 DMEM 완전 배지 중에 유지하였다. 검정 당일에, 세포를 트립신 처리하고(0.1% 트립신-EDTA), 세척하고, 37℃에서 온화하게 교반하면서 MOI = 0.1의 뎅기 혈청형 2 뉴 기니 C(NGC) 바이러스주를 함유하는 무혈청 DMEM 중에서 2시간 동안 감염시켰다. 2시간 후에, 세포를 무혈청 배지로 세척하고, 10% FCS-함유 DMEM(Gibco, 소듐 피루베이트, NEAA, 페니실린-스트렙토마이신이 보충됨) 중에 현탁시켰다. 10^5개의 세포를 화합물이 등급화된 용량으로 분배된(Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서) 96웰 플레이트 내에서 3회 반복하여 플레이팅하였다. 모든 웰을 0.25% DMSO에 대해 정규화하였다. 48시간째에, 세포를 1 x PBS로 세척하고, 모든 상층액을 제거하였다. RNEasy 96 플레이트(Qiagen)를 사용하여 총 RNA를 추출하고, 이를 사용하여, XLT cDNA 5x Supermix(QuantaBio)를 사용하여 제1 가닥 cDNA를 생성하였다. DENV2 바이러스 및 GAPDH 유전자 발현에 특이적인 Taqman qPCR 이중 반응에서 주형으로서 cDNA를 사용하였다. 양성 대조군 웰 및 무화합물 음성 대조군 웰에 대한 정규화와 함께, Prism Graphpad 소프트웨어를 사용하여 EC_{50} 값을 결정하였다.

[2224] **실시예 272. Huh-7 CC50**

[2225] 인간 간암종 7(Huh7) 세포를 10% FCS-함유 완전 DMEM 중에 유지하였다. 검정 당일에, 세포를 0.1% 트립신-EDTA로 트립신 처리하고, 세척하고, 화합물이 등급화된 용량으로 분배된(Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서) 96웰 플레이트 내에서 1 내지 2 x 10^4개의 세포/웰로 3회 반복하여 배양하였다. 모든 웰을 0.25% DMSO에 대해 정규화하였다. 48시간 후에, CellTiter Glo(Promega)를 첨가하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 발광광도계 상에서 판독하였다. 무화합물 대조군 웰 및 무세포 대조군 웰에 대해 % 생존력 곡선을 계산하였다. Prism Graphpad 소프트웨어를 사용하여 CC_{50} 값을 결정하였다.

[2226] **실시예 273. RSV HEp-2 EC50**

[2227] HEp-2 세포에서 감염성 세포변성 세포 보호 검정을 사용하여 RSV에 대한 항바이러스 활성을 결정한다. 이 검정에서는, 바이러스성 감염 및/또는 복제를 억제하는 화합물이, 세포 생존력 시약을 사용하여 정량화될 수 있는 바이러스-유도 세포 사멸에 대한 세포보호 효과를 생성한다. 여기서 사용된 기법은 공개된 문헌에 기재된 방법들의 신규한 개조이다(문헌[Chapman et al., Antimicrob Agents Chemother. 2007, 51(9):3346-53]).

[2228] ATCC(미국 버지니아주 머내서스 소재)로부터 HEp-2 세포를 입수하고, 10% 소태아 혈청 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 MEM 배지 중에 유지한다. 세포를 주 2회 계대배양하고, 서브컨플루언트(subconfluent) 단계로 유지한다. RSV 바이러스주 A2(Advanced Biotechnologies, 미국 매사추세츠주 콜럼비아 소재)의 시판 스톡을 적정한 후, HEp-2 세포에서 바람직한 세포변성 효과를 생성하는 바이러스 스톡의 적절한 희석을 결정하기 위한 화합물 시험을 수행하였다.

[2229] 항바이러스 시험을 위하여, HEp-2 세포를 대형 세포 배양 플라스크 내에서 컨플루언시에 근접하지만 완전히 그렇게 되지는 않도록 성장시킨다. 시험하려는 화합물을 8 또는 40-샘플/플레이트 표준화된 용량 반응 포맷으로 384웰 화합물 희석 플레이트 내에서 DMSO 중에 사전희석시킨다. 각각의 시험 화합물의 3배 증분 연속 희석물을 플레이트 내에서 제조하고, 시험 샘플을 세포 배양 검정 384웰 플레이트 내로 100 nL/웰로 음향 전달 장치(Echo, Labcyte)를 통해 옮긴다. 각각의 화합물 희석물을 건조된 검정 플레이트 내로 단일 샘플 또는 4개의 반복 샘플로 옮기고, 검정이 수행될 준비가 될 때까지 이것을 저장한다. 양성 대조군과 음성 대조군은 수직 블록들(1열)에서 서로 반대편에 있는 플레이트의 말단들에 배치한다.

