



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0057384
(43) 공개일자 2024년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/267 (2006.01) A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 207/267 (2013.01)
A61K 31/4015 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7045446
(22) 출원일자(국제) 2022년06월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/031815
(87) 국제공개번호 WO 2022/256434
국제공개일자 2022년12월08일
(30) 우선권주장
63/195,930 2021년06월02일 미국(US)
63/275,113 2021년11월03일 미국(US)

(71) 출원인
아세아 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 주디셜 드라이브 9380
(72) 발명자
마오 룡
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 디렉터스 플레이스 4955
쉬 샤오
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 디렉터스 플레이스 4955
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

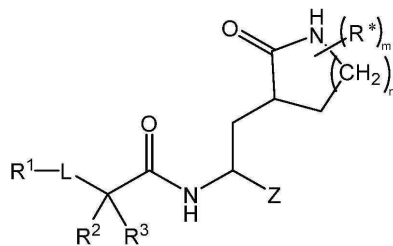
전체 청구항 수 : 총 95 항

(54) 발명의 명칭 항바이러스제로서의 프로테아제 억제제

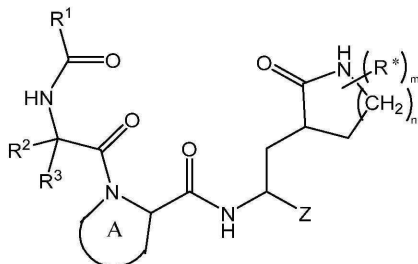
(57) 요약

특히, 코로나바이러스 또는 장내 바이러스에 의해 발생한 바이러스 감염의 치료와 관련된 화합물, 약제학적 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 화학식 I, II 및 III의 화합물 및 치료를 위해 상기 화합물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[화학식 I]

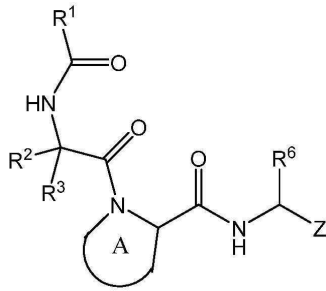


[화학식 II]



(뒷면에 계속)

[화학식 III]



상기 화합물들은 코로나바이러스의 프로테아제 3CL을 억제하는 캡티도미메틱이며, COVID-19를 포함하는 바이러스 감염으로 인한 병태를 치료하는 데 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/427 (2013.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 31/14 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 417/06 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

샤아바니 나미르

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 디렉터스 플레
 이스 4955

진 찬

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 디렉터스 플레
 이스 4955

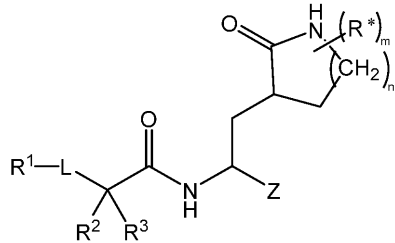
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭.

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

Z는 $-\text{CHO}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{SO}_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+), $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택되고;

L은 결합, $-(\text{CR}_2)_{1-2}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{NR}-$, $-\text{NR}-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-\text{CHR}^2-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-\text{CHR}^2-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-\text{CHR}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-\text{CHR}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_2)_{0-2}-$ 및 $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$ 로부터 선택되고;

R^1 은 $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, 페닐, 나프틸, 및 환 구성원으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 페닐, 나프틸 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

각각의 R^2 는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

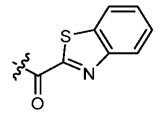
R^3 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

각각의 R^* 은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, CN, 할로 및 $-\text{OH}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0 내지 2의 정수이고;

n은 0 내지 4의 정수이고;

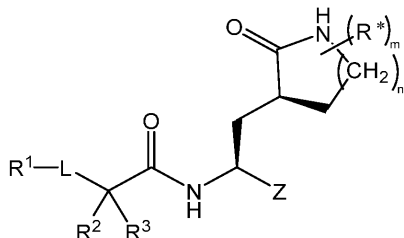
각각의 R은 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.



청구항 2

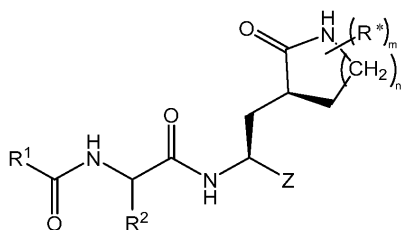
제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IA의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IA]

**청구항 3**

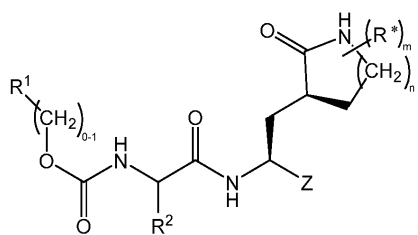
제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IB의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IB]

**청구항 4**

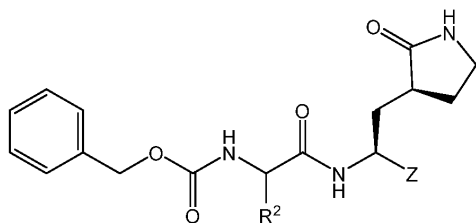
제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IC의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IC]

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IC1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

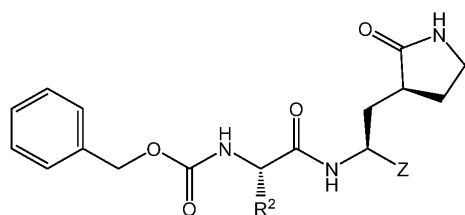
[화학식 IC1]



청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IC1A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

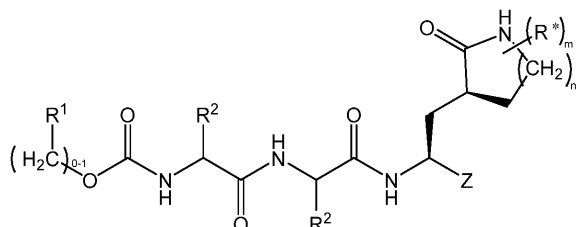
[화학식 IC1A]



청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 ID의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

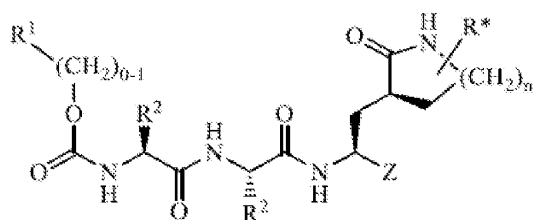
[화학식 ID]



청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 ID1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

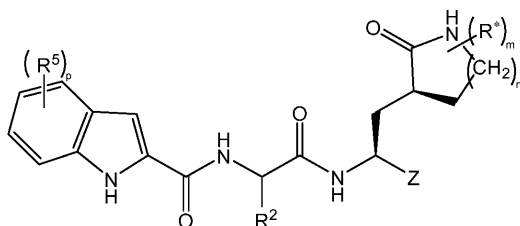
[화학식 ID1]



청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IE의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IE]



상기 화학식 IE에서,

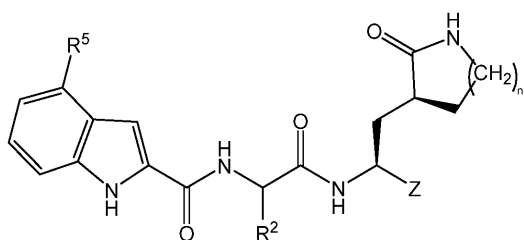
각각의 R^5 는 수소, 할로, $-CN$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

p 는 0 내지 4의 정수이다.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IF의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IF]



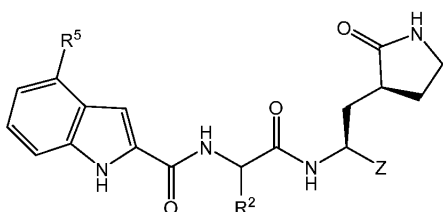
상기 화학식 IF에서,

R^5 는 수소, 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택된다.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IG의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IG]

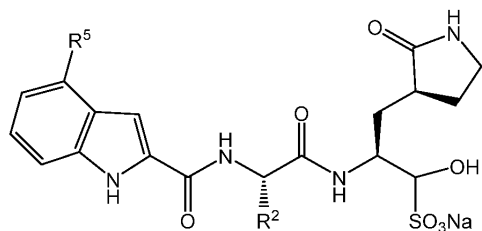


청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IG1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물,

둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

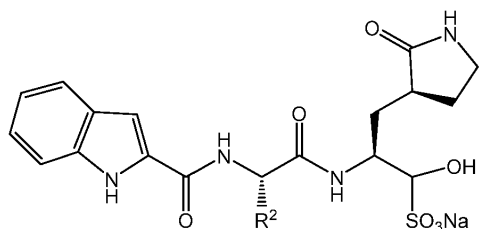
[화학식 IG1]



청구항 13

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IG2의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IG2]



청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^2 가 독립적으로, C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되는, C_{1-4} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-2} 알킬- $(C_{3-6}$ 사이클로알킬) 또는 $(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{1-2} 알킬인, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 각각의 R^2 가 독립적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, t-부틸, 이소부틸, 이소프로필메틸, 1-메틸-t-부톡시에틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 사이클로프로필메틸 또는 사이클로헥실메틸인, 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, 각각의 R^2 가 독립적으로, t-부틸, 이소프로필메틸, 사이클로헥실메틸 또는 1-메틸-t-부톡시에틸인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제4항, 제7항, 제8항 및 제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 페닐, 나프틸 또는 인돌릴이고, 이들 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택되는 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, R^1 이 페닐 또는 인돌릴이고, 이들 각각은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 19

제17항에 있어서, R^1 이 $-CF_3$ 또는 $-CHF_2$ 인, 화합물.

청구항 20

제17항에 있어서, R^1 이 $-CF_3$, $-CHF_2$, 페닐 또는 인돌릴이고, 여기서 페닐 및 인돌릴은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 21

제17항에 있어서, R^1 이 $-CF_3$, $-CHF_2$, 페닐 또는 인돌릴이고, 여기서 페닐 및 인돌릴은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제4항, 제7항 내지 제10항 및 제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1, 2 또는 3인, 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, n 이 1인, 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서, n 이 2인, 화합물.

청구항 25

제22항에 있어서, n 이 3인, 화합물.

청구항 26

제9항 내지 제12항 및 제14항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 0인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제4항, 제7항, 제9항 및 제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로, 수소, 할로, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시인, 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로, 수소, 플루오로, 메틸 또는 메톡시인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, Z 가 $-CN$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-NHC(=O)CH=CH_2$, $-C(=O)CH=CH_2$, $-C(=O)CH_2OH$, $-CH(OCH_3)_2$, $-CHO$, $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+) 또는 $-C(=O)-CH_2X$ 이고, 여기서 X 는 F, Cl, Br 또는 I인, 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, Z 가 $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+)인, 화합물.

청구항 31

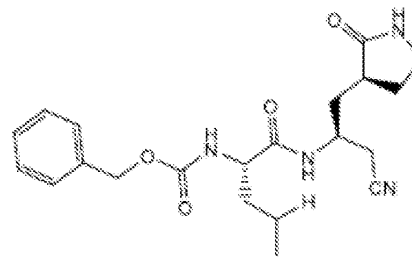
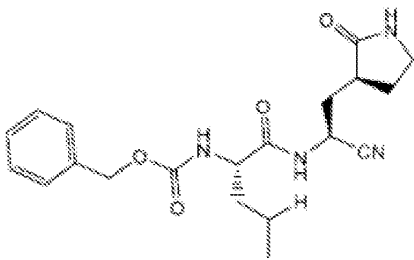
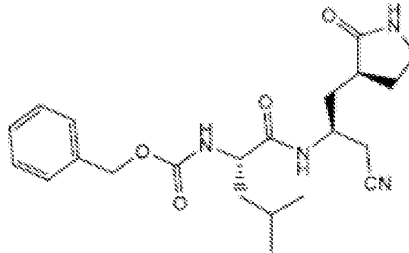
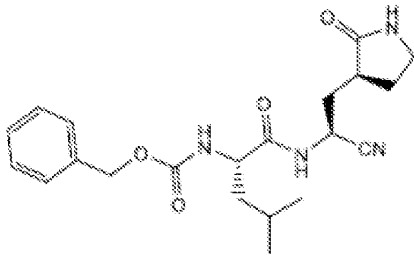
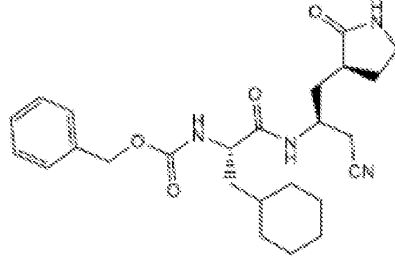
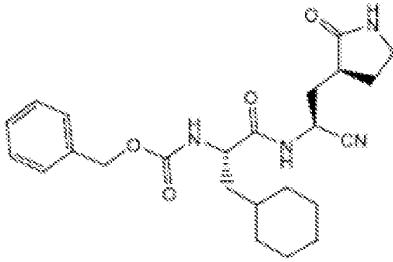
제1항에 있어서, L이 -NHC(=O)- , -C(=O)NH- , $\text{-NHC(=O)-CHR}^2\text{-NHC(=O)-}$ 또는 $\text{-C(=O)NH-CHR}^2\text{-C(=O)NH-}$ 인, 화합물.

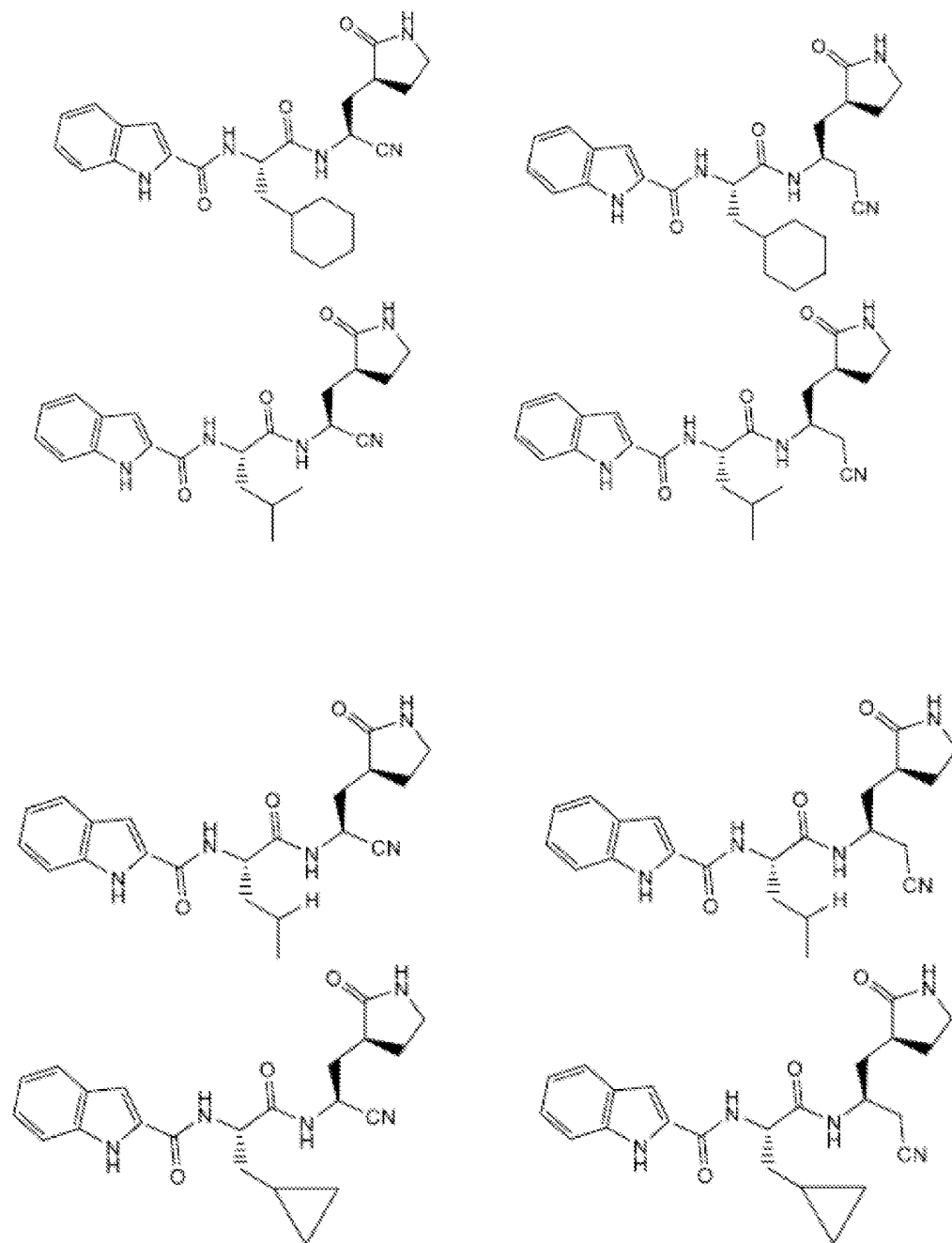
청구항 32

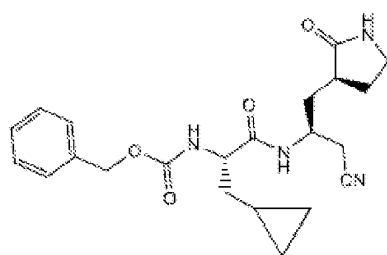
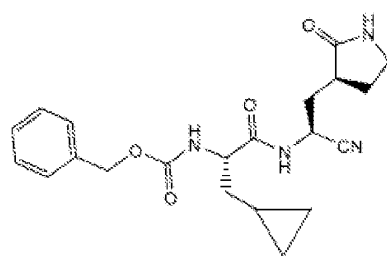
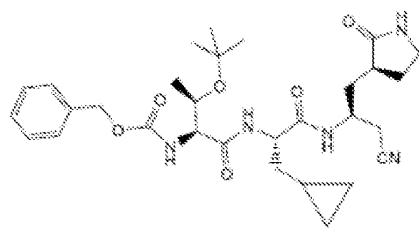
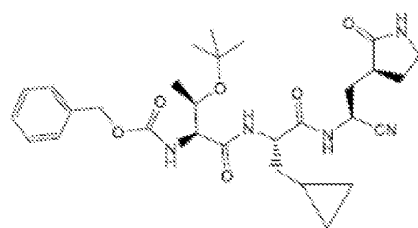
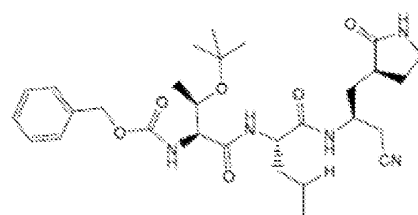
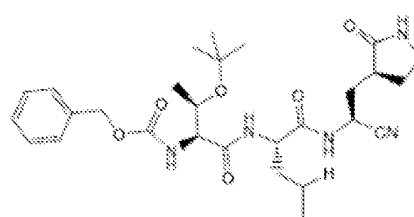
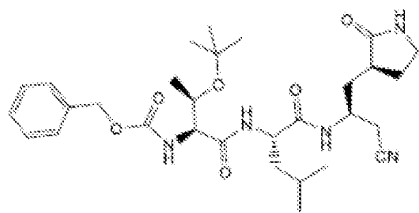
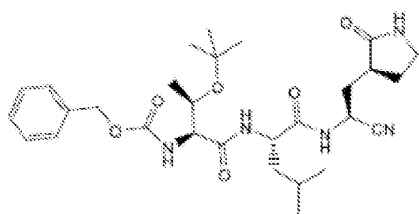
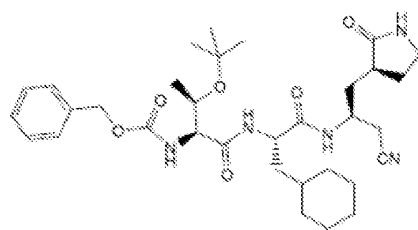
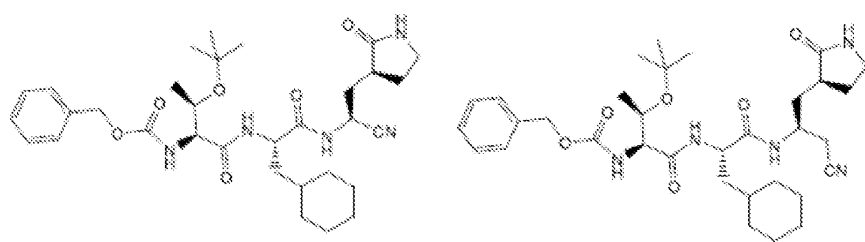
제31항에 있어서, L이 -NHC(=O)- 또는 -C(=O)NH- 인, 화합물.

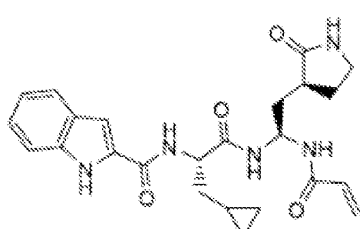
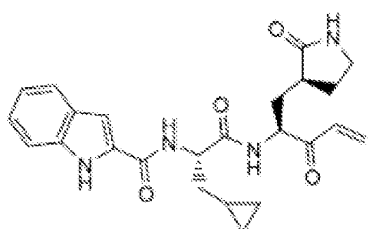
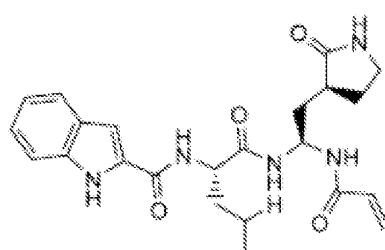
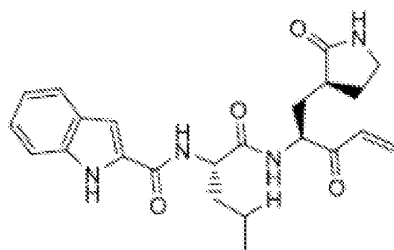
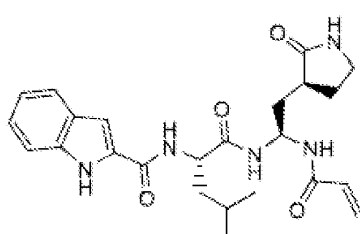
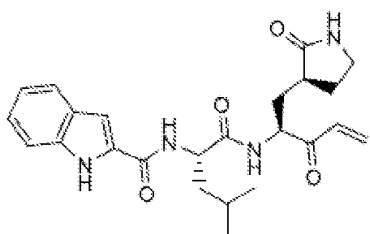
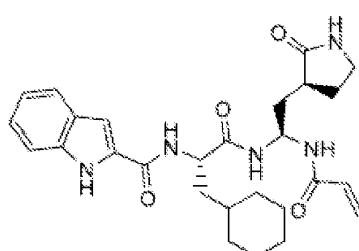
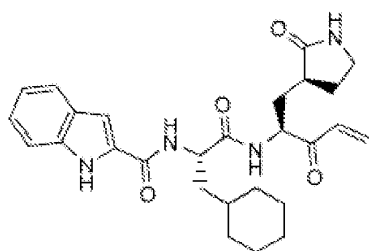
청구항 33

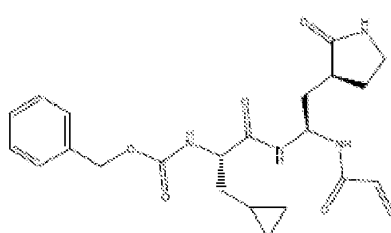
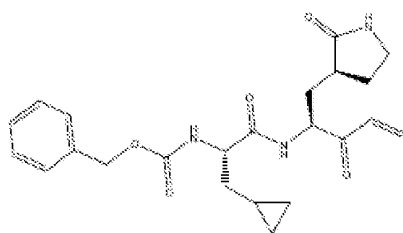
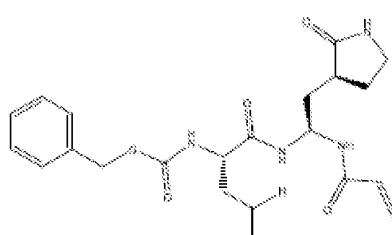
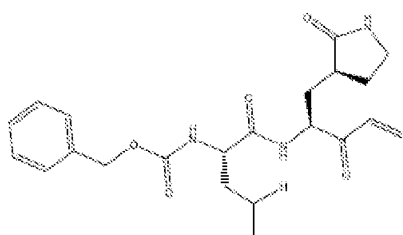
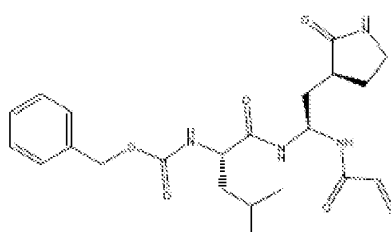
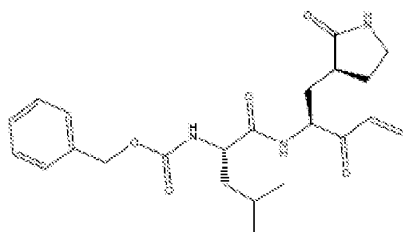
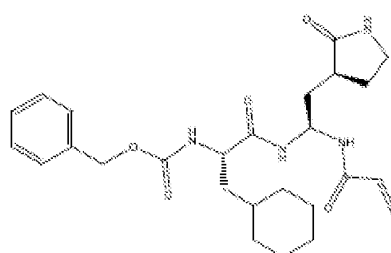
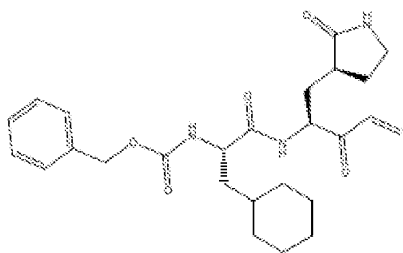
다음 화학식들로부터 선택되는 화합물 및 이의 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 및 동위원소 변형체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 및 프로드럭로부터 선택되는, 화합물:

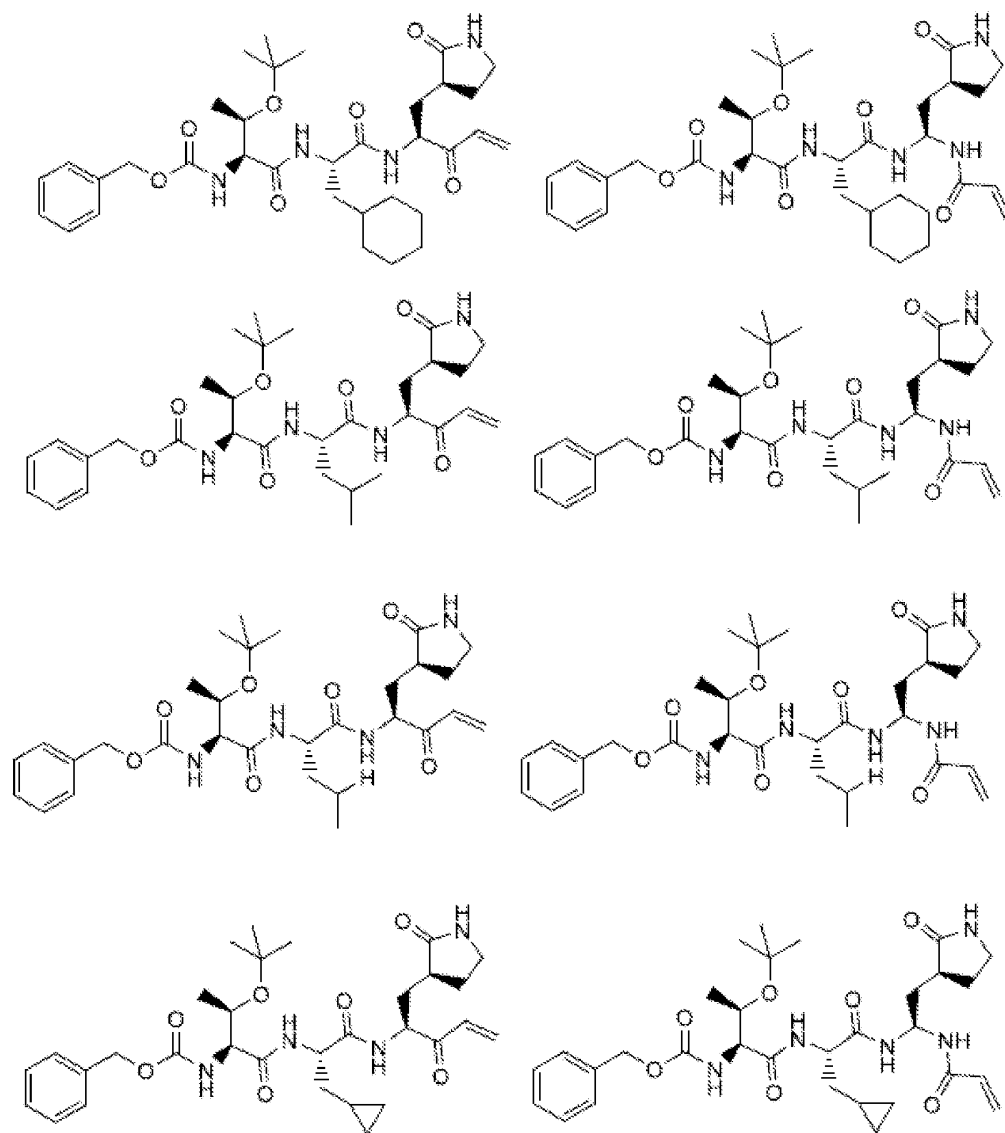


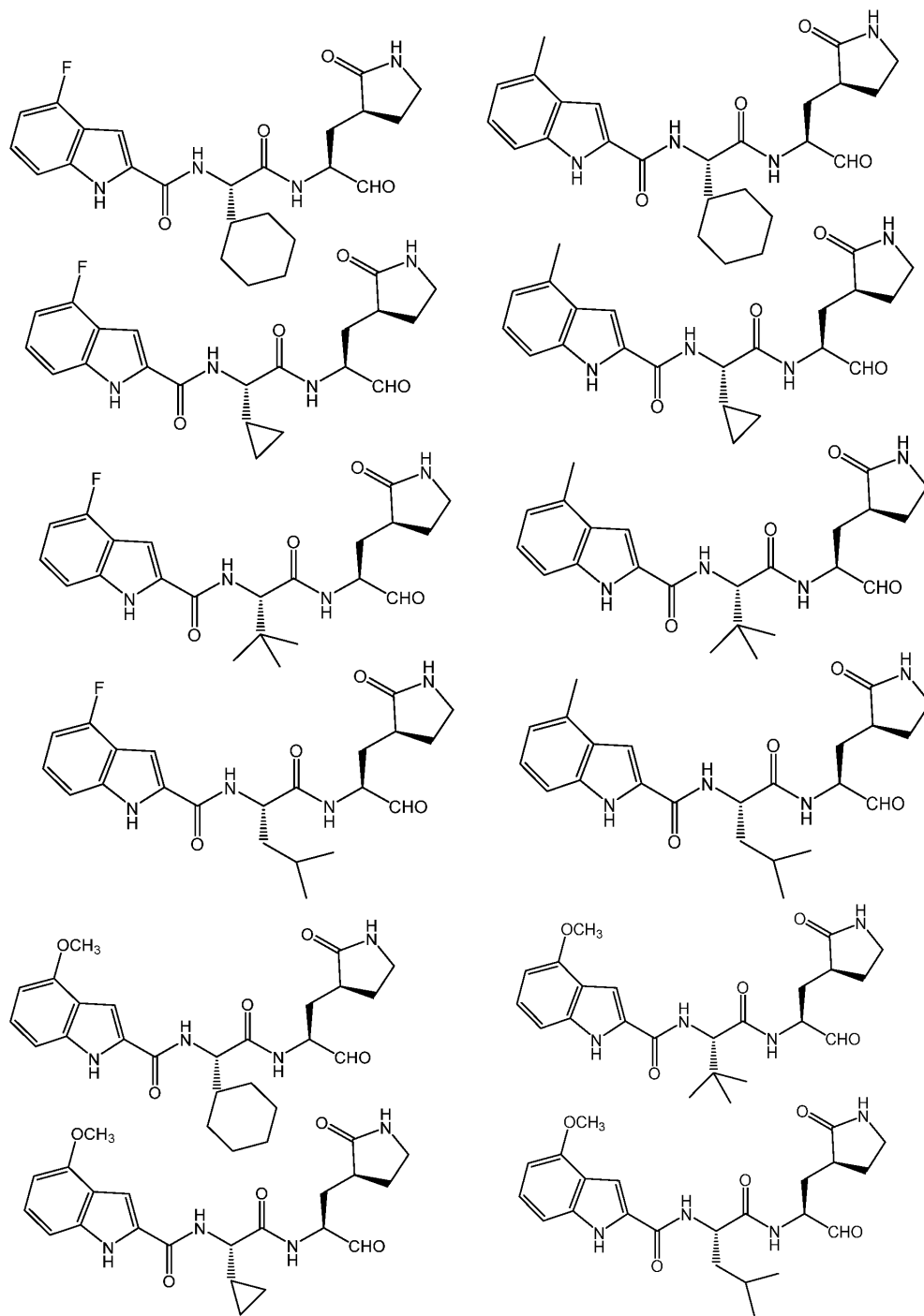


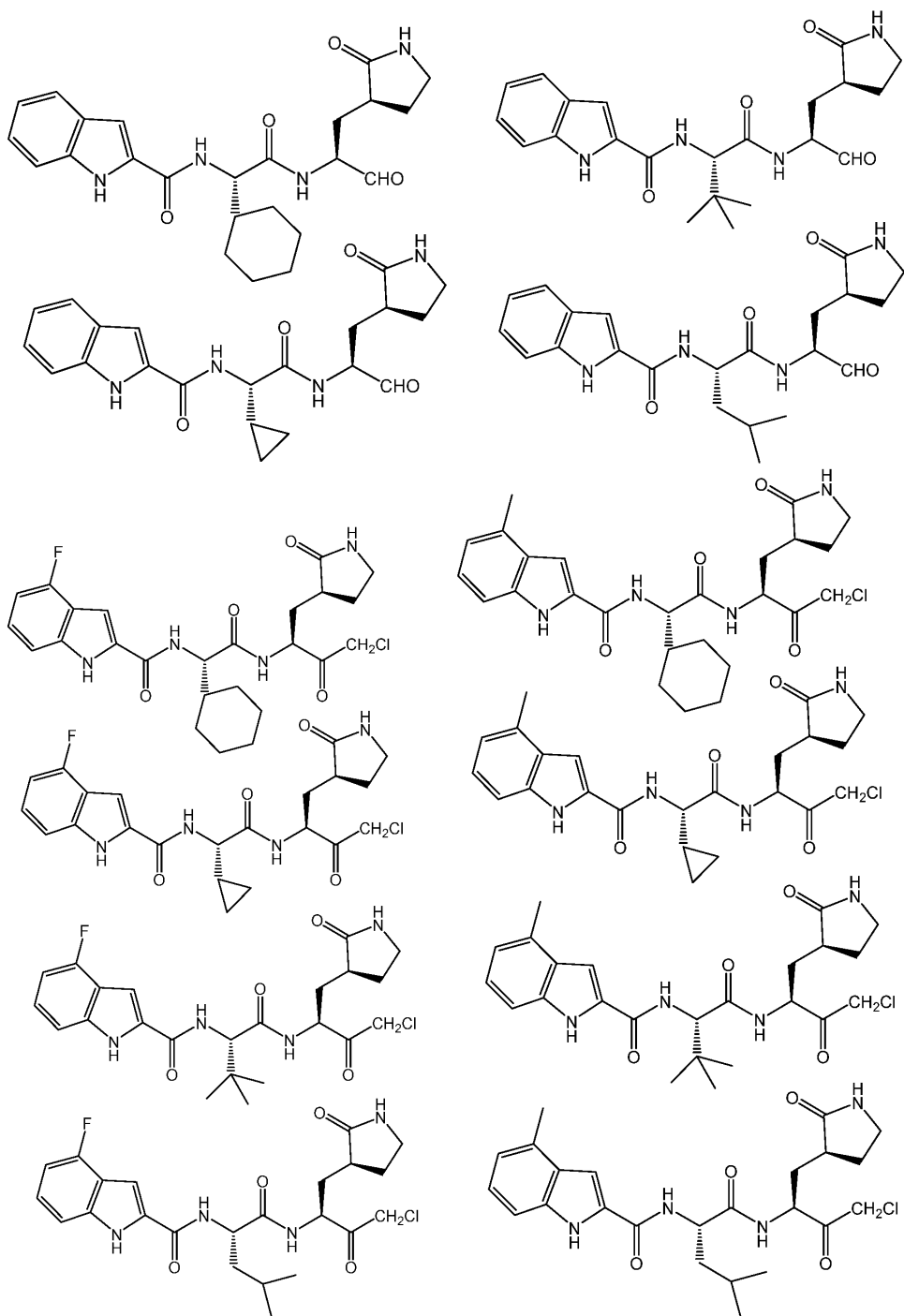


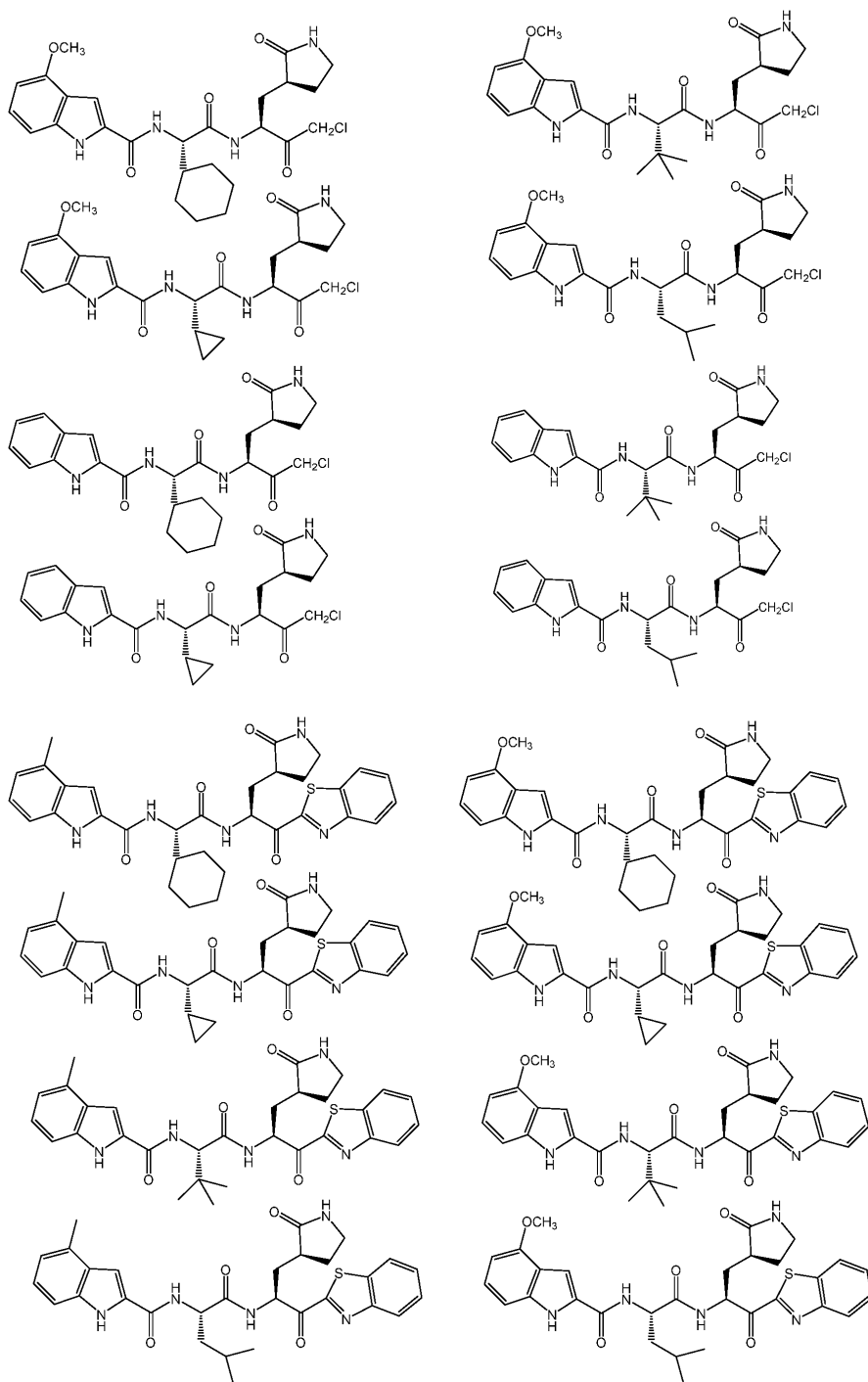


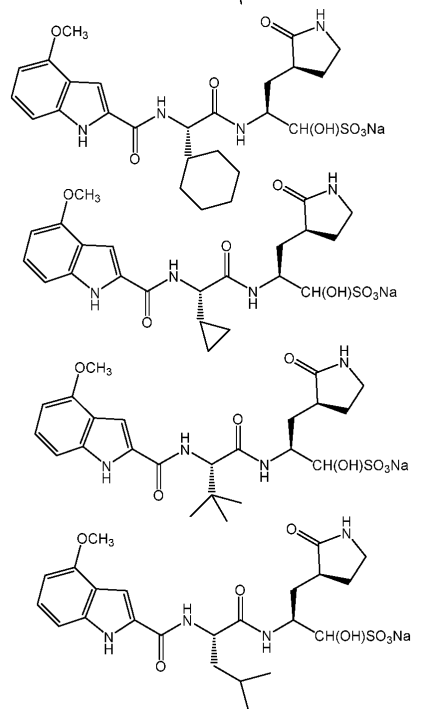
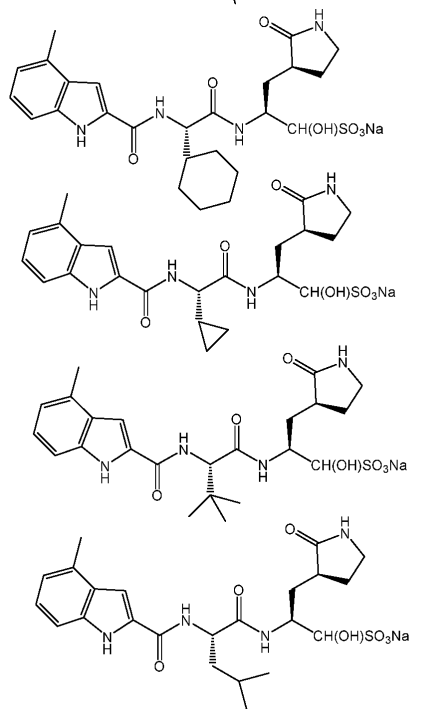
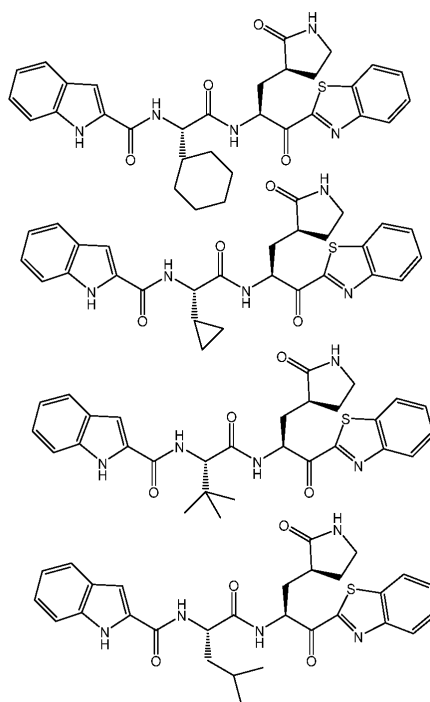
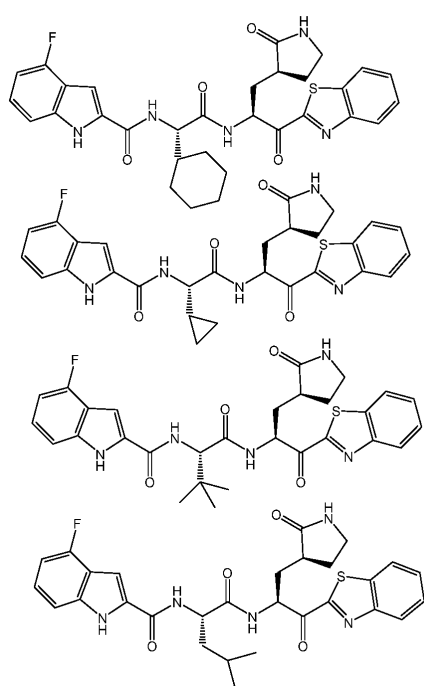


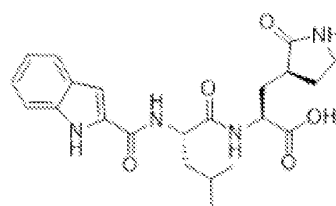
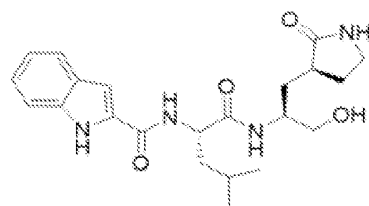
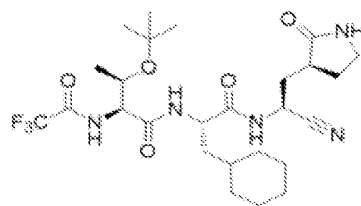
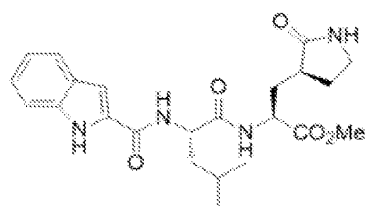
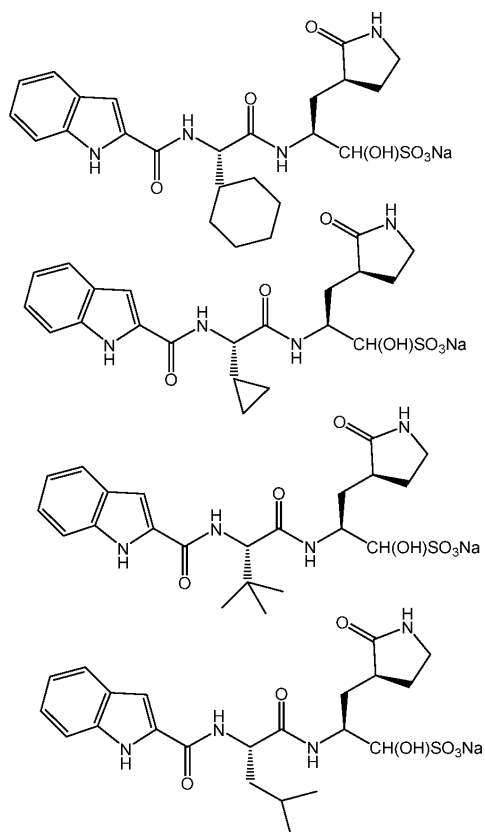
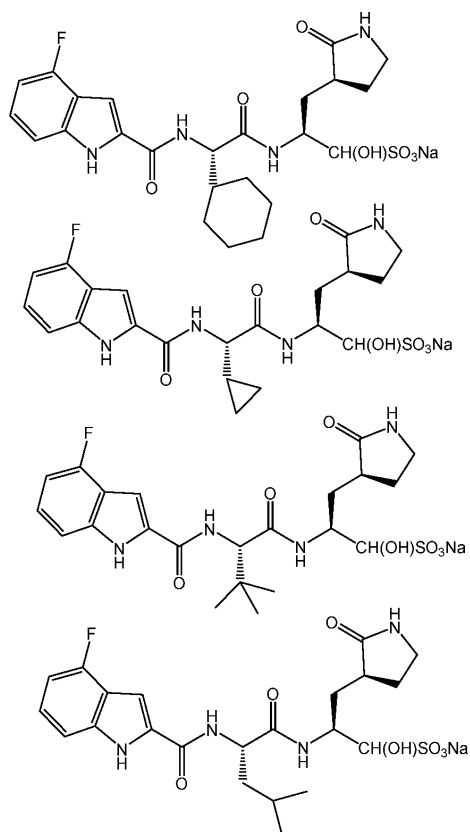