[2230] 후속으로, 감염성 혼합물을 50,000개/ml의 밀도로 세포를 사용하여 적정에 의해 미리 결정된 바이러스 스톡의 적절한 희석을 사용하여 제조하고, 20 μL/웰을 자동화(uFlow, Biotek)를 통해 화합물이 담긴 시험 플레이트에 첨가한다. 각각의 플레이트는, 각각에 대해 0% 및 100% 바이러스 억제 표준을 생성할 음성 대조군 및 양성 대조군(각각 16개의 반복시험물)을 포함한다. RSV로 감염시킨 후에, 시험 플레이트를 37℃ 세포 배양 인큐베이터

내에서 4일 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 세포 생존력 시약, Cell TiterGlo(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 검정 플레이트에 첨가하고, 이것을 짧게 인큐베이션하고, 모든 검정 플레이트에서 발광 판독치(Envision, Perkin Elmer)를 측정한다. RSV-유도 세포변성 효과, 즉, % 억제는 잔존 세포 생존력의 수준으로부터 결정된다. 이들 수치는 각각의 시험된 농도에 대해 0% 및 100% 억제 대조군에 대비하여 계산되고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 RSV-유도 세포변성 효과를 50%만큼 억제하는 농도로서 비선형 회귀에 의해 결정된다. 다양한 강력한 항-RSV 툴 화합물이 항바이러스 활성을 위한 양성 대조군으로서 사용된다.

[2231] **실시예 274. HEp-2 CC50**

[2232] 시험된 화합물의 세포독성이 다른 세포 유형에 대해 이전에 기재된 것과 유사한 방식으로, 세포 생존력 시약을 사용하는 항바이러스 활성과 병행하여, 비감염된 HEp-2 세포에서 결정된다(문헌[Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008,52(2):655-65]). 항바이러스 활성의 결정에 대한 것과 동일한 프로토콜이, 세포가 RSV로 감염되지 않는다는 것을 제외하고, 화합물 세포독성의 측정에 사용된다. 대신에, 동일한 밀도의 비감염된 세포 혼합물을, 또한 100 nL/샘플로, 사전희석된 화합물이 담긴 플레이트에 20 ul/웰로 첨가한다. 이어서, 검정 플레이트를 4일 동안 인큐베이션한 후, 동일한 CellTiter Glo 시약 첨가 및 발광 판독치의 측정을 사용하여 세포 생존력 시험을 수행한다. 비처리된 세포 및 2 μM 퓨로마이신(Sigma, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)으로 처리된 세포는 각각 100% 및 0% 세포 생존력 대조군으로서의 역할을 한다. % 세포 생존력은 각각의 시험된 화합물 농도에 대해 0% 및 100% 대조군과 대비하여 계산되고, CC_{50} 값은 세포 생존력을 50%만큼 감소시키는 화합물 농도로서 비선형 회귀에 의해 결정된다.

[2233] **실시예 275. RSV NHBE EC50**

[2234] 정상 인간 기관지 상피(NHBE) 세포를 Lonza(미국 매사추세츠주 워커스빌 소재, Cat # CC-2540)로부터 구매하고, 기관지 상피 성장 배지(BEGM)(Lonza, 미국 매사추세츠주 워커스빌 소재, Cat # CC-3170) 중에서 배양하였다. 세포를 주당 1회 또는 2회 계대배양하여 80% 미만의 컨플루언시를 유지하였다. NHBE 세포를 배양 상태에서 6회 계대 후에 폐기하였다.

[2235] RSV A2 항바이러스 검정을 수행하기 위하여, NHBE 세포를 BEGM 중에서 웰당 7,500개의 세포의 밀도로 96웰 플레이트 내에서 플레이팅하고, 37℃에서 하룻밤 부착되게 하였다. 부착 후에, 100 μL의 세포 배양 배지를 제거하고, 3배 연속 희석된 화합물을 Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서를 사용하여 첨가하였다. DMSO의 최종 농도를 0.05%에 대해 정규화하였다. 화합물 첨가 후에, NHBE 세포를 BEGM 중에 $1 \times 10^{4.5}$ 조직 배양 감염 용량/mL의 역가로 100 μL의 RSV A2의 첨가에 의해 감염시키고, 이어서 37℃에서 4일 동안 인큐베이션하였다. 이어서, NHBE 세포를 25℃로 평형화되게 하고, 100 μL의 배양 배지를 제거하고 100 μL의 Cell-Titer Glo 생존력 시약을 첨가함으로써 세포 생존력을 결정하였다. 혼합물을 25℃에서 10분 동안 인큐베이션하고, 발광 신호를 Envision 발광 플레이트 판독기 상에서 정량화하였다.