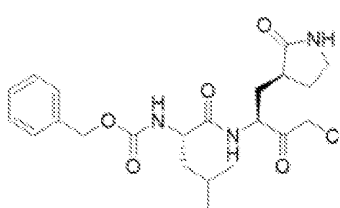
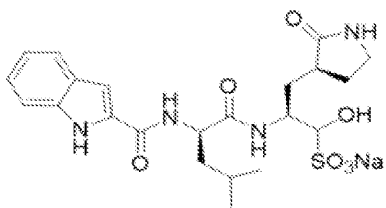
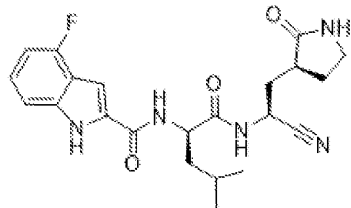
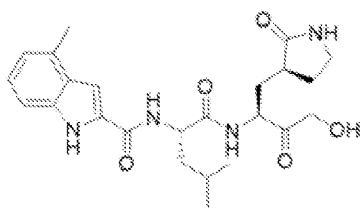
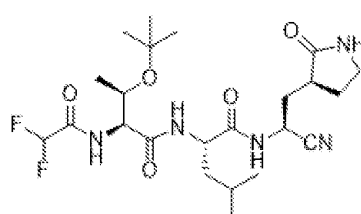
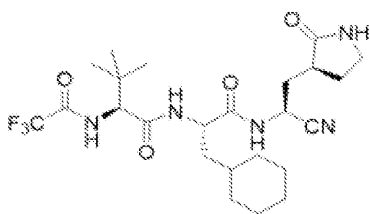
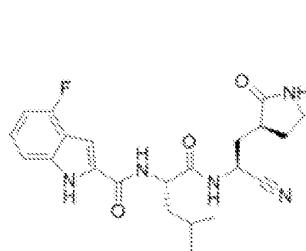
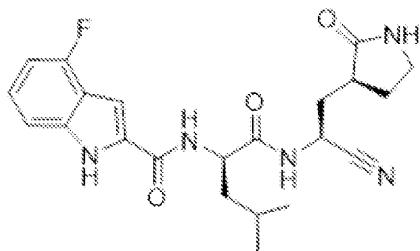
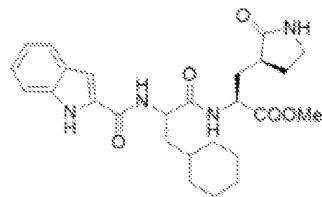
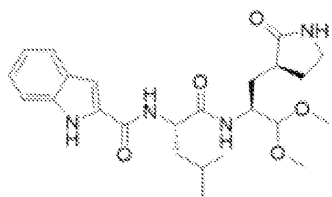


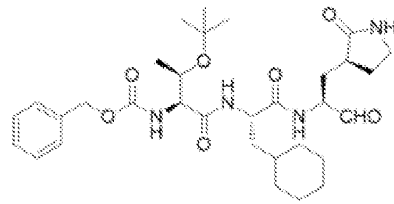
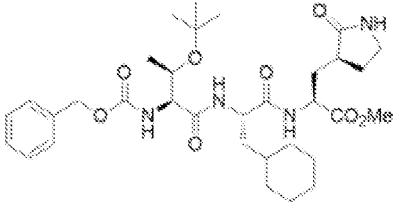
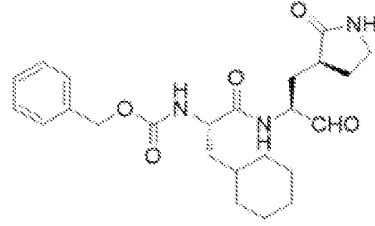
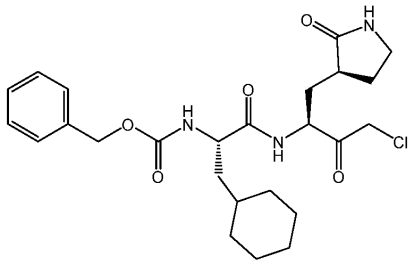








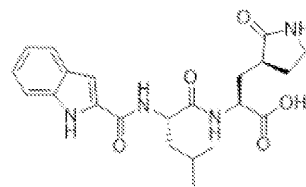
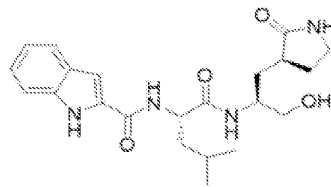
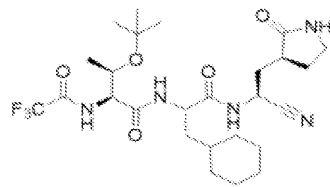
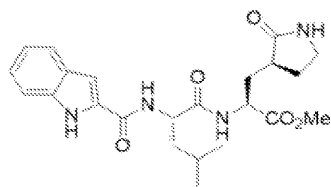


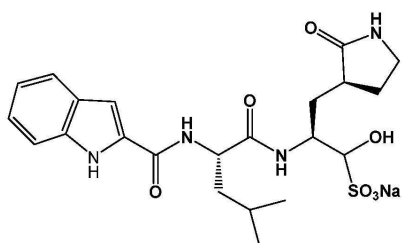
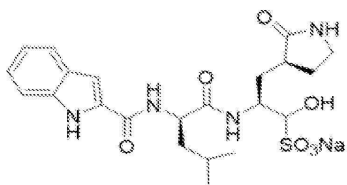
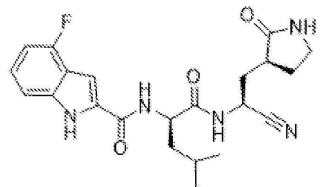
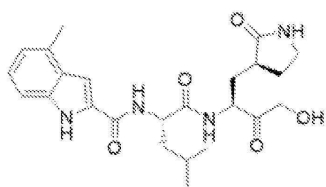
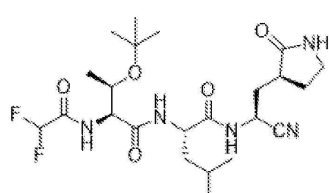
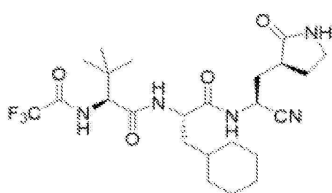
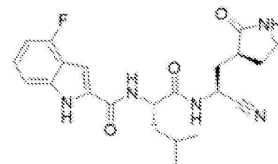
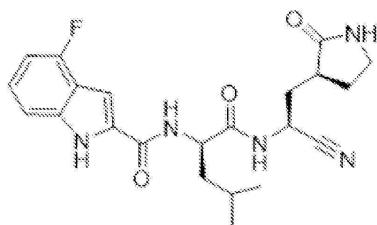
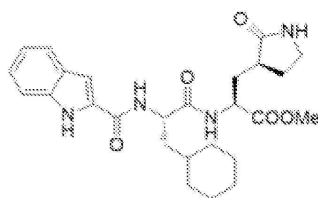
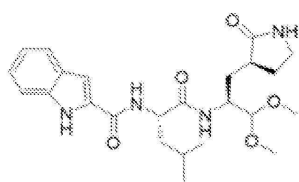


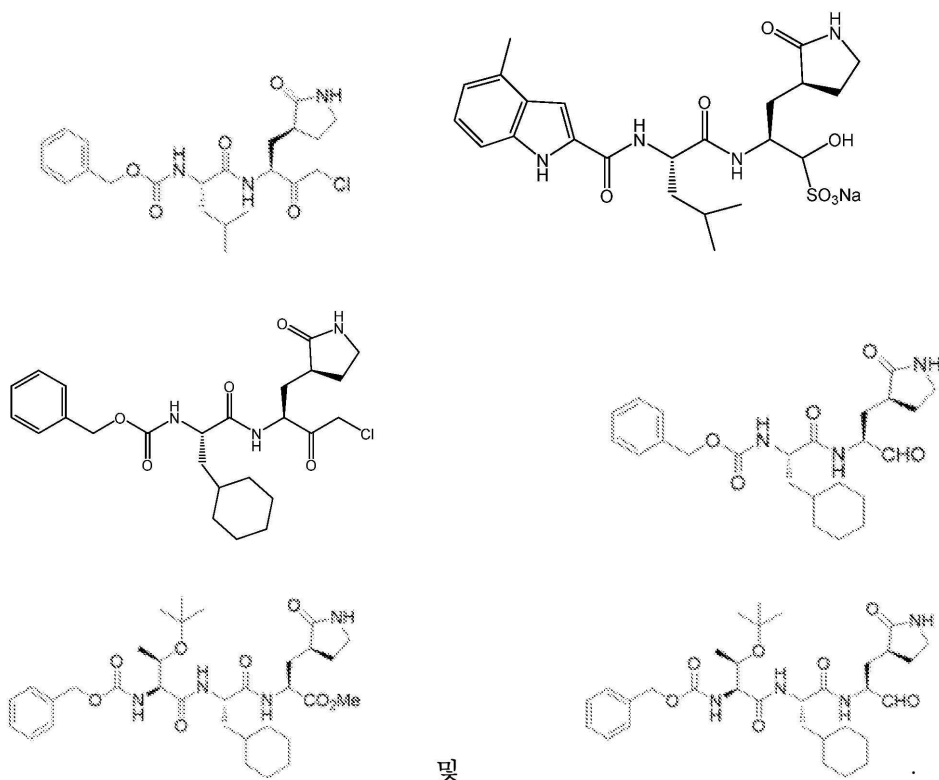
및

청구항 34

다음 화학식들로부터 선택되는 화합물 및 이의 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 및 동위원소 변형체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 및 프로드럭로부터 선택되는, 화합물:





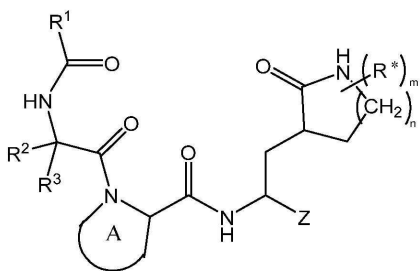


및

청구항 35

화학식 II의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭.

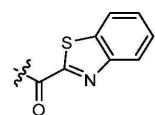
[화학식 II]



상기 화학식 II에서,

환 A는, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 5원 내지 9원 사이클로알킬이고;

Z는 -CHO, -CH₂CN, -C(=O)-CH=CH₂, -CH₂-C(=O)-CH=CH₂, -C(=O)-C₁₋₃ 할로알킬 및 -NH-C(=O)-CH=CH₂, -C(=O)CH₂OH,



및 -CH(OH)SO₃⁻ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na⁺)로부터 선택되고,

또는 n이 1일 때, Z는 -CN일 수 있고, 단, R₂는 t-부틸이 아니고;

R¹은 H, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 C₁₋₄ 알킬이고, 상기 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 알킬은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으

로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고, 또는 R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

R^2 는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

R^3 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

각각의 R^* 은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, CN, 할로 및 -OH로부터 독립적으로 선택되고;

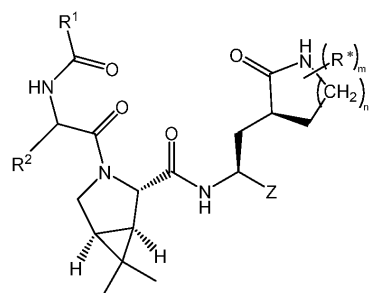
m은 0 내지 2의 정수이고;

n은 0 내지 4의 정수이다.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIA의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

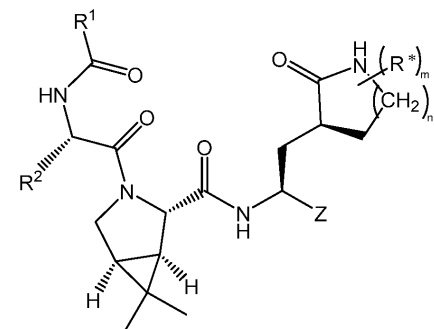
[화학식 IIA]



청구항 37

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIA1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IIA1]

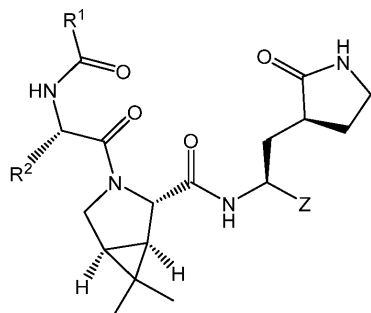


청구항 38

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIB의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의

혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

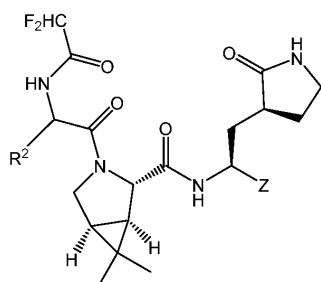
[화학식 IIB]



청구항 39

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIB1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

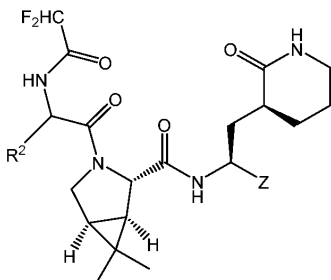
[화학식 IIB1]



청구항 40

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIB1A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

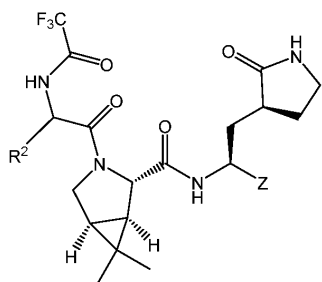
[화학식 IIB1A]



청구항 41

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIB2의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

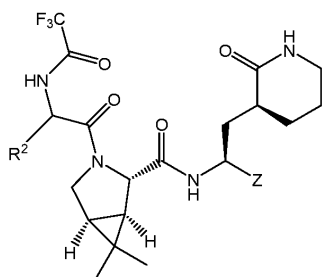
[화학식 IIB2]



청구항 42

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIB2A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

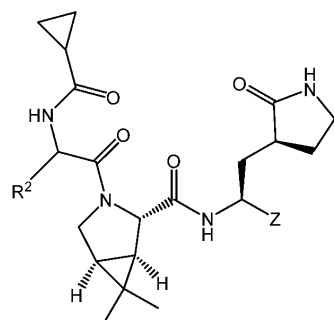
[화학식 IIB2A]



청구항 43

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIB3의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

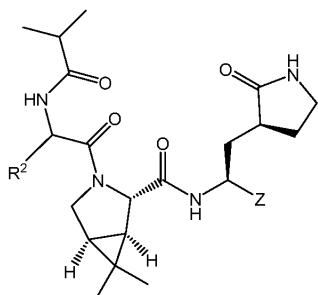
[화학식 IIB3]



청구항 44

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIB4의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

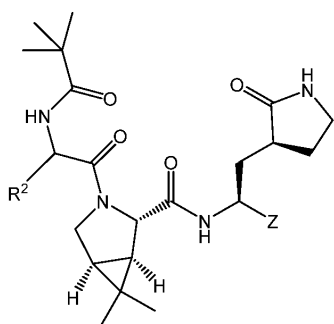
[화학식 IIB4]



청구항 45

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIB5의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

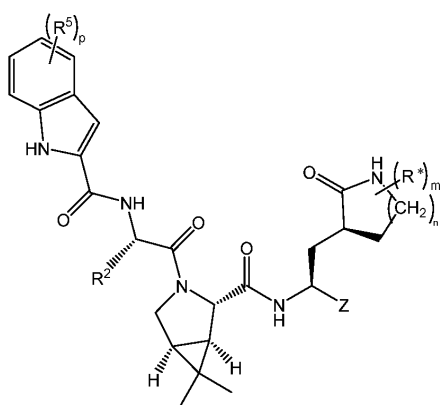
[화학식 IIB5]



청구항 46

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIC의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IIC]



상기 화학식 IIC에서,

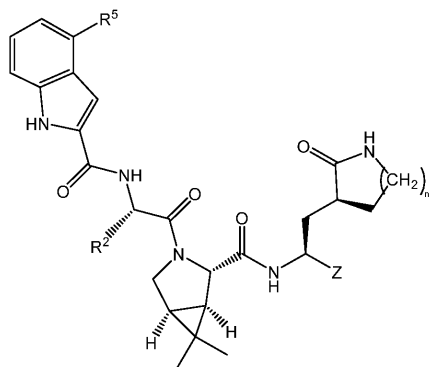
각각의 R^5 는 수소, 할로, $-CN$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

p 는 0 내지 4의 정수이다.

청구항 47

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IID의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IID]



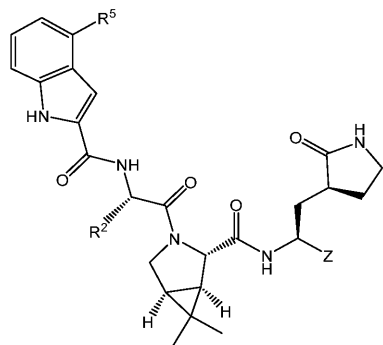
상기 화학식 IID에서,

R⁵는 수소, 할로, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₃ 알콕시로부터 선택된다.

청구항 48

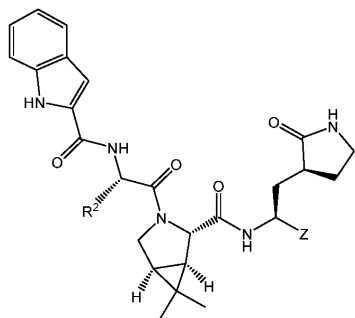
제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IID1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IID1]

**청구항 49**

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IID1A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

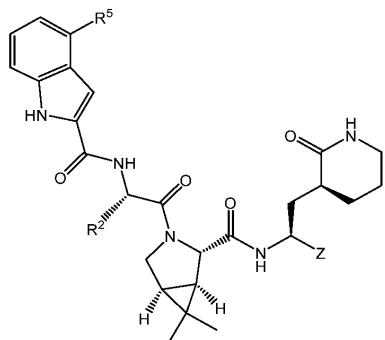
[화학식 IID1A]



청구항 50

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IID2의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

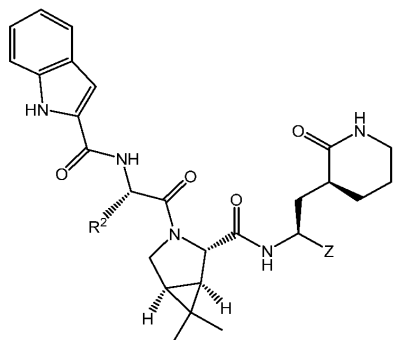
[화학식 IID2]



청구항 51

제35항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IID2A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IID2A]



청구항 52

제46항 내지 제48항 및 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁵가 독립적으로, 수소, 할로, C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시인, 화합물.

청구항 53

제52항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로, 수소, 플루오로, 메틸 또는 메톡시인, 화합물.

청구항 54

제35항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 에틸, 이소프로필, 이소부틸, t-부틸, 이소프로필메틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실 및 사이클로부틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서, R^2 가 t-부틸, 이소프로필메틸 또는 사이클로프로필인, 화합물.

청구항 56

제35항 내지 제38항 및 제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 사이클로프로필, t-부틸, t-부톡시; 또는 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴인, 화합물.

청구항 57

제35항 내지 제37항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1 또는 2인, 화합물.

청구항 58

제35항 내지 제37항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인, 화합물.

청구항 59

제25항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 $-CN$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CN$, $NHC(=O)CH=CH_2$, $-C(=O)CH_2OH$, $-CHO$, $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+) 또는 $-C(=O)-CH_2X$ 이고, 여기서 X는 F, Cl, Br 또는 I인, 화합물.

청구항 60

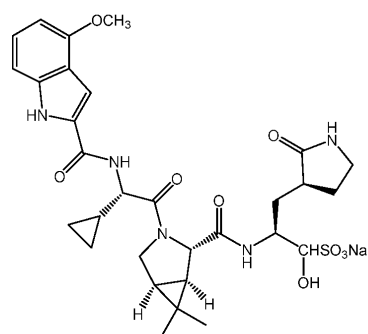
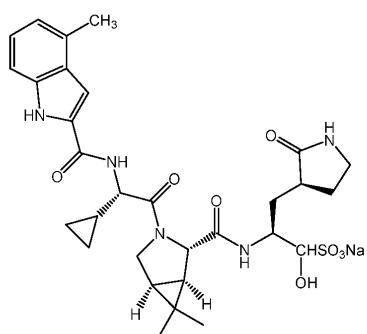
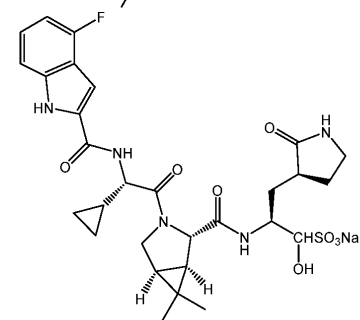
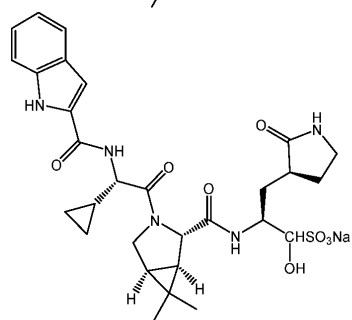
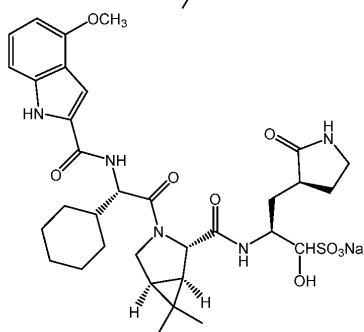
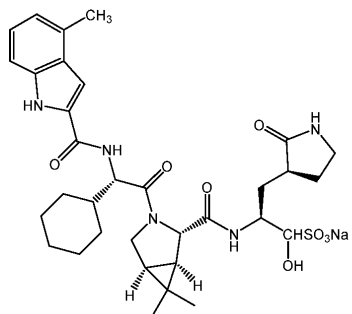
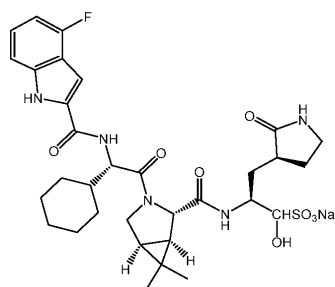
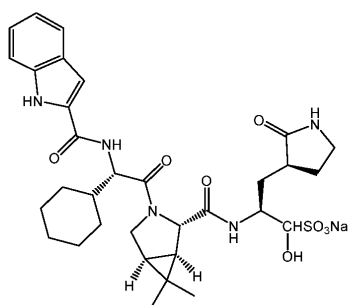
제59항에 있어서, Z가 $-CN$ 인, 화합물.

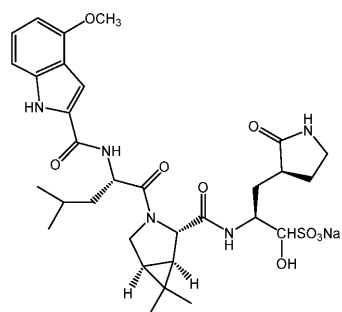
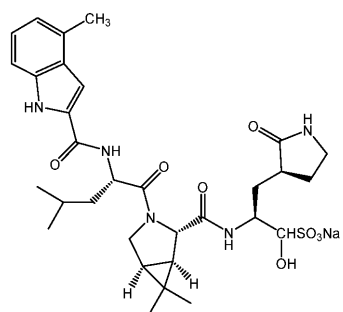
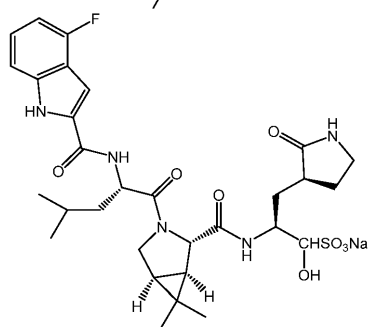
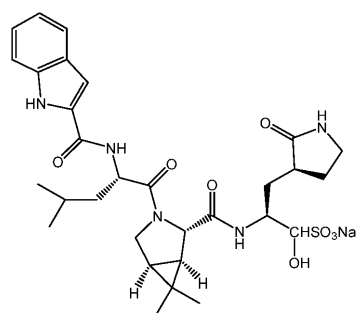
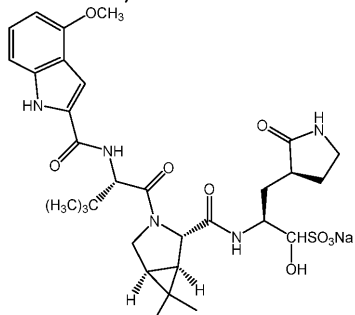
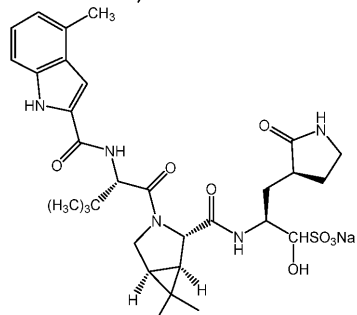
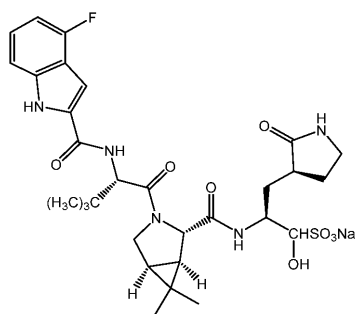
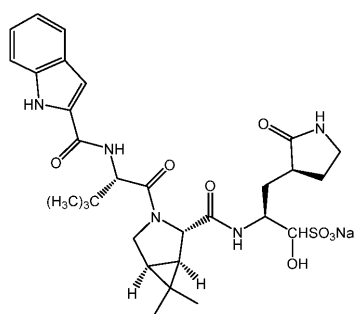
청구항 61

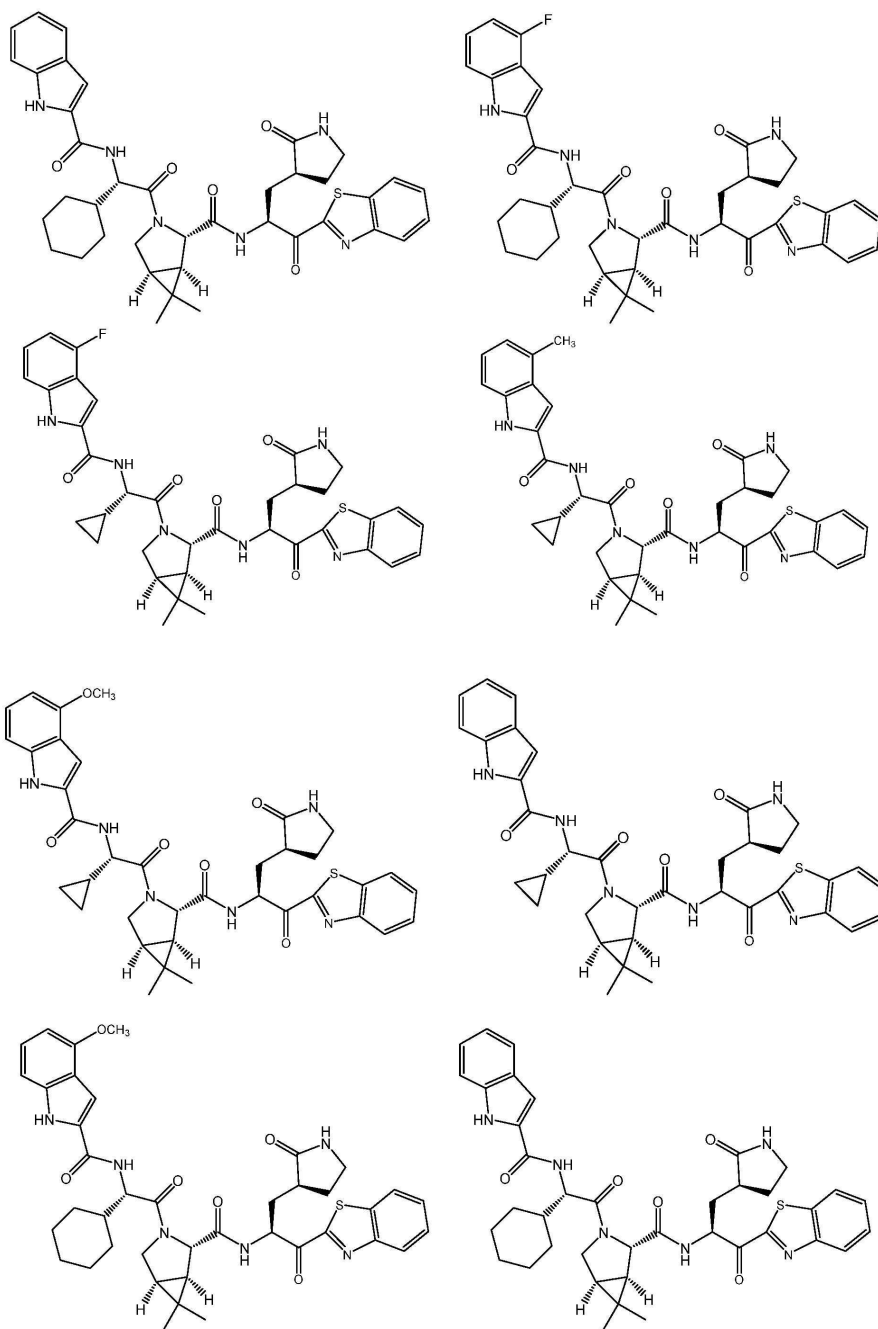
제59항에 있어서, Z가 $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+) 또는 $-C(=O)-CH_2X$ 이고, 여기서 X는 F, Cl, Br 또는 I인, 화합물.

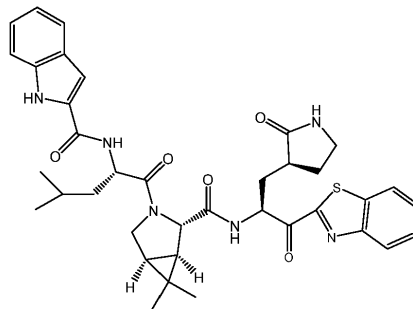
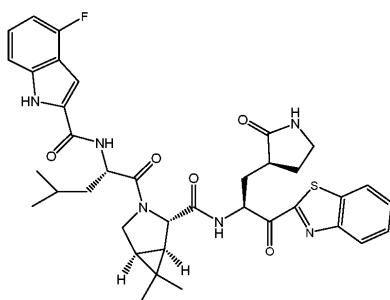
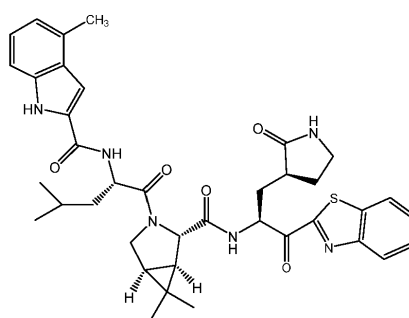
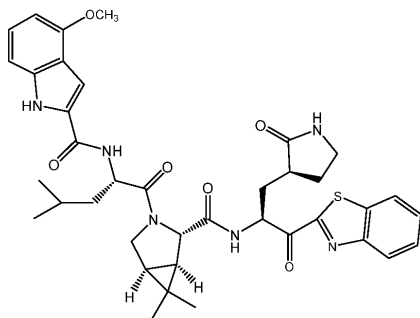
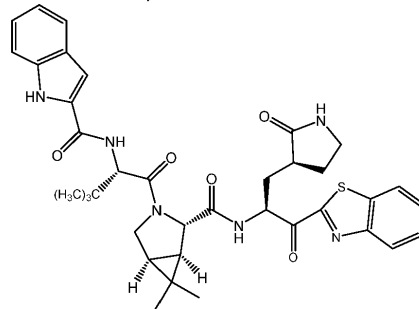
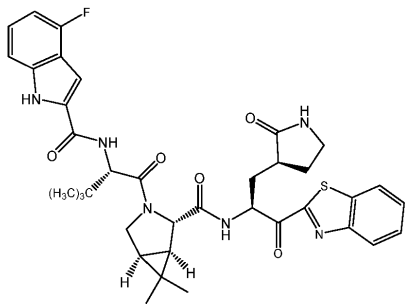
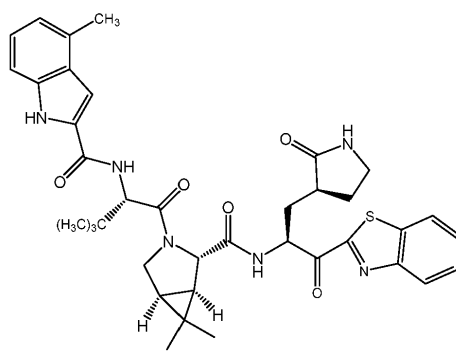
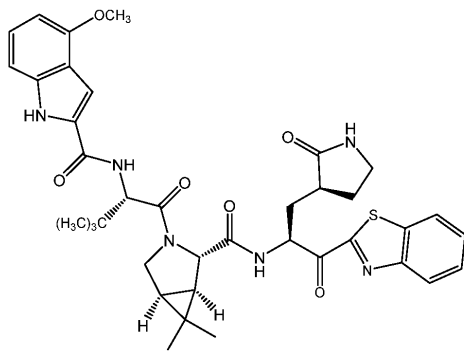
청구항 62

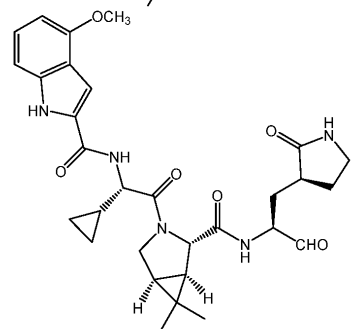
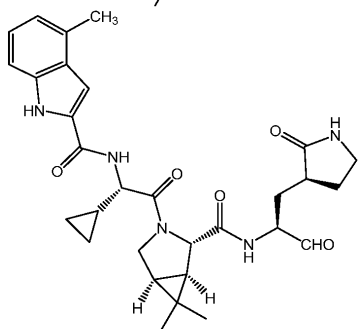
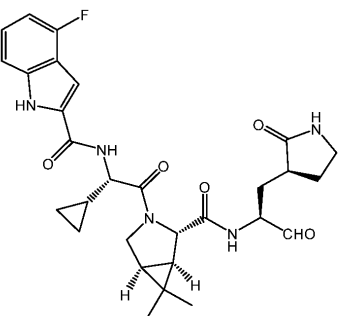
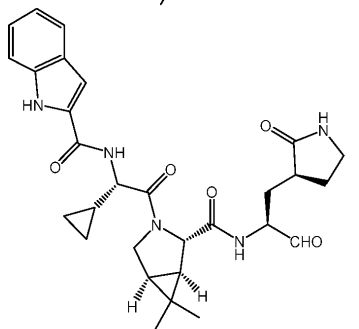
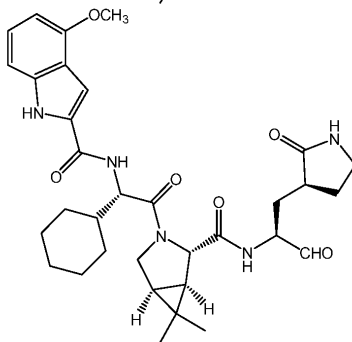
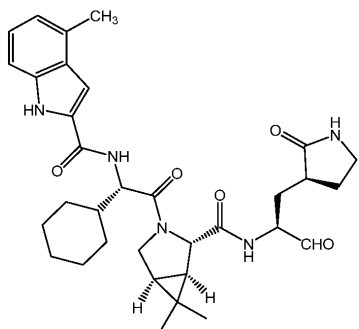
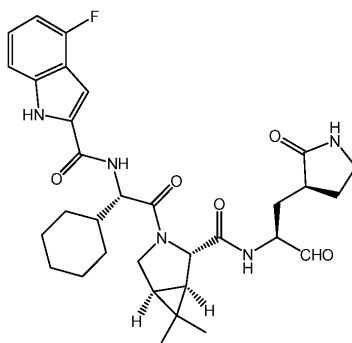
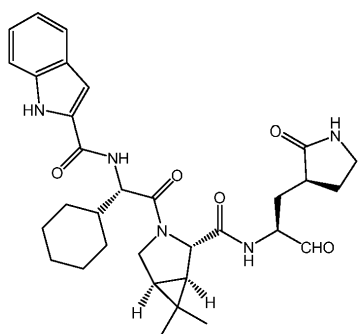
다음 화학식들로부터 선택되는 화합물 및 이의 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 및 동위원소 변형체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 및 프로드럭으로부터 선택되는, 화합물:

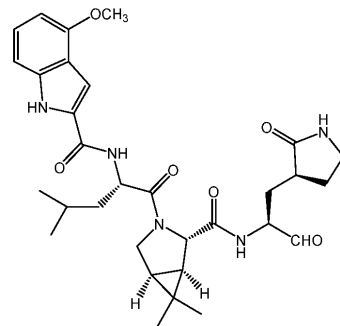
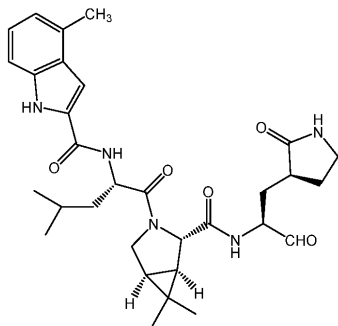
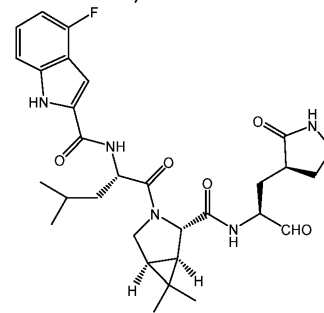
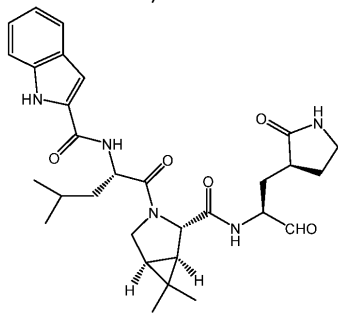
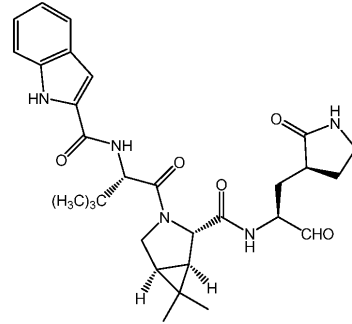
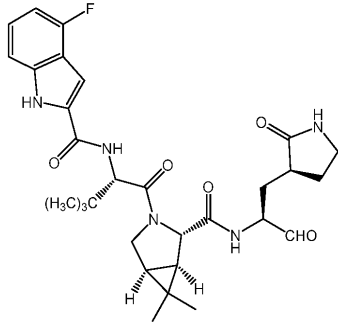
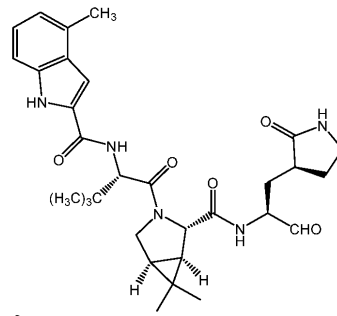
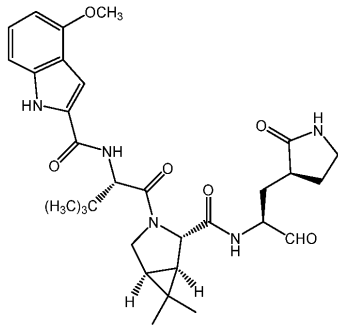


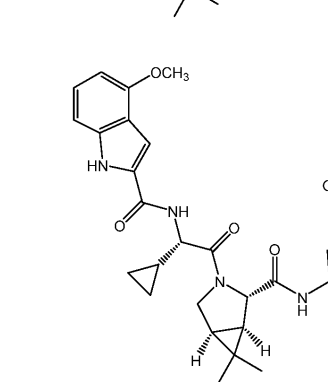
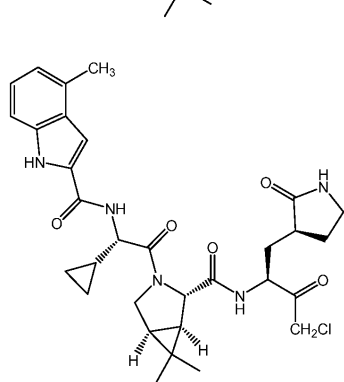
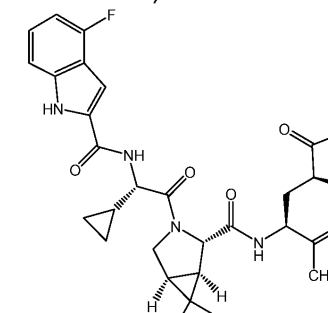
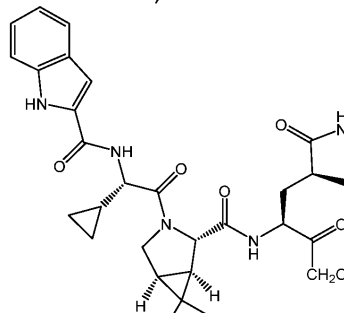
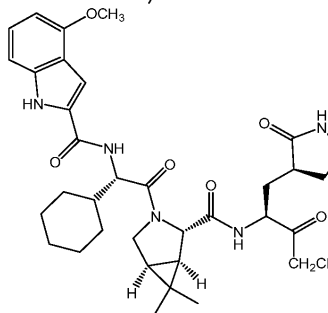
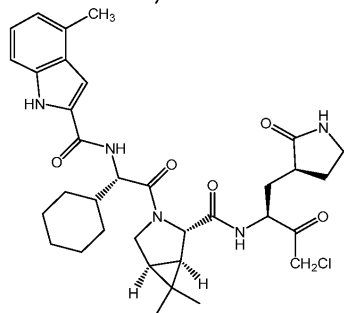
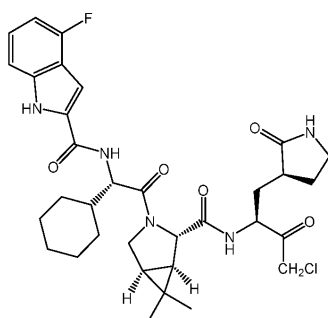
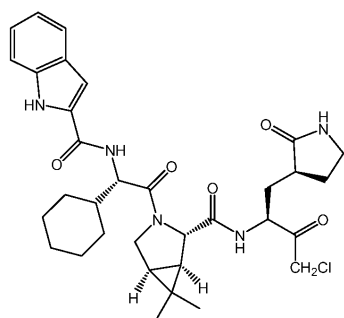


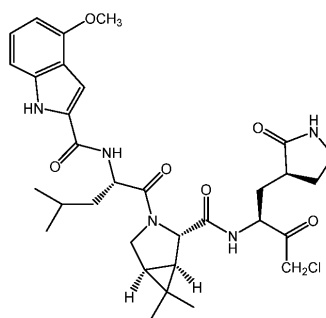
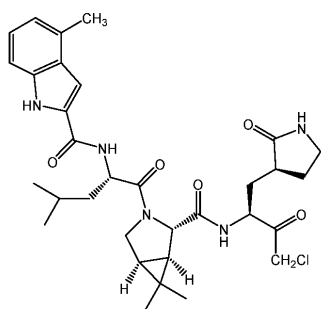
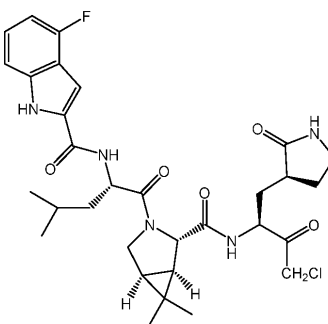
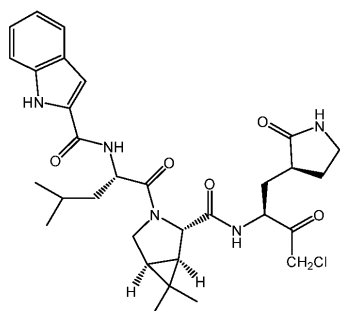
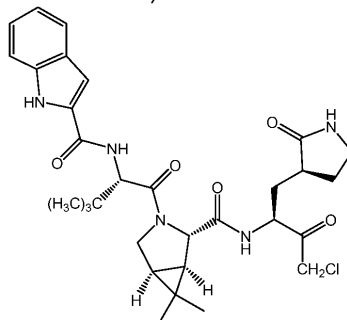
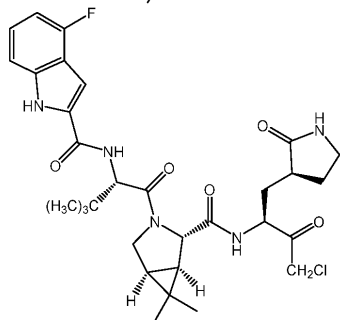
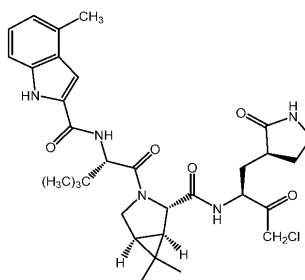
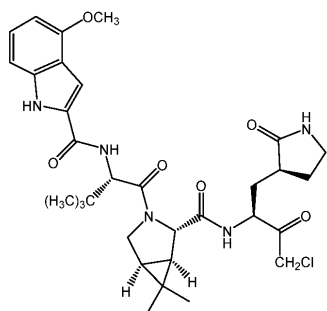


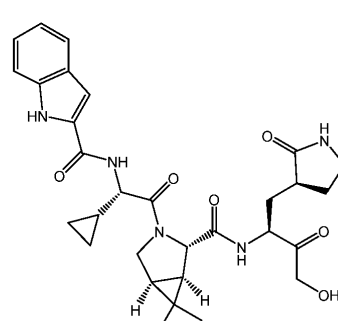
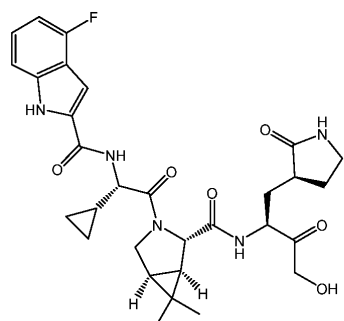
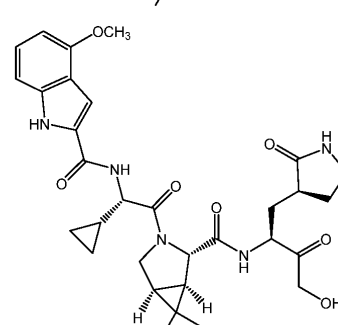
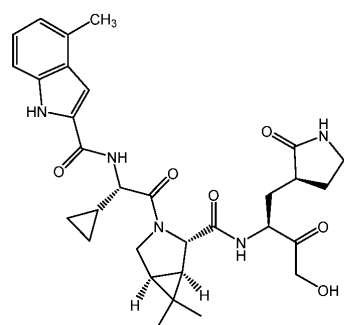
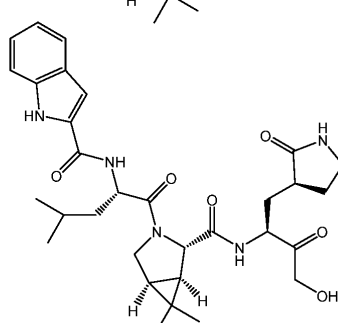
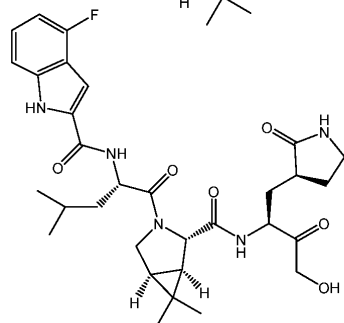
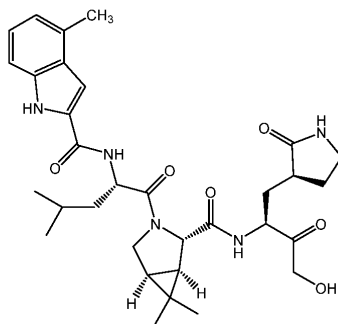
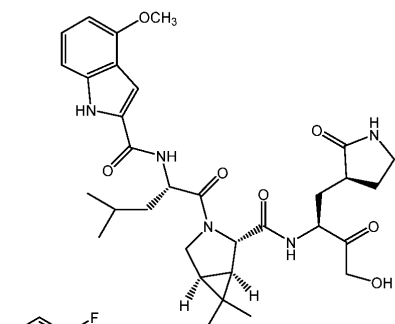