[2236] **실시예 276. RSV HAE EC_{50}**

[2237] HAE 세포를 공기-액체 계면에서 배양하고, 이는 정단측(apical side)이 공기에 노출되어 있고, 기저측(basal side)이 배지와 접촉되어 있다. 실험 전에, HAE를 그들의 한천-기반 배송 패키징으로부터 꺼내고, 1 ml의 HAE 검정 배지(AIR-100-MM, Mattek Corp) 중에서 37℃/5% CO_2에 하룻밤 순응시켰다. HAE를 (직접 피펫팅 방법을 이용하거나 PBS를 함유하는 구유(trough)를 통해 각각의 트랜스웰을 이동시킴으로써) 400 μL의 PBS로 정단 표면을 2회 세척하여 점액 층을 제거함으로써 감염을 위해 준비하였다. 정단 챔버에서 PBS를 배출시키고, 흡수성 물질 상에 온화하게 탭핑하여 가능한 한 많은 PBS를 제거하였다. 세척 후에, 세포를 4배 연속 희석된 화합물을 함유하는 신선한 HAE 유지 배지에 옮기고, 세포 단층의 기저측에 전달하고, 5% CO_2에서 37℃에서 3시간 동안 검정 배지 중 RSV A 바이러스주 A2 1000x 스톡(ABI, 미국 메릴랜드주 콜럼비아 소재, cat# 10-124-000)의 1:600 희석물 100 μL로 정단측을 감염시킨다. 바이러스 접종물을 제거하고, 세포의 정단 표면을 앞서 기재된 어느 하나의 방법을 사용하여 PBS로 3회 세척하였다. 이어서, 세포를 37℃에서 3일 동안 화합물의 존재 하에서 배양하였다. 인큐베이션 후에, MagMAX-96 바이러스 RNA 단리 키트(Applied Biosystems, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, Cat # AM1836)를 사용하여 HAE 세포로부터 총 RNA를 추출하고, 세포내 RSV RNA를 실시간 PCR에 의해 정량화하였다. 대략 25 ng의 정제된 RNA를 0.9 μM RSV N 정방향 및 RSV N 역방향 프라이머, 0.2 μM RSV N 프로브 및 1x Taqman RNA-투-Ct 1-스텝 키트(Applied Biosystems, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, Cat # 4392938)를 함유한 PCR 반응 혼합물에 첨가하였다. RNA 수준을 Taqman GAPDH 제어 프라이머 세트(Applied

Biosystems, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, Cat # 402869)를 사용하여 정규화하였다. RSV A2 HAE 항바이러스 검정에 사용된 실시간 PCR 프라이머 및 프로브: RSV N 정방향 CATCCAGCAAATACACCATCCA, RSV N 역방향 TTCTGCACATCATAATTAGGAGTATCAA, RSV N 프로브 FAM-CGGAGCACAGGAGAT-BHQ

[2238] **실시예 277. HRV16 HELA EC_{50}**

[2239] 10% 열 불활성화된 FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 완전 DMEM 배지 중에서 배양된 H1-HeLa 세포를, 화합물 투여 및 감염 전 1일째에, 96웰 플레이트 내에 3000개의 세포/웰로 시딩하였다. 각각의 화합물의 항바이러스 활성을 3회 반복하여 측정하였다. 화합물을 감염 직전에 HP300 디지털 디스펜서(Hewlett Packard, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)를 사용하여 3배 연속 희석물로 세포 배양물에 직접 첨가하였다. 플레이트를 BSL-2 격납용기(containment)에 옮기고, 적정에 의해 미리 결정되고 세포 배양 배지 중에 제조된 바이러스 스톡의 적절한 희석물을 세포 및 연속 희석된 화합물이 담긴 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각에 대해 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염되고 비처리된 세포의 6개의 웰 및 비감염된 세포의 6개의 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트를 33℃/5% CO_2로 설정된 조직 배양 인큐베이터 내에서 96시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, H1-HeLa 세포를 인큐베이션으로부터 꺼내고, 25℃로 평형화되게 하였다. 100 μL의 배양 배지를 제거하고 100 μL의 Cell-Titer Glo 생존력 시약을 첨가함으로써 세포 생존력을 결정하였다. 혼합물을 25℃에서 10분 동안 진탕기 상에서 인큐베이션하고, 발광 신호를 Envision 발광 플레이트 판독기 상에서 정량화하였다. 바이러스 감염의 % 억제를 각각의 시험된 농도에 대해 0% 및 100% 억제 대조군에 대비하여 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 세포변성 효과를 50%만큼 억제한 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[2240] **실시예 278. HRV1A HELA EC_{50}**

[2241] 10% 열 불활성화된 FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 완전 RPMI 1640 배지 중에서 배양된 H1-HeLa 세포를, 화합물 투여 및 감염 전 1일째에, 96웰 플레이트 내에 5000개의 세포/웰로 시딩하였다. 각각의 화합물의 항바이러스 활성을 3회 반복하여 측정하였다. 화합물을 감염 직전에 HP300 디지털 디스펜서(Hewlett Packard, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)를 사용하여 3배 연속 희석물로 세포 배양물에 직접 첨가하였다. 플레이트를 BSL-2 격납용기에 옮기고, HRV1a 바이러스 스톡의 1/4000 희석물 100 μL를 세포 및 연속 희석된 화합물이 담긴 각각의 웰에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각에 대해 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염되고 비처리된 세포의 6개의 웰 및 5 μM 루핀트리비르를 함유하는 세포의 6개의 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트를 37℃/5% CO_2로 설정된 조직 배양 인큐베이터 내에서 96시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, H1-HeLa 세포를 인큐베이션으로부터 꺼내고, 25℃로 평형화되게 하였다. 100 μL의 배양 배지를 제거하고 100 μL의 Cell-Titer Glo 생존력 시약을 첨가함으로써 세포 생존력을 결정하였다. 혼합물을 25℃에서 10분 동안 진탕기 상에서 인큐베이션하고, 발광 신호를 Envision 발광 플레이트 판독기 상에서 정량화하였다. 바이러스 감염의 % 억제를 각각의 시험된 농도에 대해 0% 및 100% 억제 대조군에 대비하여 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 세포변성 효과를 50%만큼 억제한 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[2242] **실시예 279. HRV14 HELA EC_{50}**