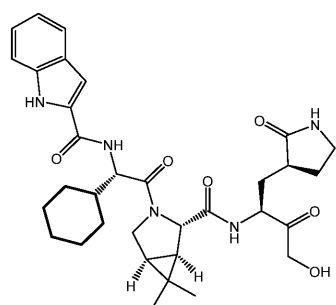
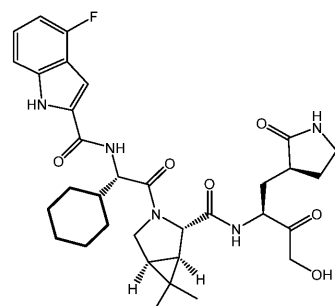
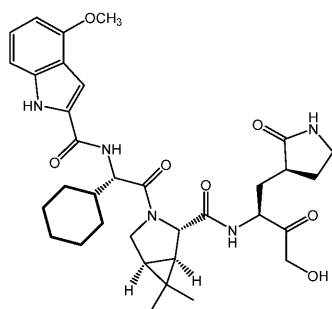
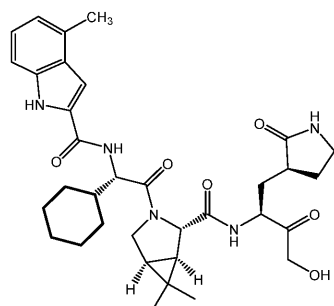
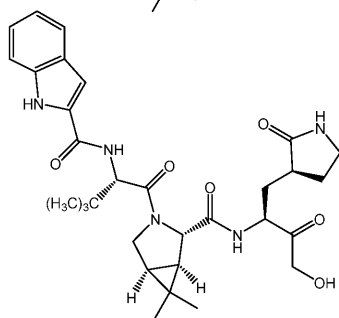
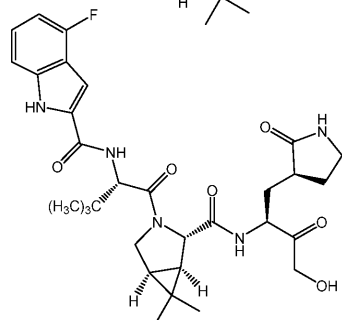
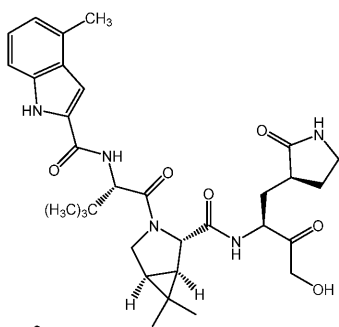
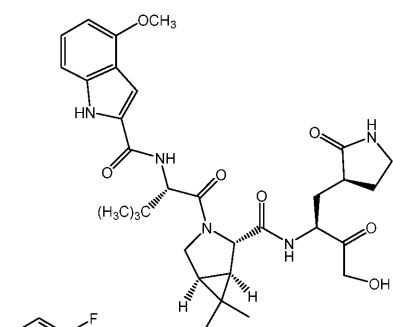


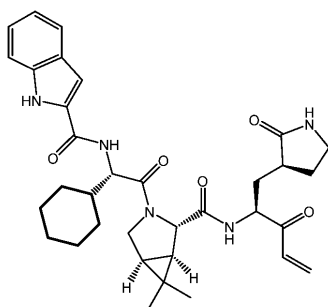
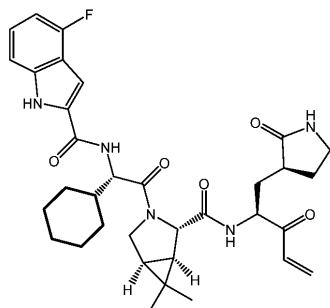
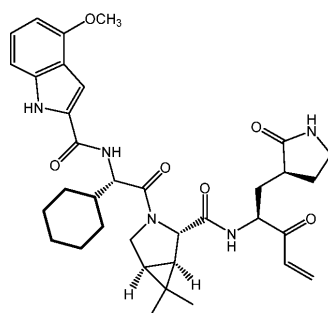
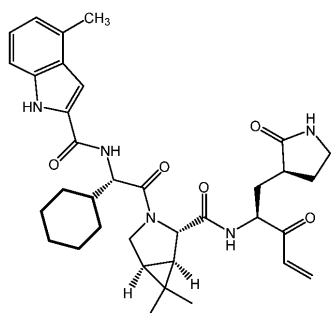
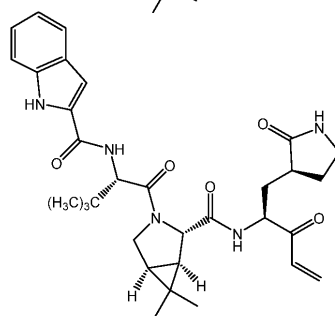
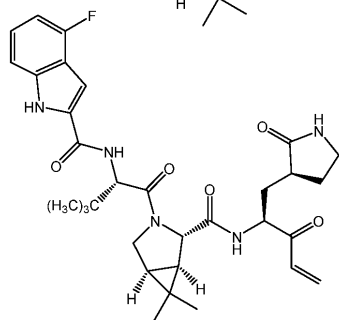
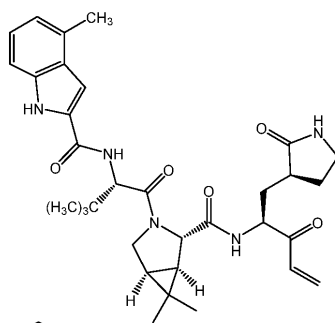
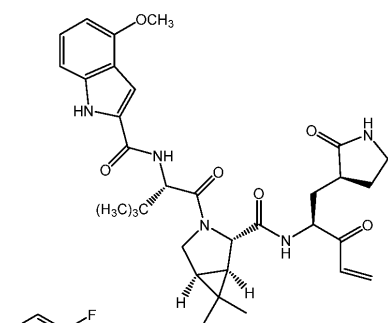


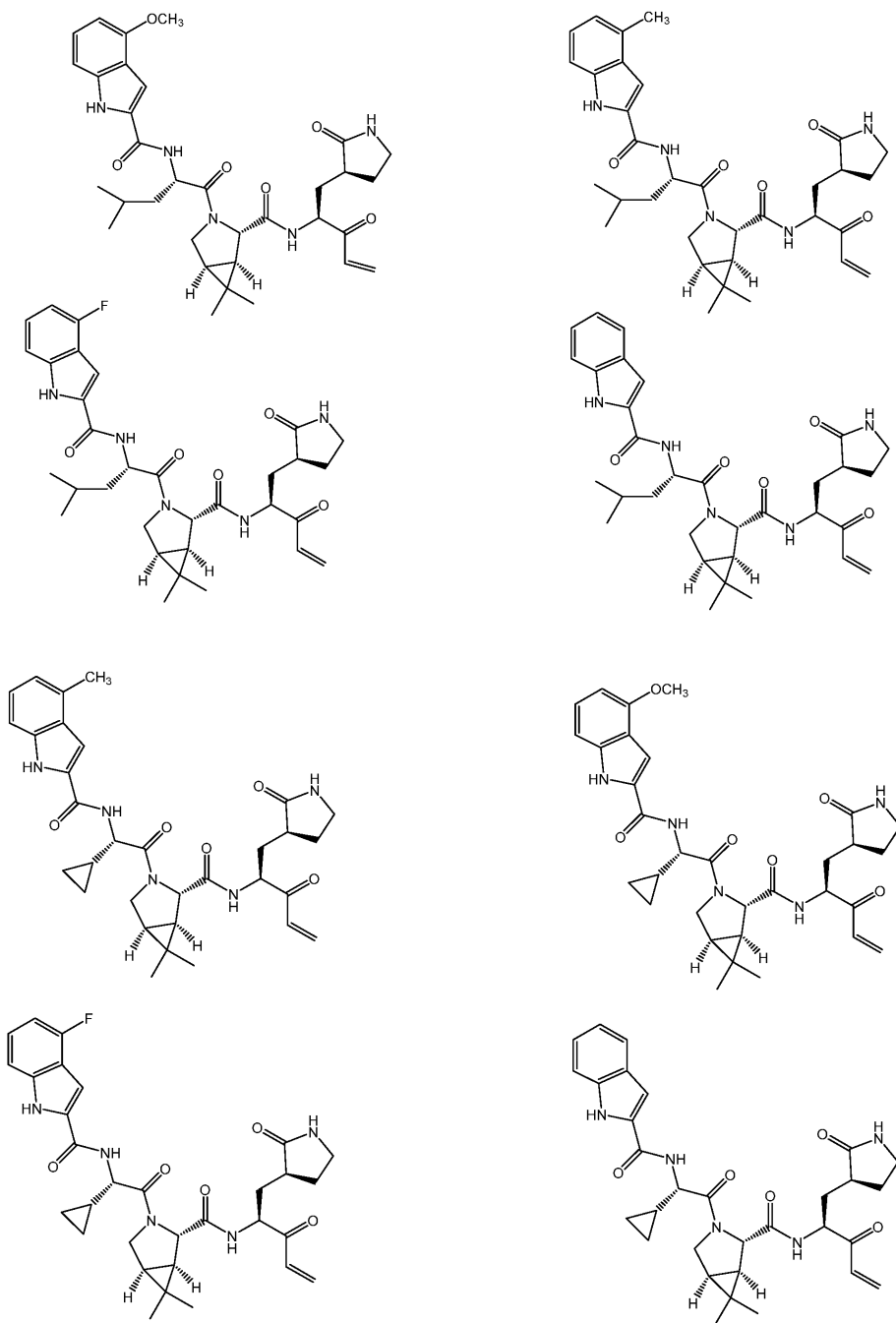


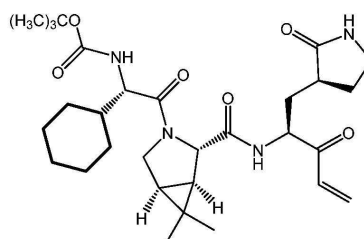
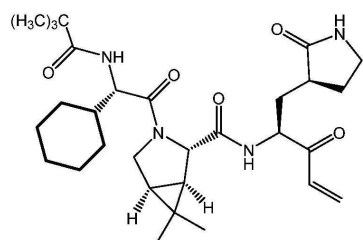
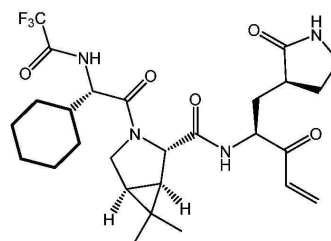
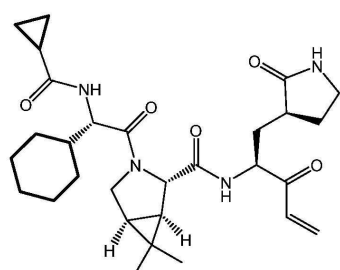
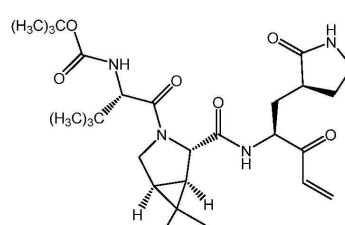
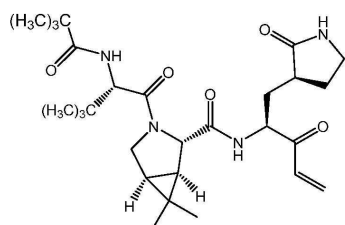
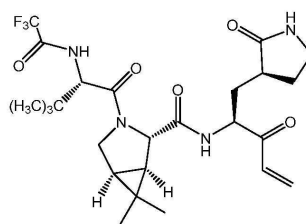
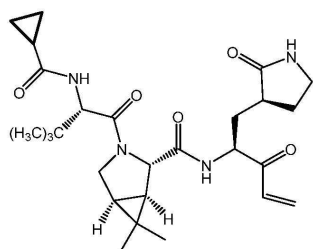


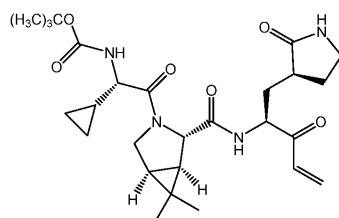
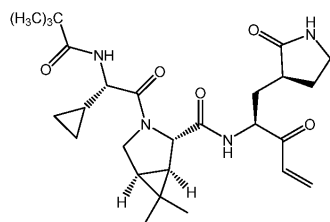
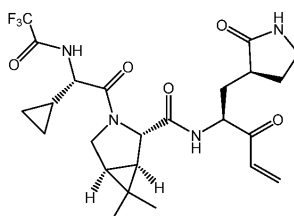
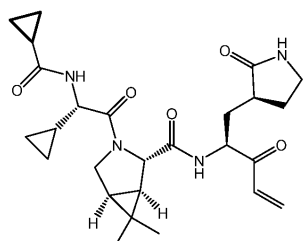
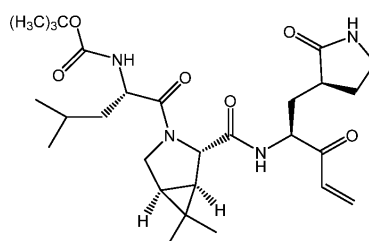
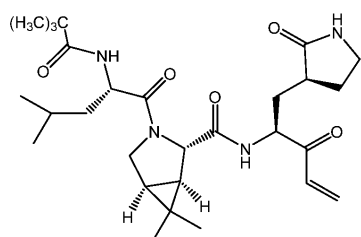
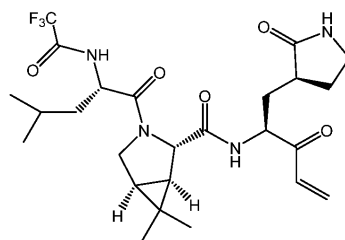
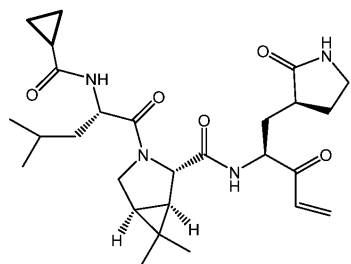


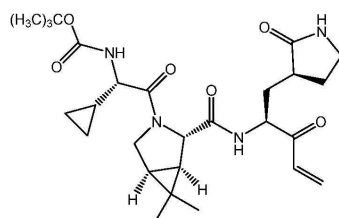
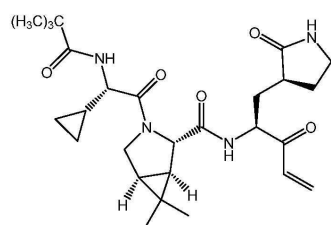
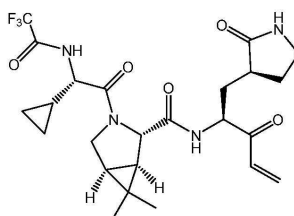
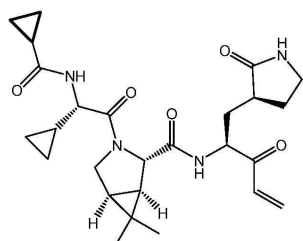
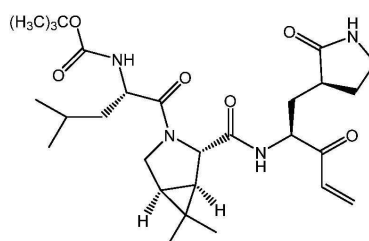
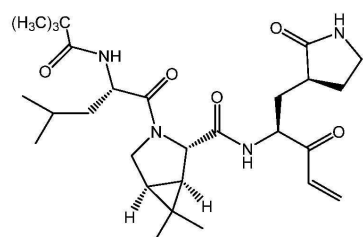
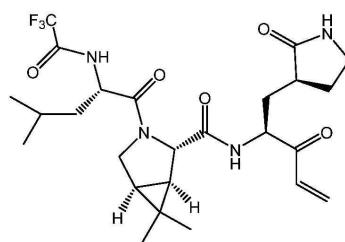
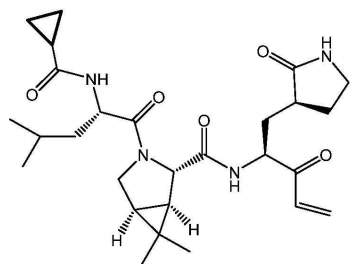


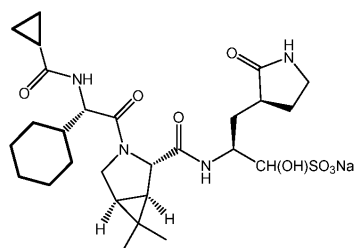
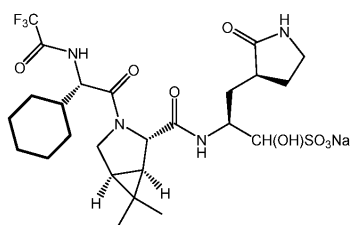
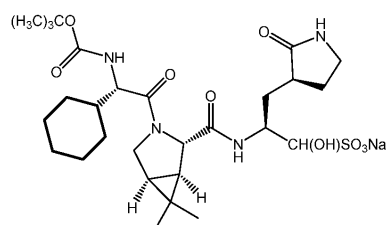
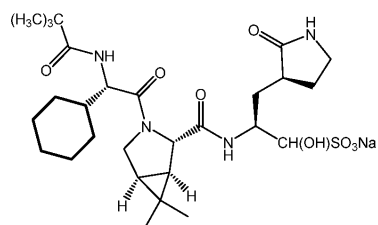
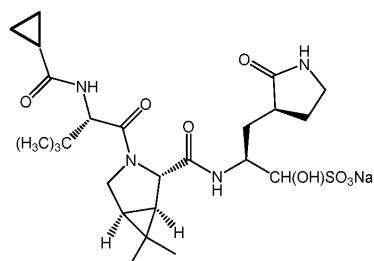
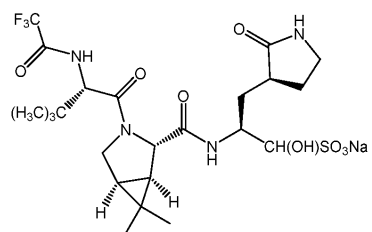
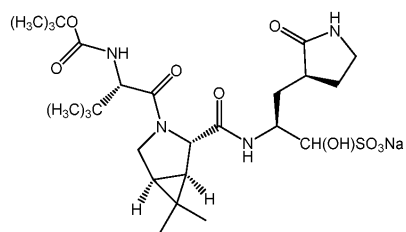
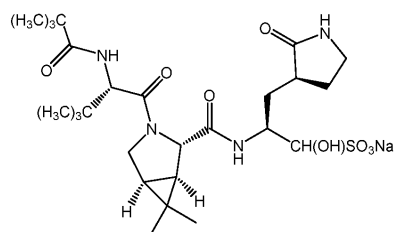


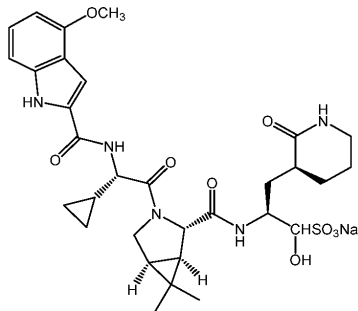
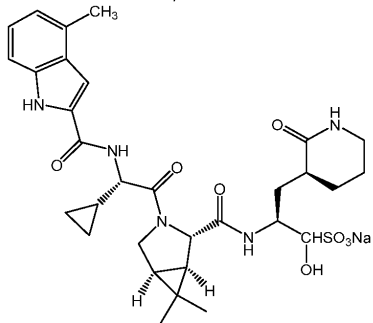
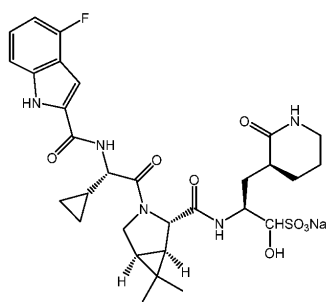
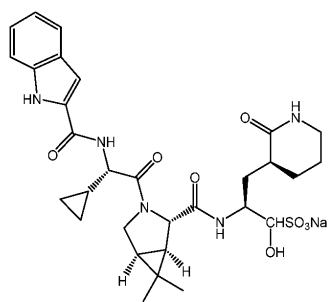
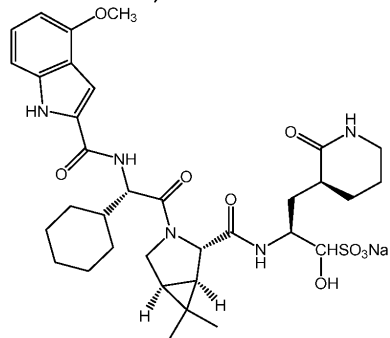
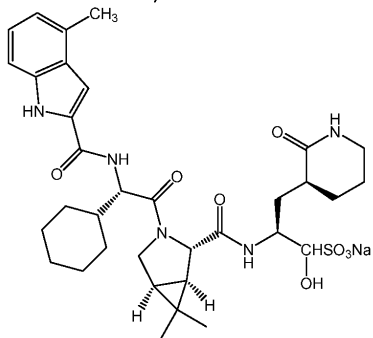
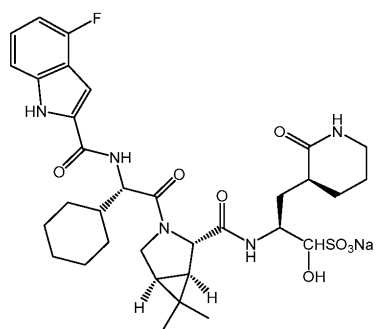
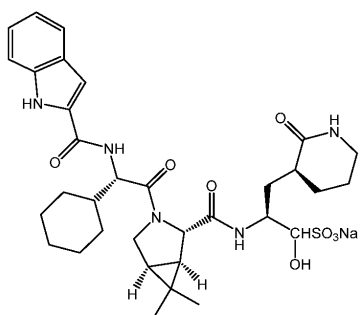


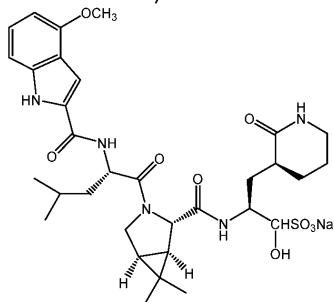
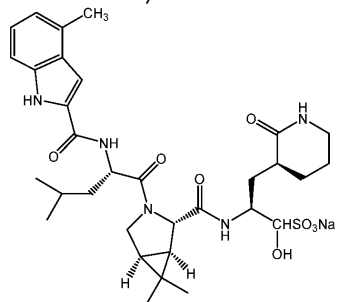
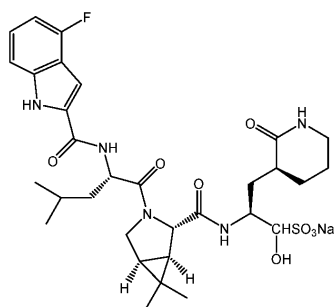
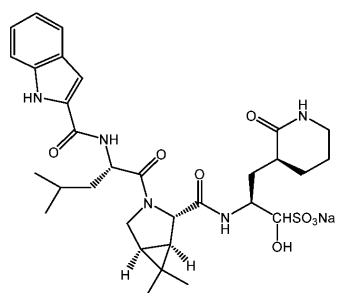
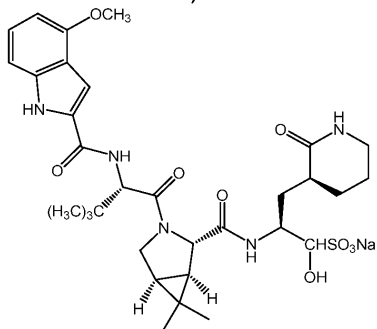
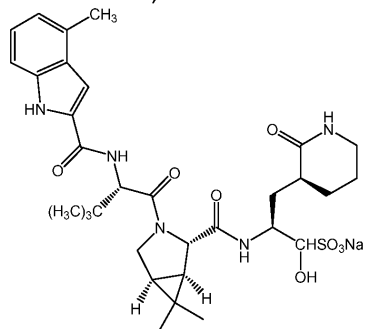
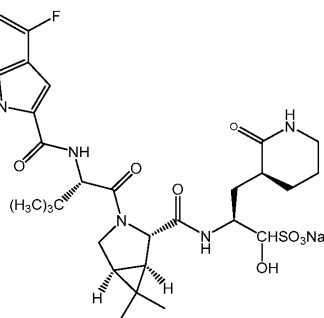
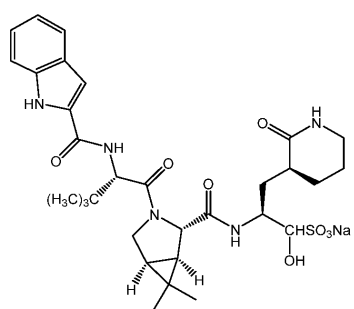


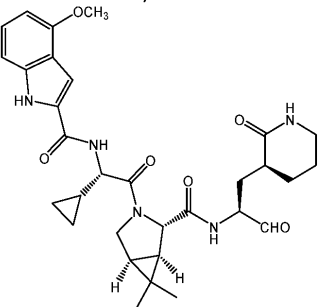
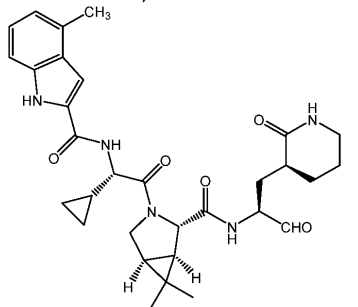
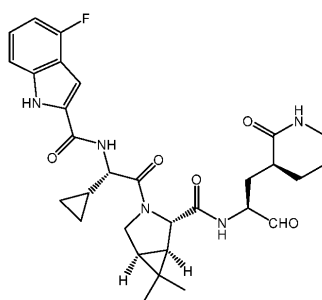
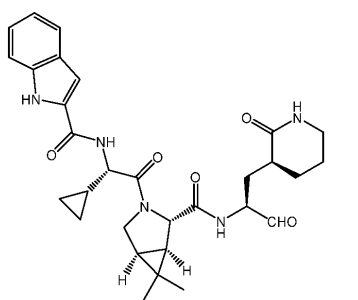
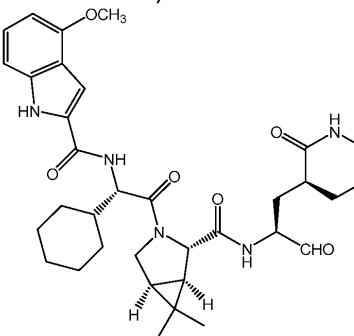
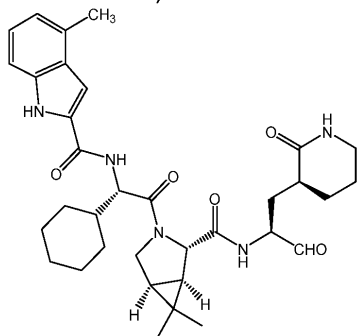
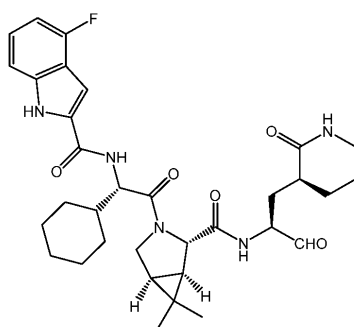
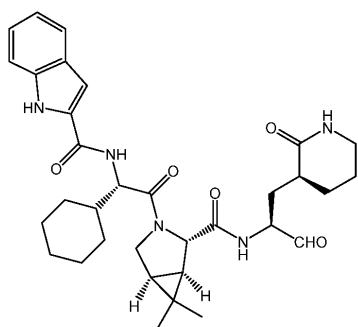


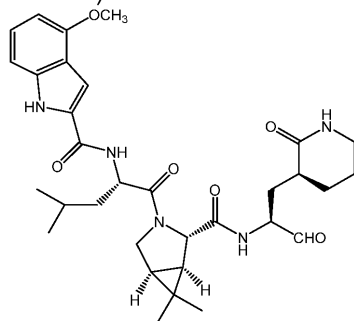
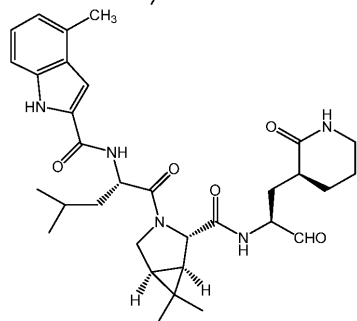
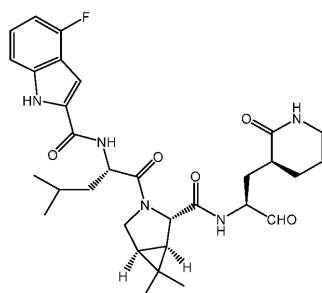
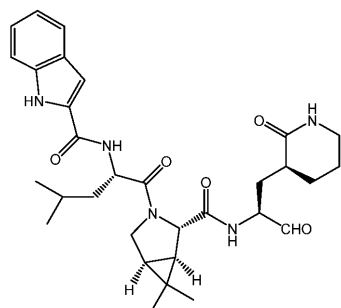
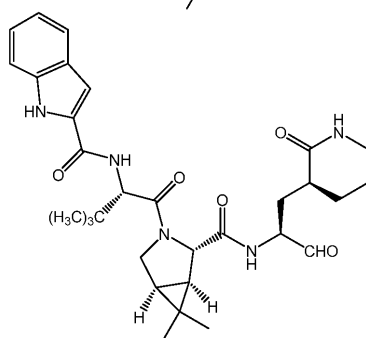
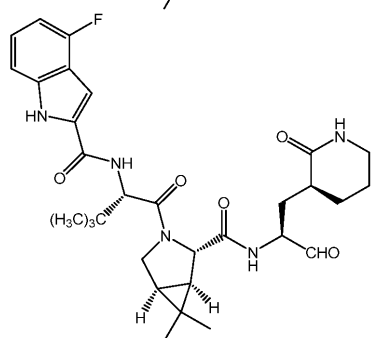
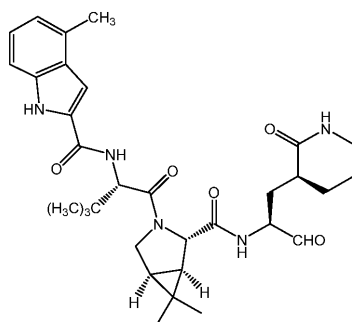
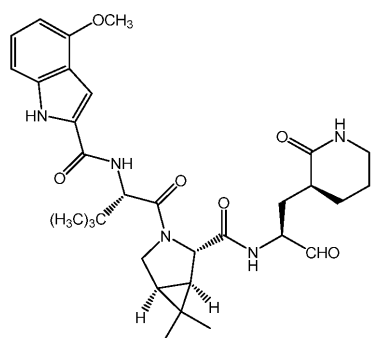


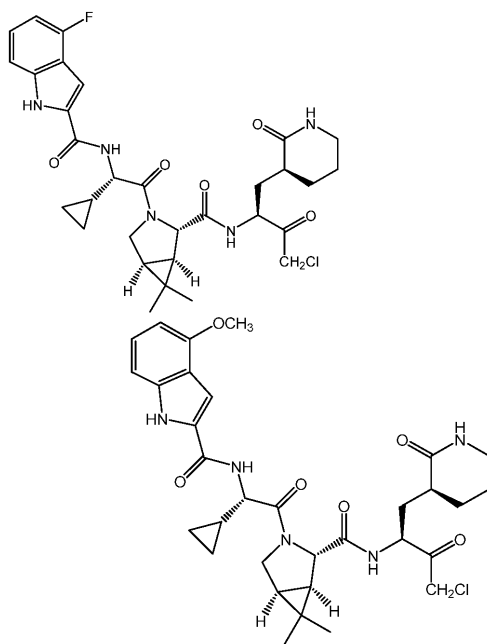
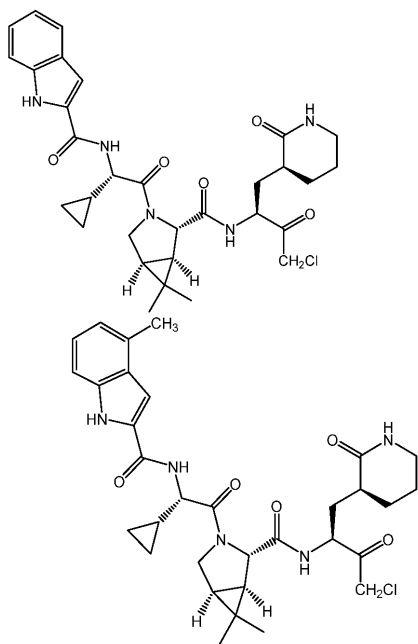
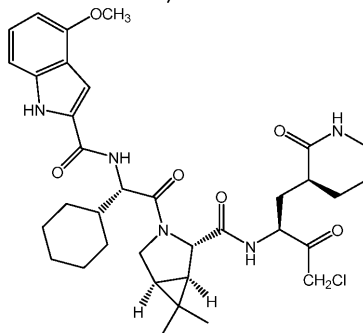
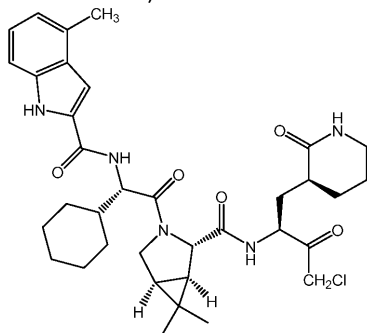
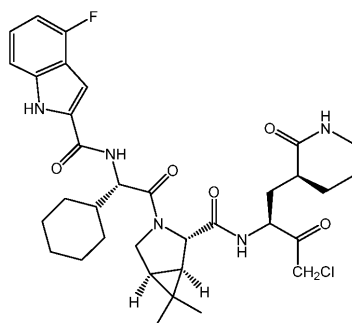
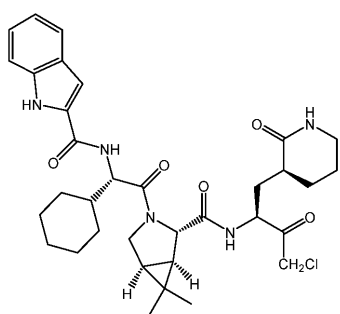


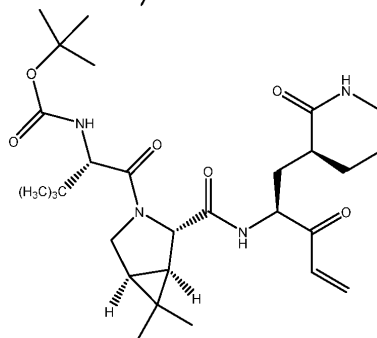
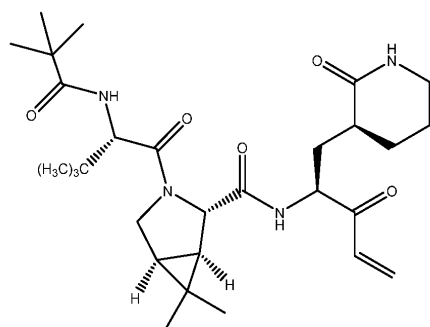
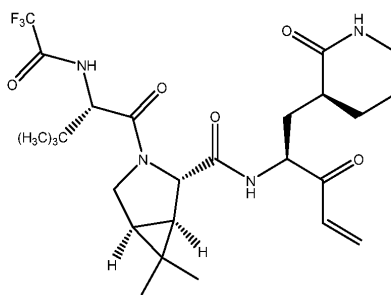
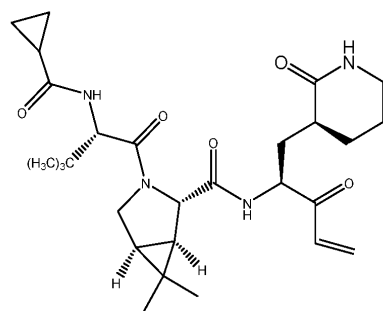
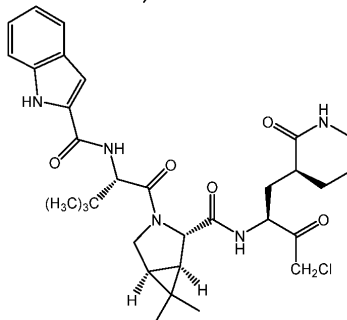
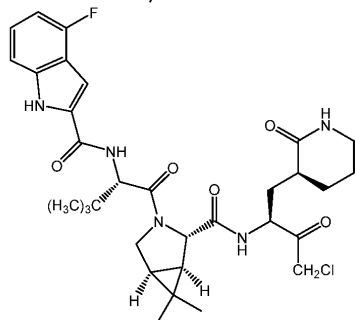
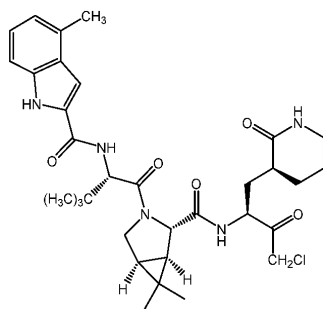
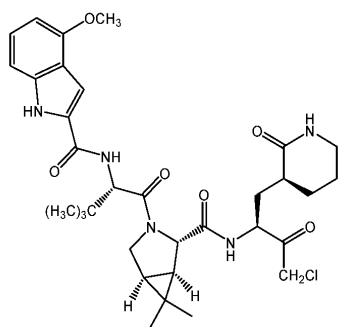


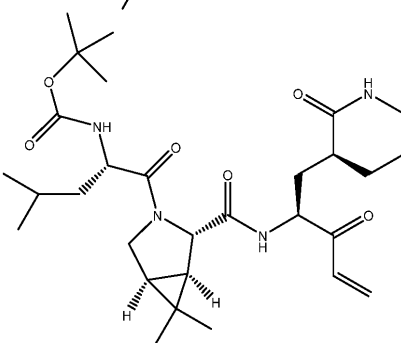
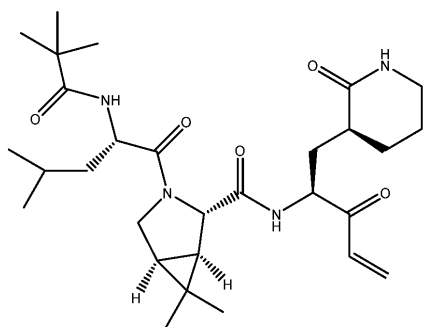
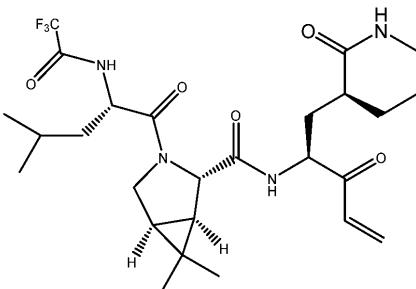
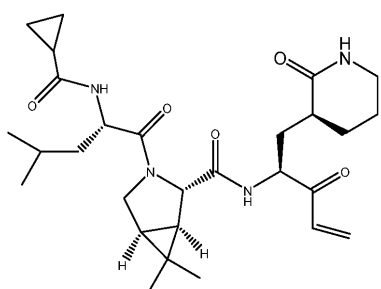
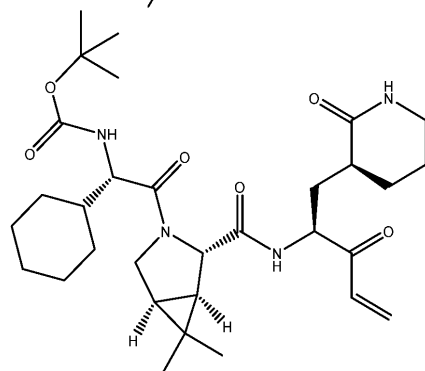
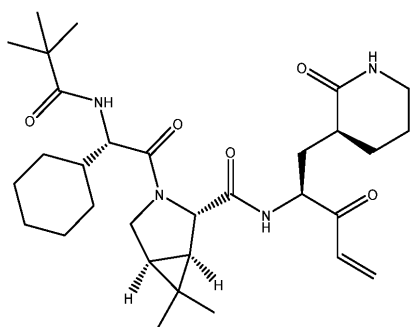
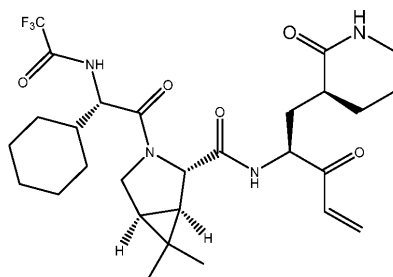
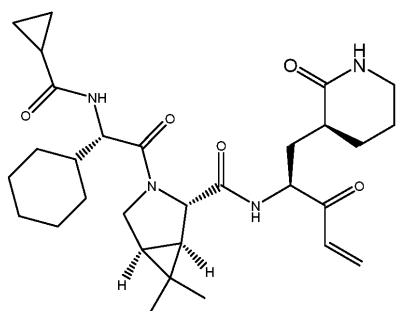


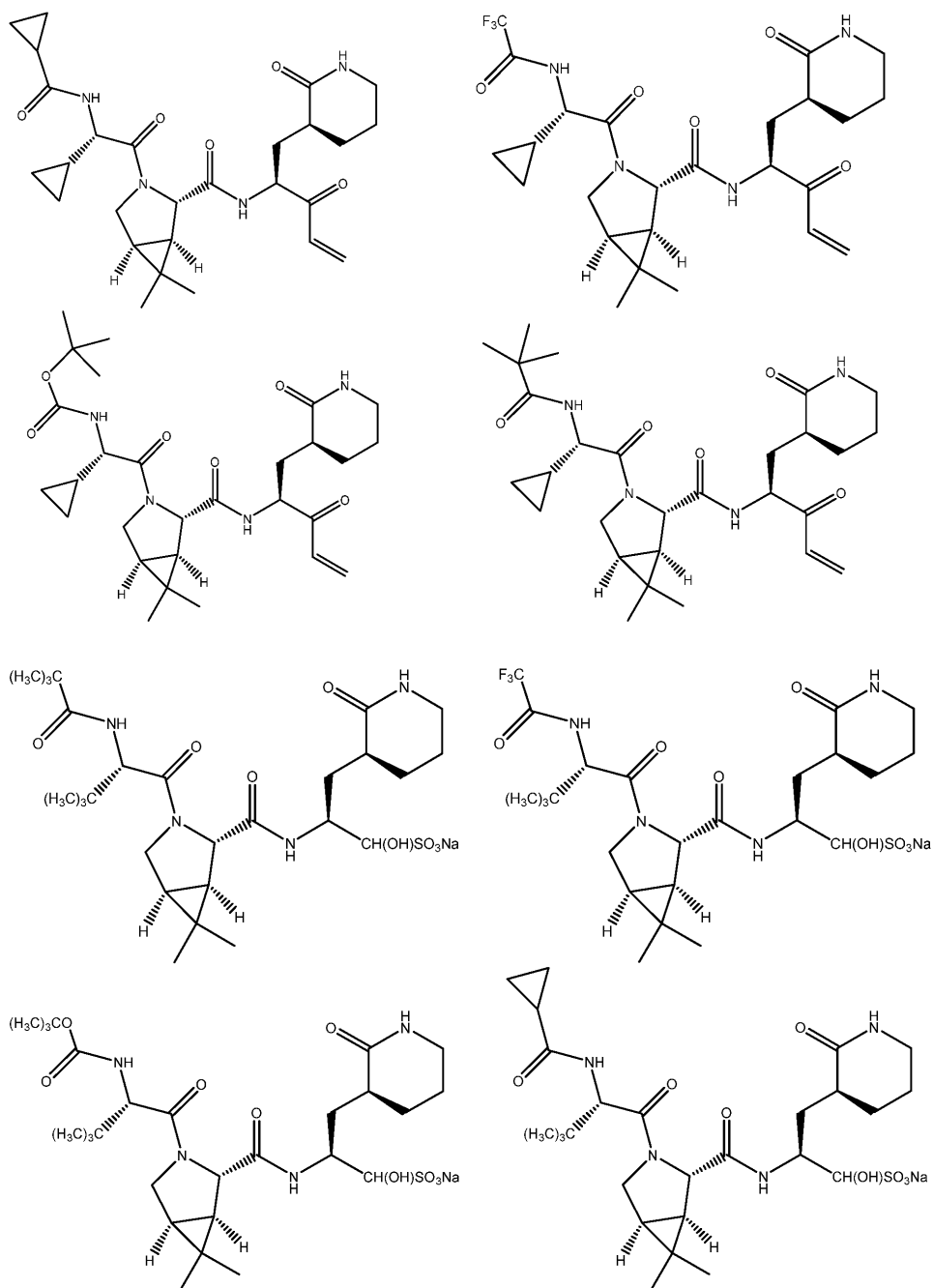


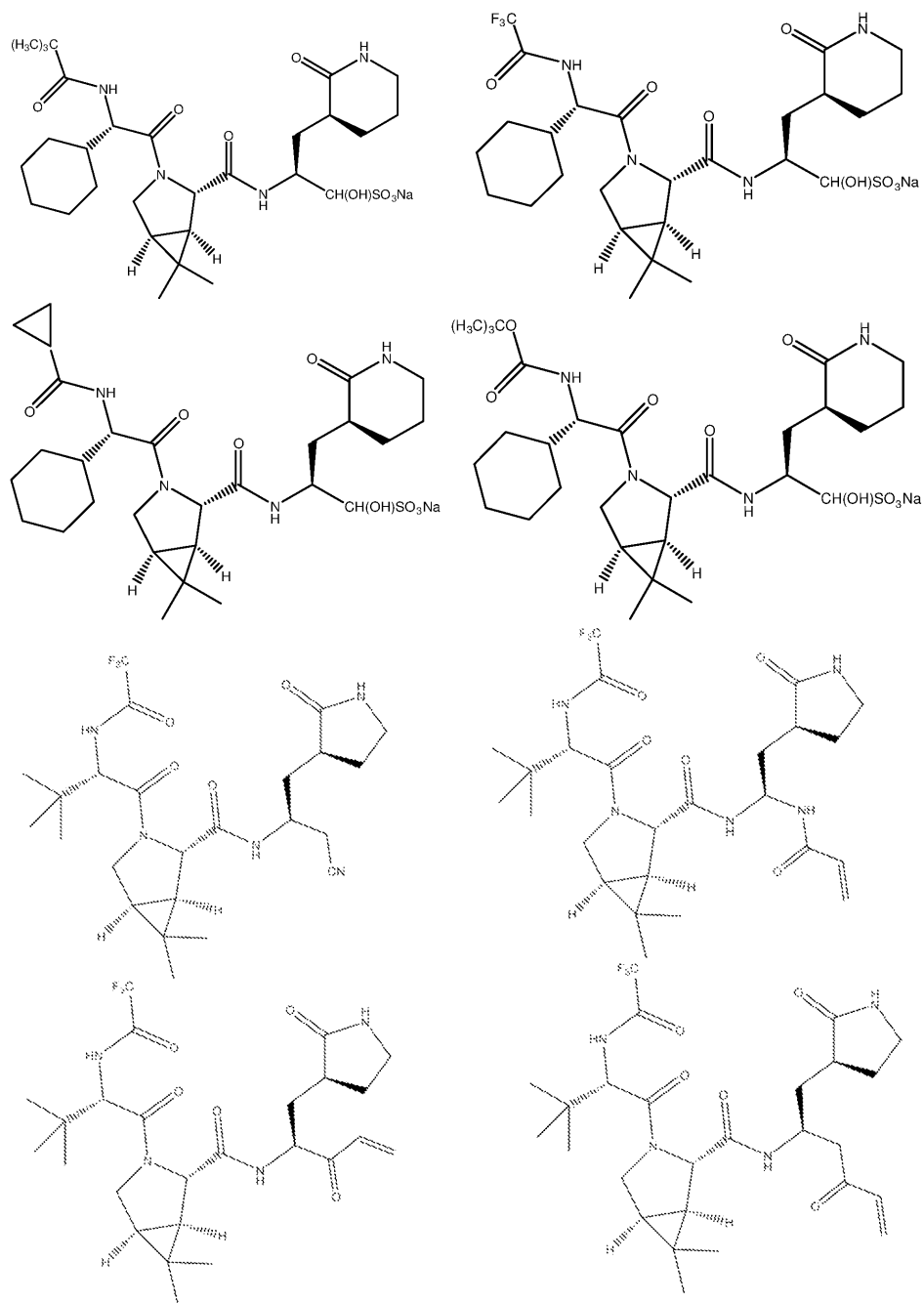


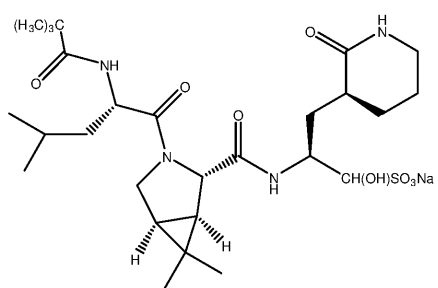
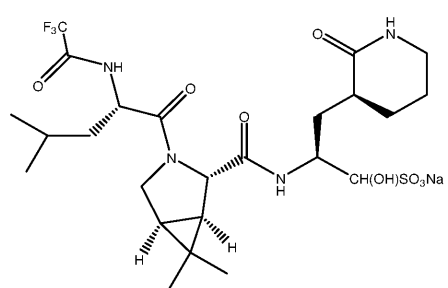
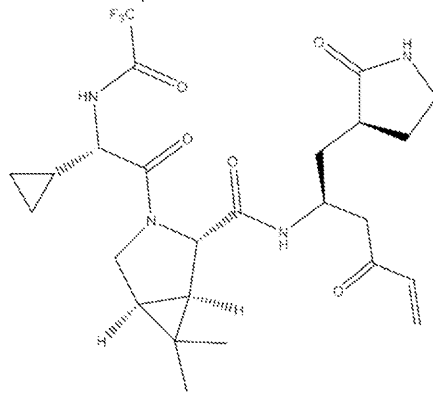
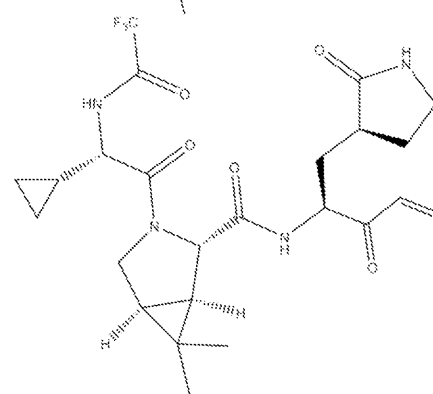
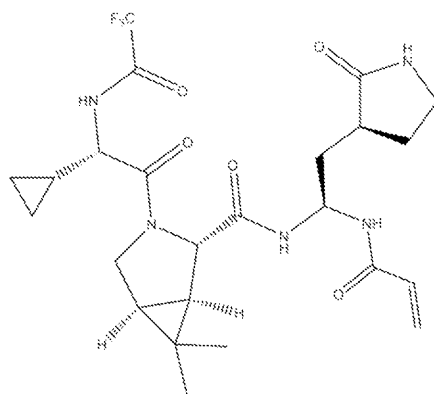
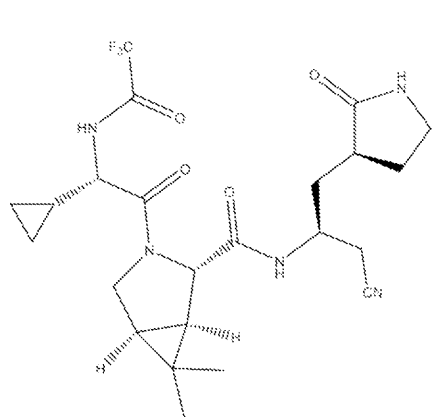