[2243] 10% 열 불활성화된 FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 완전 RPMI 1640 배지 중에서 배양된 H1-HeLa 세포를, 화합물 투여 및 감염 전 1일째에, 96웰 플레이트 내에 5000개의 세포/웰로 시딩하였다. 각각의 화합물의 항바이러스 활성을 3회 반복하여 측정하였다. 화합물을 감염 직전에 HP300 디지털 디스펜서(Hewlett Packard, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)를 사용하여 3배 연속 희석물로 세포 배양물에 직접 첨가하였다. 플레이트를 BSL-2 격납용기에 옮기고, HRV14 바이러스 스톡의 1/4000 희석물 100 μL를 세포 및 연속 희석된 화합물이 담긴 각각의 웰에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각에 대해 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염되고 비처리된 세포의 6개의 웰 및 5 μM 루핀트리비르를 함유하는 세포의 6개의 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트를 37℃/5% CO_2로 설정된 조직 배양 인큐베이터 내에서 96시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, H1-HeLa 세포를 인큐베이션으로부터 꺼내고, 25℃로 평형화되게 하였다. 100 μL의 배양 배지를 제거하고 100 μL의 Cell-Titer Glo 생존력 시약을 첨가함으로써 세포 생존력을 결정하였다. 혼합물을 25℃에서 10분 동안 진탕기 상에서 인큐베이션하고, 발광 신호를 Envision 발광 플레이트 판독기 상에서 정량화하였다. 바이러스 감염의 % 억제를 각각의 시험된 농도에 대해 0% 및 100% 억제 대조군에 대비하여

계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 세포변성 효과를 50%만큼 억제한 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[2244] **실시예 280. HRVc15 및 HRVc25 EC_{50}**

[2245] 먼저, HRV 레플리콘 RNA를 제조한다. 5 ug의 DNA 주형(HRVc15 또는 HRVc25)을 37℃에서 3시간 동안 25 μL의 최종 부피로 NEB 완충액-3 중의 MluI 효소 2 μL로 선형화한다. 인큐베이션 후에, 선형화된 DNA를 PCR 정제 컬럼 상에서 정제하고, 다음 조건을 사용하여 후속 시험관내 전사를 수행한다: 10 μL의 RiboMAX Express T7 2x 완충액, 1 내지 8 μL의 선형 DNA 주형(1 μg), 0 내지 7 μL의 뉴클레아제 무함유 물, 2 μL의 효소 믹스 T7 Express. 20 μL의 최종 부피를 혼합하고, 37℃에서 30분 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 1 μL의 RQ1 RNase 무함유 DNase를 첨가하고, 혼합물을 37℃에서 15분 동안 인큐베이션한다. 이어서, 생성된 RNA를 MegaClear 키트(Gibco Life Technologies cat# 11835-030)로 정제하고, 95℃에서 50 μL의 용리 완충액으로 2회 용리한다. 10% 열 불활성화된 FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 완전 RPMI 1640 배지 중에서 배양된 H1-HeLa 세포를 형질감염 전날에 2E6개의 세포/플라스크의 농도로 T-225 플라스크 내로 시딩하고, 37℃/5% CO_2에서 하룻밤 인큐베이션한다. 형질감염 당일에, 세포를 표준 세포 배양 프로토콜에 따라 트립신 처리하고, PBS로 2회 세척한다. 세척 후에, 세포를 PBS 중에 1E7개의 세포/mL의 농도로 재현탁시키고, 현탁액을 젖은 얼음(wet ice) 상에 저장한다. 전기천공을 사용하여 레플리콘 RNA를 H1-HeLa 세포 내로 도입한다. 각각 10 μg의 레플리콘 c15 또는 1 μg의 c25 레플리콘 RNA를 함유하는 10 μL의 최종 부피를 4 mm 전기천공 큐벳 내로 피펫팅한다. H1-HeLa 세포 스톡을 온화하게 와동시킴으로써 혼합하고, 앞서 제조된 세포 스톡 0.5 mL를 레플리콘 RNA가 담긴 큐벳 내로 옮긴다. 합한 용액을 휙휙 움직여서 혼합한다. 혼합 후에, 세포를 다음 설정을 사용하여 즉시 전기천공한다: 900 V, 25 uF, 무한 저항, 1 펄스. 큐벳을 얼음 상에 10분 동안 휴지한다. 10분간 인큐베이션 후에, 전기천공당 10% 열 불활성화된 FBS를 함유하는 주위 온도, 페놀 레드-무함유 및 항생제-무함유 RPMI 1640 19 mL를 첨가한다. 150 μL(4E4개의 세포)의 전기천공된 세포 현탁액을 96웰 투명바닥 백색 세포 배양 플레이트 내로 웰마다 시딩하고, 25℃에서 30분 동안 인큐베이션한다. 화합물을 HP300 디지털 디스펜서(Hewlett Packard, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)를 사용하여 3배 연속 희석물로 세포 배양물에 직접 첨가하고, 3회 반복하여 시험하였다. 화합물을 첨가한 후, 플레이트를 33℃에서 48시간 동안 인큐베이션한다. 이어서, Renilla-Glo 루시퍼라제 검정 시스템에 의해 레플리콘 활성을 측정한다. 신호 정량화 전에, 플레이트를 인큐베이터로부터 꺼내고, 각각의 웰로부터 50 uL를 제거한 후에 25℃로 평형화되게 한다. 제조자의 프로토콜에 따라, Renilla-Glo 기질 대 완충액의 1:100 희석물을 제조하고, 100 uL의 Renill-Glo 루시퍼라제 믹스를 각각의 웰에 첨가한다. 이어서, 플레이트를 온화한 교반 하에서 25℃에서 20분 동안 인큐베이션하고, EnVision 루시퍼라제 정량화 판독기를 사용하여 0.1초 검출 설정으로 루시퍼라제 신호를 결정한다. 레플리콘 억제의 % 억제를 각각의 시험된 농도에 대해, 실험에 포함된 0% 및 100% 억제 대조군에 대비하여 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 루시퍼라제 신호를 50%만큼 억제한 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[2246] **실시예 281. DENV-2 Huh-7 Rep EC_{50}**