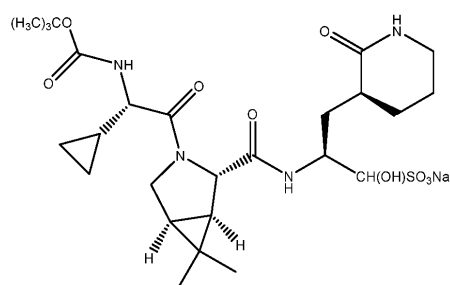
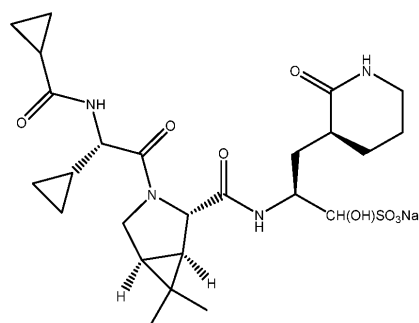
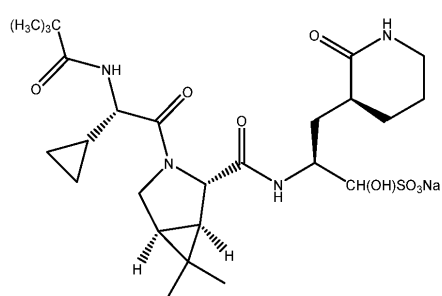
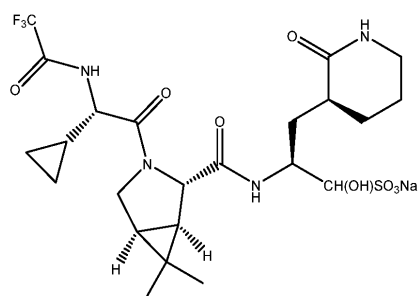
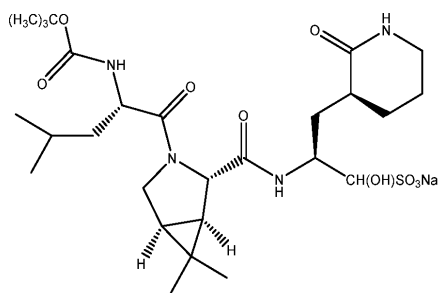
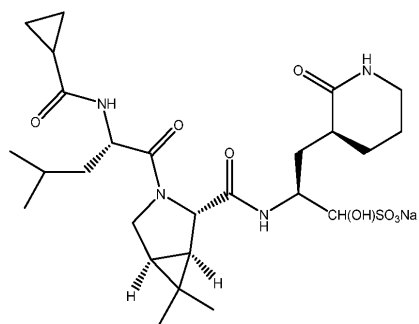


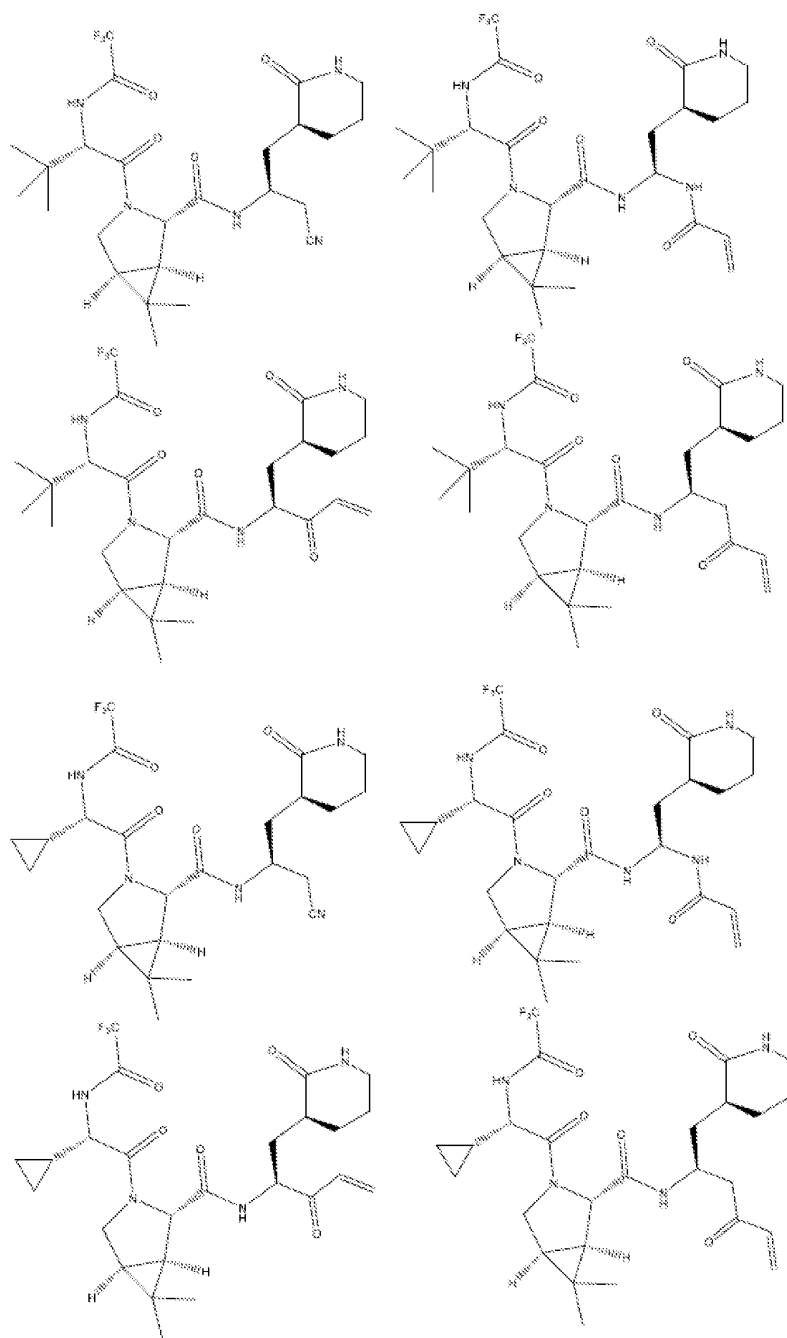


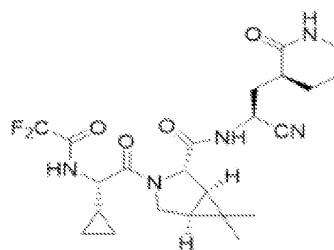
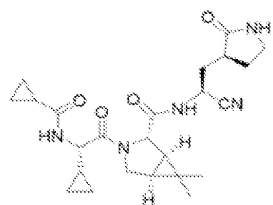
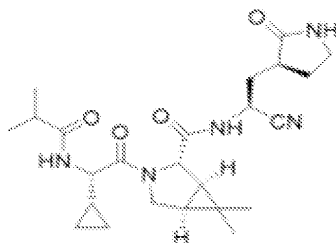
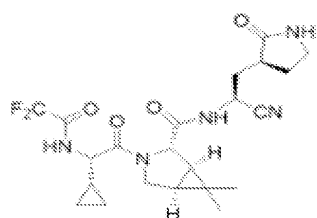
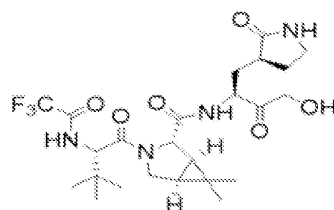
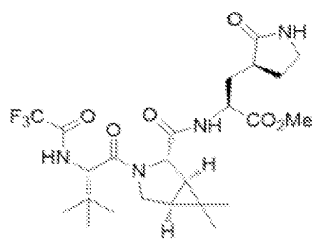
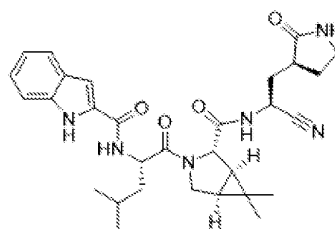
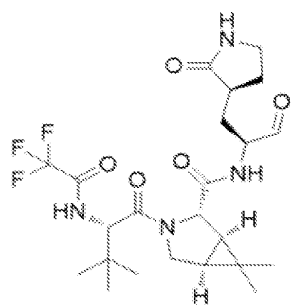


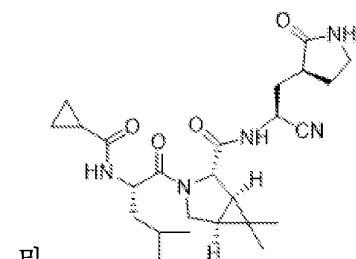
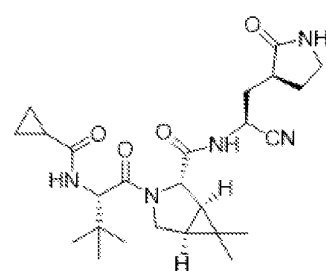
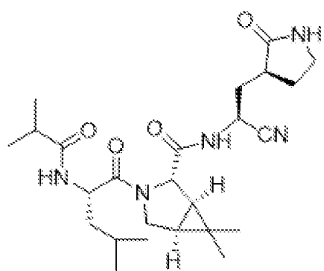
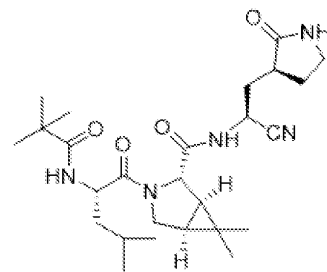
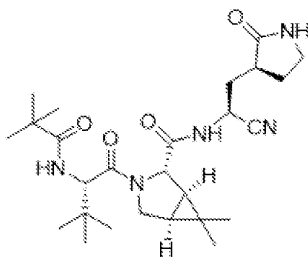
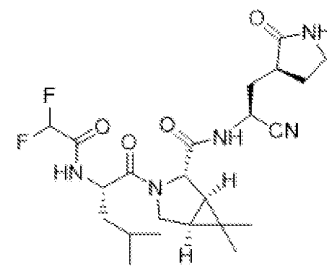
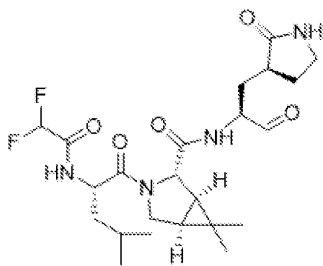
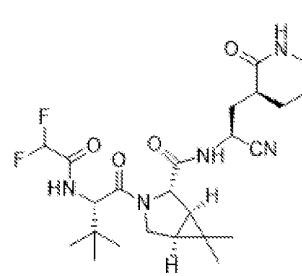
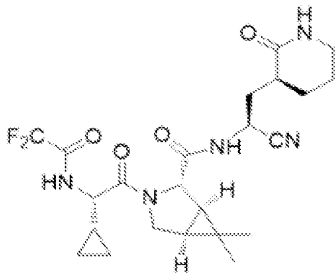
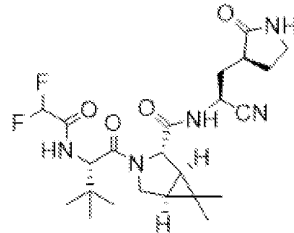
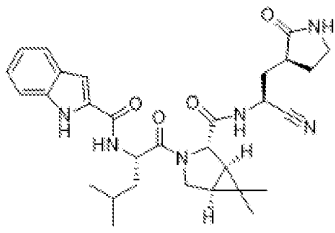








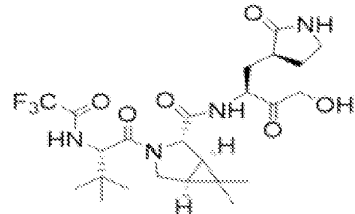
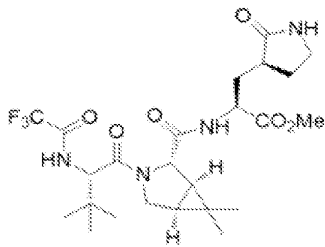
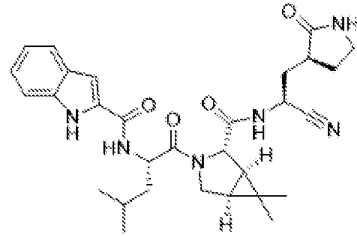
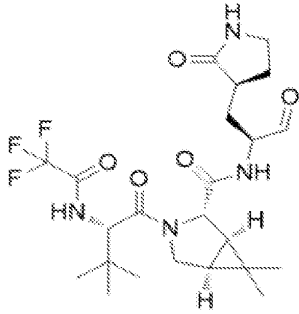


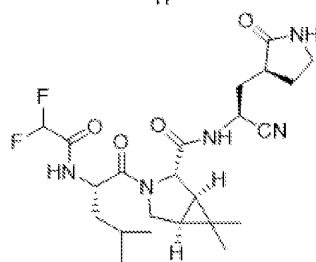
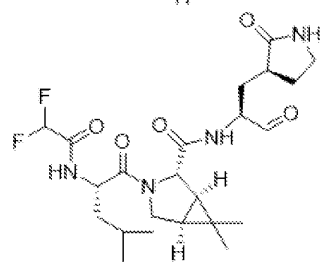
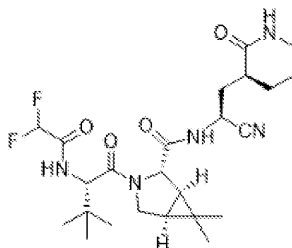
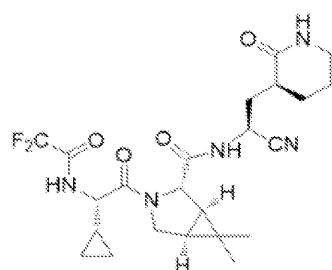
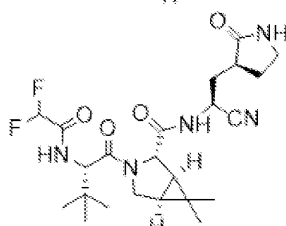
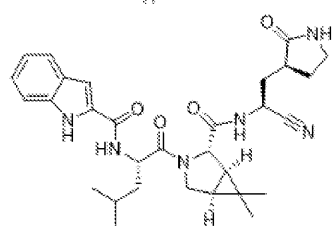
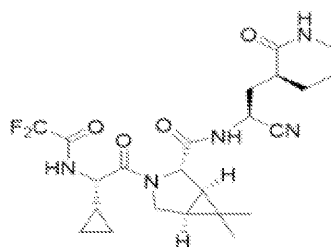
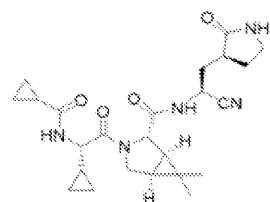
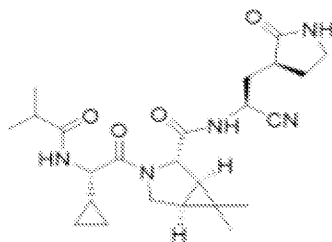
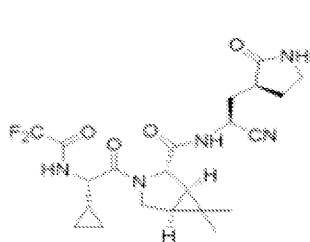


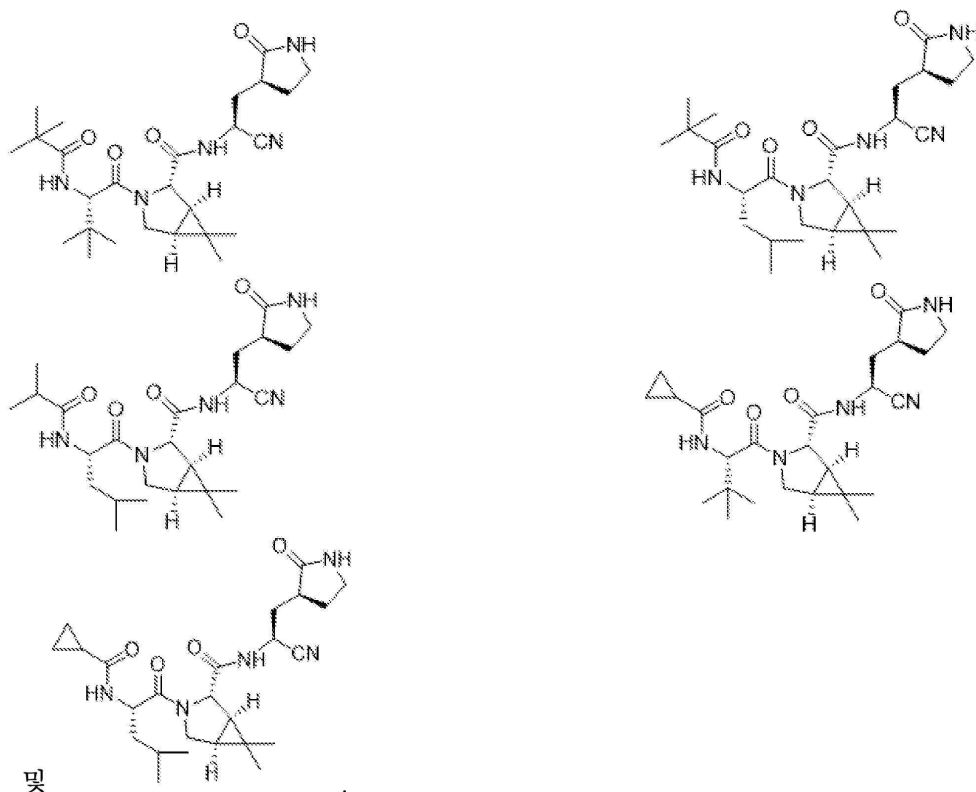
및

청구항 63

다음 화학식들로부터 선택되는 화합물 및 그의 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 및 동위원소 변형체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 및 프로드럭으로부터 선택되는, 화합물:



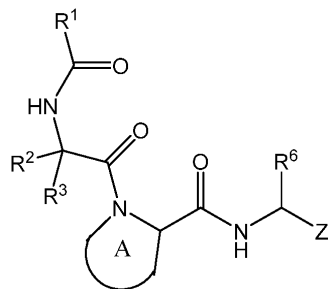




청구항 64

화학식 III의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭.

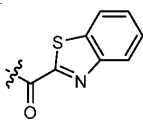
[화학식 III]



상기 화학식 III에서,

환 A는, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 5원 내지 9원 사이클로알킬이고;

Z 는 $-CHO$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-C(=O)-CH=CH_2$, $-CH_2-C(=O)-CH=CH_2$, $-C(=O)-C_{1-3}$ 할로알킬 및 $-NH-C(=O)-CH=CH_2$,

$-C(=O)CH_2OH$,  및 $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+)로부터 선택되고;

R^1 은 H, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 C_{1-4} 알킬, 환 구성원으로서

N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

R²는 C₁₋₆ 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₃ 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)-C₁₋₃ 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

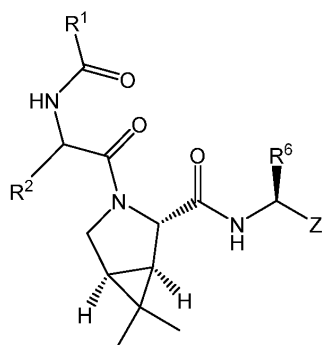
R³은 H 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

R⁶은 수소, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 할로알콕시이다.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIIA의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

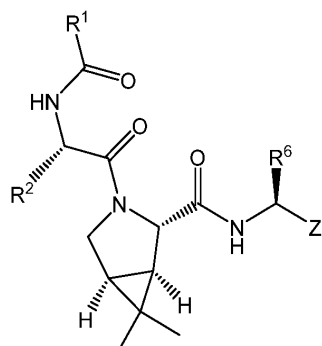
[화학식 IIIA]



청구항 66

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIIB의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

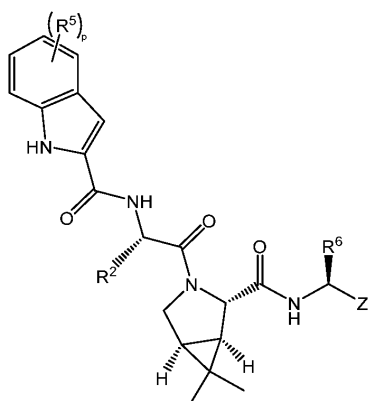
[화학식 IIIB]



청구항 67

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIIC의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IIIC]



상기 화학식 IIIC에서,

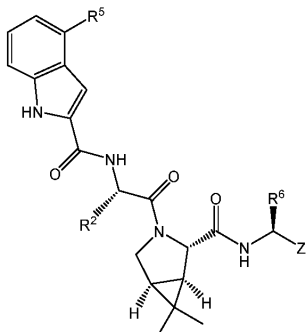
각각의 R^5 는 수소, 할로, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

p는 0 내지 4의 정수이다.

청구항 68

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIID의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IIID]



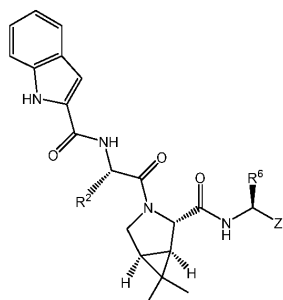
상기 화학식 IIID에서,

R^5 는 수소, 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택된다.

청구항 69

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIID1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

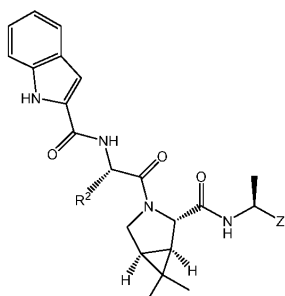
[화학식 IIID1]



청구항 70

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIID1A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

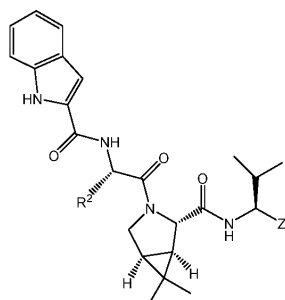
[화학식 IIID1A]



청구항 71

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIID1B의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

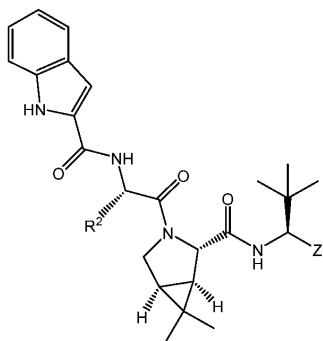
[화학식 IIID1B]



청구항 72

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIID1C의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

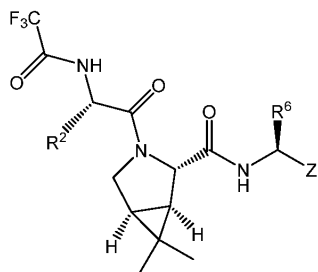
[화학식 IID1C]



청구항 73

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIIE의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

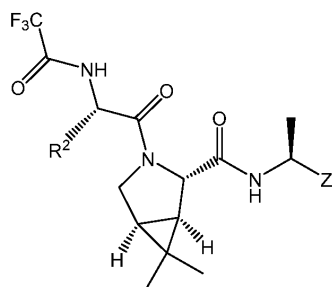
[화학식 IIIE]



청구항 74

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIIE1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

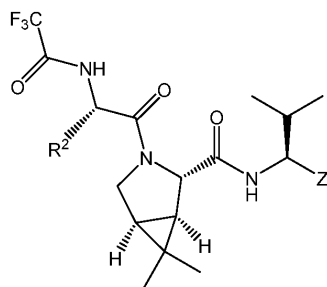
[화학식 IIIE1]



청구항 75

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIIE2의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

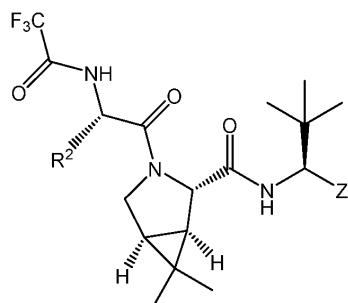
[화학식 IIIE2]



청구항 76

제64항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIIE3의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭인, 화합물.

[화학식 IIIE3]



청구항 77

제67항 또는 제68항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로, 수소, 할로, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시인, 화합물.

청구항 78

제77항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로, 수소, 플루오로, 메틸 또는 메톡시인, 화합물.

청구항 79

제64항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 에틸, 이소프로필, 이소부틸, t-부틸, 이소프로필메틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실 및 사이클로부틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 80

제79항에 있어서, R^2 가 t-부틸, 이소프로필메틸 또는 사이클로프로필인, 화합물.

청구항 81

제64항 내지 제66항 및 제77항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 이소프로필메틸, t-부톡시; 또는 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴인, 화합물.

청구항 82

제81항에 있어서, R^1 이 트리플루오로메틸, 또는 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴인, 화합물.

청구항 83

제64항 내지 제69항, 제73항 및 제77항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶이 C₁₋₆ 알킬인, 화합물.

청구항 84

제83항에 있어서, R⁶이 메틸, 이소프로필 또는 t-부틸인, 화합물.

청구항 85

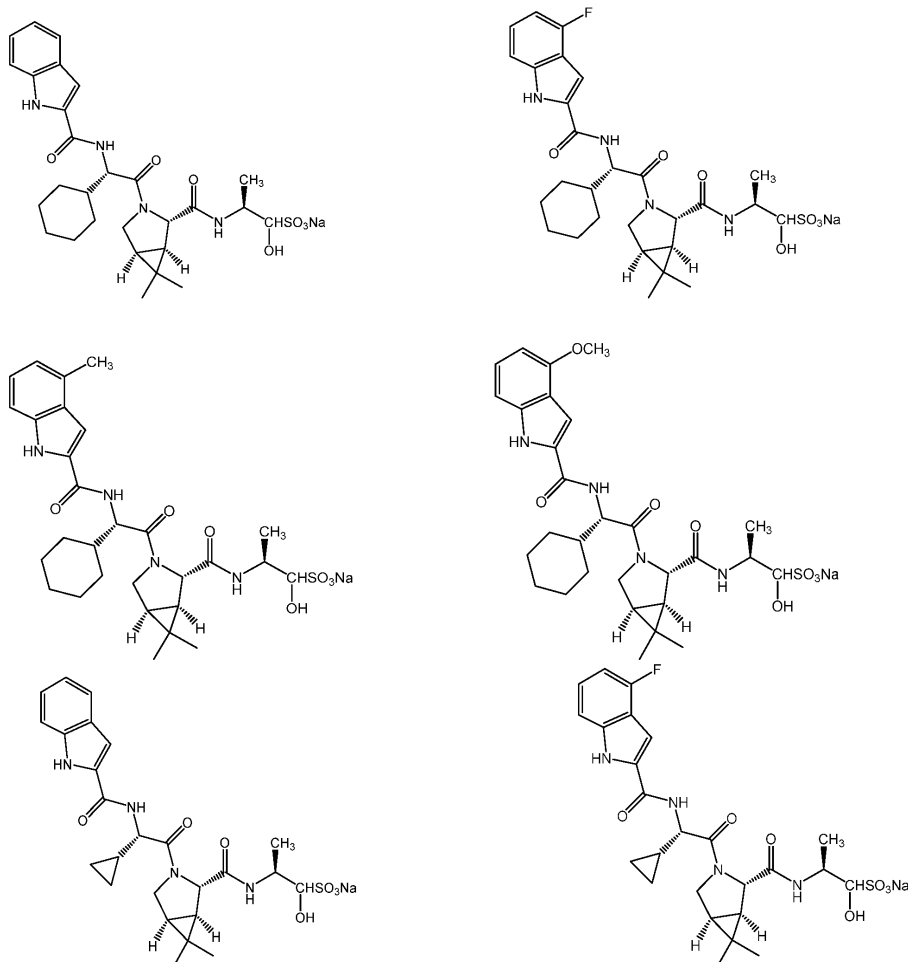
제64항 내지 제84항 및 제77항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 -CO₂CH₃, -CHO, -CN, -C(=O)-C₁₋₃ 할로 알킬, -NH-C(=O)-CH=CH₂ 또는 -CH(OH)SO₃⁻(및 회합된 양이온, 예를 들면, Na⁺)인, 화합물.

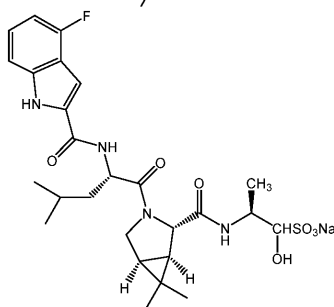
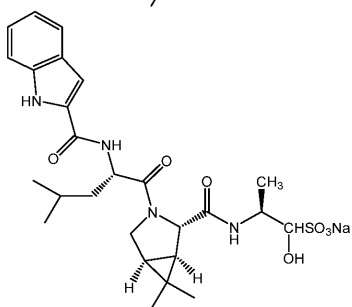
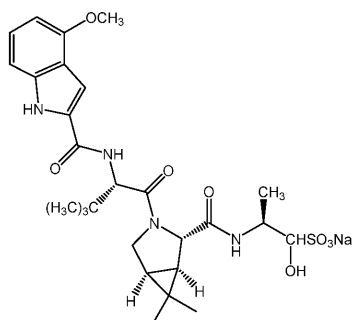
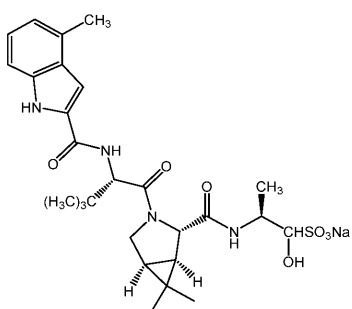
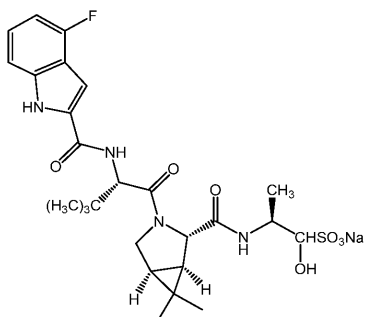
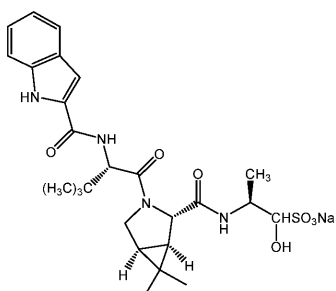
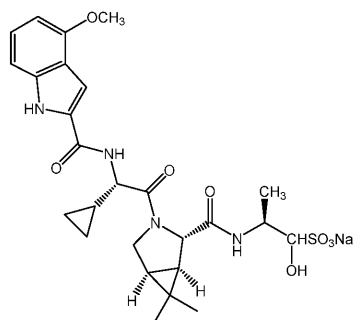
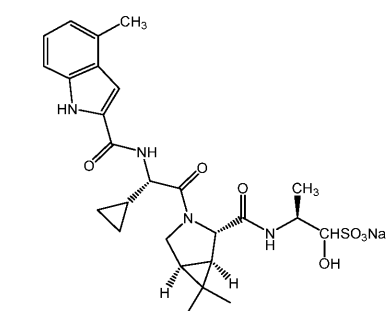
청구항 86

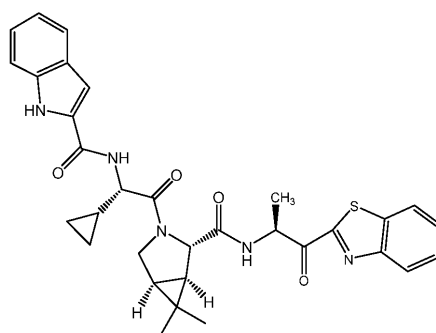
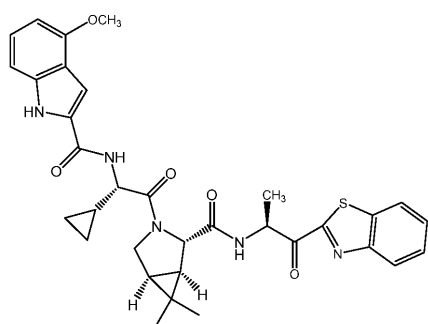
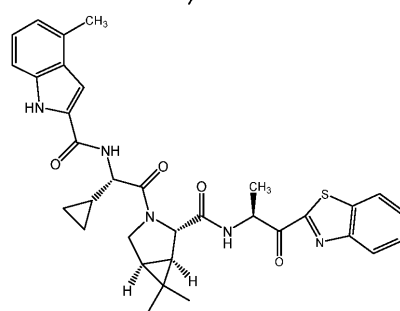
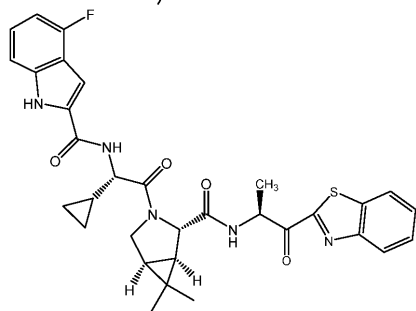
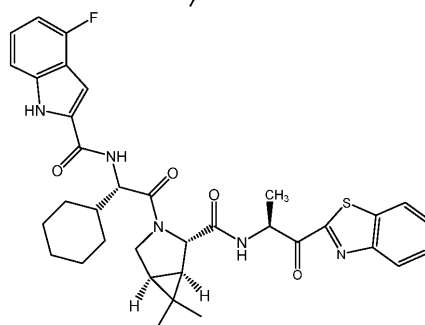
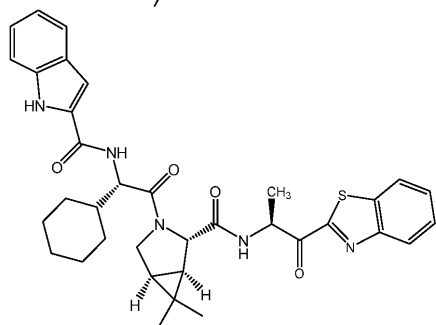
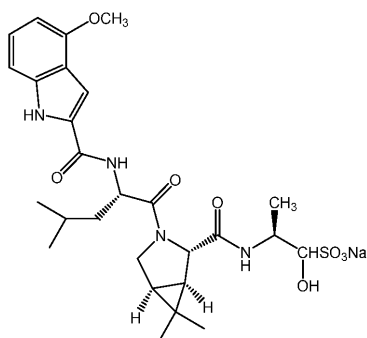
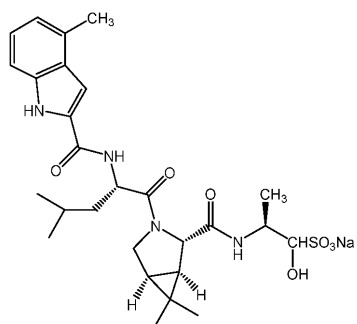
제85항에 있어서, Z가 -CH(OH)SO₃⁻(및 회합된 양이온, 예를 들면, Na⁺) 또는 -C(=O)-CH₂X이고, 여기서 X는 F, Cl, Br 또는 I인, 화합물.

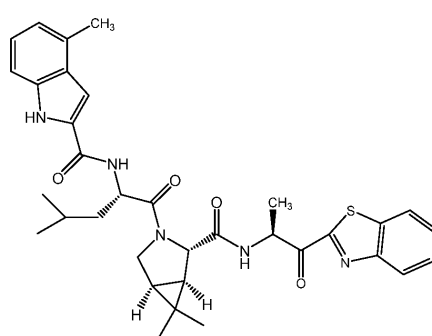
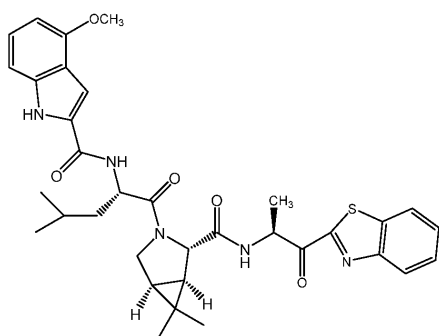
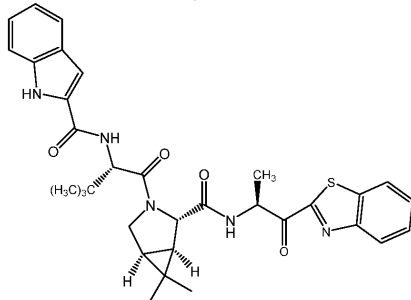
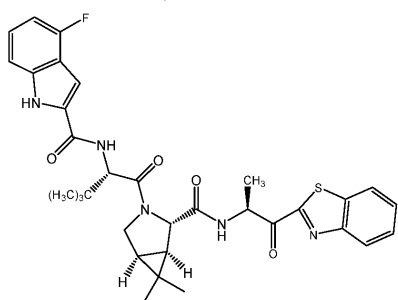
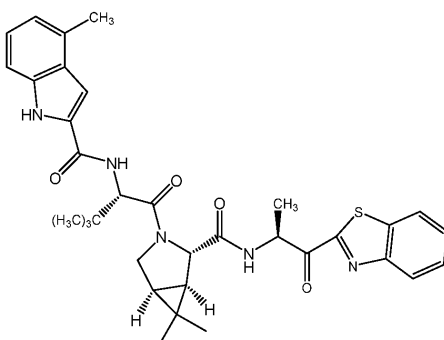
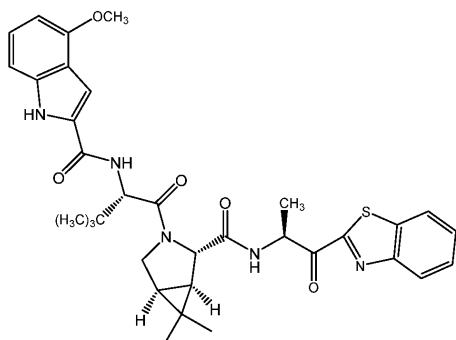
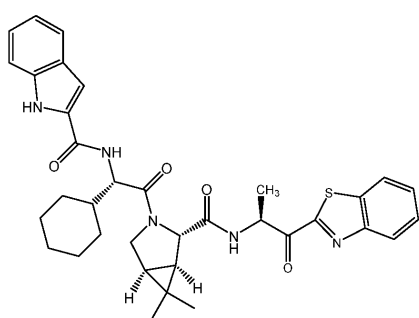
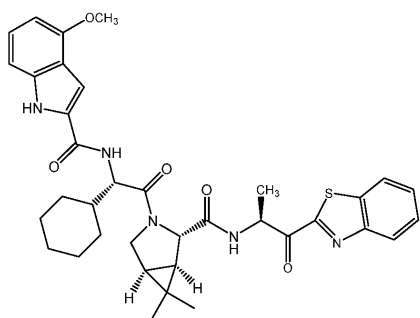
청구항 87

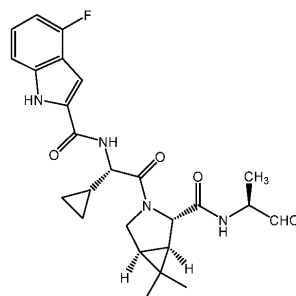
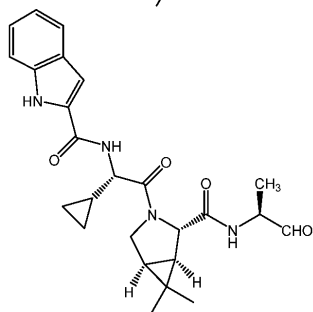
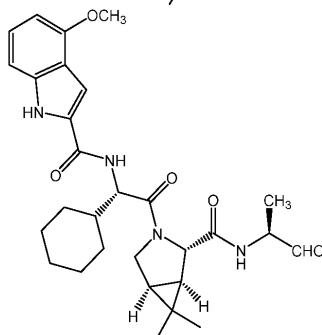
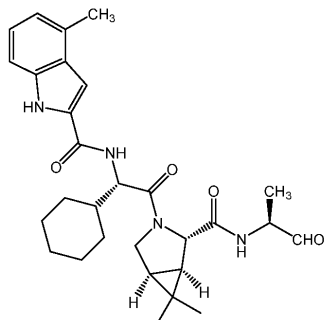
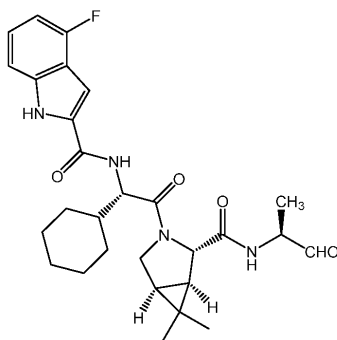
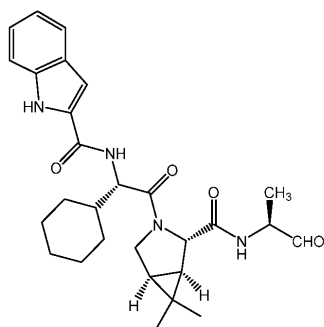
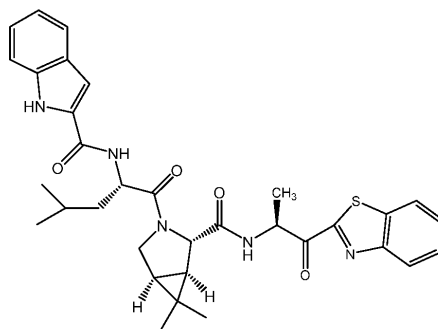
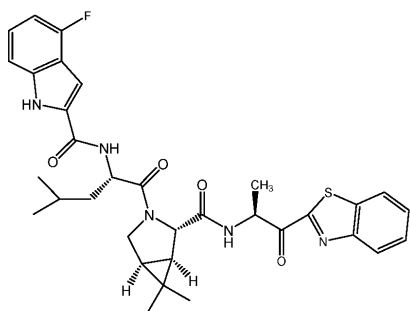
다음 화학식들로부터 선택되는 화합물 및 이의 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 및 동위원소 변형체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 및 프로드럭으로부터 선택되는, 화합물:

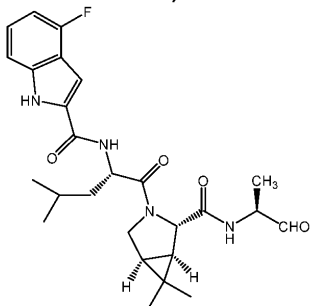
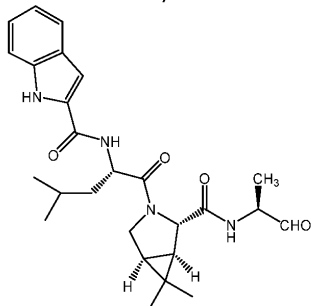
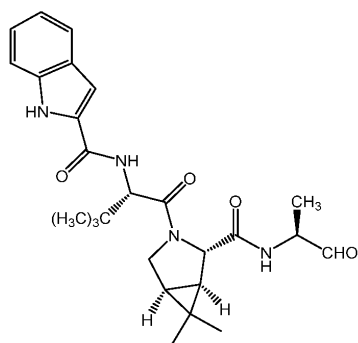
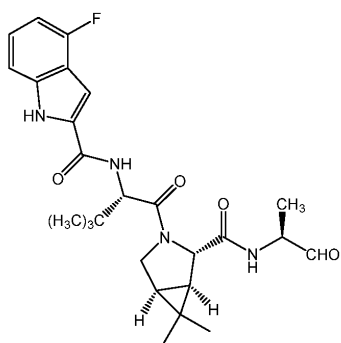
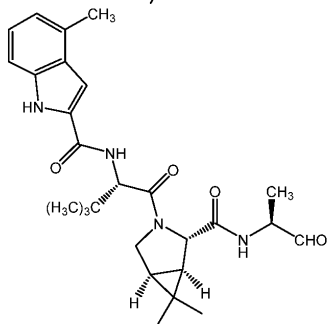
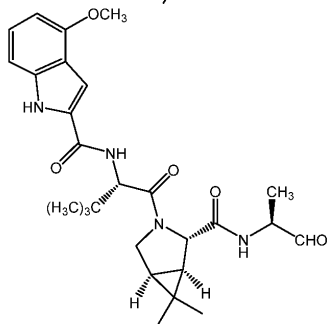
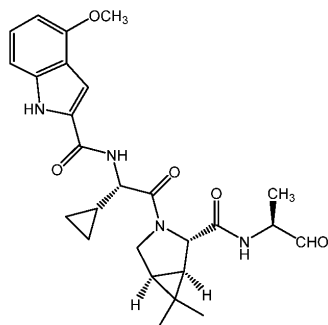
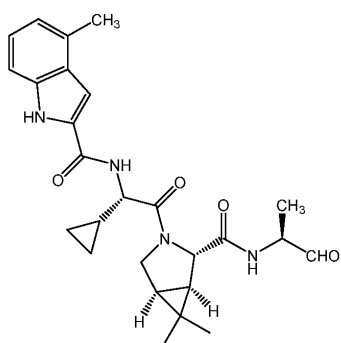


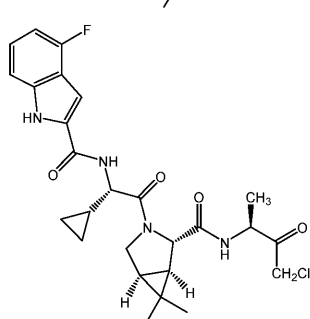
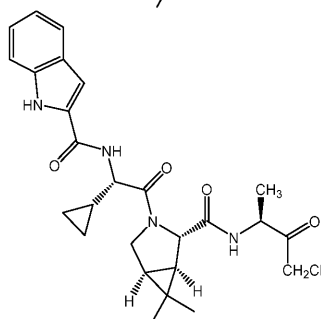
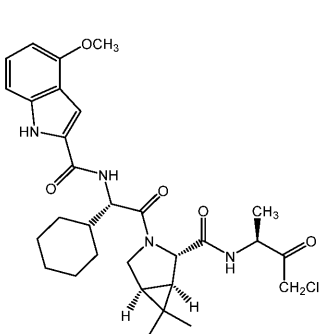
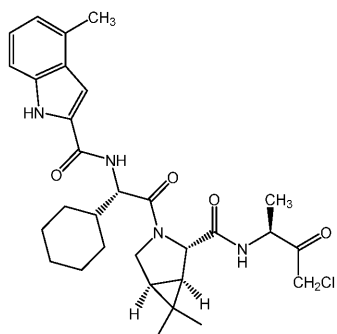
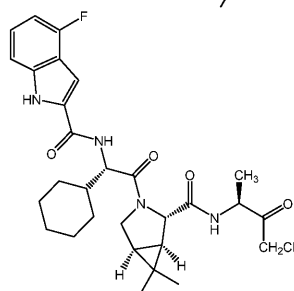
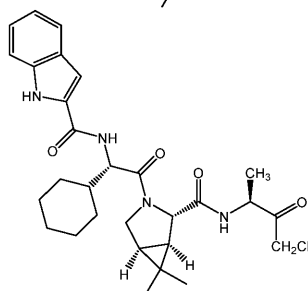
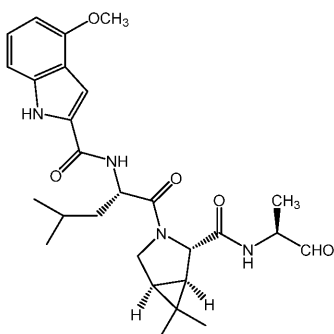
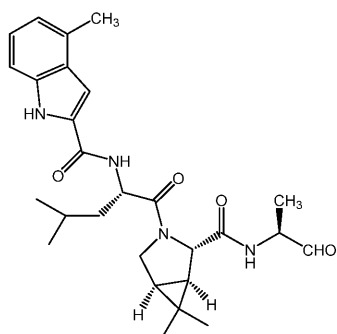


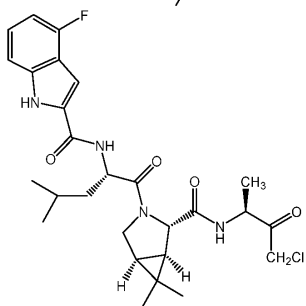
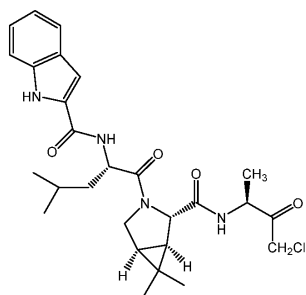
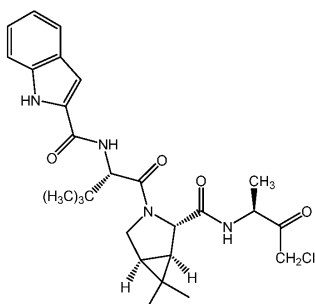
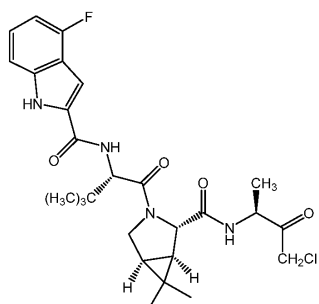
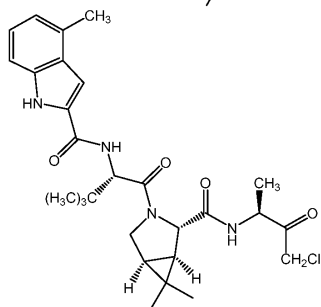
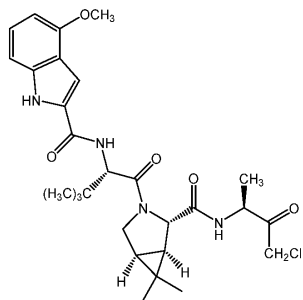
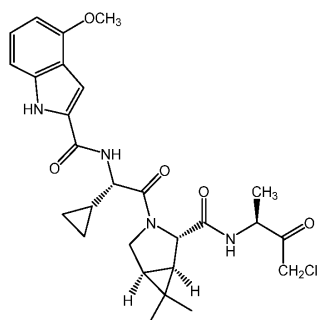
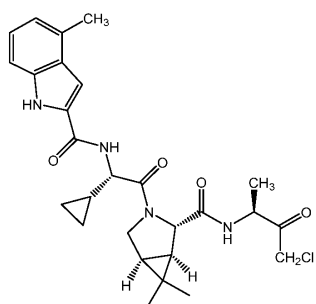


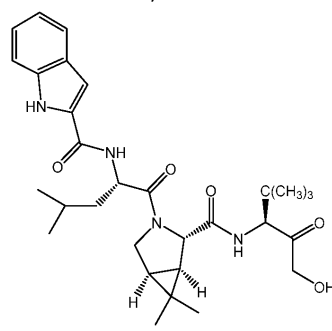
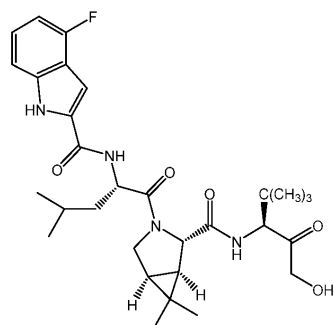
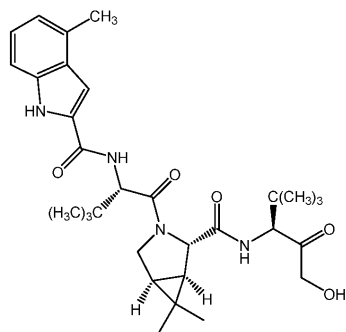
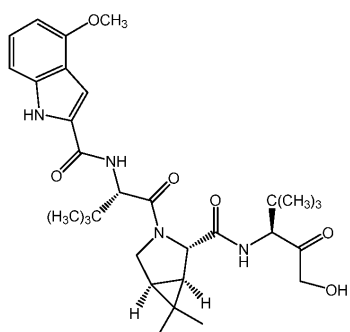
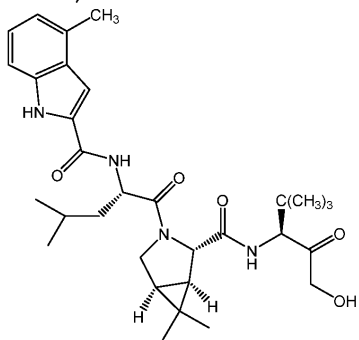
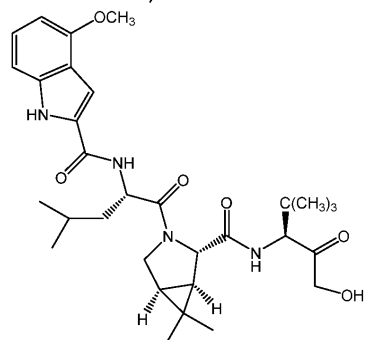
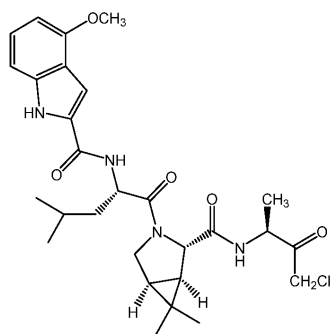
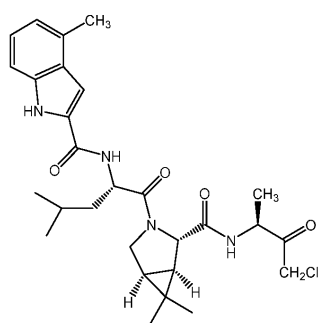


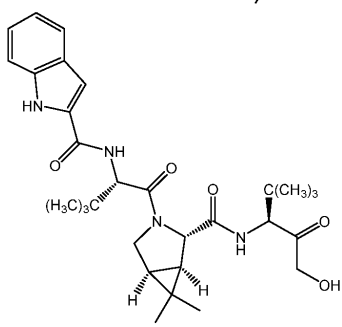
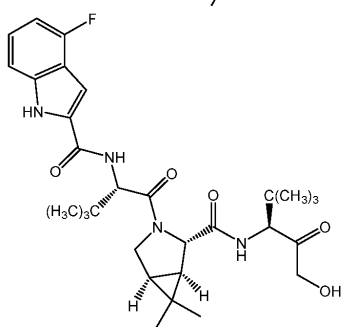
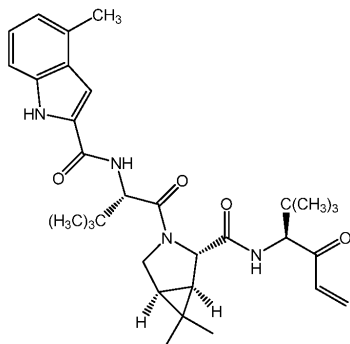
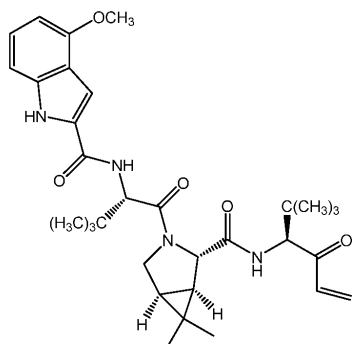
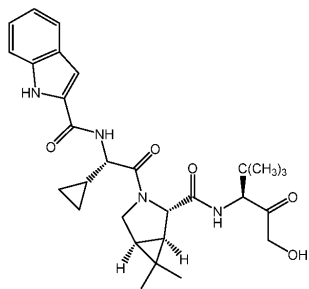
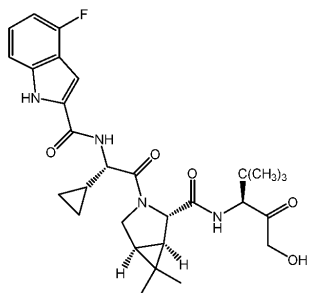
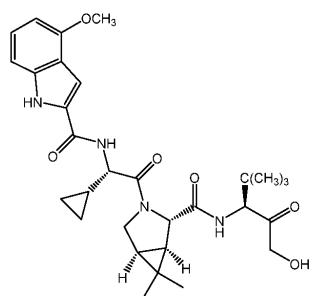
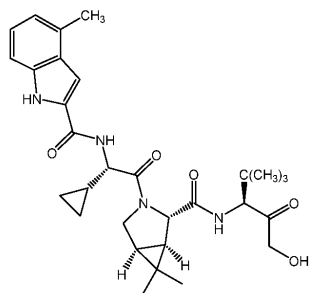


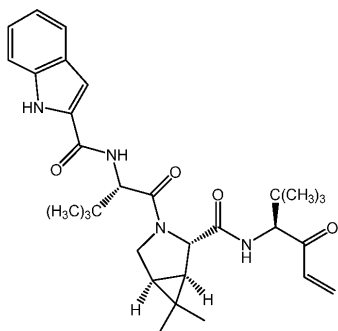
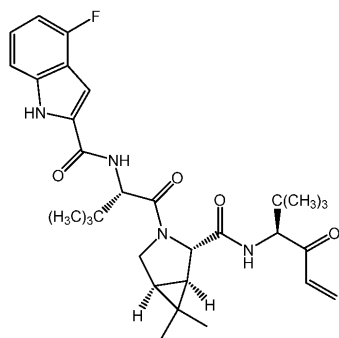
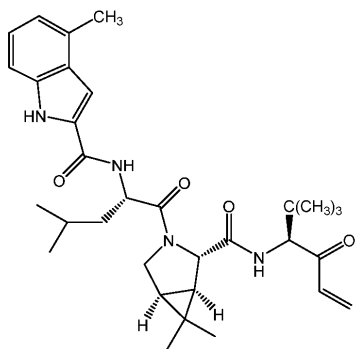
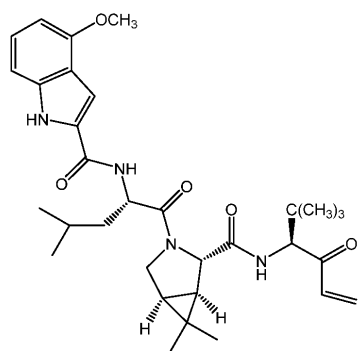
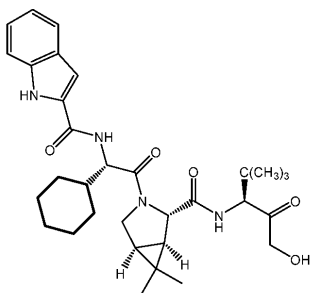
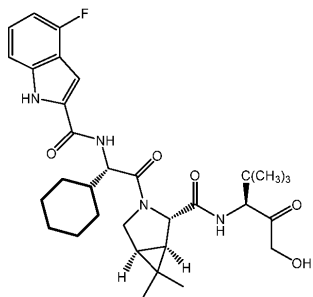
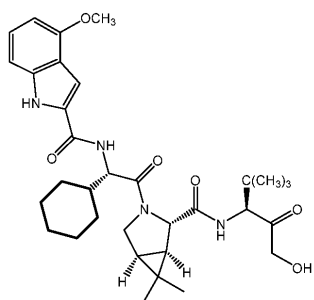
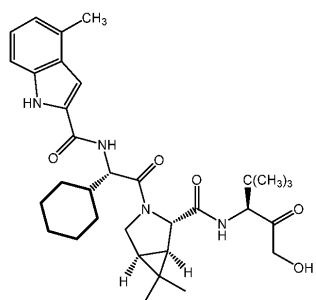


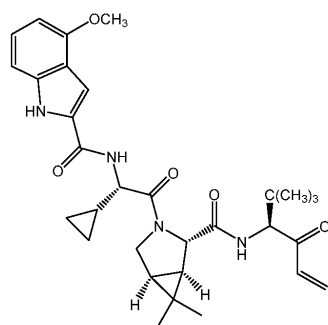
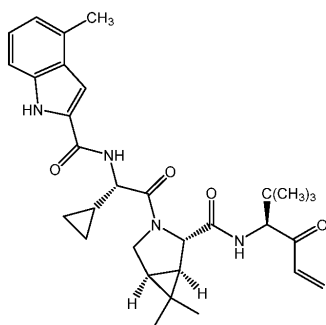
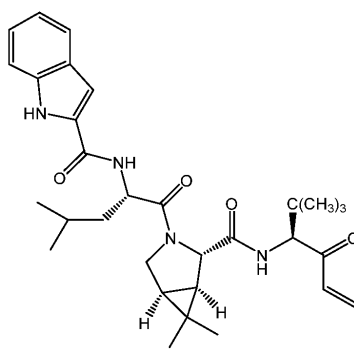
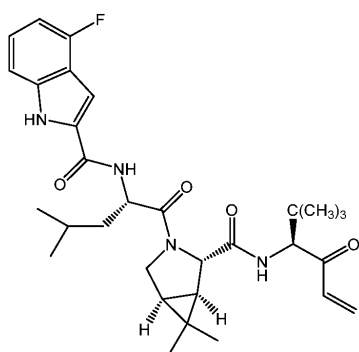
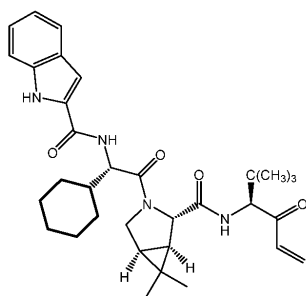
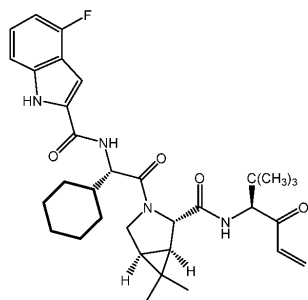
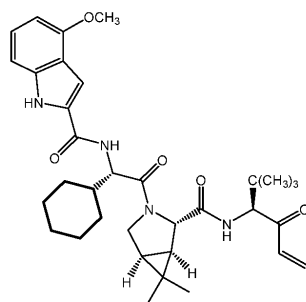
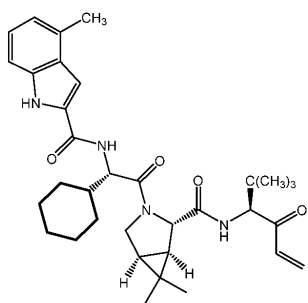


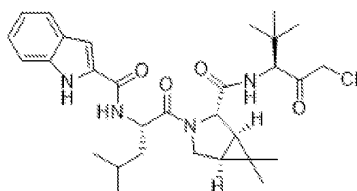
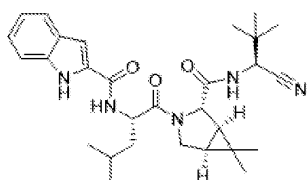
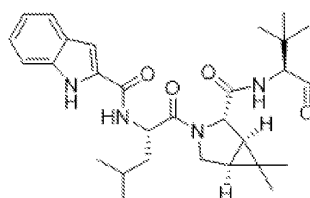
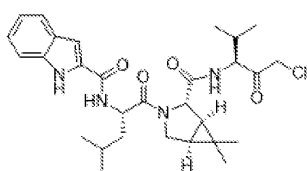
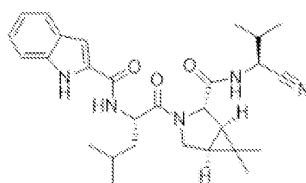
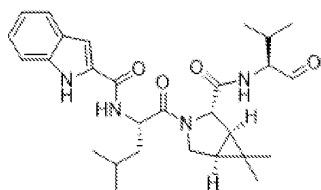
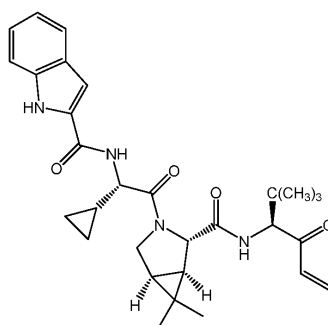
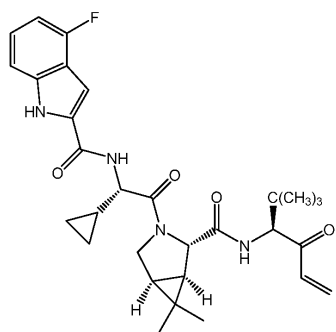


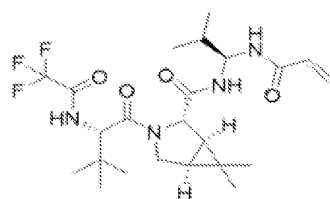
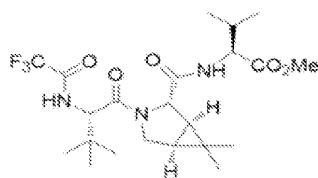
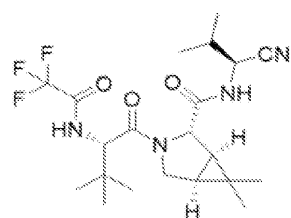
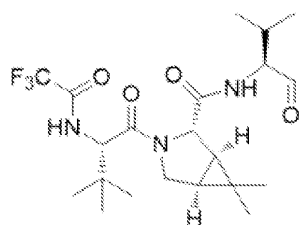
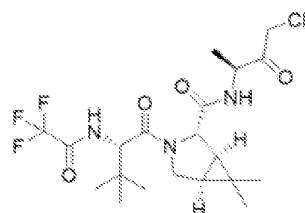
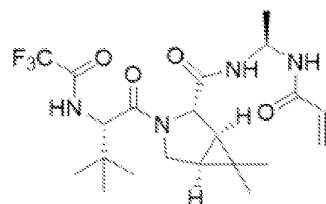
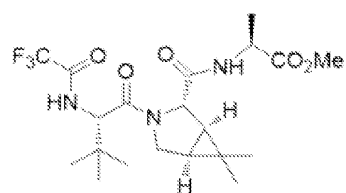
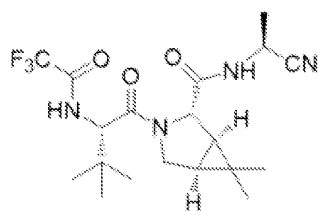


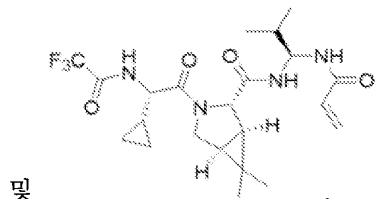
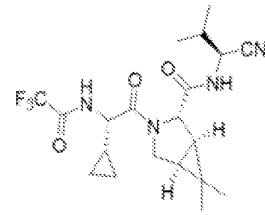
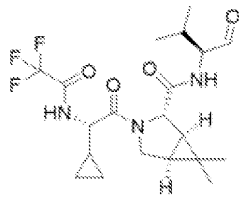
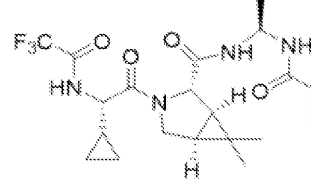
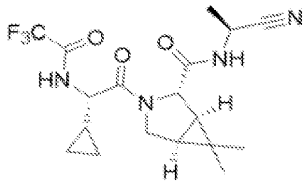
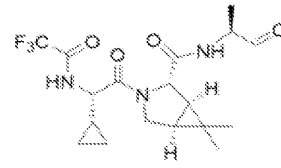
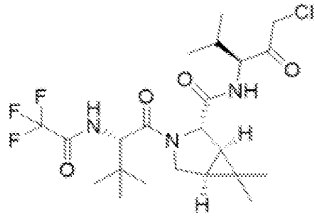








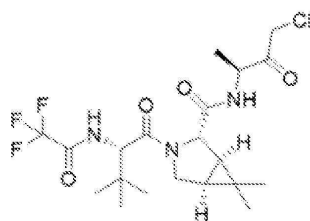
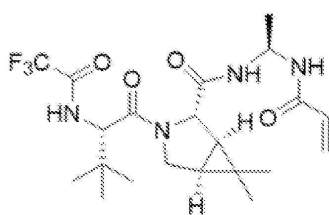
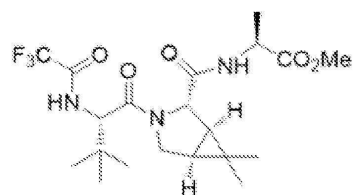
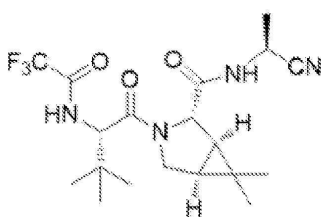
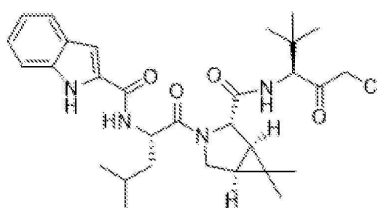
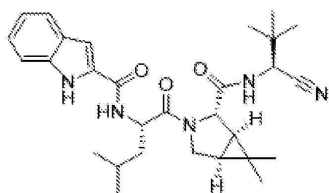
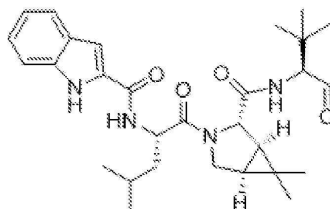
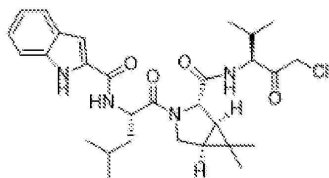
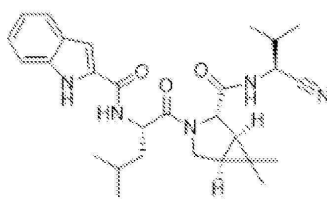
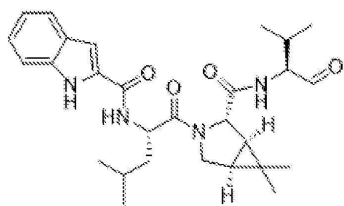


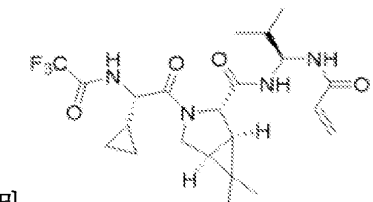
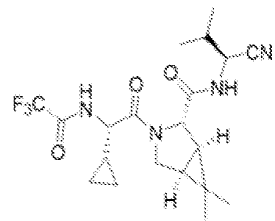
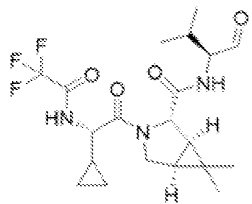
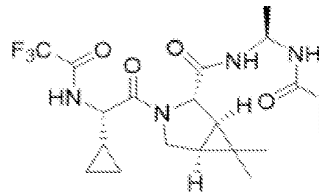
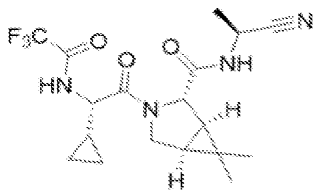
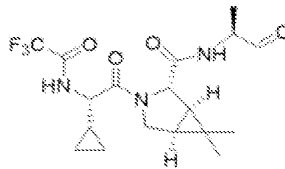
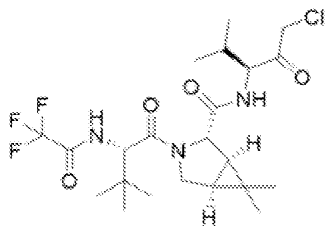
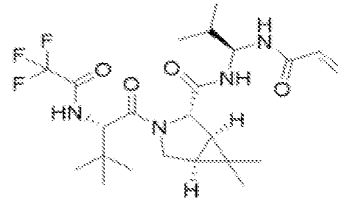
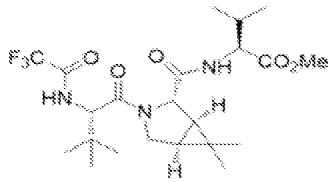
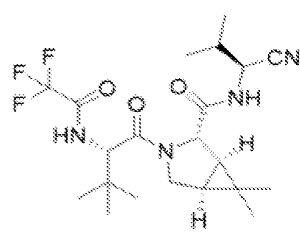
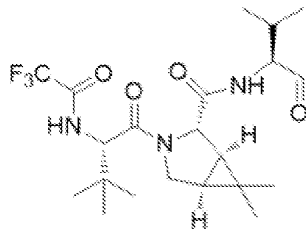


및

청구항 88

다음 화학식들로부터 선택되는 화합물 및 이의 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 및 동위원소 변형체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 및 프로드럭으로부터 선택되는, 화합물:





및

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 90

제89항에 있어서, 제2 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 91

바이러스 감염의 치료 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 제89항 또는 제90항에 기재된 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는, 바이러스 감염의 치료 방법.

청구항 92

요법(therapy)에 사용하기 위한, 제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 기재된 화합물.

청구항 93

제92항에 있어서, 요법이 바이러스 감염을 치료하기 위한 것인, 화합물.

청구항 94

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의, 바이러스 감염을 치료하기 위한 의약(medicament)을 제조하기 위한 용도.

청구항 95

제91항, 제93항 또는 제94항에 있어서, 상기 바이러스 감염이 코로나바이러스 감염이고, 임의로 상기 코로나바이러스 감염이 SARS-CoV-2 감염인, 방법, 화합물 또는 용도.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 6월 2일에 출원된 미국 가특허출원 제63/195,930호 및 2021년 11월 3일에 출원된 미국 가특허출원 제63/275,113호에 대해 우선권을 주장하며, 이들 둘 다의 내용은 이들의 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명의 분야는 코로나바이러스 감염 및 엔테로바이러스 감염을 포함하는 바이러스성 질환을 예방, 치료 및/또는 치유하기 위한 약제학적 화합물, 조성물 및 방법이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 프로테아제의 억제에 의해 작용하는 것으로 생각되는 특별히 디자인된 펩티도미메틱 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 기타 유도체를 제공하고, 또한 바이러스 감염을 치료하기 위한 상기 화합물 및 조성물의 투여 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 코로나바이러스(CoV)는 인간 및 가축 동물을 포함하는 광범위한 척추동물에서 질환을 일으키는 관련 RNA 바이러스 그룹이다. COVID-19는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인해 발생하는 비교적 새롭고 잠재적으로 치명적인 호흡기 감염으로, 전 세계 공중 보건에 심각한 위협을 가하고 있다. SARS-CoV-2의 주요 프로테아제(3CL 프로테아제라고도 불리는 M^{pro})가 바이러스 복제에서 중심 역할을 하는 것으로 생각된다. 본원에 개시되는 화합물은 COVID-19 질환의 치료에 사용할 수 있는 M^{pro} (또는 3CL)의 신규한 억제제이다.

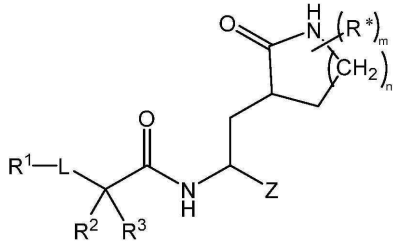
[0006] COVID-19 바이러스에 대해 항바이러스 활성을 나타내는 3CL 프로테아제의 억제제에 대한 다수의 보고가 있다. Pfizer는, 3CL의 시스테인 잔기에 가역적 공유 부착을 형성하여 단단한 결합 및 강력한 억제를 달성하는 것으로 보이는 두 가지 상이한 펩티도미메틱 화합물인 PF-07321332(*Chem. Eng. News*, April 12, 2021) 및 PF-00835231(*J. Med. Chem.* July 2020 (pp. A-W))을 설명하였다. 중국의 연구자들은 시스테인 잔기에 부착하기 위해 알데하이드 그룹을 사용하여 유사하게 작용하는 3CL 프로테아제의 다른 억제제를 보고하였다(*Science*, vol. 371, 1374-8, 26 March 2021). W02020/030143 및 W02020/2475665도 참조. 이들 보고서는 소분자 펩티도미메틱 억제제가 COVID-19를 치료하기 위한 항바이러스 활성을 제공할 수 있음을 보여주지만, COVID-19 판데믹을 제어하는 데 도움이 되는 적절한 의약화학 성질을 지닌 대체 화합물은 여전히 필요로 한다. 본 발명은 이러한 화합물, 및 COVID-19와 같은 바이러스 감염을 치료하기 위한 상기 화합물의 제조방법 및 사용 방법을 제공한다.

다.

발명의 내용

[0007] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I에 따른 구조를 갖는 헤테로사이클릭 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0008] [화학식 I]



[0009]

[0010] 상기 화학식 I에서,

[0011] Z는 $-\text{CHO}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{SO}_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+), $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택되고;

[0012] L은 결합, $-(\text{CR}_2)_{1-2}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{NR}-$, $-\text{NR}-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-\text{CHR}^2-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-\text{CHR}^2-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_2)_{0-2}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-\text{CHR}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$, $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-\text{CHR}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_2)_{0-2}-$ 및 $-(\text{CR}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}-$ 로부터 선택되고;

[0013] R^1 은 $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, 페닐, 나프틸, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 환 구성원으로 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 페닐, 나프틸 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0014] 각각의 R^2 는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0015] R^3 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

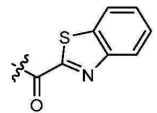
[0016] 각각의 R^* 은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, CN, 할로 및 $-\text{OH}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] m은 0 내지 2의 정수이고;

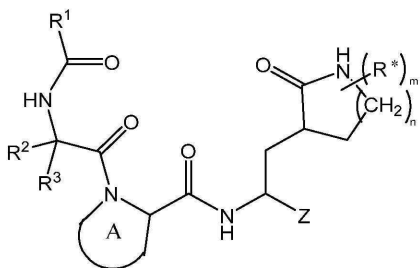
[0018] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0019] 각각의 R은 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0020] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭을 제공한다.



[0021] [화학식 II]

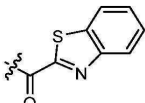


[0022]

[0023] 상기 화학식 II에서,

[0024] 환 A는, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 5원 내지 9원 사이클로알킬이고;

[0025] Z는 -CO₂-C₁₋₃ 알킬, -CHO, -CH₂CN, -C(=O)-CH=CH₂, -CH₂-C(=O)-CH=CH₂, -C(=O)-C₁₋₃ 할로알킬 및 -NH-C(=O)-

CH=CH₂, -C(=O)CH₂OH,  및 -CH(OH)SO₃⁻ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na⁺)로부터 선택되고,

[0026] 또는 n이 1일 때, R₂가 t-부틸이 아닌 경우 Z는 -CN일 수 있고;

[0027] R¹은 H, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 C₁₋₄ 알킬이고, 상기 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 알킬은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고, 또는 R¹은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0028] R²는 C₁₋₆ 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₃ 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)-C₁₋₃ 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0029] R³은 H 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

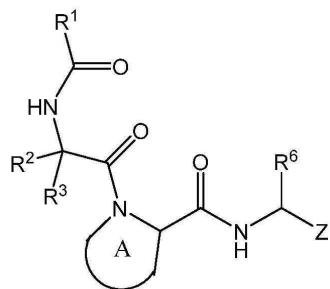
[0030] 각각의 R*은 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, CN, 할로 및 -OH로부터 독립적으로 선택되고;

[0031] m은 0 내지 2의 정수이고;

[0032] n은 0 내지 4의 정수이다.

[0033] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0034] [화학식 III]

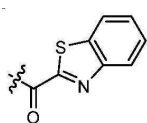


[0035]

[0036] 상기 화학식 III에서,

[0037] 환 A는, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 5원 내지 9원 사이클로알킬이고;

[0038] Z는 -CO₂-C₁₋₃ 알킬, -CHO, -CN, -CH₂CN, -C(=O)-CH=CH₂, -CH₂-C(=O)-CH=CH₂, -C(=O)-C₁₋₃ 할로알킬 및 -NH-

C(=O)-CH=CH₂, -C(=O)CH₂OH,  및 -CH(OH)SO₃⁻ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na⁺)로부터 선택되고;

[0039] R¹은 H, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 C₁₋₄ 알킬, 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0040] R²는 C₁₋₆ 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₃ 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)-C₁₋₃ 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0041] R³은 H 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

[0042] R⁶은 수소, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 할로알콕시이다.

[0043] 본원에 개시된 화합물은 임의의 적합한 목적으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 화합물은 일반적으로 바이러스 감염, 예를 들면, COVID-19를 치료하기 위한 요법(therapy)에 사용될 수 있다.

[0044] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0045] 다른 양태에서, 본 발명은 바이러스 감염, 특히 COVID-19를 치료하기 위해 상기 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0046] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합된 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0047] 다른 양태에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 화합물 또는 상기 화합물(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 상기 화합물 및 조성물은 COVID-19를 포함하는 코로나바이러스 및 장내 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0048] 다른 양태에서, 본 발명은 의약(medicament), 특히 COVID-19를 포함하는 코로나바이러스 및 장내 바이러스 감염

의 치료 또는 예방에 유용한 의약을 제조하기 위한 본원에 기술된 화합물의 용도를 제공한다.

[0049] 다른 양태에서, 본 발명은 COVID-19 감염을 포함하여 코로나바이러스 또는 장내 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 병용물로서, 유효량의 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 또는 이들의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭, 및 대상체에서 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 유효량의 제2 예방제 또는 치료제를 포함하는 병용물을 제공한다.

[0050] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 유효량의 상기 병용물을 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0051] 다른 양태에서, 본 발명은 세포 또는 대상체에서 바이러스 프로테아제의 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 접촉시키거나 바이러스 프로테아제의 활성의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 상기 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 포함하는 병용물을 투여함을 포함하는 바이러스 프로테아제의 활성의 억제 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 일반 정의:

[0053] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허, 특허출원, 공개 특허출원 및 기타 간행물은 이들의 전문이 인용에 의해 포함된다. 본 섹션에 명시된 정의가 인용에 의해 본원에 포함된 특허, 특허출원 또는 기타 간행물에 명시된 정의와 반대되거나 일치하지 않는 경우, 본 섹션에 명시된 정의가 인용에 의해 본원에 포함된 정의보다 우선한다.

[0054] 본원에 사용되는 "a" 또는 "an"은 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다.

[0055] 본원에 사용되는 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형의 포화 탄화수소 그룹, 이들의 배열 또는 조합을 나타내며, 특히 고려되는 알킬 그룹은 탄소수가 10 이하, 특히 1 내지 6인 알킬 그룹 및 탄소수가 1 내지 4인 저급 알킬 그룹을 포함한다. 예시적인 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 3급 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실 등이다.

[0056] 알킬 그룹은 치환되지 않을 수 있거나, 이러한 치환이 화학적으로 의미가 있는 정도로 치환될 수 있다. 일반적인 치환체에는 할로, =O, =N-CN, =N-OR^a, =NR^a, -OR^a, -NR^a₂, -SR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^a₂, -NR^aSO₂R^a, -NR^aCONR^a₂, -NR^aCOOR^a, -NR^aCOR^a, -CN, -COOR^a, -CONR^a₂, -OOCR^a, -COR^a 및 -NO₂를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서, 각각의 R^a는 독립적으로, H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 헤테로알킬, C₃-C₈ 헤테로사이클릴, C₄-C₁₀ 헤테로사이클릴알킬, C₁-C₈ 아실, C₂-C₈ 헤테로아실, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 헤테로알케닐, C₂-C₈ 알키닐, C₂-C₈ 헤테로알키닐, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₅-C₁₀ 헤테로아릴이고, 각각의 R^a는 할로, =O, =N-CN, =N-OR^b, =NR^b, OR^b, NR^b₂, SR^b, SO₂R^b, SO₂NR^b₂, NR^bSO₂R^b, NR^bCONR^b₂, NR^bCOOR^b, NR^bCOR^b, CN, COOR^b, CONR^b₂, OOCR^b, COR^b 및 NO₂로 임의로 치환되고, 여기서, 각각의 R^b는 독립적으로, H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 헤테로알킬, C₃-C₈ 헤테로사이클릴, C₄-C₁₀ 헤테로사이클릴알킬, C₁-C₈ 아실, C₂-C₈ 헤테로아실, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₅-C₁₀ 헤테로아릴이다. 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹은 C₁-C₈ 아실, C₂-C₈ 헤테로아실, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₅-C₁₀ 헤테로아릴로 치환될 수도 있으며, 이들 각각은 특정 그룹에 적합한 치환체로 치환될 수 있다. 치환체 그룹이 동일하거나 인접한 원자 상에 2개의 R^a 또는 R^b 그룹을 포함하는 경우 (예를 들면, -NR^b₂ 또는 -NR^b-C(O)R^b), 2개의 R^a 또는 R^b 그룹은 임의로, 이들이 부착된 치환체 그룹의 원자와 함께, 5 내지 8개의 환 구성원을 갖는 환을 형성할 수 있으며, 상기 환은 R^a 또는 R^b 자체에 대해 허용되는 대로 치환될 수 있고, 환 구성원으로서 추가의 헤테로원자(N, O 또는 S)를 함유할 수 있다.

- [0057] 본원에 사용되는 용어 "알케닐"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 상기 정의된 알킬을 나타낸다. 따라서, 특히 고려되는 알케닐 그룹은 탄소수가 2 내지 10(예를 들면, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 등) 또는 사이클릭 알케닐 그룹의 경우 5 내지 10개의 원자를 갖는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알케닐 그룹을 포함한다. 알케닐 그룹은 본원에 제시된 바와 같은 알킬 그룹에 적합한 그룹으로 임의로 치환된다.
- [0058] 유사하게는, 본원에 사용되는 용어 "알키닐"은 상기 정의된 바와 같이 적어도 2개(바람직하게는 3개)의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬 또는 알케닐을 나타낸다. 특히 고려되는 알키닐에는 총 탄소수가 2 내지 10인 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킨(예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 사이클로프로필 에티닐 등)이 포함된다. 알키닐 그룹은 본원에 제시된 바와 같은 알킬 그룹에 적합한 그룹으로 임의로 치환된다.
- [0059] 용어 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 그 자체로 또는 다른 용어와 조합되어, "알킬" 및 "헤테로알킬"의 사이클릭 버전 각각을 의미한다. 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 방향족이 아니다. 또한, 헤테로사이클로알킬의 경우, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치를 차지할 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로사이클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티오펜-2-일, 테트라하이드로티오펜-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "사이클로알킬렌" 및 "헤테로사이클로알킬렌"은, 단독으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬 각각으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다.
- [0060] 양태에서, 용어 "사이클로알킬"은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 멀티사이클릭 사이클로알킬 환 시스템을 의미한다. 양태에서, 모노사이클릭 환 시스템은 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 사이클릭 탄화수소 그룹이며, 이러한 그룹들은 포화되거나 포화되지 않을 수 있지만, 방향족은 아닐 수 있다. 양태에서, 사이클로알킬 그룹은 완전히 포화된다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 포함된다. 바이사이클릭 사이클로알킬 환 시스템은 가교된 모노사이클릭 환 또는 융합된 바이사이클릭 환이다.
- [0061] 양태에서, 가교된 모노사이클릭 환은 모노사이클릭 사이클로알킬 환을 함유하며, 상기 모노사이클릭 환의 2개의 인접하지 않은 탄소 원자는 1 내지 3개의 추가의 탄소 원자로 구성된 알킬렌 가교(즉, 형태 $(CH_2)_w$ 의 가교 그룹, 여기서 w 는 1, 2 또는 3이다)에 의해 링크된다. 바이사이클릭 환 시스템의 대표적인 예는 바이사이클로[3.1.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난, 바이사이클로[3.3.1]노난 및 바이사이클로[4.2.1]노난을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 양태에서, 융합된 바이사이클릭 사이클로알킬 환 시스템은, 페닐, 모노사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 사이클로알케닐, 모노사이클릭 헤테로사이클릴 또는 모노사이클릭 헤테로아릴에 융합된 모노사이클릭 사이클로알킬 환을 포함한다. 양태에서, 가교 또는 융합된 바이사이클릭 사이클로알킬은 모노사이클릭 사이클로알킬 환 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티(moiety)에 부착된다.
- [0062] 양태에서, 사이클로알킬 그룹은, 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되며, 상기 그룹은 독립적으로, 옥소 또는 티아이다. 양태에서, 융합된 바이사이클릭 사이클로알킬은 페닐 환에 융합된 5원 또는 6원 모노사이클릭 사이클로알킬 환, 5원 또는 6원 모노사이클릭 사이클로알킬, 5원 또는 6원 모노사이클릭 사이클로알케닐, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 또는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서, 융합된 바이사이클릭 사이클로알킬은 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되며, 상기 그룹은 독립적으로 옥소 또는 티아이다. 양태에서, 멀티사이클릭 사이클로알킬 환 시스템은 (i) 바이사이클릭 아릴, 바이사이클릭 헤테로아릴, 바이사이클릭 사이클로알킬, 바이사이클릭 사이클로알케닐 및 바이사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 환 시스템에 또는 (ii) 페닐, 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알케닐, 및 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 다른 환 시스템에 융합된 모노사이클릭 사이클로알킬 환(베이스 환)이다.
- [0063] 양태에서, 멀티사이클릭 사이클로알킬은 베이스 환 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 양태에서, 멀티사이클릭 사이클로알킬 환 시스템은 (i) 바이사이클릭 아릴, 바이사이클릭 헤테로아

릴, 바이사이클릭 사이클로알킬, 바이사이클릭 사이클로알케닐 및 바이사이클릭 헥테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1개의 환 시스템에 또는 (ii) 페닐, 모노사이클릭 헥테로아릴, 모노사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 사이클로알케닐 및 모노사이클릭 헥테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 다른 환 시스템에 융합된 모노사이클릭 사이클로알킬 환(베이스 환)이다. 멀티사이클릭 사이클로알킬 그룹의 예에는 테트라데카하이드로페난트렌, 퍼하이드로페노티아진-1-일 및 퍼하이드로페녹사진-1-일이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0064]

양태에서, 사이클로알킬은 사이클로알케닐이다. 용어 "사이클로알케닐"은 이의 명백하고 일반적인 의미에 따라 사용된다. 양태에서, 사이클로알케닐은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 멀티사이클릭 사이클로알케닐 환 시스템이다. 양태에서, 모노사이클릭 사이클로알케닐 환 시스템은 탄소수가 3 내지 8인 사이클릭 탄화수소 그룹이고, 여기서 상기 그룹은 포화되지 않지만(즉, 적어도 1개의 환형 탄소 탄소 이중 결합을 함유함), 방향족은 아니다. 모노사이클릭 사이클로알케닐 환 시스템의 예에는 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐이 포함된다. 양태에서, 바이사이클릭 사이클로알케닐 환은 가교된 모노사이클릭 환 또는 융합된 바이사이클릭 환이다. 양태에서, 가교된 모노사이클릭 환은 모노사이클릭 사이클로알케닐 환을 함유하며, 상기 모노사이클릭 환의 2개의 인접하지 않은 탄소 원자는 1 내지 3개의 추가의 탄소 원자로 구성된 알킬렌 가교(즉, 형태 $(CH_2)_w$ 의 가교 그룹으로, w 는 1, 2 또는 3이다)에 의해 연결된다. 바이사이클릭 사이클로알케닐의 대표적인 예는 노르보르네닐 및 바이사이클로[2.2.2]옥트 2 에닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 양태에서, 융합된 바이사이클릭 사이클로알케닐 환 시스템은, 페닐, 모노사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 사이클로알케닐, 모노사이클릭 헥테로사이클릴 또는 모노사이클릭 헥테로아릴에 융합된 모노사이클릭 사이클로알케닐 환을 함유한다. 양태에서, 가교된 또는 융합된 바이사이클릭 사이클로알케닐은 모노사이클릭 사이클로알케닐 환 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 양태에서, 사이클로알케닐 그룹은 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되며, 상기 그룹은 독립적으로, 옥소 또는 티아이다. 양태에서, 멀티사이클릭 사이클로알케닐 환은 (i) 바이사이클릭 아릴, 바이사이클릭 헥테로아릴, 바이사이클릭 사이클로알킬, 바이사이클릭 사이클로알케닐 및 바이사이클릭 헥테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나의 환 시스템에 또는 (ii) 페닐, 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헥테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알케닐 및 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헥테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 환 시스템에 융합된 모노사이클릭 사이클로알케닐 환(베이스 환)을 함유한다. 양태에서, 멀티사이클릭 사이클로알케닐은 베이스 환 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 양태에서, 멀티사이클릭 사이클로알케닐 환은 (i) 바이사이클릭 아릴, 바이사이클릭 헥테로아릴, 바이사이클릭 사이클로알킬, 바이사이클릭 사이클로알케닐 및 바이사이클릭 헥테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나의 환 시스템에 또는 (ii) 페닐, 모노사이클릭 헥테로아릴, 모노사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 사이클로알케닐 및 모노사이클릭 헥테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 환 시스템에 융합된 모노사이클릭 사이클로알케닐 환(베이스 환)을 함유한다.