[2247] 384웰 플레이트(Greiner, Cat # 781091)에서, 화합물을 8-화합물 용량 반응 포맷(4개의 반복시험물) 또는 40-화합물 용량 반응 포맷(3개의 반복시험물)으로 웰당 200 nl로 음향 전달하였다. 시험된 모든 플레이트에 대해, 0% 억제인 DMSO-단독 음성 대조군 웰과 함께, GS-5734 및 NITD008을 양성 억제 대조군으로서 포함시켰다. 화합물 첨가 후에, DENV2 레플리콘 작제물을 함유하는 Huh-7 세포를 표준 세포 배양 절차에 따라 수합하고, 게네티신 없이 cDMEM으로 구성된 세포 배양 배지 중에서 1.25E5개의 세포/mL의 농도로 조정하였다. 이어서, 40 μL의 세포 스톡을 5,000개의 세포/웰의 최종 세포 밀도를 위하여 각각의 웰에 첨가하였다. 세포 및 화합물 혼합물을 37℃/5% CO_2에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 수합하기 전에, 3.4 mg을 100 uL의 DMSO 중에 현탁시켜 60 mM 스톡 용액을 생성함으로써 EnduRen 살아있는 세포 기질(Live Cell Substrate)(Promega, Cat # E6481)을 제조하였다. 이어서, 스톡 용액을 예비가온된 cDMEM 중에 1:200으로 희석시키고, 이 희석된 용액 10 uL를 384웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 500 rpm으로 짧게 원심분리하고, 2분 동안 플레이트 진탕기 상에 두었다. 혼합한 후에, 플레이트를 7℃/5% CO_2에서 1.5시간 동안 인큐베이션한 후, Envision 발광광도계 상에서 발광을 측정하였다. 레플리콘 신호의 % 억제를 각각의 시험된 농도에 대해 0% 및 100% 억제 대조군에 대비하여 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 레플리콘 신호를 50%만큼 억제한 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[2248] **실시예 282. HCV Rep 1B 및 2A EC_{50}**

[2249] 화합물을 384웰 플레이트 내에서 10개 단계의 1:3 희석물로 연속 희석시켰다. 모든 연속 희석을 동일한 384웰 플레이트 내에서 화합물당 4개의 반복시험물로 수행하였다. 100 μM의 HCV 프로테아제 억제제 ITMN-191을 HCV 반복의100% 억제의 대조군으로서 첨가한 반면, 10 mM의 퓨로마이신을 100% 세포독성의 대조군으로서 포함시켰다. 흑색 폴리스티렌 384웰 플레이트(Greiner Bio-one, 미국 노스 캐롤라이나주 먼로 소재)의 각각의 웰에 대해, 2000개의 현탁된 HCV 레플리콘 세포를 함유하는 90 μL의 세포 배양 배지(게네티신이 없음)를 Biotek μFlow 워크스테이션을 사용하여 첨가하였다. 세포 배양 플레이트 내로의 화합물 전달을 위하여, 화합물 연속 희석 플레이트로부터의 0.4 μL의 화합물 용액을 Biomek FX 워크스테이션 상에서 세포 배양 플레이트에 옮겼다. 최종 검정 웰에서의 DMSO 농도는 0.44%였다. 플레이트를 5% CO_2 및 85% 습도 하에서 37℃에서 3일 동안 인큐베이션하였다. HCV 레플리콘 검정은 동일한 웰로부터 세포독성 및 항레플리콘 활성 둘 모두를 평가할 수 있는 멀티플렉스 검정이었다. CC_{50} 검정을 먼저 수행하였다. 384웰 세포 배양 플레이트 내의 배지를 흡인하고, 웰을 Biotek ELX405 플레이트 워셔를 사용하여 매회마다 100 μL의 PBS로 4회 세척하였다. 1 x PBS 중 400 nM 칼세인 AM(Anaspec, 미국 캘리포니아주 프리몬트 소재)을 함유하는 용액의 50 μL 부피를 Biotek μFlow 워크스테이션을 사용하여 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 형광 신호(여기 490 nm, 방출 520 nm)를 Perkin-Elmer Envision 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. EC_{50} 검정을 CC_{50} 검정과 동일한 웰 내에서 수행하였다. 384웰 세포 배양 플레이트 내의 칼세인-PBS 용액을 Biotek ELX405 플레이트 워셔를 사용하여 흡인하였다. 20 μL 부피의 Dual-Glo 루시퍼라제 완충액(Promega, 미국 위스콘신주 매시슨 소재)을 Biotek μFlow 워크스테이션을 사용하여 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. Dual-Glo Stop & Glo 기질(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재) 및 Dual-Glo Stop & Glo 완충액(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)의 1:100 혼합물을 함유하는 용액의 20 μL 부피를 Biotek μFlow 워크스테이션을 사용하여 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후, Perkin-Elmer Envision 플레이트 판독기를 사용하여 발광 신호를 측정하였다.