[0065]

양태에서, 헥테로사이클로알킬은 헥테로사이클릴이다. 본원에 사용되는 용어 "헥테로사이클릴"은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 멀티사이클릭 헥테로사이클을 의미한다. 헥테로사이클릴 모노사이클릭 헥테로사이클은 0, N 및 S로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 적어도 1개의 헥테로원자를 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7원 환이고, 상기 환은 포화되거나 포화되지 않지만, 방향족은 아니다. 3원 또는 4원 환은 0, N 및 S로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1개의 헥테로원자를 함유한다. 5원 환은 0개 또는 1개의 이중 결합, 및 0, N 및 S로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헥테로원자를 함유할 수 있다. 6원 또는 7원 환은 0개, 1개 또는 2개의 이중 결합, 및 0, N 및 S로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헥테로원자를 함유한다. 헥테로사이클릴 모노사이클릭 헥테로사이클은 상기 헥테로사이클릴 모노사이클릭 헥테로사이클 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 헥테로사이클릴 모노사이클릭 헥테로사이클의 대표적인 예에는 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디티올라닐, 1,3-디티아닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴린 설펜), 티오피라닐 및 트리티아닐이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 헥테로사이클릴 바이사이클릭 헥테로사이클은 페닐, 모노사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 사이클로알케닐, 모노사이클릭 헥테로사이클 또는 모노사이클릭 헥테로아릴에 융합된 모노사이클릭 헥테로사이클이다. 헥테로사이클릴 바이사이클릭 헥테로사이클은 바이사이클릭 환 시스템의 모노사이클릭

헤테로사이클 부분 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 바이사이클릭 헤테로사이클릴의 대표적인 예에는 2,3-디하이드로벤조푸란-2-일, 2,3-디하이드로벤조푸란-3-일, 인돌린-1-일, 인돌린-2-일, 인돌린-3-일, 2,3-디하이드로벤조티엔-2-일, 데카하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 옥타하이드로-1H-인돌릴 및 옥타하이드로벤조푸라닐이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0066]

양태에서, 헤테로사이클릴 그룹은 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되며, 상기 그룹은 독립적으로, 옥소 또는 티아이다. 특정 양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릴은 페닐 환에 융합된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 환, 5원 또는 6원 모노사이클릭 사이클로알킬, 5원 또는 6원 모노사이클릭 사이클로알케닐, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 또는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이며, 상기 바이사이클릭 헤테로사이클릴은 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환되고, 상기 그룹은 독립적으로, 옥소 또는 티아이다. 멀티사이클릭 헤테로사이클릴 환 시스템은 (i) 바이사이클릭 아릴, 바이사이클릭 헤테로아릴, 바이사이클릭 사이클로알킬, 바이사이클릭 사이클로알케닐 및 바이사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1개의 환 시스템에 또는 (ii) 페닐, 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알케닐, 및 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 다른 환 시스템에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클릴 환(베이스 환)이다. 멀티사이클릭 헤테로사이클릴은 베이스 환 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 양태에서, 멀티사이클릭 헤테로사이클릴 환 시스템은 (i) 바이사이클릭 아릴, 바이사이클릭 헤테로아릴, 바이사이클릭 사이클로알킬, 바이사이클릭 사이클로알케닐 및 바이사이클릭 헤테로아릴로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1개의 환 시스템에 또는 (ii) 페닐, 모노사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 사이클로알케닐 및 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 다른 환 시스템에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클릴 환(베이스 환)이다. 멀티사이클릭 헤테로사이클릴 그룹의 예에는 10H-페노티아진-10-일, 9,10-디하이드로아크리딘-9-일, 9,10-디하이드로아크리딘-10-일, 10H-페녹사진-10-일, 10,11-디하이드로-5H-디벤조[b,f]아제핀-5-일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리도[4,3-g]이소퀴놀린-2-일, 12H-벤조[b]페녹사진-12-일 및 도데카하이드로-1H-카바졸-9-일이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0067]

본원에 사용되는 용어 "아릴" 또는 "방향족 모이어티"는 방향족 환 시스템을 나타내며, 상기 방향족 환 시스템은 하나 이상의 비탄소 원자를 추가로 포함할 수 있다. 이는 일반적으로 5원 또는 6원의 단리된 환 또는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 그룹이며, 치환될 수 있다. 따라서, 고려되는 아릴 그룹에는 (예를 들면, 페닐, 나프틸 등) 및 피리디닐이 포함된다. 추가로 고려되는 아릴 그룹은 1개 또는 2개의 5원 또는 6원 아릴 또는 헤테로사이클릭 그룹과 융합(즉, 첫 번째 방향족 환의 2개 원자와 공유 결합)될 수 있으며, 따라서 "융합된 아릴" 또는 "융합된 방향족"으로 나타낸다.

[0068]

환 구성원으로서 하나 이상의 헤테로원자(일반적으로 N, O 또는 S)를 함유하는 방향족 그룹은 헤테로아릴 또는 헤테로방향족 그룹으로 나타낼 수 있다. 일반적인 헤테로방향족 그룹은 모노사이클릭 C₅-C₆ 방향족 그룹, 예를 들면, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴 및 이미다졸릴, 및 상기 모노사이클릭 그룹들 중 하나와 페닐 환 또는 임의의 헤테로방향족 모노사이클릭 그룹을 함께 융합하여 형성된 융합된 바이사이클릭 모이어티를 포함하여 C₈-C₁₀ 바이사이클릭 그룹, 예를 들면, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐 등을 형성한다. 환 시스템 전반에 걸쳐 전자 분포 측면에서 방향족 특징을 갖는 모든 모노사이클릭 또는 융합된 환 바이사이클릭 시스템이 이러한 정의에 포함된다. 이는 적어도 분자의 나머지 부분에 직접 부착된 환이 방향족 특징을 갖는 바이사이클릭 그룹도 포함한다. 일반적으로 환 시스템은 5 내지 12개의 환 구성원 원자를 함유한다.

[0069]

또한, 본원에 사용되는 용어 "헤테로사이클", "사이클로헤테로알킬" 및 "헤테로사이클릭 모이어티"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 복수의 원자가 복수의 공유 결합을 통해 환을 형성하는 임의의 화합물을 나타내며, 상기 환은 환 구성원으로서 탄소 원자 이외에 적어도 하나의 원자를 포함한다. 특히 고려되는 헤테로사이클릭 환에는 비탄소 원자로서 질소, 황 또는 산소를 갖는 5원 및 6원 환(예를 들면, 이미다졸, 피롤, 트리아졸, 디하이드로피리미딘, 인돌, 피리딘, 티아졸, 테트라졸 등)가 포함된다. 일반적으로, 이러한 환은 환 구성원으로서 0 또는 1개의 산소 또는 황 원자, 적어도 1개, 일반적으로 2개 또는 3개의 탄소 원자, 최대 4개의 질소 원자를 함유한다. 추가로 고려되는 헤테로사이클은 1개 또는 2개의 카보사이클릭 환 또는 헤테로사이클에 융합(즉, 첫 번째 헤테로사이클릭 환의 2개의 원자와 공유 결합)될 수 있으며, 따라서 용어 "융합된 헤테로사이클" 또는 "융합된 헤테로사이클릭 환" 또는 "융합된 헤테로사이클릭 모이어티"로 본원에 사용된다. 상기 환이 방향족인 경

우, 이는 본원에서 '헤테로아릴' 또는 헤테로방향족 그룹으로 나타낼 수 있다.

[0070] 방향족이 아닌 헤테로사이클릭 그룹은 상기 제시된 바와 같이 알킬 그룹 치환체에 적합한 그룹으로 치환될 수 있다.

[0071] 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 허용되는 경우 치환될 수 있다. 적합한 치환체에는 할로, $-OR^a$, $-NR_2^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR_2^a$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aCONR_2^a$, $-NR^aCOOR^a$, $-NR^aCOR^a$, $-CN$, $-COOR^a$, $-CONR_2^a$, $-OOCR^a$, $-COR^a$ 및 $-NO_2$ 가 포함되지만 이에 제한되지 않으며, 각각의 R^a 는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 헤테로알킬, C_3-C_8 헤테로사이클릴, C_4-C_{10} 헤테로사이클릴 알킬, C_1-C_8 아실, C_2-C_8 헤테로아실, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 헤테로알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_2-C_8 헤테로알키닐, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴이고, 각각의 R^a 는 할로, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR^b$, $=NR^b$, OR^b , NR_2^b , SR^b , SO_2R^b , $SO_2NR_2^b$, $NR^bSO_2R^b$, $NR^bCONR_2^b$, NR^bCOOR^b , NR^bCOR^b , CN , $COOR^b$, $CONR_2^b$, $OOCR^b$, COR^b 및 NO_2 로 임의로 치환되고, 각각의 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 헤테로알킬, C_3-C_8 헤테로사이클릴, C_4-C_{10} 헤테로사이클릭알킬, C_1-C_8 아실, C_2-C_8 헤테로아실, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴이다. 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹은 C_1-C_8 아실, C_2-C_8 헤테로아실, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_5-C_{10} 헤테로아릴로 치환될 수도 있으며, 이들 각각은 특정 그룹에 대해 적합한 치환체로 치환될 수 있다. 치환체 그룹이 동일하거나 인접한 원자 상에 2개의 R^a 또는 R^b 그룹을 함유하는 경우(예를 들면, $-NR_2^b$ 또는 $-NR^b-C(O)R^b$), 2개의 R^a 또는 R^b 그룹은, 임의로 이들 둘 다 부착된 치환체 그룹의 원자와 함께, 5 내지 8개의 환 구성원을 갖는 환을 형성할 수 있으며, 상기 환은 R^a 또는 R^b 자체에 대해 허용되는 대로 치환될 수 있고, 환 구성원으로서 추가의 헤테로원자(N, O 또는 S)를 함유할 수 있다.

[0072] 본원에 사용되는 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 가교된 탄화수소 그룹, 예를 들면, $-O-Hc$ 를 나타내며, 상기 탄화수소 부분 Hc는 임의의 수의 탄소 원자, 일반적으로 1 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 이중 또는 삼중 결합을 추가로 포함할 수 있고, 알킬 쇄에 1개 또는 2개의 산소, 황 또는 질소 원자를 포함할 수 있고, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및/또는 헤테로사이클릴 그룹으로 치환될 수 있다. 예를 들면, 적합한 알콕시 그룹에는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 이소프로폭시, 메톡시에톡시, 벤질옥시, 알릴옥시 등이 포함된다. 유사하게는, 용어 "알킬티오"는 화학식 $-S-Hc$ 의 알킬설파이드를 나타내며, 여기서 탄화수소 부분 Hc는 알콕시 그룹에 대해 설명한 바와 같다. 예를 들면, 고려되는 알킬티오 그룹에는 메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오, 메톡시에틸티오, 벤질티오, 알릴티오 등이 포함된다.

[0073] 본원에 사용되는 용어 '아미노'는 그룹 $-NH_2$ 를 나타낸다. 용어 "알킬아미노"는 상기한 바와 같이 1개의 수소 원자 또는 수소 원자 둘 다가 탄화수소 그룹 Hc로 대체된 아미노 그룹을 나타내며, 여기서 아미노 질소 "N"은 상기 알콕시 그룹에 대해 제시한 바와 같이 1개 또는 2개의 Hc 그룹으로 치환될 수 있다. 예시적인 알킬아미노 그룹에는 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노 등이 포함된다. 또한, 용어 "치환된 아미노"는 상기한 바와 같이 1개 또는 2개의 수소 원자가 탄화수소 그룹 Hc로 대체된 아미노 그룹을 나타내며, 여기서 아미노 질소 "N"은 상기 알콕시 그룹에 대해 제시된 바와 같이 1개 또는 2개의 Hc 그룹으로 치환될 수 있다.

[0074] 본원에 사용되는 용어 '아실'은 화학식 $-C(=O)-D$ 의 그룹을 나타내며, 여기서 D는 상기한 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 나타낸다. 일반적인 예는 D가 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 또는 알키닐인 그룹 또는 페닐이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 일부 양태에서, D는 H, Me, Et, 이소프로필, 프로필, 부틸, $-OH$, $-OMe$ 또는 NH_2 로 치환된 C_1-C_4 알킬, 페닐, 할로페닐, 알킬페닐 등일 수 있다.

[0075] 본원에 사용되는 용어 "아릴옥시"는 산소 원자에 연결된 아릴 그룹을 나타내며, 상기 아릴 그룹은 추가로 치환될 수 있다. 예를 들면, 적합한 아릴옥시 그룹에는 페닐옥시 등이 포함된다. 유사하게는, 본원에 사용되는 용어 "아릴티오"는 황 원자에 연결된 아릴 그룹을 나타내며, 여기서 아릴 그룹은 추가로 치환될 수 있다. 예를 들면, 적합한 아릴티오 그룹에는 페닐티오 등이 포함된다.

[0076] 각각의 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노 및 아릴옥시 등의 탄화수소 부분은 해당 탄화수소 모이어티에 대해 적절

하게 치환될 수 있다.

- [0077] 본원에 사용되는 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다. 할로겐 또는 할로는, 치환체로서 존재하는 경우, 일반적으로 F, Cl 또는 Br, 보다 일반적으로는 F 또는 Cl을 나타낸다.
- [0078] 용어 "할로알킬"은 알킬 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 할로 그룹으로 치환되는 상기 알킬 그룹을 나타낸다. 이러한 그룹의 예에는 플루오로알킬 그룹, 예를 들면, 플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0079] 용어 "할로알콕시"는 알킬 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 할로 그룹으로 치환되는 그룹 알킬-O-를 나타내며, 예를 들면, 트리플루오로메톡시 등과 같은 그룹을 포함한다.
- [0080] 본원에 사용되는 용어 "락탐"은 4 내지 8개의 환 원자를 갖는 사이클릭 아마이드, 일반적으로 포화된 환을 나타낸다.
- [0081] 용어 "설폰닐"은 그룹 SO_2 -알킬, SO_2 -치환된 알킬, SO_2 -알케닐, SO_2 -치환된 알케닐, SO_2 -사이클로알킬, SO_2 -치환된 사이클로알킬, SO_2 -사이클로알케닐, SO_2 -치환된 사이클로알케닐, SO_2 -아릴, SO_2 -치환된 아릴, SO_2 -헤테로아릴, SO_2 -치환된 헤테로아릴, SO_2 -헤테로사이클 및 SO_2 -치환된 헤테로사이클릭을 나타내며, 여기서 각각의 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다. 설폰닐에는 예를 들면, 메틸- SO_2 -, 페닐- SO_2 - 및 4-메틸페닐- SO_2 -가 포함된다.
- [0082] 용어 "설폰닐아미노"는 R^{21} 및 R^{22} 가 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭으로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 그룹 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 를 나타내고, R^{21} 및 R^{22} 는, 이들이 결합된 원자와 함께 임의로 연결되어, 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0083] 용어 "아미노설폰닐"은 R^{21} 및 R^{22} 가 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 치환된 헤테로사이클릭으로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 그룹 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 를 나타내고, 여기서 R^{21} 및 R^{22} 는, 이들이 결합된 질소와 함께 임의로 연결되어, 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성하며, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0084] 용어 "아실아미노"는 그룹 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 알킬, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 알킬, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 사이클로알킬, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 사이클로알킬, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 사이클로알케닐, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 사이클로알케닐, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 알케닐, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 알케닐, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 알키닐, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 알키닐, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 아릴, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 아릴, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 헤테로아릴, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 헤테로아릴, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 헤테로사이클릭 및 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 헤테로사이클릭을 나타내며, 여기서, R^{20} 은 수소 또는 알킬이고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0085] 용어 "알콕시카보닐아미노"는 각각의 R이 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭일 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$ 그룹이고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

- [0086] 용어 "아미노카보닐아미노"는 R^{20} 이 수소 또는 알킬이고, R^{21} 및 R^{22} 가 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 그룹 $-NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$ 를 나타내며, 여기서 R^{21} 및 R^{22} 는, 이들이 결합된 질소와 함께 임의로 연결되어, 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭을 형성하고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0087] 상기 정의된 그룹 모두는 하나 이상의 치환체로 추가로 치환될 수 있으며, 즉 하이드록시, 아미노, 시아노, C_1 - C_4 알킬, 할로 또는 C_1 - C_4 할로알킬로 치환될 수 있음이 추가로 인식되어야 한다. 예를 들면, 알킬 또는 아릴의 수소 원자는 아미노, 할로 또는 C_1 - C_4 할로알킬 또는 알킬 그룹으로 대체될 수 있다.
- [0088] 본원에 사용되는 용어 "치환된"은 관능 그룹을 갖는 치환되지 않은 그룹의 수소 원자의 대체를 나타내며, 특히 고려되는 관능 그룹은 친핵성 그룹(예를 들면, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-CN$ 등), 친전자성 그룹(예를 들면, $C(O)OR$, $C(X)OH$ 등), 극성 그룹(예를 들면, $-OH$), 비극성 그룹(예를 들면, 헤테로사이클, 아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐 등), 이온성 그룹(예를 들면, $-NH_3^+$) 및 할로젠(예를 들면, $-F$, $-Cl$), $NHCOR$, $NHCONH_2$, OCH_2COOH , OCH_2CONH_2 , OCH_2CONHR , $NHCH_2COOH$, $NHCH_2CONH_2$, $NHSO_2R$, OCH_2 -헤테로사이클, PO_3H , SO_3H , 아미노산 및 이들의 화학적으로 합리적인 모든 조합을 포함한다. 또한, 용어 "치환된"은 다수의 치환도(degrees of substitution)도 포함하며, 다수의 치환체가 개시되거나 청구되는 경우, 치환된 화합물은 개시되거나 청구된 치환체 모이어티들 중 하나 이상에 의해 독립적으로 치환될 수 있다.
- [0089] 본원의 개시 이외에, 특정 양태에서, 치환되는 그룹은 1, 2, 3 또는 4개의 치환체, 1, 2 또는 3개의 치환체, 1개 또는 2개의 치환체 또는 1개의 치환체를 갖는다.
- [0090] 상기 정의된 모든 치환된 그룹에서, 화합물 그 자체에 추가의 치환체를 갖는 치환체를 정의함으로써 도달한 것으로 이해되는(예를 들면, 치환체로서 치환된 아릴 그룹을 갖는 치환된 아릴로서, 상기 치환체는 그 자체가 치환된 아릴 그룹으로 치환되었고, 이는 치환된 아릴 그룹에 의해 추가로 치환된 것 등) 화합물은 본원에 포함하고자 하지 않는다. 이러한 경우, 이러한 치환 횟수는 최대 3회이다. 예를 들면, 본원에서 구체적으로 고려되는 치환된 아릴 그룹의 연속 치환은 치환된 아릴-(치환된 아릴)-치환된 아릴로 제한된다.
- [0091] 달리 지시하지 않는 한, 본원에 명시적으로 정의되지 않은 치환체의 명명법은 관능기의 말단 부분을 명명한 후 부착 지점을 향해 인접한 관능기를 명명함으로써 도달된다. 예를 들면, 치환체 "아릴알킬옥시카보닐"은 그룹 (아릴)-(알킬)- $O-C(O)-$ 를 나타낸다.
- [0092] 하나 이상의 치환체를 함유하는 본원에 개시된 임의의 그룹에 관하여, 물론 이러한 그룹은 입체적으로 비실용적이고/비실용적이거나 합성적으로 실현 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 함유하지 않는 것으로 이해된다. 또한, 대상 화합물에는 이들 화합물의 치환으로 인해 발생하는 모든 입체화학적 이성질체가 포함된다.
- [0093] 특정 양태에서, "광학적 활성" 및 "거울상 이성질체적 활성"은 거울상 이성질체 과잉률이 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상 또는 약 99.8% 이상인 분자 집합을 나타낸다. 특정 양태에서, 상기 화합물은, 문제의 라세미체의 총 중량을 기준으로 하여, 약 95% 이상의 하나의 거울상 이성질체 및 약 5% 이하의 다른 거울상 이성질체를 포함한다.
- [0094] 광학 활성 화합물을 기술할 때, 접두사 R 및 S는 키랄 중심(들)에 관한 분자의 절대 배열을 나타내기 위해 사용된다. (+) 및 (-)는 화합물의 광학적 회전, 즉 광학 활성 화합물에 의해 편광면이 회전하는 방향을 나타내는 데 사용된다. (-) 접두사는 화합물이 좌회전성이라는 것을 나타낸다. 즉, 상기 화합물은 편광면을 좌측 또는 반시계 방향으로 회전시킨다. (+) 접두사는 화합물이 우회전성이라는 것을 나타낸다. 즉, 상기 화합물은 편광면을 우측 또는 시계 방향으로 회전시킨다. 그러나, 광학 회전의 부호인 (+) 및 (-)는 분자의 절대 배열인 R 및 S와는 관련없다.
- [0095] 용어 "용매화물"은 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양으로 존재하는 하나 이상의 용질 분자, 예를 들면, 본원

에 제공된 화합물과 하나 이상의 용매 분자에 의해 형성된 복합체 또는 응집체를 의미한다. 적합한 용매에는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 및 아세트산이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 특정 양태에서, 용매는 약제학적으로 허용된다. 일 양태에서, 복합체 또는 응집체는 결정성 형태이다. 다른 양태에서, 복합체 또는 집합체는 비결정성 형태이다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예에는 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 및 오수화물이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0096] 어구 "이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭"은 어구 "본원에 언급된 화합물의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 본원에 언급된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭, 또는 본원에 언급된 화합물의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭"과 동일한 의미를 갖는다.

[0097] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 환자, 예를 들면, 포유동물, 예를 들면, 인간에게 투여가 허용되는 염(주어진 투여량 레지멘(regimen)에 대해 허용되는 포유동물 안전성을 갖는 짝이온을 갖는 염)을 의미한다. 이러한 염은 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기, 및 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다. "약제학적으로 허용되는 염"은 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 나타내며, 상기 염은 당업계에 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 짝이온으로부터 유도되며, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등만을 포함하며, 분자가 염기성 관능기를 함유하는 경우, 유기 또는 무기 산의 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포르메이트, 타르트레이트, 베실레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이이트, 옥살레이트 등을 포함한다.

[0098] 용어 "이의 염"은 산의 양성자가 양이온, 예를 들면, 금속 양이온 또는 유기 양이온 등으로 대체될 때 형성되는 화합물을 의미한다. 가능한 경우, 염은 약제학적으로 허용되는 염이지만, 환자에게 투여하기 위한 것이 아닌 중간체 화합물의 염에는 필요하지 않다. 예를 들면, 본 발명의 화합물의 염에는, 화합물이 무기 또는 유기 산에 의해 양성자화되어 양이온을 형성하고, 무기 또는 유기 산의 공액 염기가 염의 음이온 성분인 염이 포함된다.

[0099] 용어 "유효량", "치료 유효량" 또는 "유효 용량" 또는 관련된 용어는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 대상체에 투여시 코로나바이러스 감염과 관련된 질환 또는 장애의 측정 가능한 개선 또는 예방에 영향을 미치기에 충분한 치료제의 양을 나타낸다. 예를 들면, 코로나바이러스의 증식 및/또는 복제, 및/또는 대상체 내의 바이러스 감염의 발생을 억제하기에 충분한 유효 용량을 투여하는 것이다. 단독으로 또는 항바이러스제와 병용하여 사용되는 경우, 본원에 제공되는 치료제의 치료 유효량은 치료제의 상대적 활성, 치료되는 대상체 및 질환 상태, 대상체의 체중, 연령 및 성별, 대상체의 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이며, 이는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 일 양태에서, 치료 유효량은 치료되는 대상체의 특정 양태 및 치료되는 장애에 따라 달라지며, 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다. 또한, 당업계에 공지된 바와 같이, 연령 및 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 약물 상호작용 및 질환의 중증도에 대한 조정이 필요할 수 있다.

[0100] 본원에 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 척추동물, 포유동물 및 비포유동물을 포함하는 인간 및 비인간 동물을 나타낸다. 일 양태에서, 대상체는 인간, 비인간 영장류, 유인원, 원숭이, 쥐(예를 들면, 마우스 및 래트), 소, 돼지, 말, 개, 고양이, 염소, 루핀, 라닌 또는 어류일 수 있다.

[0101] 용어 "투여하는", "투여되는" 및 문법적 변형은 당업자에게 공지된 임의의 다양한 방법 및 전달 시스템을 사용하여 치료제를 대상체에게 물리적으로 도입함을 나타낸다. 본원에 개시된 제형에 대한 예시적인 투여 경로에는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로, 예를 들면, 주사 또는 주입이 포함된다. 본원에 사용되는 어구 "비경구 투여"는 일반적으로 주사에 의한, 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하(subcuticular), 관절내, 피막하, 거미막하, 척수내, 경막의 및 흉골내 주사 및 주입, 및 생체내 전기천공법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일 양태에서, 상기 제형은 비경구 경로를 통해, 예를 들면, 경구 투여된다. 다른 비경구 경로에는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들면, 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여가 포함된다. 투여는 또한, 예를 들면, 1회, 복수회 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수

있다.

[0102] "치료하는"은 광범위하게 이해되어야 하며, 예를 들면, 폐 염증성 질환과 관련된 증상의 악화를 지연, 둔화 또는 저지함 또는 이러한 증상을 적어도 부분적으로 치료함을 포함하는 임의의 유의한 효과를 포함한다. 치료는 또한 이하에 자세히 논의되는 바와 같이 모든 형태의 환자의 기능을 개선함을 포함한다. 일부 양태에서, 치료는 또한 치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미한다. 치료를 필요로 하는 환자에는 이미 질환 또는 장애가 있는 환자, 및 질환 또는 장애가 생길 경향이 있거나 질환 또는 장애를 예방해야 하는 환자도 포함된다.

[0103] 용어 "상승 효과"는 2개 이상의 제제의 병용이 각각의 개별 제제의 효과들의 합보다 더 큰 효과를 생성하는 상황을 나타낸다. 상기 용어는 치료되는 장애의 증상의 감소뿐만 아니라 개선된 부작용 프로파일, 개선된 내약성, 개선된 환자 순응도, 개선된 효능 또는 기타 개선된 임상 결과를 포함한다.

[0104] 용어 제제 또는 요법의 "치료량 미만"은 단일 제제로서의 상기 제제 또는 요법에 대한 유효량보다 적은 양이지만, 유효량 또는 치료량 미만의 다른 제제 또는 요법과 병용되는 경우, 예를 들면, 결과로 나타나는 효과적인 효과의 시너지 효과 또는 감소된 부작용으로 인해 의사가 원하는 결과를 얻을 수 있다.

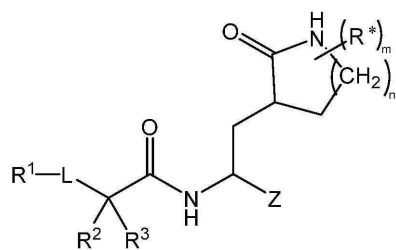
[0105] 병용 요법 또는 "병용하여"는 특정 장애 또는 병태를 치료하기 위해 하나 이상의 치료제를 사용함을 나타낸다. "병용하여"는 치료제들이 동시에 투여되어야 하고/하거나 함께 전달하기 위해 제형화되어야 함을 의미하는 것은 아니지만, 이러한 전달 방법은 본 발명의 범위 내에 있다. 치료제는 하나 이상의 다른 추가의 제제와 동시에, 이전에(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 전) 또는 이후에(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 12주 또는 16주 후) 투여될 수 있다. 병용 요법의 치료제는 휴식 기간을 포함하거나 포함하지 않고 교대 투여 일정으로 투여될 수도 있다(예를 들면, 일정의 특정 일에는 치료제가 투여되지 않음). 다른 치료제와 "병용하는" 치료제의 투여는 두 제제의 순차 투여 및 동시 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 각각의 치료제는 해당 특정 제제에 대해 결정된 용량으로 그리고/또는 시간 일정에 따라 투여된다.

[0106] 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 상기 대상체는 일반적으로 적어도 하나의 코로나바이러스 감염 또는 장내 바이러스 감염에 대한 치료를 필요로 하는 것으로 진단된 포유동물이다. 상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 투여함을 포함하고, 임의로, 상기 화합물은 하나 이상의 추가의 치료제, 특히 특정 대상체를 괴롭히는 증상을 치료하는데 유용한 것으로 알려진 치료제 또는 추가의 항바이러스제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0107] 화합물

[0108] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

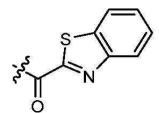
[0109] [화학식 I]



[0110]

[0111] 상기 화학식 I에서,

[0112] Z는 $-CHO$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-C(=O)-CH=CH_2$, $-NH-C(=O)-CH=CH_2$, $-CH_2-C(=O)-CH=CH_2$, $-C(=O)CH_2OH$, $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+), $-CO_2-C_{1-3}$ 알킬, $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH(OCH_3)_2$ 및 $-C(=O)-C_{1-3}$,



할로알킬로부터 선택되고;

[0113] L은 결합, $-(CR_2)_{1-2}-$, $-(CR_2)_{0-2}-NR-$, $-NR-(CR_2)_{0-2}-$, $-(CR_2)_{0-2}-O-$, $-O-(CR_2)_{0-2}-$, $-(CR_2)_{0-2}-C(=O)-NR-$, $-NR-C(=O)-$
 $(CR_2)_{0-2}-$, $-NR-C(=O)-CHR^2-NR-C(=O)-(CR_2)_{0-2}-$, $-NR-C(=O)-CHR^2-NR-C(=O)-O-(CR_2)_{0-2}-$, $-(CR_2)_{0-2}-C(=O)-NR-CHR^2-$
 $C(=O)-NR-$, $-(CR_2)_{0-2}-O-C(=O)-NR-CHR^2-C(=O)-NR-$, $-NR-C(=O)-O-(CR_2)_{0-2}-$ 및 $-(CR_2)_{0-2}-O-C(=O)-NR-$ 로부터
 선택되고;

[0114] R^1 은 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, 페닐, 나프틸, 및 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로
 원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 페닐, 나프틸 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 각각은
 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그
 룬으로 임의로 치환되고;

[0115] 각각의 R^2 는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원
 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3}
 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0116] R^3 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0117] 각각의 R^* 은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, CN, 할로 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0118] m은 0 내지 2의 정수이고;

[0119] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0120] 각각의 R은 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0121] 양태에서, R^1 은 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, 페닐, 나프틸 또는 인돌릴이고, 각각의 페닐, 나프틸 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 1개 또는 2개의
 그룹으로 임의로 치환된다. 양태에서, R^1 은 $-CF_3$ 이다. 양태에서, R^1 은 $-CHF_2$ 이다. 양태에서, R^1 은 $-CH_2F$ 이다.
 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 페닐이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 치환되지
 않은 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선
 택되는 하나의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬
 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬,
 C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다.
 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2
 개의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할
 로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3}
 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 인돌
 릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로
 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬
 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN,
 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는

인돌틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 인돌틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 인돌틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 인돌틸이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 인돌틸이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 인돌틸이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 나프틸이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 인돌틸이다.

[0122] 양태에서, R^1 은 페닐이거나, 또는 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 각각의 페닐 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된다.

[0123] 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 페닐이거나, 또는 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 페닐이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 2개의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 1개의 헤테로원자 N를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 1개의 헤테로원자 O를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 1개의 헤테로원자 S를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0124] 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 페닐이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 페닐이다.

- [0125] 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0126] 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0127] 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 N을 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 N을 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 N으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0128] 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 O를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 O를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 O로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0129] 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 S를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 S를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0130] 양태에서, R^1 은 페닐 또는 인돌릴이고, 이들 각각은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환된다. 양태에서, R^1 은 $-CF_3$, $-CHF_2$, 페닐 또는 인돌릴이고, 여기서 페닐 및 인돌릴은 할로, C_{1-3} 알킬

및 C₁₋₃ 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 임의로 치환된다. 양태에서, R¹은 -CF₃, -CHF₂, 페닐 또는 인돌릴이고, 여기서 페닐 및 인돌릴은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 임의로 치환된다.

[0131] 양태에서, L은 -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NH(C=O)-O-CH₂-, -CH₂-O-C(=O)NH-, -NHC(=O)-CHR²-NHC(=O)-, -C(=O)NH-CHR²-C(=O)NH-, -CH₂-O-C(=O)NH-CHR²-C(=O)NH- 및 -NHC(=O)-CHR²-NHC(=O)-O-CH₂-로부터 선택된다. 양태에서, L은 -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-CHR²-NHC(=O)- 또는 -C(=O)NH-CHR²-C(=O)NH-이다. 양태에서, L은 -NHC(=O)- 또는 -C(=O)NH-이다.

[0132] 양태에서, L은 -NHC(=O)-이다. 양태에서, L은 -C(=O)NH-이다. 양태에서, L은 -NH(C=O)-O-CH₂-이다. 양태에서, L은 -CH₂-O-C(=O)NH-이다. 양태에서, L은 -NHC(=O)-CHR²-NHC(=O)-이다. 양태에서, L은 -C(=O)NH-CHR²-C(=O)NH-이다. 양태에서, L은 -CH₂-O-C(=O)NH-CHR²-C(=O)NH-이다. 양태에서, L은 -NHC(=O)-CHR²-NHC(=O)-O-CH₂-이다.

[0133] 양태에서, R²는 C₁₋₆ 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₃ 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 또는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)-C₁₋₃ 알킬이고, 이들 각각은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 및 C₁₋₃ 할로알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된다. 양태에서, R²는 C₁₋₄ 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₂ 알킬-(C₃₋₆ 사이클로알킬) 또는 (C₃₋₆ 사이클로알킬)C₁₋₂ 알킬이고, 이들 각각은 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환된다. 양태에서, R²는 치환되지 않은 분지형 C₁₋₆ 알킬이다. 양태에서, R²는 치환되지 않은 선형 C₁₋₆ 알킬이다. 양태에서, R²는 치환되지 않은 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R²는 치환되지 않은 C₁₋₃ 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬)이다. 양태에서, R²는 치환되지 않은 (3원 내지 7원 사이클로알킬)-C₁₋₃ 알킬이다.

[0134] 양태에서, R²는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, t-부틸 또는 이소펜틸이다. 양태에서, R²는 이소프로필메틸, 이소부틸메틸, 이소부틸에틸 또는 이소펜틸메틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로헥실메틸 또는 사이클로헥실에틸이다. 양태에서, R²는 메틸이다. 양태에서, R²는 에틸이다. 양태에서, R²는 프로필이다. 양태에서, R²는 부틸이다. 양태에서, R²는 이소프로필이다. 양태에서, R²는 이소부틸이다. 양태에서, R²는 t-부틸이다. 양태에서, R²는 이소펜틸이다. 양태에서, R²는 이소프로필메틸이다. 양태에서, R²는 이소부틸메틸이다. 양태에서, R²는 이소펜틸메틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필이다. 양태에서, R²는 사이클로부틸이다. 양태에서, R²는 사이클로펜틸이다. 양태에서, R²는 사이클로헥실이다. 양태에서, R²는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필메틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필에틸이다. 양태에서, R²는 사이클로헥실메틸이다. 양태에서, R²는 사이클로헥실에틸이다.

[0135] 양태에서, R²는 할로, CN, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, t-부틸 또는 이소펜틸이다. 양태에서, R²는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로부틸, 플루오로에틸, 플루오로부틸, 플루오로-t-부틸, 플루오로이소펜틸, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 프로폭시에틸, 부톡시에틸, t-부톡시에틸 또는 1-메틸-t-부톡시에틸이다. 양태에서, R²는 1-메틸-t-부톡시에틸이다.

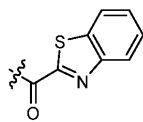
[0136] 양태에서, R²는 할로, CN, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클

로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R^2 는 플루오로, CN, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시로부터 선택되는 1개 또는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R^2 는 플루오로, CN, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다.

[0137] 양태에서, R^2 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, t-부틸, 이소부틸, 이소프로필메틸, 1-메틸-t-부톡시에틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 사이클로프로필메틸 또는 사이클로헥실메틸이다. 양태에서, R^2 는 에틸, 프로필, t-부틸, 이소부틸, 이소프로필메틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 1-메틸-t-부톡시에틸, 사이클로프로필메틸 또는 사이클로헥실메틸이다. 양태에서, R^2 는 t-부틸, 이소프로필메틸, 사이클로헥실메틸 또는 1-메틸-t-부톡시에틸이다.

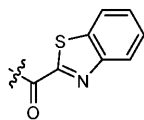
[0138] 양태에서, R^3 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 양태에서, R^3 는 H이다. 양태에서, R^3 는 메틸이다. 양태에서, R^3 는 에틸이다. 양태에서, R^3 는 프로필이다. 양태에서, R^3 는 이소프로필이다. 양태에서, R^3 는 부틸이다. 양태에서, R^3 는 이소부틸이다. 양태에서, R^3 는 t-부틸이다.

[0139] 양태에서, Z는 -CHO, -CN, -CH₂CN, -C(=O)CH=CH₂, -C(=O)CH₂Cl, -C(=O)CH₂F, -C(=O)CH₂Br, -C(=O)CH₂I,



-NHC(=O)CH=CH₂, -C(=O)CH₂OH, -CO₂CH₃, -CH₂OH, -C(=O)OH, -CH(OCH₃)₂ 및 -CH(OH)SO₃⁻(및 회합된 양이온, 예를 들면, Na⁺)로부터 선택된다. 양태에서, Z는 -CN, -CO₂CH₃, -CH₂OH, -C(=O)OH, -NHC(=O)CH=CH₂, -C(=O)CH=CH₂, -C(=O)CH₂OH, -CH(OCH₃)₂, -CHO, -CH(OH)SO₃⁻(및 회합된 양이온, 예를 들면, Na⁺) 또는 -C(=O)-CH₂X(여기서 X는 F, Cl, Br 또는 I임)이다.

[0140] 양태에서, Z는 -CHO이다. 양태에서, Z는 -CN이다. 양태에서, Z는 -CH₂CN이다. 양태에서, Z는 -C(=O)CH=CH₂이다. 양태에서, Z는 -C(=O)CH₂Cl이다. 양태에서, Z는 -C(=O)CH₂F이다. 양태에서, Z는 -C(=O)CH₂Br이다. 양태에서, Z는 -C(=O)CH₂I이다. 양태에서, Z는 -NHC(=O)CH=CH₂이다. 양태에서, Z는 -C(=O)CH₂OH이다. 양태에서,



Z는 -CO₂CH₃이다. 양태에서, Z는 -CH₂OH이다. 양태에서, Z는 -C(=O)OH이다. 양태에서, Z는 -CH(OCH₃)₂이다. 양태에서, Z는 -CH(OH)SO₃⁻(및 회합된 양이온, 예를 들면, Na⁺)이다.

[0141] 양태에서, R*는 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, CN, -OH, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 디플루오로에틸, 플루오로에틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸, 클로로메틸, 트리클로로에틸, 디클로로에틸 및 클로로에틸로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R*는 독립적으로, 클로로이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 플루오로이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 브로모이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 요오도이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 메틸이다. 양태에

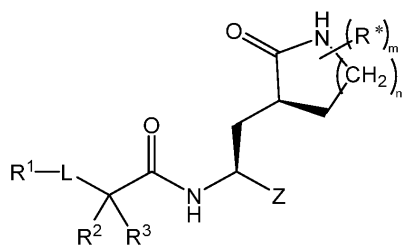
서, R*는 독립적으로, 에틸이다. 양태에서, R*은 독립적으로, 프로필이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 메톡시이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 에톡시이다. 양태에서, R*은 독립적으로, 프로폭시이다. 양태에서, R*은 독립적으로, CN이다. 양태에서, R*은 독립적으로, -OH이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 트리플루오로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 트리플루오로에틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 디플루오로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 디플루오로에틸이다. 양태에서, R*은 독립적으로, 플루오로메틸이다. 양태에서, R*은 독립적으로, 플루오로에틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 트리클로로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 트리클로로에틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 디클로로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 디클로로에틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 클로로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 클로로에틸이다.

[0142] 양태에서, m은 0, 1 또는 2이다. 양태에서, m은 0이다. 양태에서, m은 1이다. 양태에서, m은 2이다.

[0143] 양태에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 양태에서, n은 1, 2 또는 3이다. 양태에서, n은 0이다. 양태에서, n은 1이다. 양태에서, n은 2이다. 양태에서, n은 3이다. 양태에서, n은 4이다.

[0144] 양태에서, 화학식 IA의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0145] [화학식 IA]



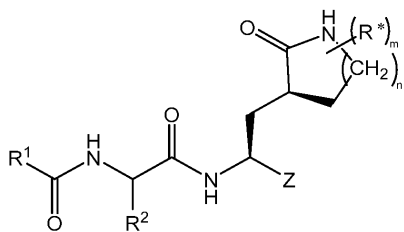
[0146]

[0147] 상기 화학식 IA에서,

[0148] R¹, L, R², R³, Z, R*, m 및 n은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0149] 양태에서, 화학식 IB의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0150] [화학식 IB]



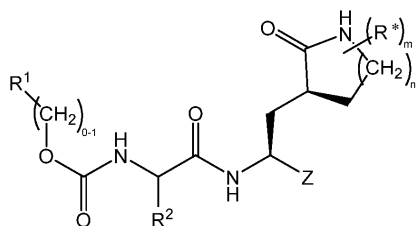
[0151]

[0152] 상기 화학식 IB에서,

[0153] R¹, R², Z, R*, m 및 n은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0154] 양태에서, 화학식 IC의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0155] [화학식 IC]



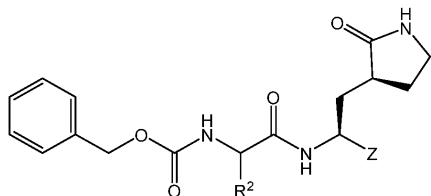
[0156]

[0157] 상기 화학식 IC에서,

[0158] R^1 , R^2 , Z, R^* , m 및 n은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0159] 양태에서, 화학식 IC1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0160] [화학식 IC1]



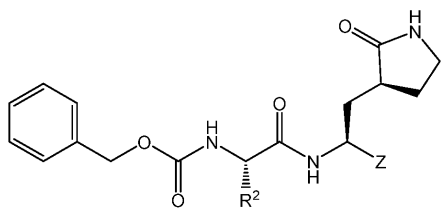
[0161]

[0162] 상기 화학식 IC1에서,

[0163] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0164] 양태에서, 화학식 IC1A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0165] [화학식 IC1A]



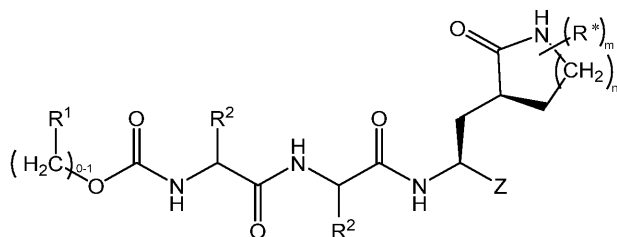
[0166]

[0167] 상기 화학식 IC1A에서,

[0168] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0169] 양태에서, 화학식 ID의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0170] [화학식 ID]



[0171]

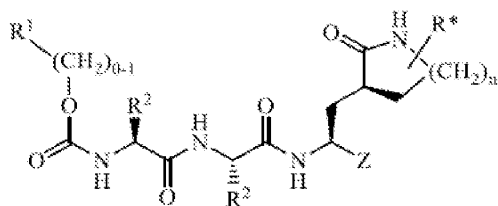
[0172] 상기 화학식 ID에서,

[0173] R^1 , R^2 , Z, R^* , m 및 n은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0174] 양태에서, 각각의 R^2 는 C^{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환된다. 양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로, 양태를 포함하여 본원에 기술된 바와 같다.

[0175] 양태에서, 화학식 ID1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0176] [화학식 ID1]



[0177]

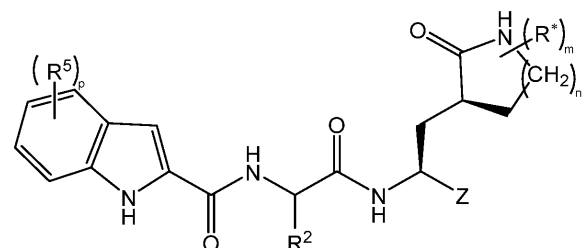
[0178] 상기 화학식 ID1에서,

[0179] R^1 , R^2 , Z, R^* 및 n은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0180] 양태에서, 각각의 R^2 는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환된다. 양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로, 양태를 포함하여 본원에 기술된 바와 같다.

[0181] 양태에서, 화학식 IE의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0182] [화학식 IE]



[0183]

[0184] 상기 화학식 IE에서,

[0185] R^5 는 수소, 할로, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0186] p는 0 내지 4의 정수이고;

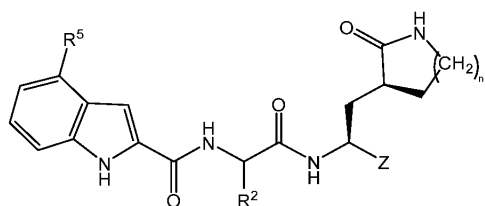
[0187] R^2 , Z, R^* , m 및 n은 양태를 포함하여 본원에 설명된 바와 같다.

[0188] 양태에서, R^5 는 수소, 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소, 할로, -CN, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리오도메틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 디브로모메틸, 디요도메틸, 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 요오도메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 트리클로로에틸 및 트리브로모에틸로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소, -CN, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리플루오로에틸, 트리클로로에틸 및 트리브로모에틸로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소, 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소이다. 양태에서, R^5 는 메틸이다. 양태에서, R^5 는 메톡시이다.

[0189] 양태에서, p는 0이다. 양태에서, p는 1이다. 양태에서, p는 2이다. 양태에서, p는 3이다. 양태에서, p는 4이다.