[2250] **실시예 283. HEp-2 및 MT4 CC_{50}**

[2251] 화합물의 세포독성을 다른 세포 유형에 대해 이전에 기재된 것과 유사한 방식으로 세포 생존력 시약을 사용하여 비감염된 세포에서 결정하였다(문헌[Cihlar *et al.*, Antimicrob Agents Chemother. 2008,52(2):655-65]). HEp-2(1.5 x 103개의 세포/웰) 및 MT-4(2 x 103개의 세포/웰) 세포를 384웰 플레이트 내에서 플레이팅하고, 15 nM 내지 100,000 nM 범위의 3배 연속 희석된 화합물을 함유하는 적절한 배지와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 37℃에서 4 내지 5일 동안 배양하였다. 인큐베이션 후에, 세포를 25℃로 평형화되게 하고, Cell-Titer Glo 생존력 시약을 첨가함으로써 세포 생존력을 결정하였다. 혼합물을 10분 동안 인큐베이션하고, 발광 신호를 Envision 발광 플레이트 판독기를 사용하여 정량화하였다. 비처리된 세포 및 2 μM 퓨로마이신(Sigma, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)으로 처리된 세포는 각각 100% 및 0% 세포 생존력 대조군으로서의 역할을 한다. % 세포 생존력을 각각의 시험된 화합물 농도에 대해 0% 및 100% 대조군과 대비하여 계산하고, CC_{50} 값을 세포 생존력을 50%만큼 감소시키는 화합물 농도로서 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[2252] [표 3]

활성

실시예 번호	RSV HEp-2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	RSV HAE EC_{50} (nM)	HRV16 HELA EC_{50} (nM)
1	342	879		966
2	56	122		353
3	4094	1688		8956
4	96	76		510
5	2735	630		654
6	88	124	20	227
7	1862	265		5938
8	182	351		472
9	1006	97		324
10	191	421		583
11	269	54		1202
12	244	29		1926
13	93	30		
14	3646	1270		12449
15	4329	3255		11443
16	1292	104		1307
17	308	88		489
18	114	91	27	212
20	877	2233		4875
21	79	27		230
22	103	36	19	200
23	207	34		
25	26	127	152	135
26	334	25		669
27	1303	18		3155
28	238	53		590
29	91	932		678
30	844	44		
31	334	258		2496
32	3438	>3124.		9946
33	1914	2682		26973
34	14004	2838		>50000
35	4066	1308		29560
36	1439	312		10715
37	136	129		329
38	3507	3978		20895
39	166	569		1082
40	21481	5000		>50000

[2253]

실시예 번호	RSV HEp-2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	RSV HAE EC_{50} (nM)	HRV16 HELA EC_{50} (nM)
41	>50000	5000		>50000
42	25389	5000		>50000
43	55345	5000		
44	998	1799		4260
45	55	248		375
46	82	393		487
47	51	162		560
49	1076	2429		8720
50	44	498		464
51	90	>1244		357
52	94	252		1254
53	2359	5000		15534
54		105		378
55	570	4295		6908
56	4174	2241		7957
57	1485	>4183		5476
58		917		
59		111		
60	583	361		
61	2286	5000		23164
62	4525	>5000		8569
63	4073	>5000		
64	350	3502		
65				
66				
67				
68	247			4719
69				7325
70				5232
71	3142	>5000		
75	1262			
75				
77	464	1150		1419
78	2045	1766		2262
79	>50000	>5000		>34792
80	3827	4700		8962
81	3566	2646		3374
82	2509	3000		9270
83	5300	953		
84	8067	1133		19943
85	>46697	>5000		>50000
86	22607	>5000		>50000
87	1343	1697		6707

[2254]

[2255]

실시예 번호	RSV HEp-2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	RSV HAE EC_{50} (nM)	HRV16 HELA EC_{50} (nM)
88	336	36		1059
89	9551	713		
90	516	208		1047
91	12110	>5000		>50000
92	64	73		225
93	2839	85		
94	100	118		209
95	15167	>5000		>42218
96	254	441	22361	9354
97	537	1368		4425
98	>50000	>5000		>50000
99	>50000	>5000		>50000
100	>5600	3599		17955
101	1744	1239		3129
102	9945	>5000		16724
103	938	548		2438
104	790	368		1799
105	3443	2018		16937
106	>42532	>5000		>100000
107	>14223	>2889		>35721
108	147	239		289
109	1074	452		2493
110	281	339		
111	3967	>1482		25305
112	1406	464		3685
113	611	352		2637
114	974	255		4696
115	8663	1553		10295
116	>100000	>5000		>31940
117	>100000	>5000		>100000
118	214	316		424
119	539	120		247
120	101	104		295
121	>100000	>5000		>100000
122	4036	>5000		29320
123	>100000	>5000		>100000
124	>100000	>5000		>86429
125	3304	3647		7646
126	6557	1787		27922
127	1728	434		
128	1871	164		
129	42911	>5000		41611
130	3588	438		7305

[2256]

실시예 번호	RSV HEp-2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	RSV HAE EC_{50} (nM)	HRV16 HELA EC_{50} (nM)
131	315	636		1806
132	1993	523		22356
133	4720	>5000		16529
134	334	52		247
135	233	66		
136	2774	95		577
137	3693	>5000		26953
138	38498	>5000		
139	6434	103		28269
140	8888	>5000		23277
141	2012	67		14924
142	251	61		164
143	142	53	157	
144	614	65		
145	2895	>5000		46167
146	9716	>5000		>50000
148	2670	320		36915
149	925	>891	188	>50000
150	4158	>5000		49889
152	>5000	1780		>5000
153	7141	>5000		12469
154	2702	311		1950
155	4319	1578		4199
156	8937	1368		25872
157	972	163		
158	969	1269		13012
159	220	489		1277
160	7298	>5000		29145
161	6476	1493		13781
162	6055	>5000		12850
163	13258	9213		>50000
164	1223	724		3995
165	1944	1608		11329
166	83	624		336
167	647	359		11953
168	53	103		160
169	524	965		
170	164	524		17526
171	220	375		582
172	1450	>516		
173	156	282	22	
174	257	1387		748
175	801	539		

[2257]

실시예 번호	RSV HEp-2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	RSV HAE EC_{50} (nM)	HRV16 HELA EC_{50} (nM)
176	161	1637		547
177	104	1559		1158
178				
179	591	>4805		
180	142	833		851
181	8	43	212	35
182	1166	2087		8563
183	80	1202		173
185	7935	>5000		>80205
186	2774	70		4748
187	1485	>5000		20563
188	186	38		429
190	136	2063		2637
191	2385	35	11	3403
192	194	21		342
193	244	469		750
194				
195	2590	678		2547
196	4134	1322		7537
198	618	37		548
199	1118	33		738
200	1404	125		5680
201	2518	3096		10295
202	7046	>2948		
203	31	18		72
204	463	628		1377
205	101	27		417
206	85	62		
207	124	91		183
208	>32800	>4216		>50000
209	1463	>5000		16695
210	1775	3018		27943
212	133	>5000		670
213	3841	>5000		
214	2936	551		25823
215	1103	>3002		3390
216	4233	>4393		32750
217	1009	>3513		4656
218	1156	280		11320
219	1762	178		6044
220	4264	340		10564
221	1177	>1053		8492
222	4452	1624		

실시예 번호	RSV HEp-2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	RSV HAE EC_{50} (nM)	HRV16 HELA EC_{50} (nM)
223		321		
224		2834		
225				
226	1912	2549		
227	614	126		4936
228		2042		4715
229	>13322	>5000		>40184
230	1649	>5000		11512
231	152	190		1199
232	61	98		479
233	1746	>4640		3346
234	696	2410		6868
235	114	510		1104
236	189	949		741
237	>38425	>10772		>50000
238	91	41		731
239	148	54		1123
240	166	190		1308
241	293	190		
242				
243				
244	4946	>5000		33561
245	3790	>5000		28981
246	35	41		
247	44	510		317
248	26	2619		174
249		5000		
250	69	51		1175
251	8			
252	26	31		
253	20	70		
254	17	46		
255	18	43		
256	54	430		
257	29			
258				
259				
260	66			
261	34			
262				
263	35			
264	41			
265	215			

[2258]

[2259] [표 4]

활성

실시예 번호	HRV1A HELA EC_{50} (nM)	HRV10 HELA EC_{50} (nM)	HRV14 HELA EC_{50} (nM)	HRV99 EC_{50} (nM)	HRVc15 EC_{50} (nM)	HRVc25 EC_{50} (nM)
2	106	114	340	708		
4	190	144	445	1090		
6					9	7
8	211	179	615	1337		
77	736	636	1807	4944		
82	2777	2682	9194	19322		
88	581	608	1694	4545		
92	97	81	242	639		
96	1584	2324	12013	63935		
101	1626	1311	3432	7341		
103	1017	916	2554	4739		

[2260]

[2261] [표 5]

활성

실시예 번호	DENV-2 Huh-7 Rep EC_{50} (nM)	DENV-2 moDC EC_{50} (nM)	DENV-2 Huh-7 EC_{50} (nM)
1	>50000		
3	>100000		
6	2937	>6194	1633
7	32888	>25000	
8	37271		
9	>50000		1460
10	17933		2787
11	>50000		3500
12	>50000		
14	>100000		
15	>50000		
16	70770		
17	53718		
18	12266		
20	>50000		
21	11023		
22	5754		665
25	2858	524	840
26	44291		
27	82185		5679
28	29633		2155
29	36056	>5000	1885
30	60736		
31	96002		
32	>100000		
33	>50000		
34	>50000		
35	>50000		
36	>50000		
37	6700		1509
38	>50000		
39	>50000		
41	>50000		
42	39238		
43	>100000		
45	9660		
46	>20795		

[2262]

[2263]