[0190] 양태에서, 화학식 IF의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0191] [화학식 IF]



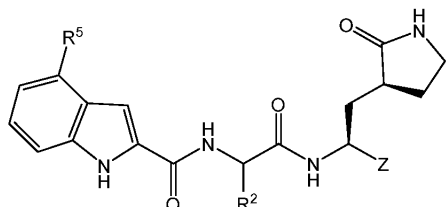
[0192]

[0193] 상기 화학식 IF에서,

[0194] R^2 , R^5 , Z 및 n은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0195] 양태에서, 화학식 IG의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0196] [화학식 IG]



[0197]

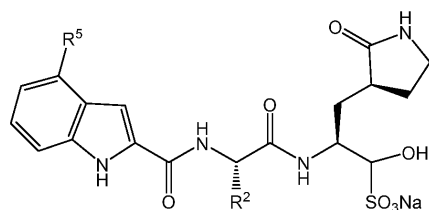
[0198] 상기 화학식 IG에서,

[0199] R^2 , R^5 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0200] 양태에서, 화학식 IG1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로

허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[화학식 IG1]

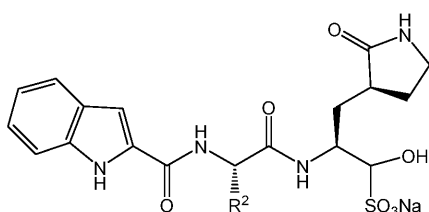


상기 화학식 IG1에서,

R^2 및 R^5 는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

양태에서, 화학식 IG2의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[화학식 IG2]

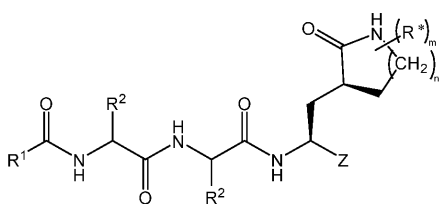


상기 화학식 IG2에서,

R^2 는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

양태에서, 화학식 IH의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[화학식 IH]

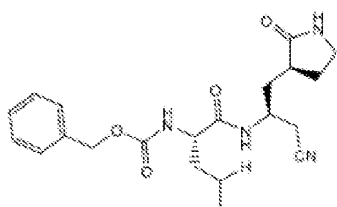
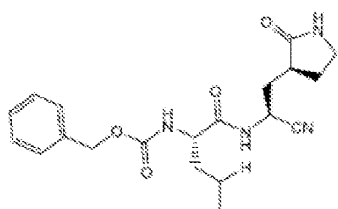
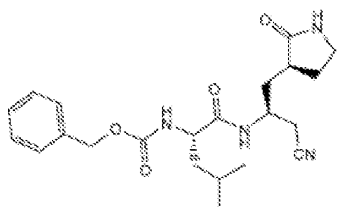
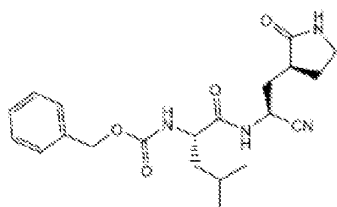
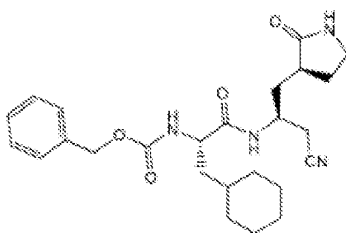
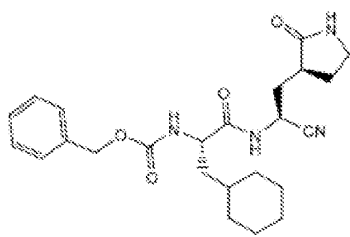


상기 화학식 IH에서,

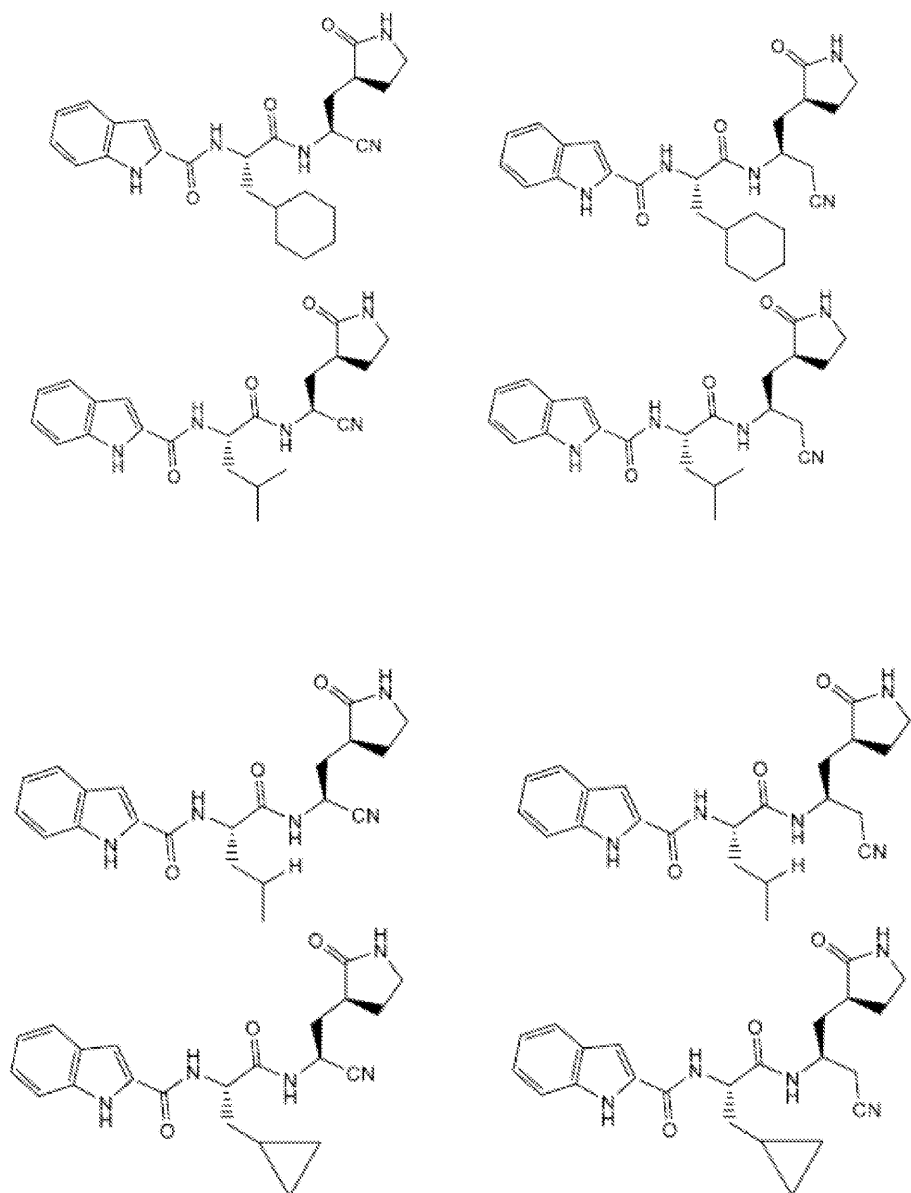
R^1 , R^2 , Z, R^* , m 및 n은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

양태에서, 각각의 R^2 는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되며, 각각은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환된다. 양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로, 양태를 포함하여 본원에 기술된 바와 같다.

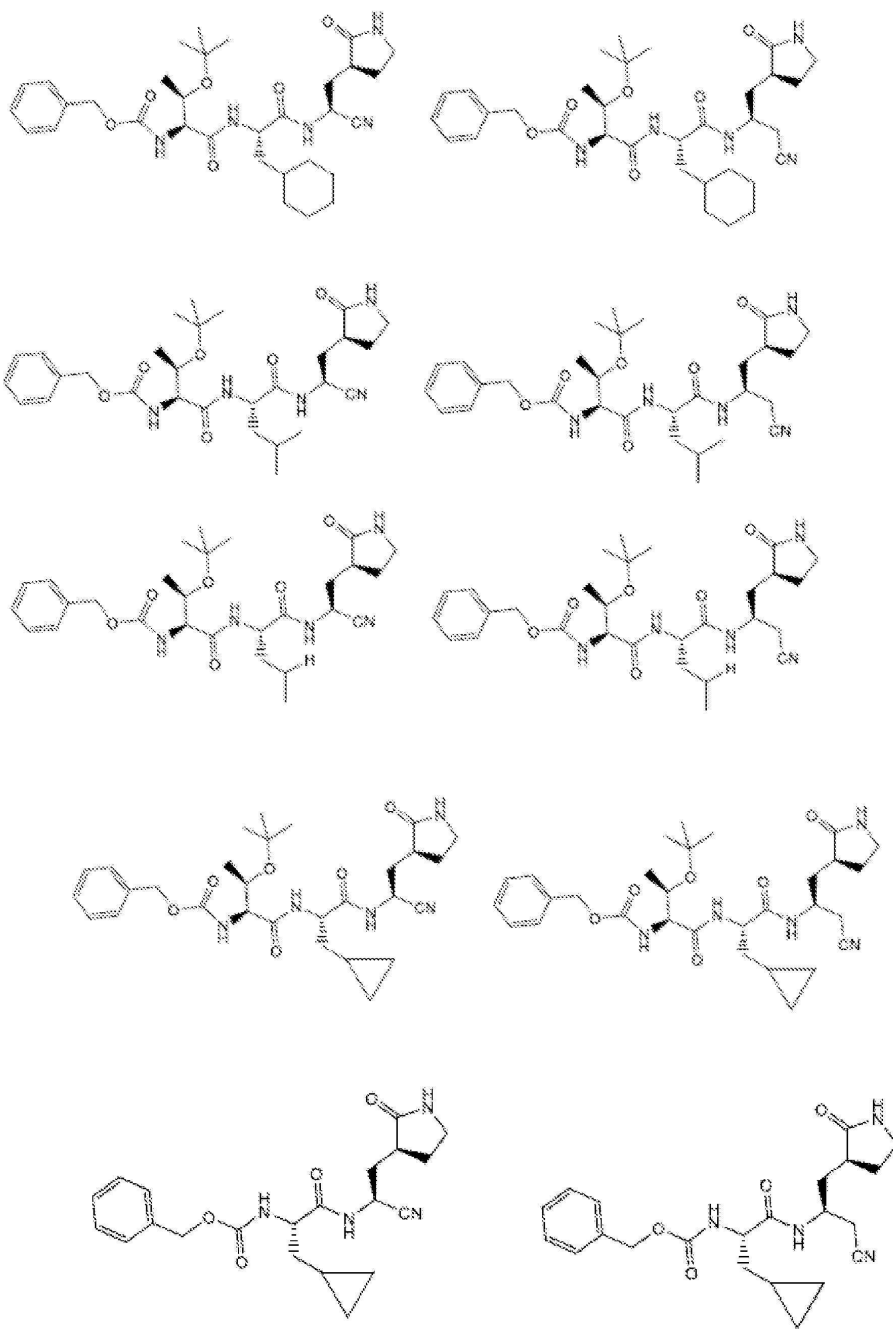
양태에서, 다음 화학식들로부터 선택되는 화합물 및 이의 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 및 동위원소 변형체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 및 프로드럭이 본원에 제공된다:



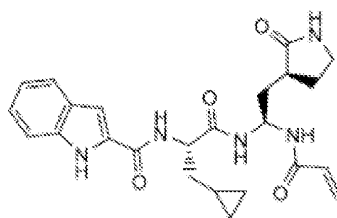
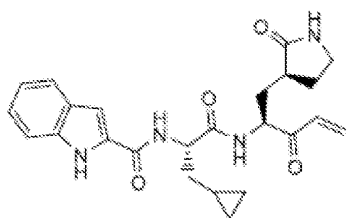
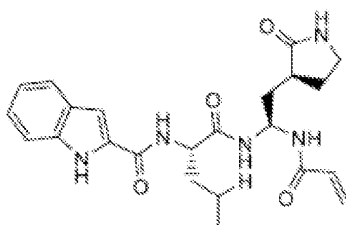
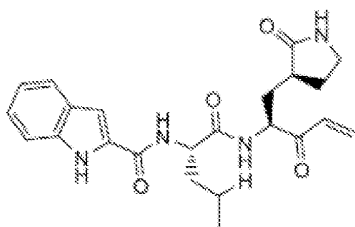
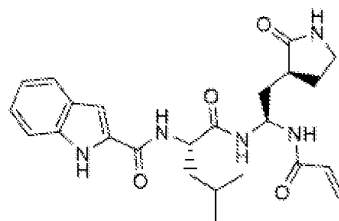
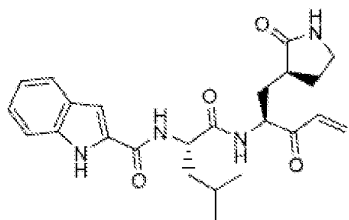
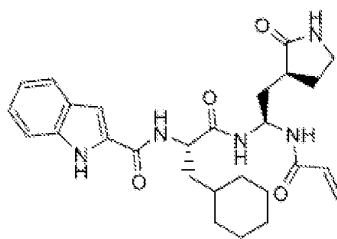
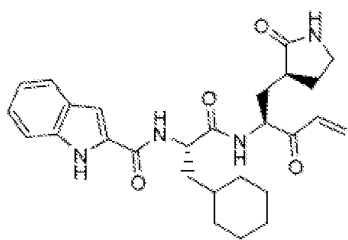
[0217]



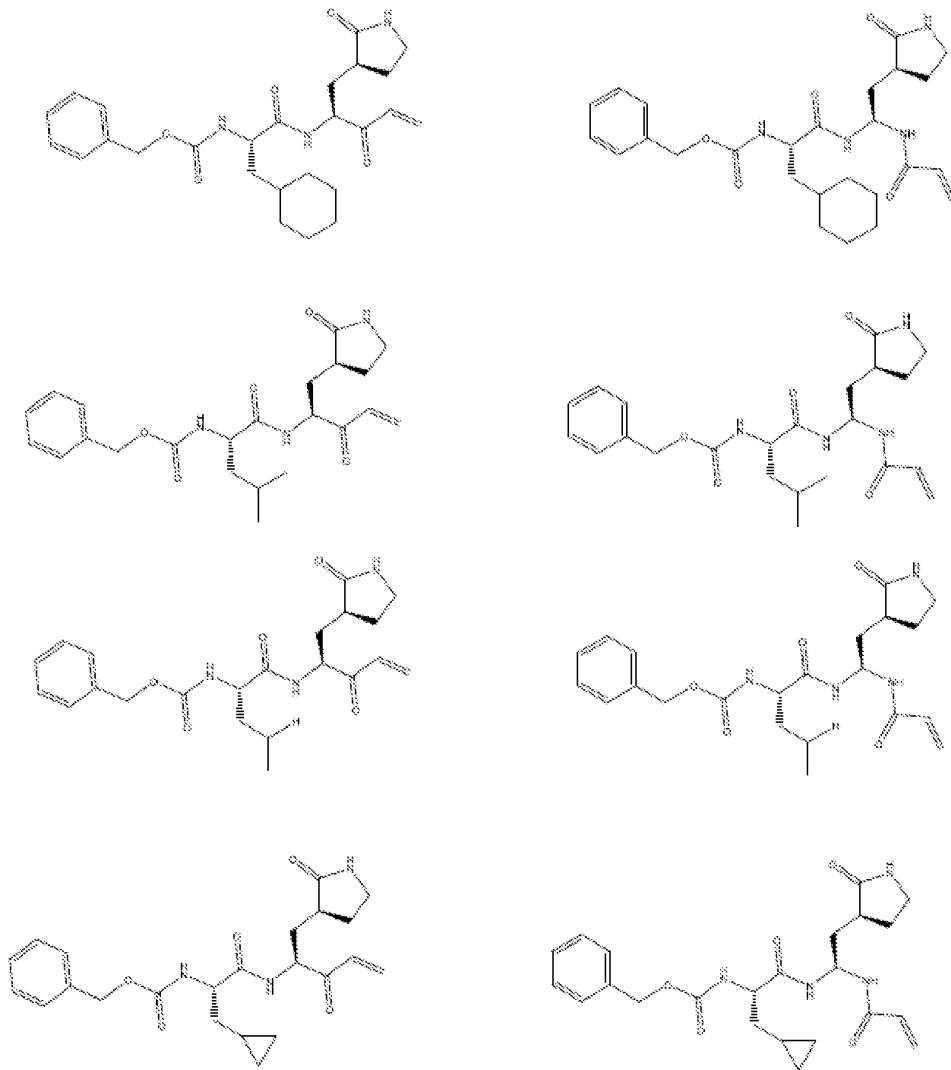
[0218]



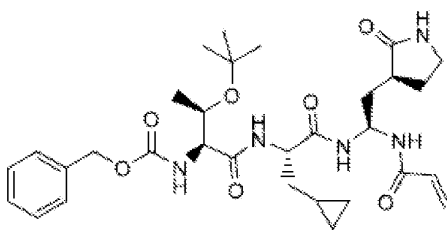
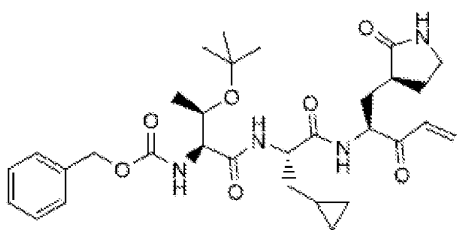
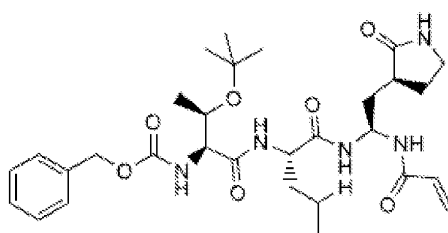
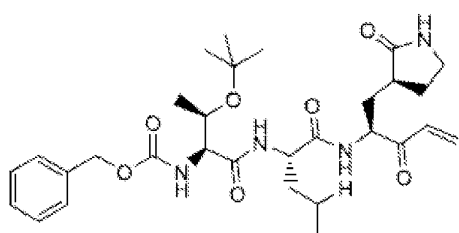
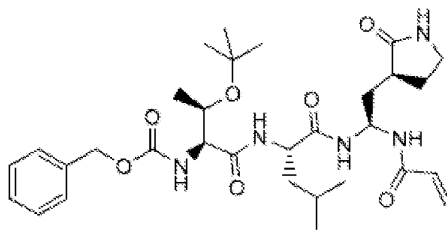
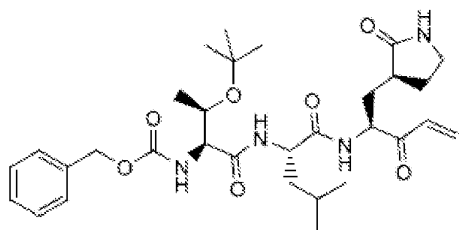
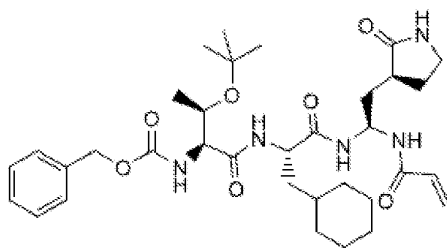
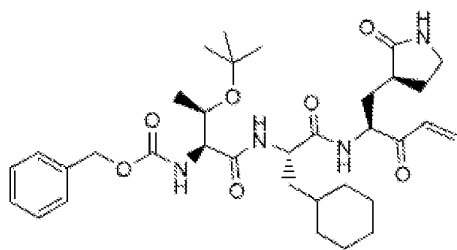
[0219]



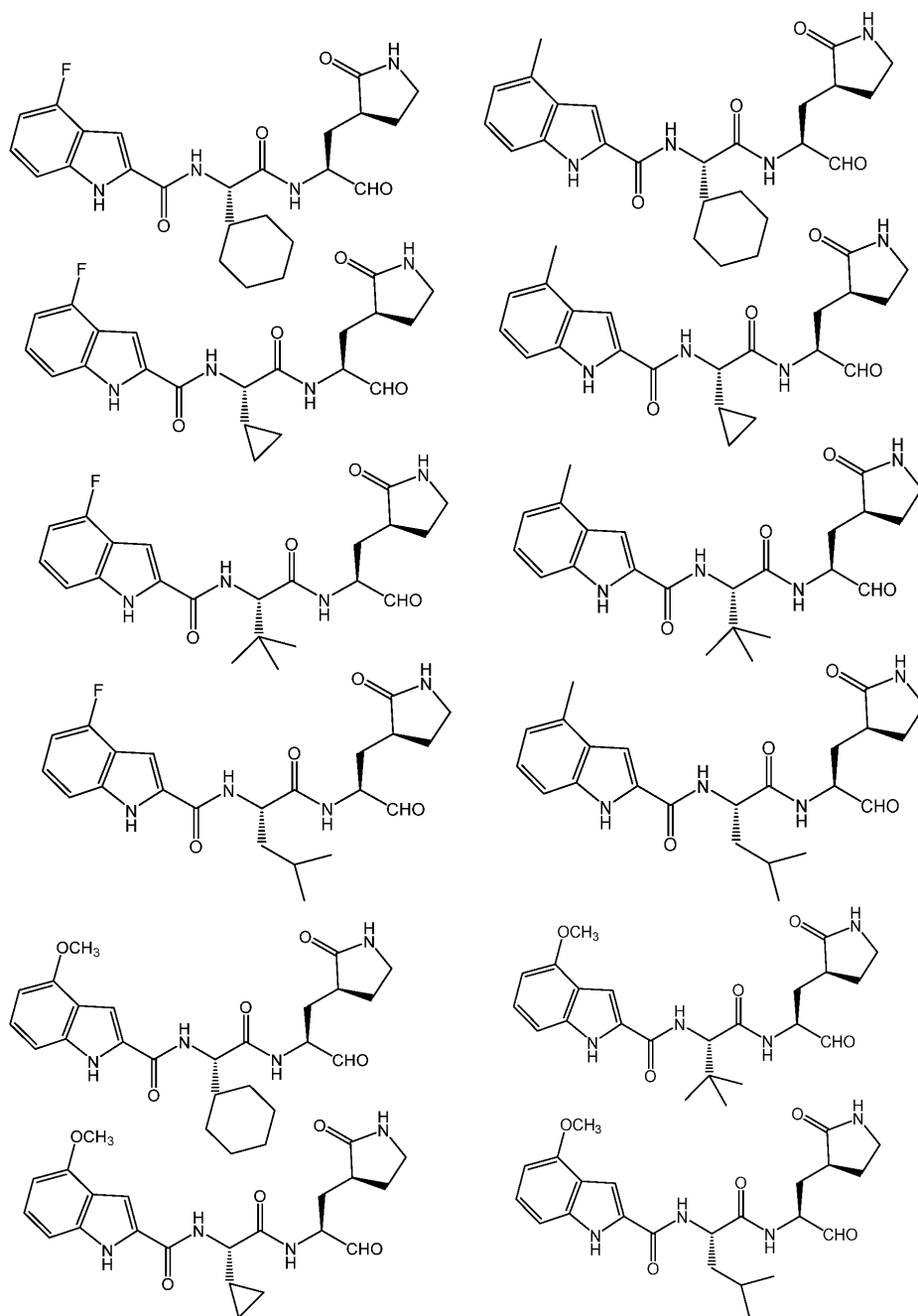
[0220]



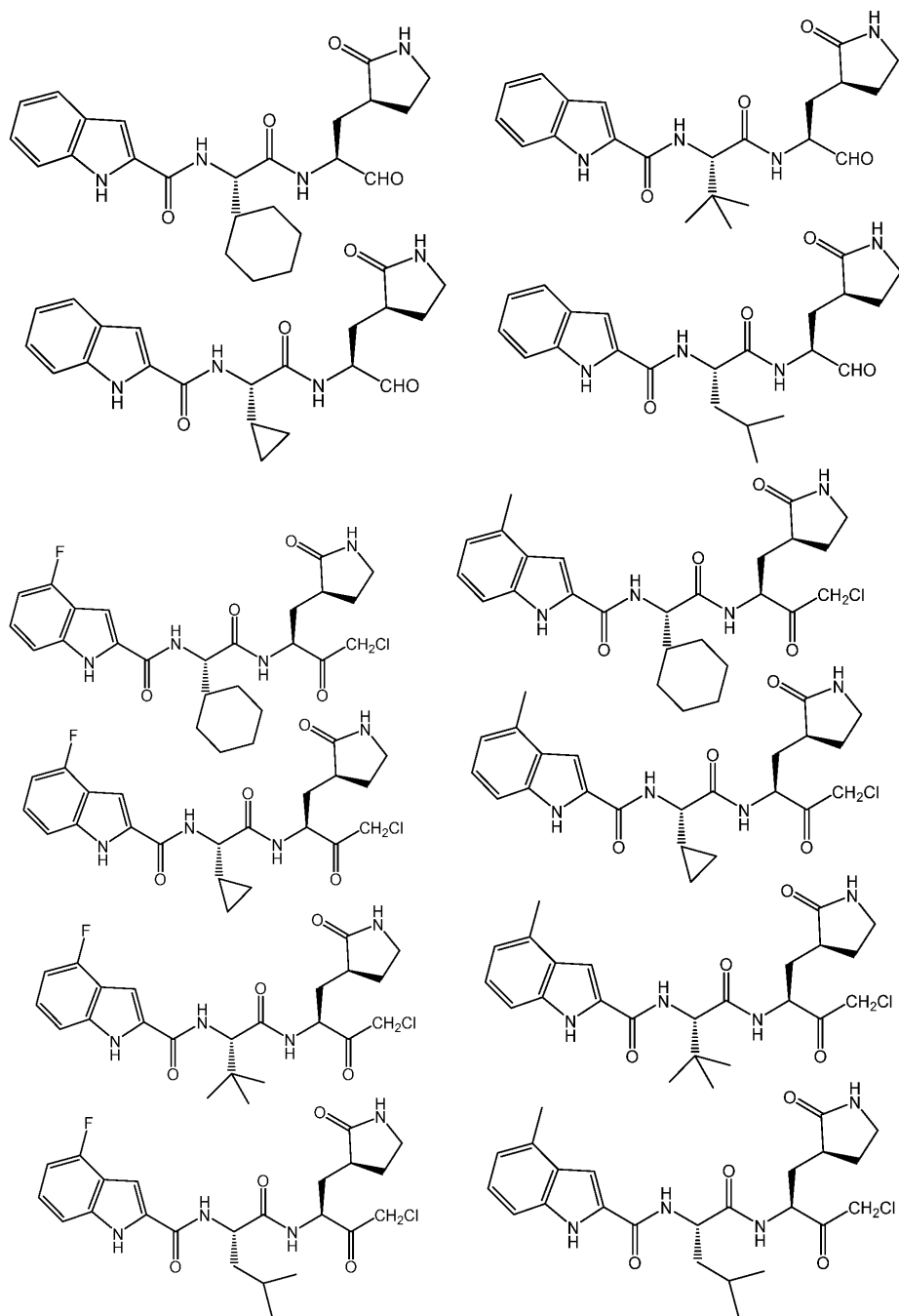
[0221]



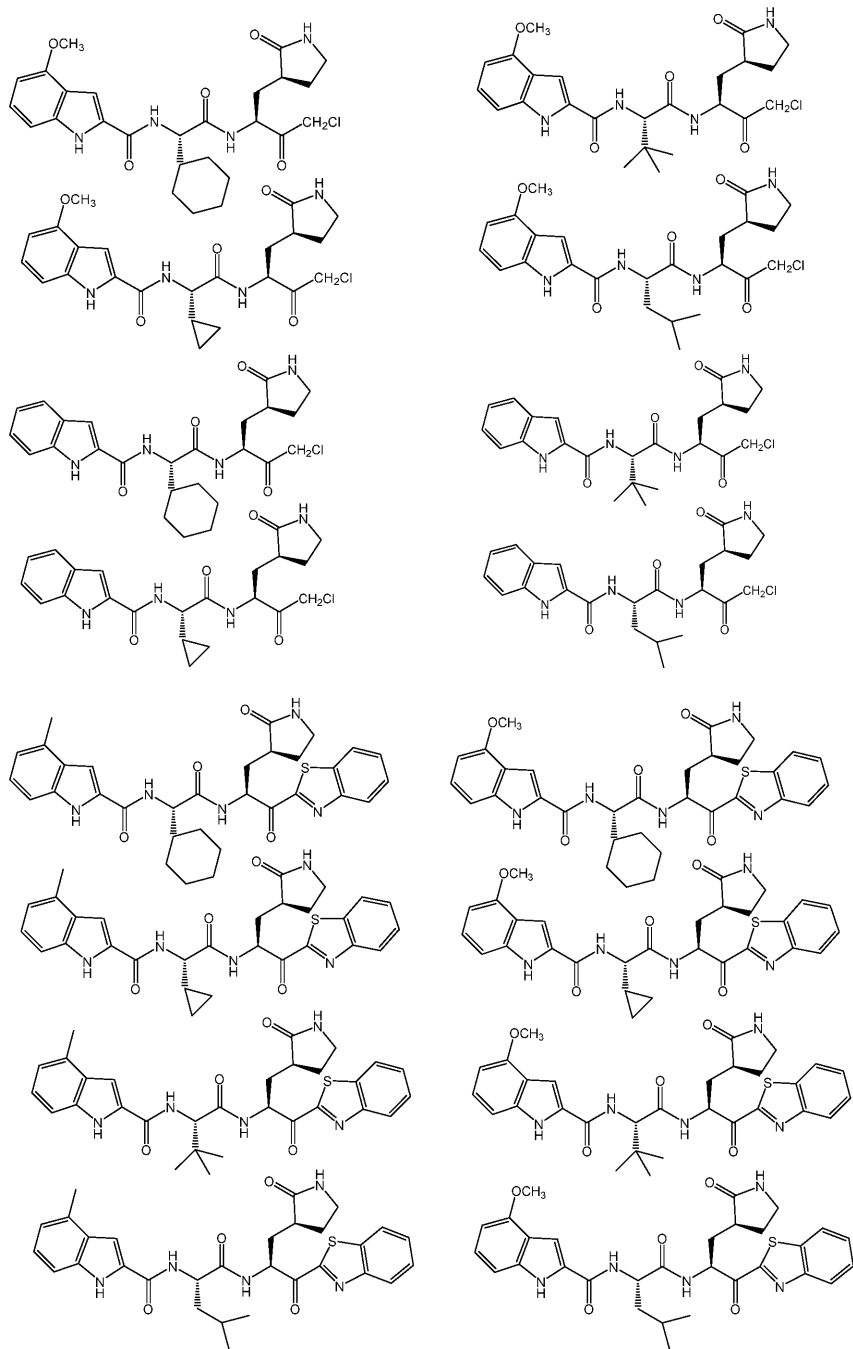
[0222]



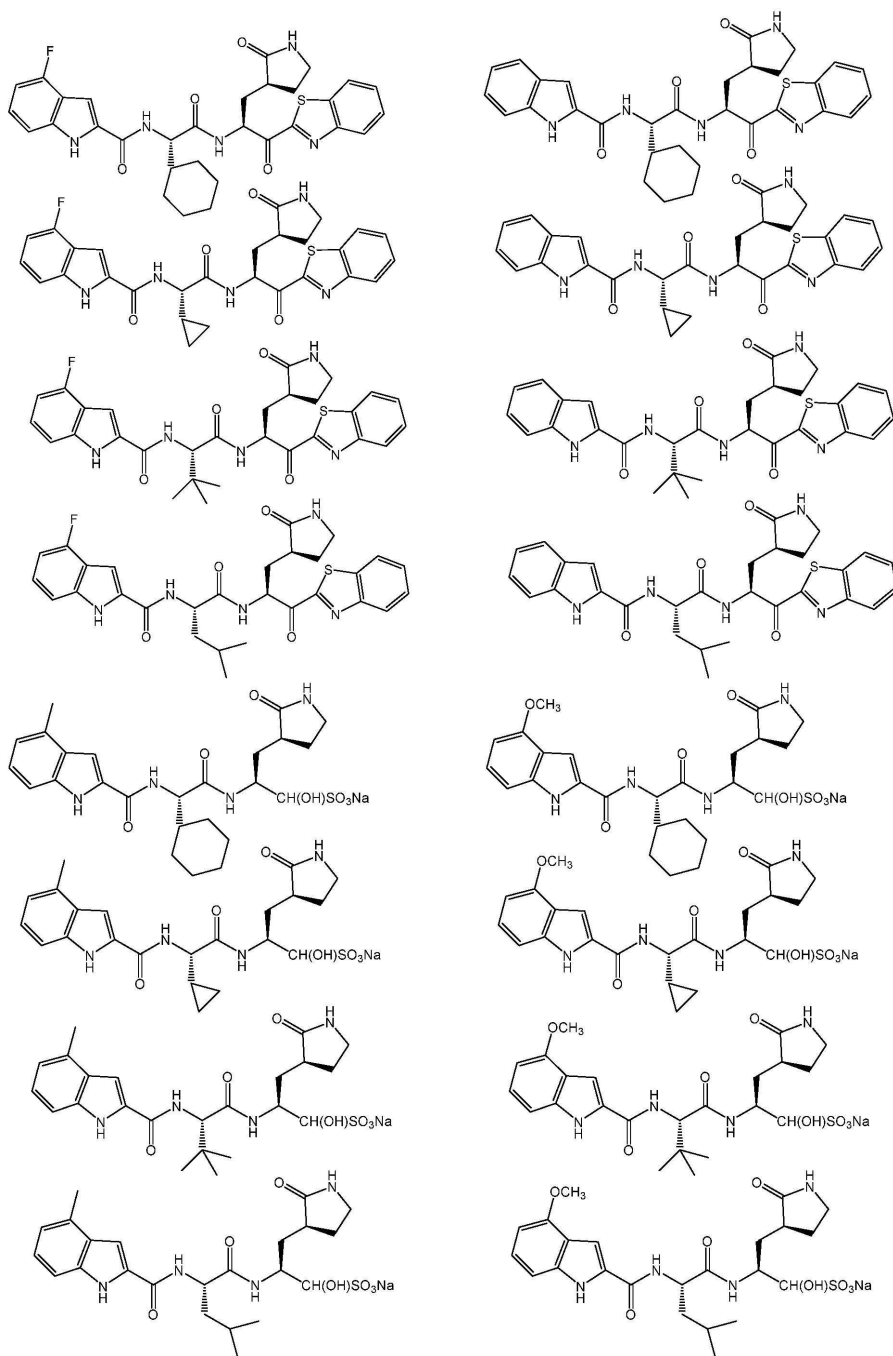
[0223]



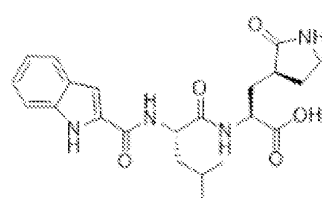
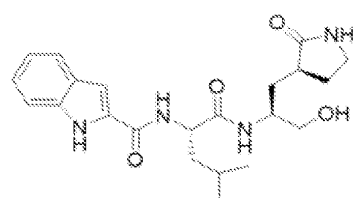
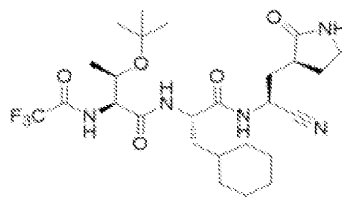
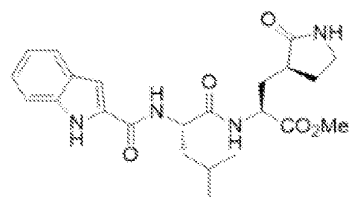
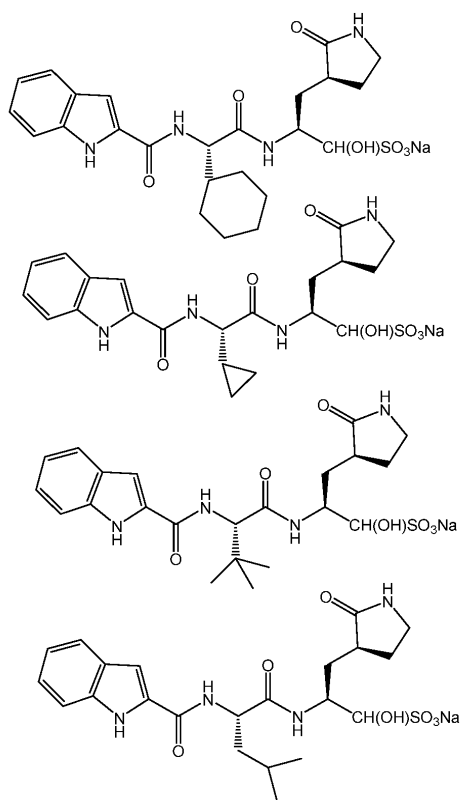
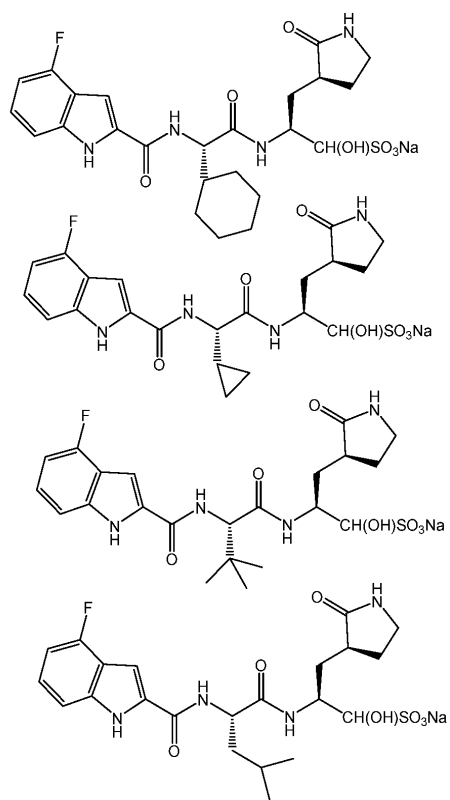
[0224]



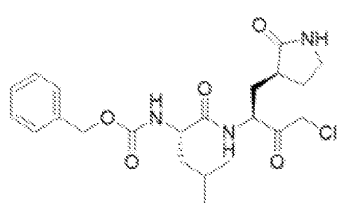
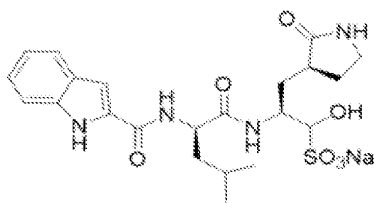
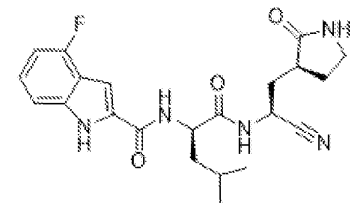
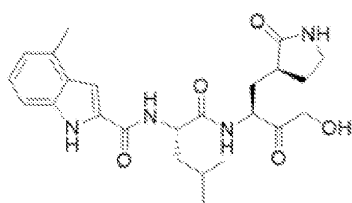
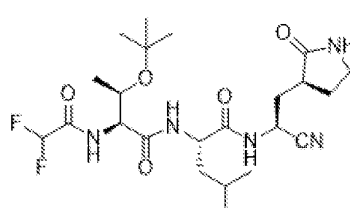
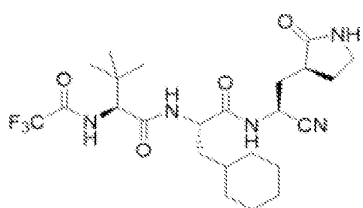
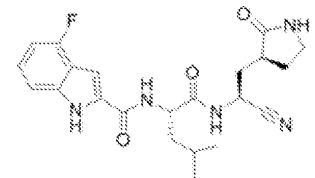
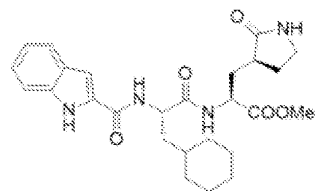
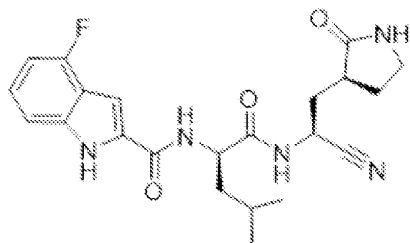
[0225]



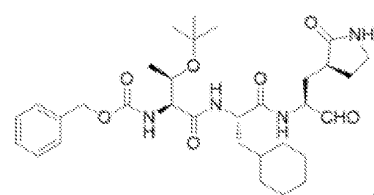
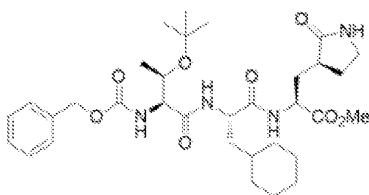
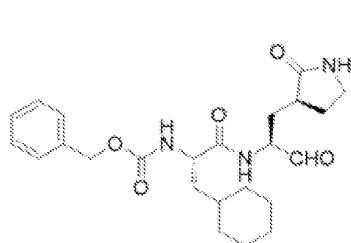
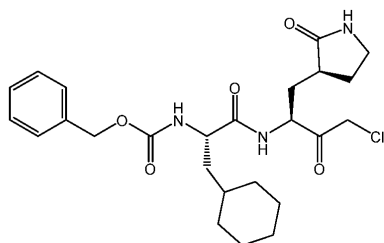
[0226]



[0227]



[0228]



[0229]

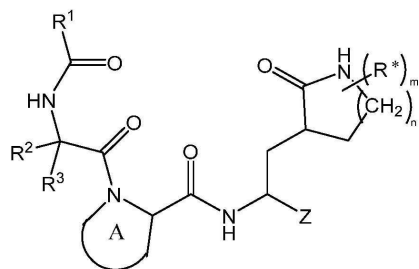
[0230]

일 양태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입

및

체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0231] [화학식 II]

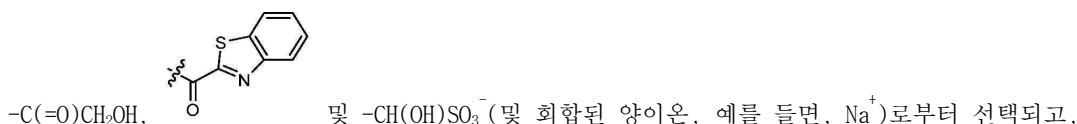


[0232]

[0233] 상기 화학식 II에서,

[0234] 환 A는, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 5원 내지 9원 사이클로알킬이고;

[0235] Z는 -CO₂-C₁₋₃ 알킬, -CHO, -CH₂CN, -C(=O)-CH=CH₂, -CH₂-C(=O)-CH=CH₂, -C(=O)-C₁₋₃ 할로알킬, -NH-C(=O)-CH=CH₂,



[0236] 또는 n이 1일 때, R₂가 t-부틸이 아닌 경우 Z는 -CN일 수 있고;

[0237] R¹은 H, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 C₁₋₄ 알킬이고, 상기 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 알킬은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고, 또는 R¹은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0238] R²는 C₁₋₆ 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₃ 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)-C₁₋₃ 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0239] R³은 H 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

[0240] 각각의 R*은 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, CN, 할로 및 -OH로부터 독립적으로 선택되고;

[0241] m은 0 내지 2의 정수이고;

[0242] n은 0 내지 4의 정수이다.

[0243] 양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 치환되지 않은 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다. 양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다. 양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다. 양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성

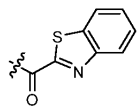
할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다.

[0244]

양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 2개의 메틸 그룹으로 치환되어 6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환을 형성하는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다.

[0245]

양태에서, Z는 $-CO_2CH_3$, $-CHO$, $-CH_2CN$, $-C(=O)-CH=CH_2$, $-CH_2-C(=O)-CH=CH_2$, $-C(=O)-C_{1-3}$ 할로알킬, $-NH-C(=O)-$

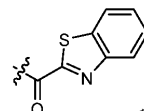


$CH=CH_2$, $-C(=O)CH_2OH$, 및 $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+)로부터 선택된다. 양태

에서, Z는, n이 1인 경우, $-CN$ 이고, 단, R^2 는 t-부틸이 아니다. 양태에서, Z는 $-CN$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CN$, $NHC(=O)CH=CH_2$, $-C(=O)CH_2OH$, $-CHO$, $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+) 또는 $-C(=O)-CH_2X$ 이고, 여기서 X는 F, Cl, Br 또는 I이다.

[0246]

양태에서, Z는 $-CO_2CH_3$ 이다. 양태에서, Z는 $-CHO$ 이다. 양태에서, Z는 $-CH_2CN$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH=CH_2$ 이다. 양태에서, Z는 $-CH_2-C(=O)-CH=CH_2$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-C_{1-3}$ 할로알킬이다. 양태에서, Z는



$-NH-C(=O)-CH=CH_2$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)CH_2OH$ 이다. 양태에서, Z는

$-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+)이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2X$ 이고, 여기서 X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2F$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2Cl$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2Br$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2I$ 이다.

[0247]

양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다.

[0248]

양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된다.

- [0249] 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 2개의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 1개의 헤테로원자 N을 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 1개의 헤테로원자 O를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 1개의 헤테로원자 S를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0250] 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0251] 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0252] 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 N을 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 N을 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 N으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0253] 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 O를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, 1개의 헤테로원자 O를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 O로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0254] 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 S를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 1개의 헤테

테로원자 S를 함유하고, 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₁₋₃ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R¹은 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0255]

양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 3 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R¹은 치환되지 않은 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R¹은 치환되지 않은 사이클로프로필이다. 양태에서, R¹은 치환되지 않은 사이클로부틸이다. 양태에서, R¹은 치환되지 않은 사이클로펜틸이다. 양태에서, R¹은 치환되지 않은 사이클로헥실이다. 양태에서, R¹은 치환되지 않은 사이클로헵틸이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로부틸이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로펜틸이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로헥실이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 사이클로부틸이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 사이클로펜틸이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 사이클로헥실이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로부틸이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로펜틸이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로헥실이다.

[0256]

양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 C₁₋₄ 알콕시 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 임의로 치환되는

C₁₋₄ 알콕시 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는 C₁₋₄ 알콕시 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 양태에서, R¹은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 C₁₋₄ 알콕시 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0257] 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 C_{1-4} 알콕시이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시 또는 t-부톡시이다. 양태에서, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0258] 양태에서, R^1 은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, t-부톡시이고, 또는 R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸 또는 t-부톡시이다. 양태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 양태에서, R^1 은 디플루오로메틸이다. 양태에서, R^1 은 사이클로프로필이다. 양태에서, R^1 은 이소프로필이다. 양태에서, R^1 은 t-부틸이다. 양태에서, R^1 은 t-부톡시이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴이다.

[0259] 양태에서, R²는 치환되지 않은 C₁₋₆ 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₃ 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)-C₁₋₃ 알킬로부터 선택된다. 양태에서, R²는 치환되지 않은 C₁₋₆ 알킬이다. 양태에서, R²는 치환되지 않은 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R²는 치환되지 않은 (3원 내지 7원 사이클로알킬)-C₁₋₃ 알킬이다. 양태에서, R²는 치환되지 않은 C₁₋₃ 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬)이다. 양태에서, R²는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, t-펜틸 또는 헥실이다. 양태에서, R²는 이소프로필메틸, 이소부틸메틸, 이소부틸에틸 또는 이소펜틸메틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실메틸 또는 사이클로헥실에틸이다. 양태에서, R²는 메틸이다. 양태에서, R²는 에틸이다. 양태에서, R²는 프로필이다. 양태에서, R²는 부틸이다. 양태에서, R²는 이소프로필이다. 양태에서, R²는 이소부틸이다. 양태에서, R²는 t-부틸이다. 양태에서, R²는 펜틸이다. 양태에서, R²는 이소펜틸이다. 양태에서, R²는 t-펜틸이다. 양태에서, R²는 헥실이다. 양태에서, R²는 이소프로필메틸이다. 양태에서, R²는 이소부틸메틸이다. 양태에서, R²는 이소부틸에틸이다. 양태에서, R²는 이소펜틸메틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필이다. 양태에서, R²는 사이클로부틸이다. 양태에서, R²는 사이클로펜틸이다. 양태에서, R²는 사이클로헥실이다. 양태에서, R²는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필메틸이다. 양태에서, R²는 사이클로프로필에틸이다. 양태에서, R²는 사이클로펜틸메틸이다. 양태에서,

태에서, R^2 는 사이클로펜틸에틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로헥실메틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로헥실에틸이다.

[0260] 양태에서, R^2 는 에틸, 이소프로필, 이소부틸, t-부틸, 이소프로필메틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실 및 사이클로부틸로부터 선택된다. 양태에서, R^2 는 t-부틸, 이소프로필메틸 또는 사이클로프로필이다.

[0261] 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 또는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 또는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 또는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬)이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬)이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬)이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다.

[0262] 양태에서, R^3 은 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 양태에서, R^3 은 H이다. 양태에서, R^3 은 메틸이다. 양태에서, R^3 은 에틸이다. 양태에서, R^3 은 프로필이다. 양태에서, R^3 은 이소프로필이다. 양태에서, R^3 은 부틸이다. 양태에서, R^3 은 이소부틸이다. 양태에서, R^3 은 t-부틸이다.

[0263] 양태에서, R^* 는 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, CN, -OH, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 디플루오로에틸, 플루오로에틸, 트리클로

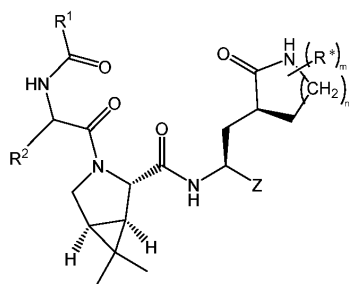
로메틸, 디클로로메틸, 클로로메틸, 트리클로로에틸, 디클로로에틸 및 클로로에틸로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R*는 독립적으로, 클로로이다. 양태에서, R*은 독립적으로, 플루오로이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 브로모이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 요오도이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 에틸이다. 양태에서, R*은 독립적으로, 프로필이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 메톡시이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 에톡시이다. 양태에서, R*은 독립적으로, 프로폭시이다. 양태에서, R*은 독립적으로, CN이다. 양태에서, R*은 독립적으로, -OH이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 트리플루오로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 트리플루오로에틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 디플루오로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 디플루오로에틸이다. 양태에서, R*은 독립적으로, 플루오로메틸이다. 양태에서, R*은 독립적으로, 플루오로에틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 트리클로로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 트리클로로에틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 디클로로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 디클로로에틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 클로로메틸이다. 양태에서, R*는 독립적으로, 클로로에틸이다.