실시예 번호	DENV-2 Huh-7 Rep EC_{50} (nM)	DENV-2 moDC EC_{50} (nM)	DENV-2 Huh-7 EC_{50} (nM)
47	9188		
49	>50000		
50	6923		
51	9211		
52	>46953		5483
53	>50000		
54	7398	804	2590
55	>50000		
56	>50000		
57	>50000		
59	56512		4652
60	41344		6819
66	>100000		
69	>100000		
70	>100000		
77	49829		
78	>50000		
79	40170		
80	>50000		
81	38939		
82	>50000		
84	>50000		
85	>50000		
86	>50000		
87	>100000		
88	62001		>25000
90	44488		
91	>50000		
94	2336	398	451
95	>50000		
96	>100000	>25000	
97	>100000		
98	>50000		
99	>50000		
100	>50000		
101	>100000		
102	>100000		
103	>50000		
104	>50000		
105	>50000		
106	>100000		
107	>50000		

[2264]

실시예 번호	DENV-2 Huh-7 Rep EC_{50} (nM)	DENV-2 moDC EC_{50} (nM)	DENV-2 Huh-7 EC_{50} (nM)
108	40807		
109	>50000		
111	>50000		
112	>50000		
113	42739		
114	>50000		
115	>50000		
116	11740		
117	>100000		
118	26976		
119	31105		4278
120	7458		798
121	56701		
122	>50000		
123	48460		
124	>100000		
125	>100000		
126	>50000		
129	26708		
130	>100000		
131	>50000		
132	44565		
133	>50000		
134	24708		
135			1391
136	51079		
137	>50000		
139	>50000		
140	>50000		
141	>50000		
142	12250		
145	>100000		
146	>50000		
148	>50000		
149	>50000		
150	>100000		
153	>100000		
154	50735		
155	84391		
156	>100000		
158	>50000		
159	>50000		

[2265]

실시예 번호	DENV-2 Huh-7 Rep EC_{50} (nM)	DENV-2 moDC EC_{50} (nM)	DENV-2 Huh-7 EC_{50} (nM)
160	>50000		
161	>50000		
162	13758		
163	>50000		
164	>50000		
165	>100000		
166	22097		
167	>100000		
168	4673		
170	>50000		
171	31472		
172	31390		
173			1207
174	33772		
175	>100000		
176	28585		
177	>50000		
180	6615		
181	5247		795
182	>50000		
183	17271		
185	>100000		
186	60308		
187	9353		
188	21383		3021
190	>100000		
191	61310	1073	13274
192	15851	534	2764
193	>50000		
195	>100000		
198	39122		
199	37789		
200	>50000		
201	>50000		
203	4460	599	1732
204	27503		
205	6103		
207	4836		
208	>50000		
209	>50000		
210	>50000		
212	9768		

[2266]

실시예 번호	DENV-2 Huh-7 Rep EC_{50} (nM)	DENV-2 moDC EC_{50} (nM)	DENV-2 Huh-7 EC_{50} (nM)
213	>100000		
214	>50000		
215	44254		
216	32998		
217	37974		
218	>50000		
219	>50000		
220	28980		
221	>100000		
222	>100000		
227	39381		
229	31400		
230	>50000		
231	14738		
232	5324	1091	
233	35840		
234	36390		
235	3958		
236	17930		
237	>50000		
238	9708		
239	25378		
240	10557		
241	15455		
244	36716		
245	>50000		
246	5114		
247	12000		1278
248	4725		756
249	>50000		
251	3533	116	529
252	6996	284	697
253	2775	429	489
254	12958	90	797
255	4945	86	824
256	>100000	103	>18091
257	5482		2208
260	9951		682
263	8030		569
265			390

[2267] [표 6]

활성

실시예 번호	HCV Rep 1B EC_{50} (nM)	HCV Rep 2A EC_{50} (nM)
4	52675	9197
6	793	1268
18	1106	1485
25	443	448
52	3957	7457
60	6084	10805
66	14852	21812
69	25321	50301
70	9433	32661
88	23664	27667
92	16545	2905
94	278	493
96	30706	47256
149	31069	>44444
181	861	1678
191	19748	34104
203	332	671
227	10188	4759
247	665	1680
248	503	1180
251	595	1108
252	624	1649
253	452	887
254	368	787

[2268]

[2269] [표 7]

활성

실시예 번호	MT4 CC_{50} (nM)	HEp-2 CC_{50} (nM)	HELA CC_{50} (nM)
205	20240	58553	59215
206	16637	55177	
230	>50000	>50000	>50000
233	26355	>50000	>50000
238	45010	>50000	>50000
239	>50000	>50000	>50000
240	>50000	>50000	>50000
241	>50000	>50000	
250	20516	>50000	>50000

[2270]

[2271] 전술한 발명은 명확한 이해를 위해 예시 및 실시예로서 어느 정도 상세히 기술되었지만, 당업자는 소정의 변경 및 수정이 첨부된 청구범위의 범주 내에서 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본 명세서에 제공된 각각의 참고문헌은, 마치 각각의 참고문헌이 개별적으로 참고로 포함되는 것처럼 그와 동일한 정도로 전체적으로 참고로 포함된다. 본 출원과 본 명세서에 제공된 참고문헌 사이에 불일치가 존재하는 경우, 본 출원이 우선할 것이

다.