[0264] 양태에서, m은 0, 1 또는 2이다. 양태에서, m은 0이다. 양태에서, m은 1이다. 양태에서, m은 2이다.

[0265] 양태에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 양태에서, n은 1 또는 2이다. 양태에서, n은 0이다. 양태에서, n은 1이다. 양태에서, n은 2이다. 양태에서, n은 3이다. 양태에서, n은 4이다.

[0266] 양태에서, 화학식 IIA의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0267] [화학식 IIA]



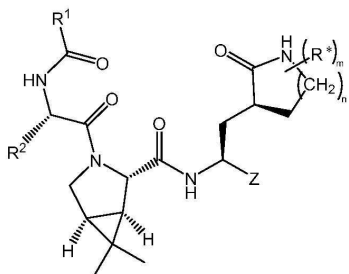
[0268]

[0269] 상기 화학식 IIA에서,

[0270] R^1 , R^2 , Z, R*, m 및 n은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0271] 양태에서, 화학식 IIA1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0272] [화학식 IIA1]



[0273]

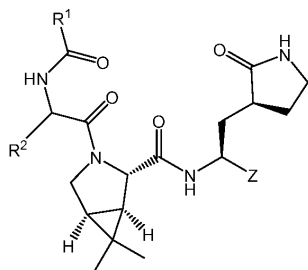
[0274] 상기 화학식 IIA1에서,

[0275] R^1 , R^2 , Z, R*, m 및 n은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0276] 양태에서, 화학식 IIB의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로

허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[화학식 IIB]

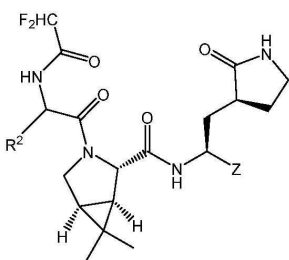


상기 화학식 IIB에서,

R^1 , R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

양태에서, 화학식 IIB1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[화학식 IIB1]

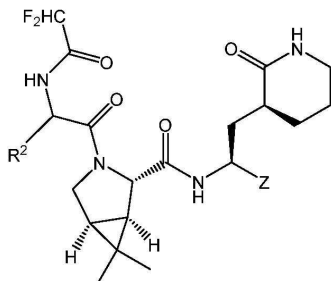


상기 화학식 IIB1에서,

R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

양태에서, 화학식 IIB1A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[화학식 IIB1A]

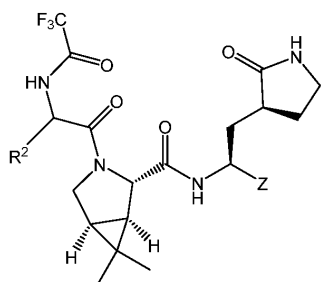


상기 화학식 IIB1A에서,

R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

양태에서, 화학식 IIB2의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0292] [화학식 IIB2]



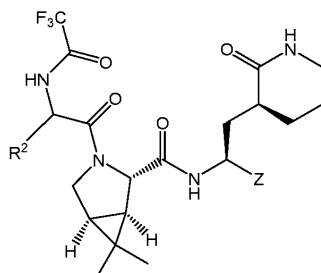
[0293]

[0294] 상기 화학식 IIB2에서,

[0295] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0296] 양태에서, 화학식 IIB2A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0297] [화학식 IIB2A]



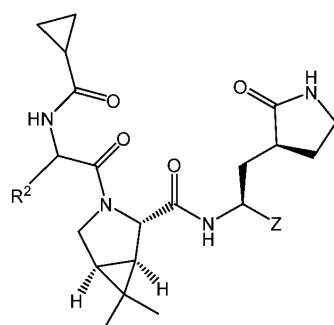
[0298]

[0299] 상기 화학식 IIB2A에서,

[0300] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0301] 양태에서, 화학식 IIB3의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0302] [화학식 IIB3]



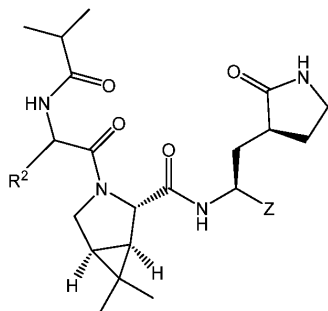
[0303]

[0304] 상기 화학식 IIB3에서,

[0305] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0306] 양태에서, 화학식 IIB4의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0307] [화학식 IIB4]



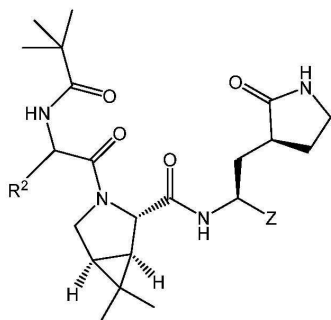
[0308]

[0309] 상기 화학식 IIB4에서,

[0310] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0311] 양태에서, 화학식 IIB5의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0312] [화학식 IIB5]



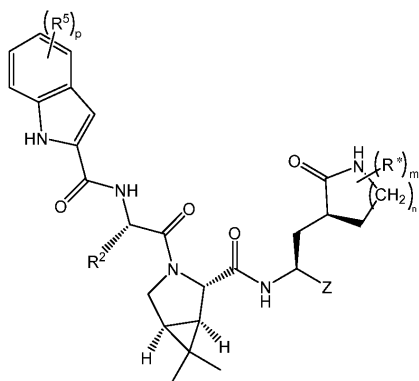
[0313]

[0314] 상기 화학식 IIB5에서,

[0315] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0316] 양태에서, 화학식 IIC의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0317] [화학식 IIC]



[0318]

[0319] 상기 화학식 IIC에서,

[0320] R^5 는 독립적으로, 수소, 할로, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되고;

[0321] p 는 0 내지 4의 정수이고;

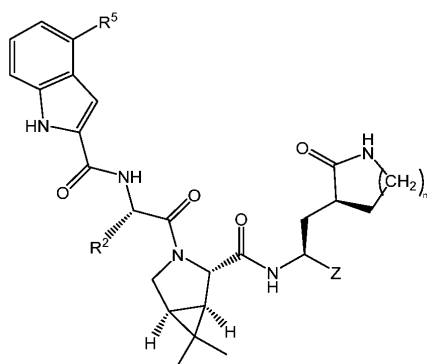
[0322] R^2 , Z , R^* , m 및 n 은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0323] 양태에서, R^5 는 수소, 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소, 할로, -CN, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리오도메틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 디브로모메틸, 디오도메틸, 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 요오도메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 트리클로로에틸 및 트리브로모에틸로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소, -CN, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리플루오로에틸, 트리클로로에틸 및 트리브로모에틸로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소, 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다.

[0324] 양태에서, p 는 0이다. 양태에서, p 는 1이다. 양태에서, p 는 2이다. 양태에서, p 는 3이다. 양태에서, p 는 4이다.

[0325] 양태에서, 화학식 IID의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0326] [화학식 IID]



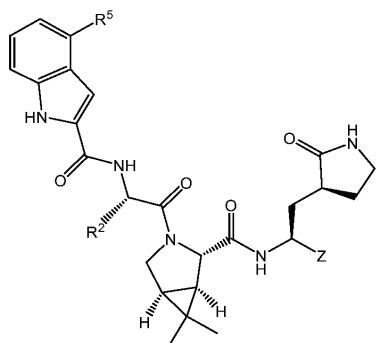
[0327]

[0328] 상기 화학식 IID에서,

[0329] R^2 , R^5 , n 및 Z 는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0330] 양태에서, 화학식 IID1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0331] [화학식 IID1]



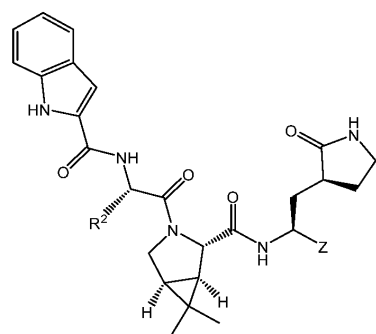
[0332]

[0333] 상기 화학식 IID1에서,

[0334] R^2 , R^5 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0335] 양태에서, 화학식 IID1A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0336] [화학식 IID1A]



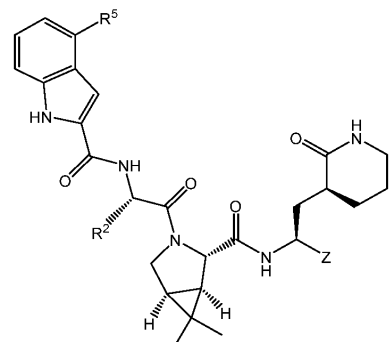
[0337]

[0338] 상기 화학식 IID1A에서,

[0339] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0340] 양태에서, 화학식 IID2의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0341] [화학식 IID2]



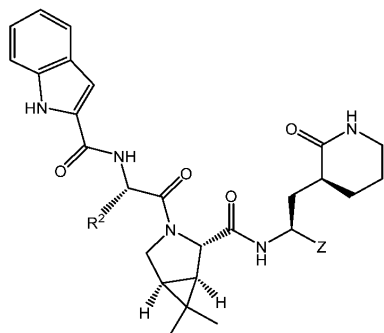
[0342]

[0343] 상기 화학식 IID2에서,

[0344] R^2 , R^5 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0345] 양태에서, 화학식 IID2A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0346] [화학식 IID2A]

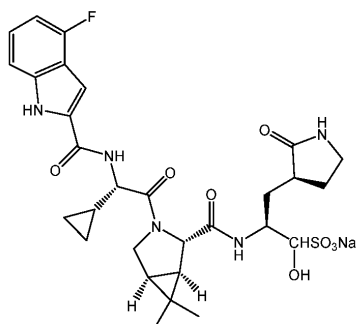
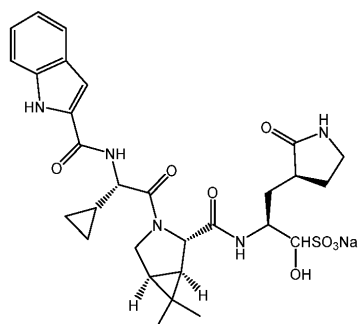
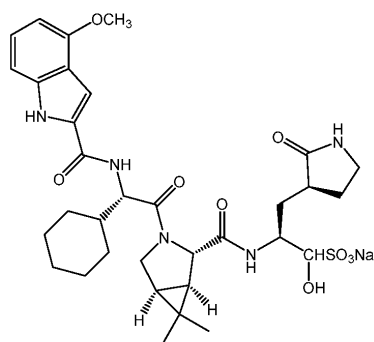
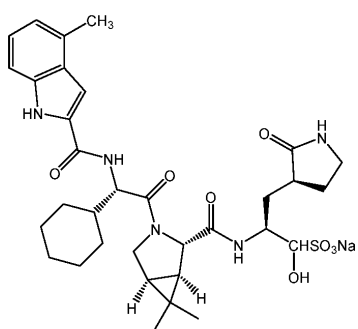
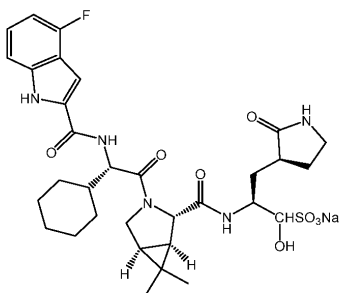
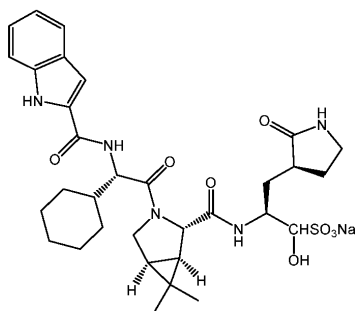


[0347]

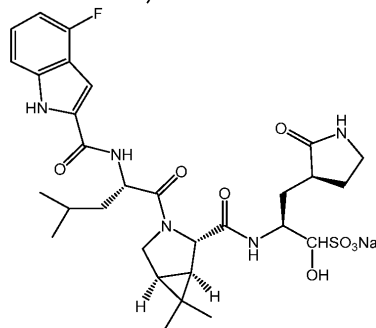
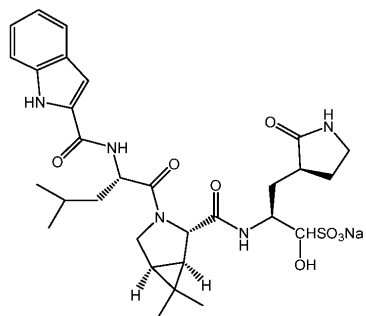
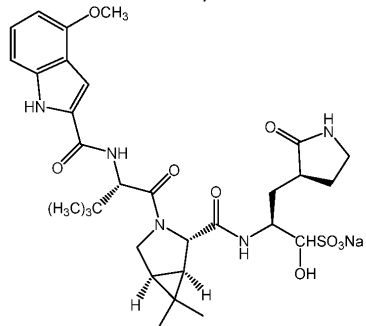
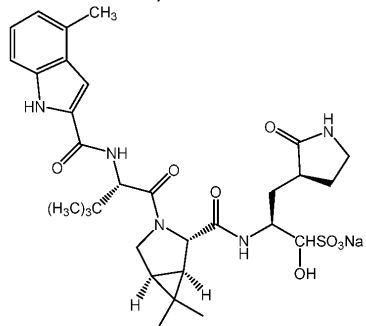
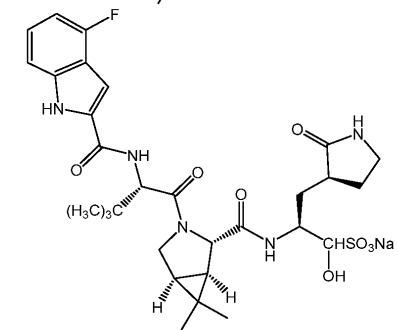
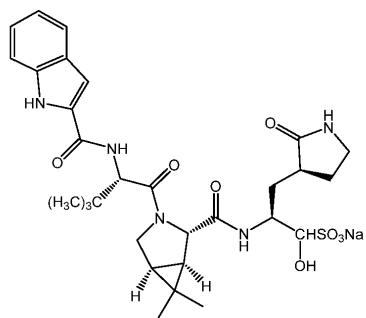
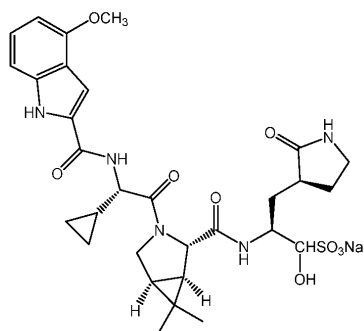
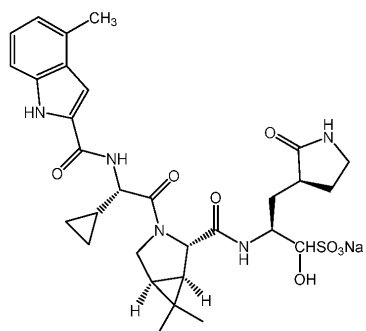
[0348] 상기 화학식 IID2A에서,

[0349] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

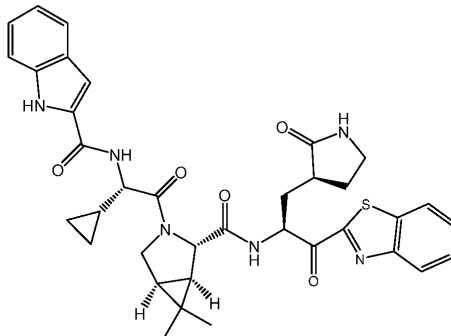
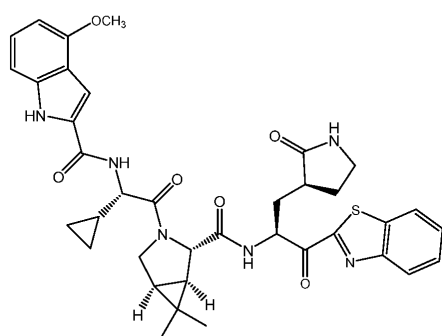
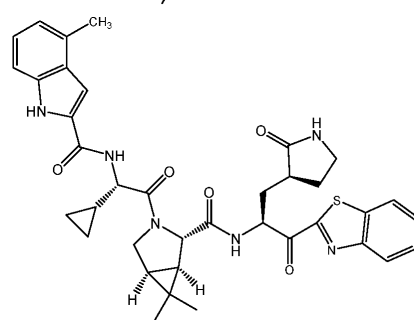
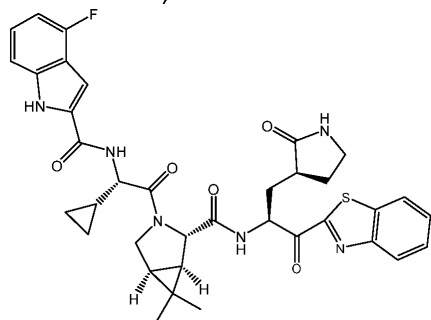
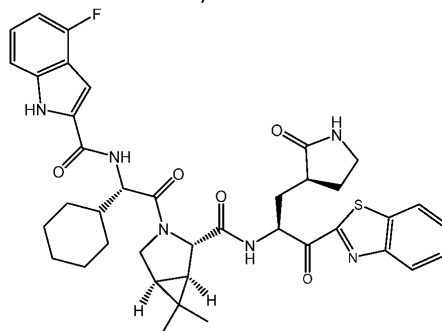
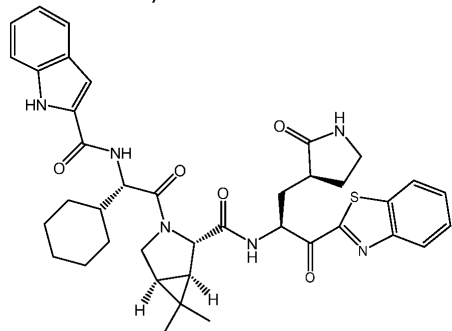
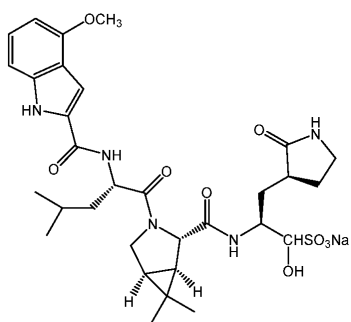
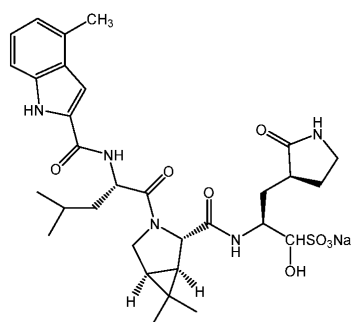
[0350] 양태에서, 다음 화학식들로부터 선택되는 화합물 및 이의 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 및 동위원소 변형체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 및 프로드럭이 본원에 제공된다:



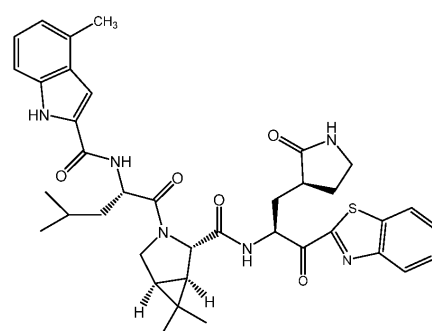
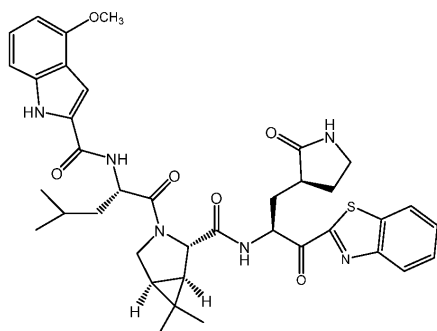
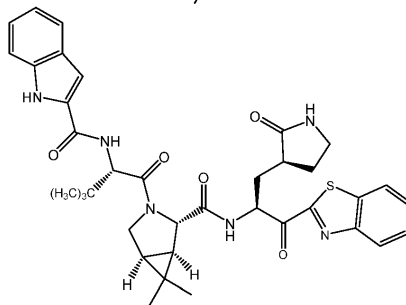
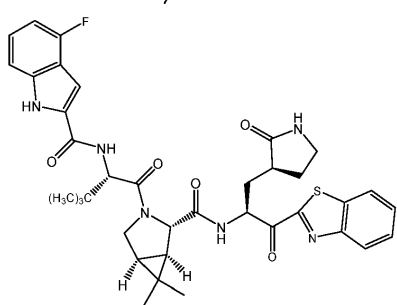
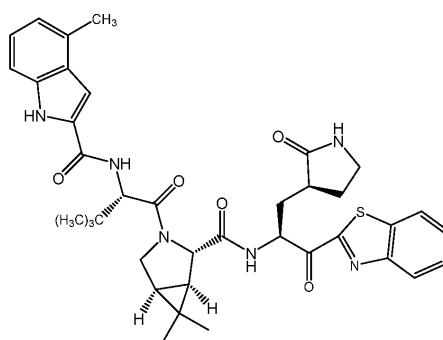
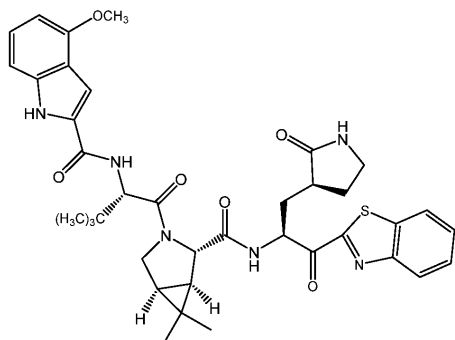
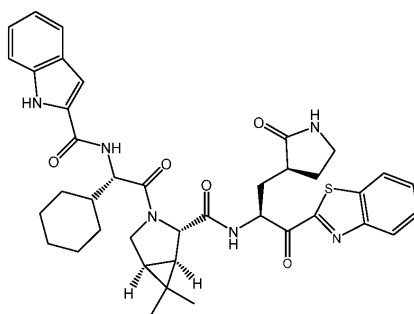
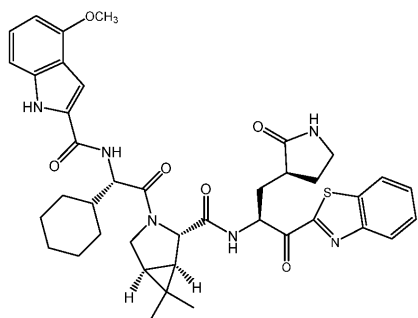
[0351]



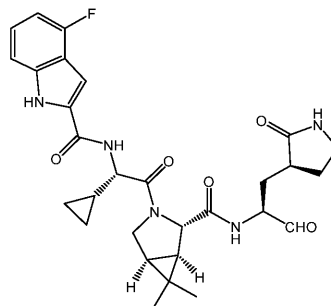
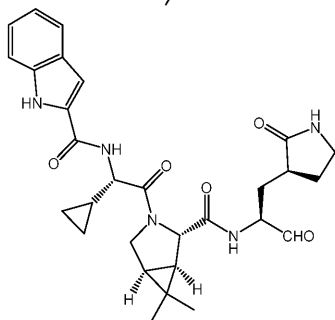
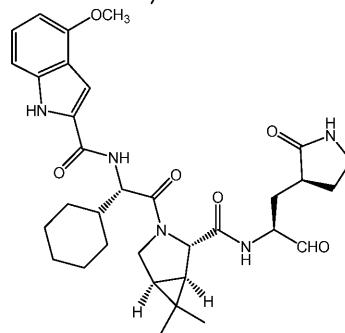
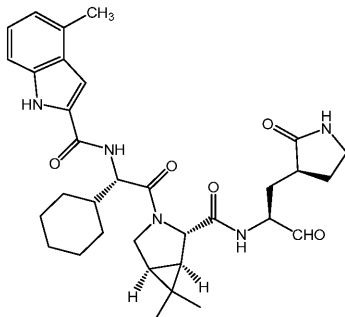
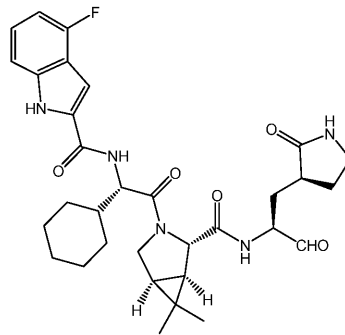
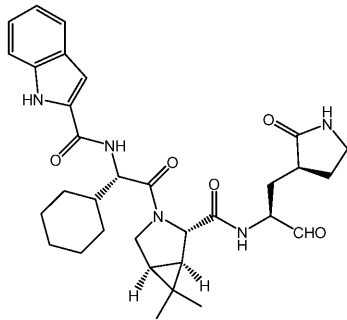
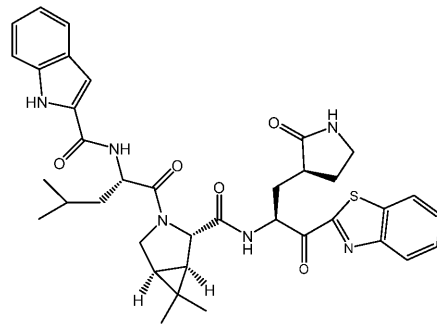
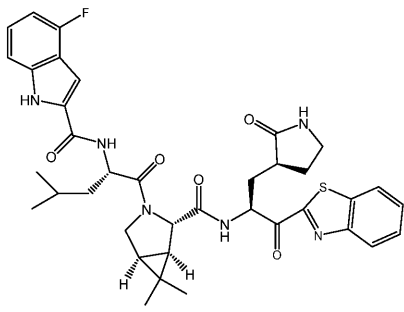
[0352]



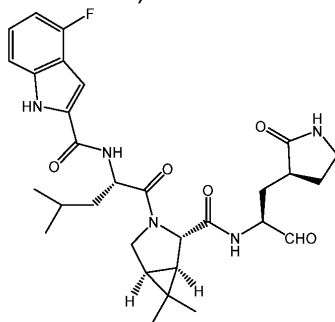
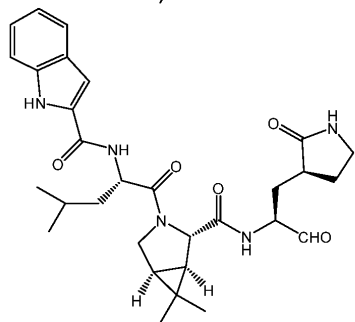
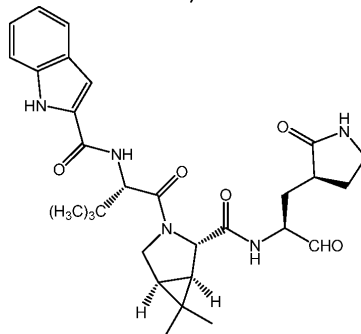
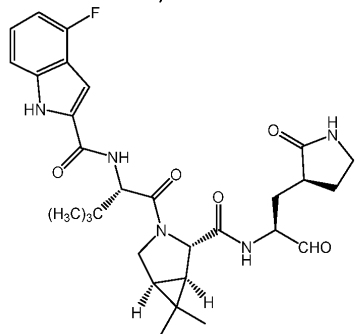
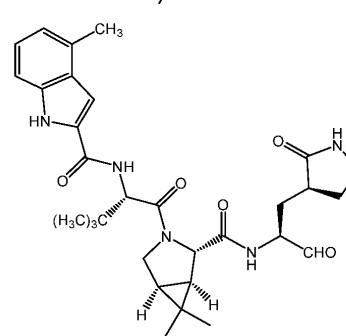
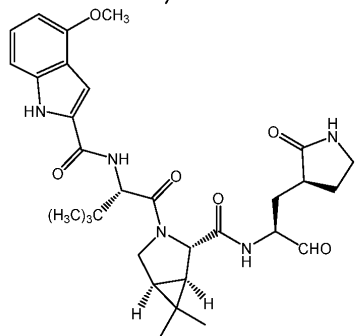
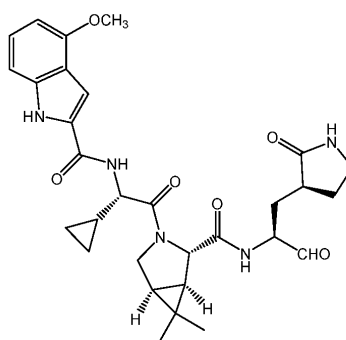
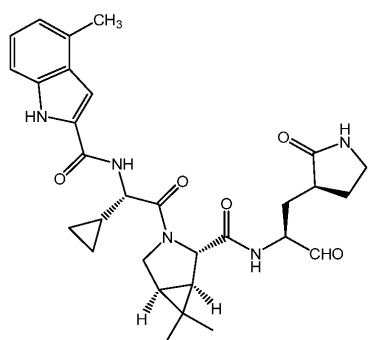
[0353]



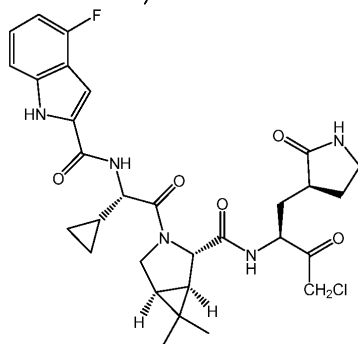
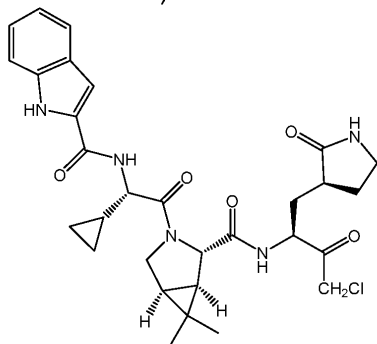
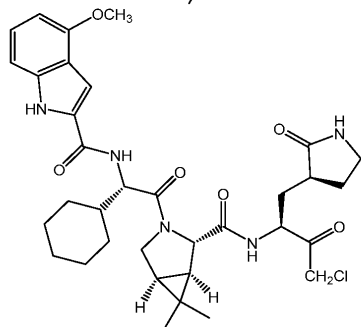
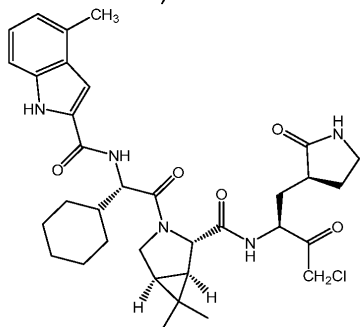
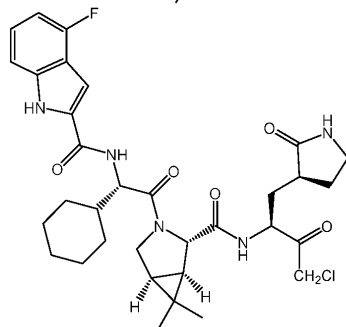
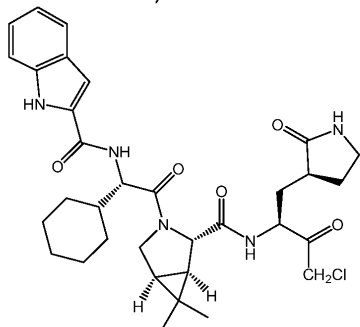
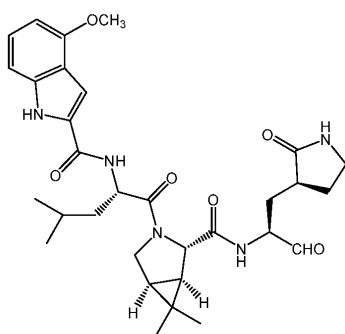
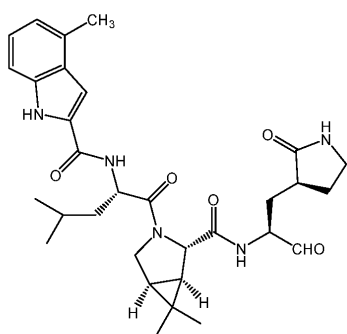
[0354]



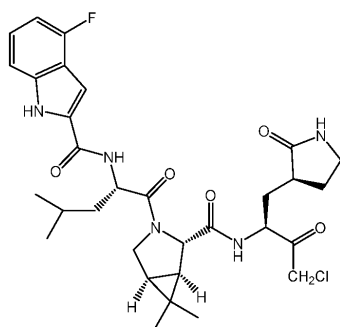
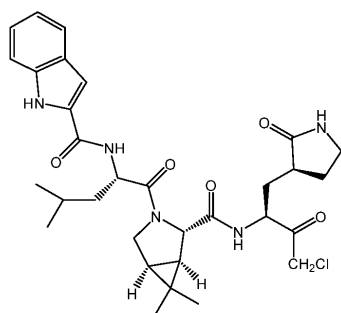
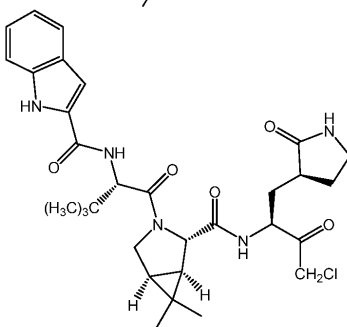
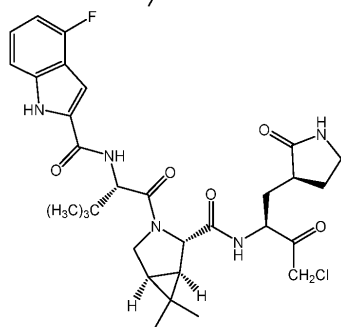
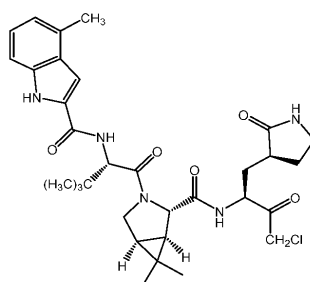
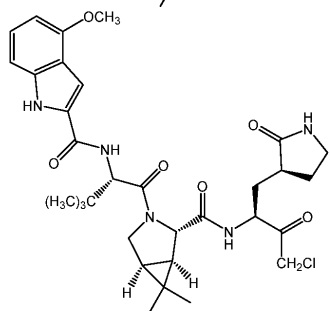
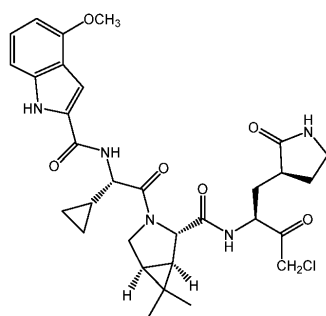
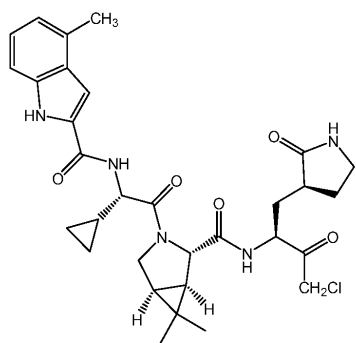
[0355]



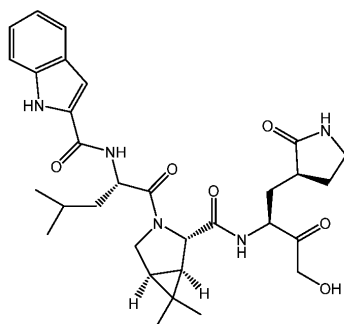
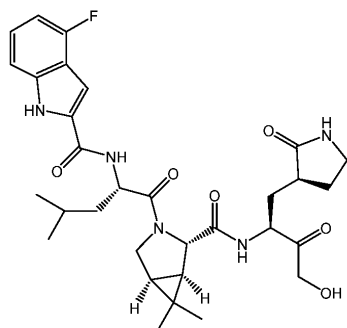
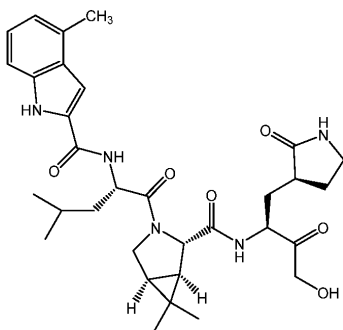
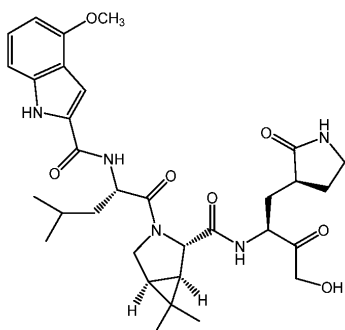
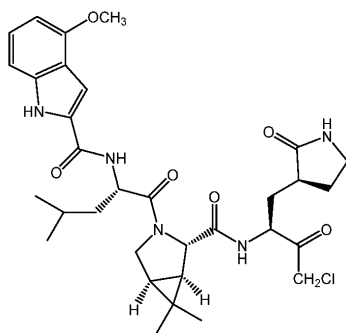
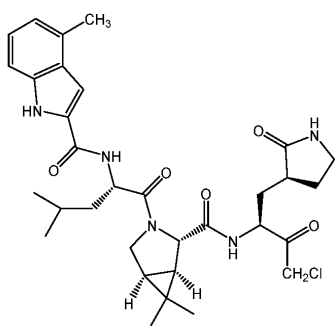
[0356]



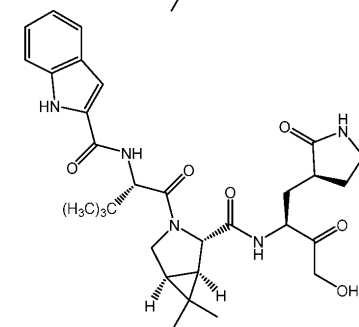
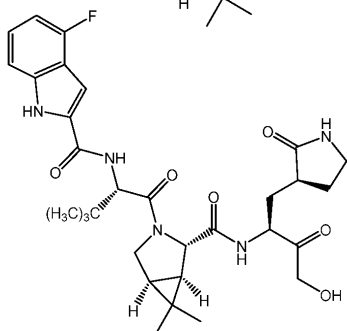
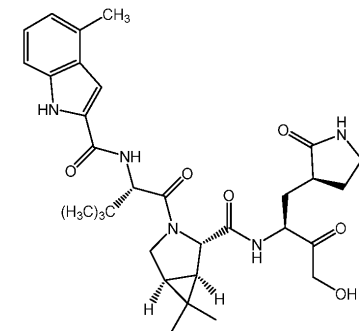
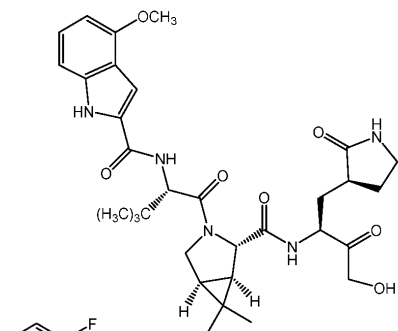
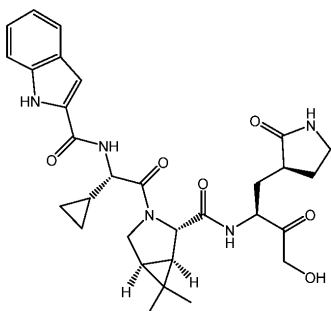
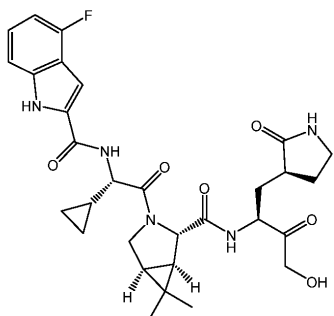
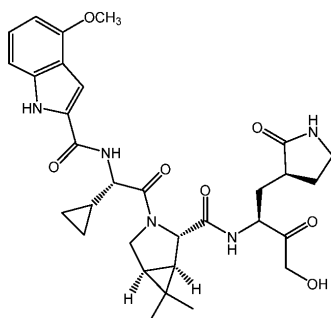
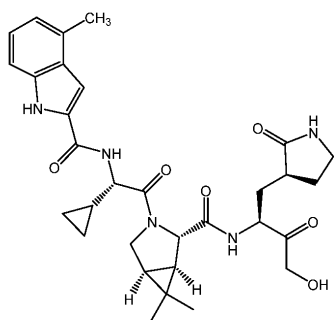
[0357]



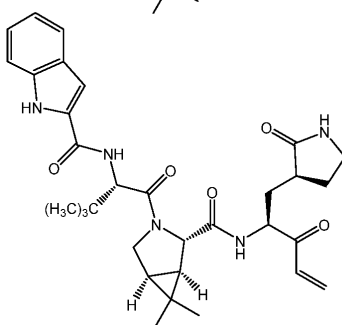
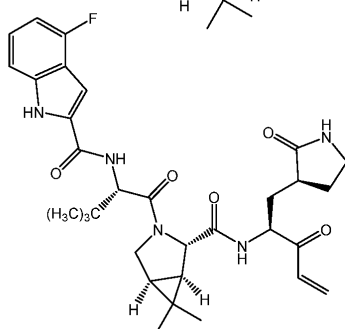
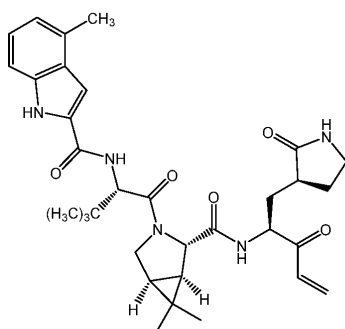
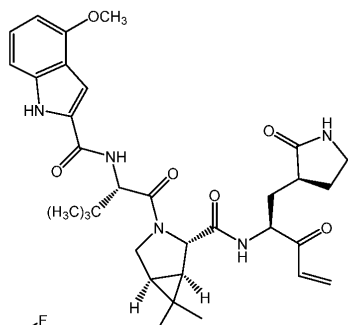
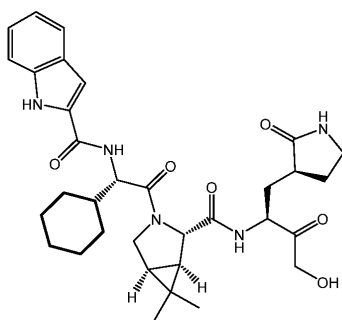
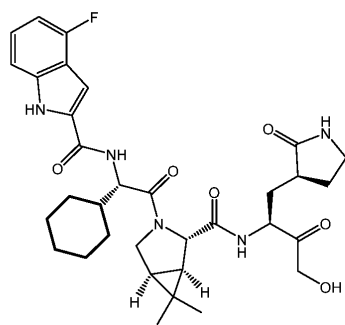
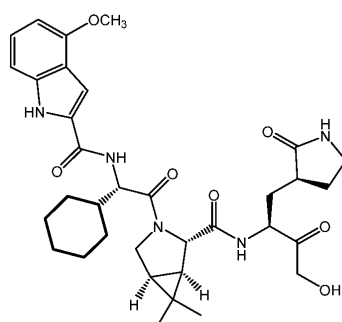
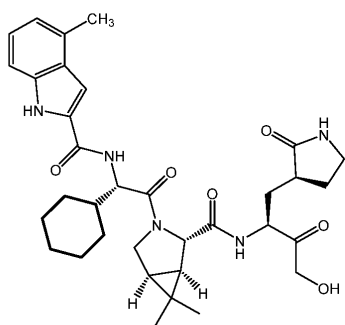
[0358]



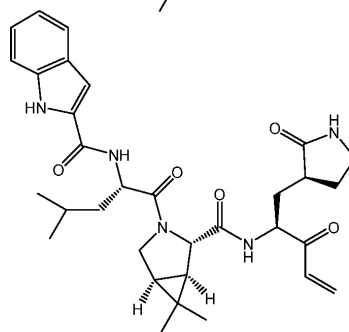
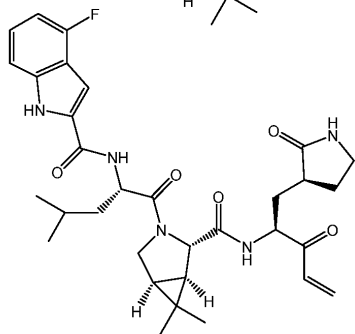
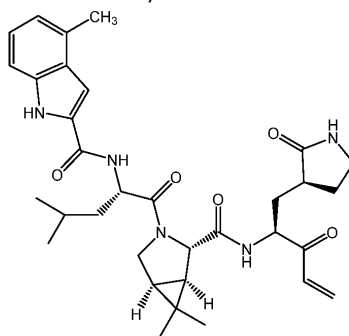
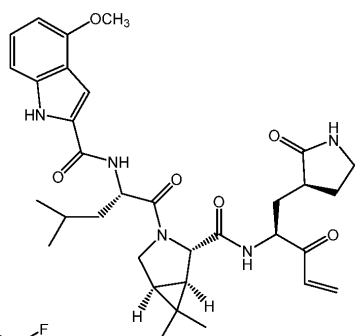
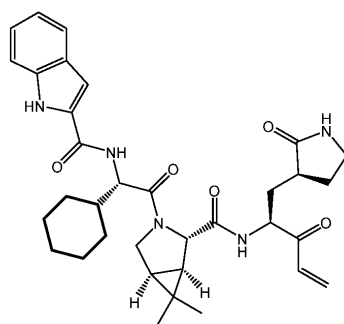
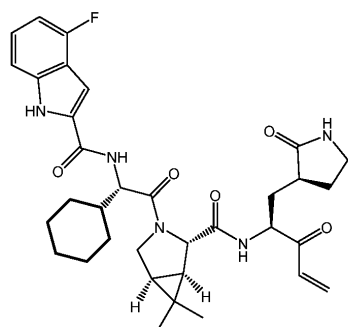
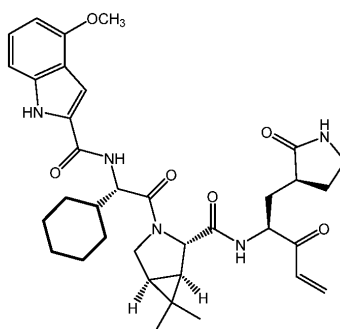
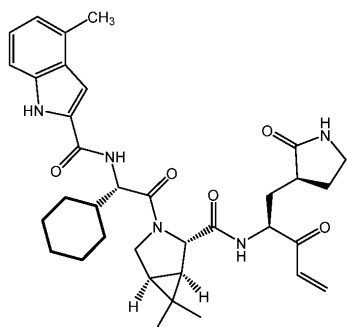
[0359]



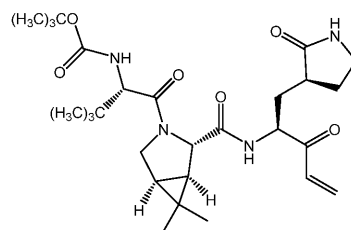
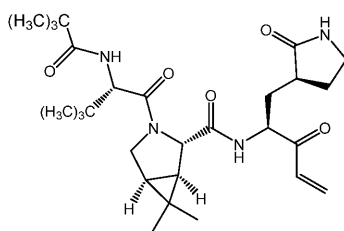
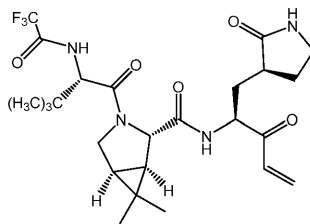
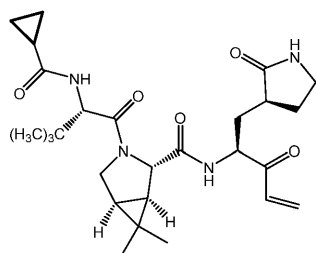
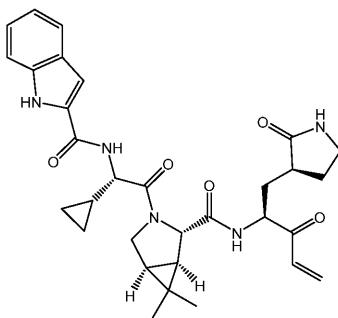
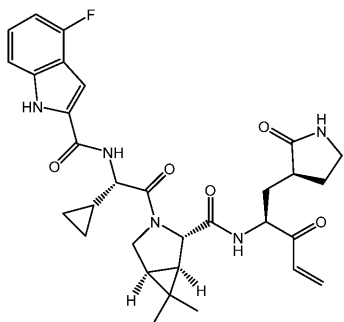
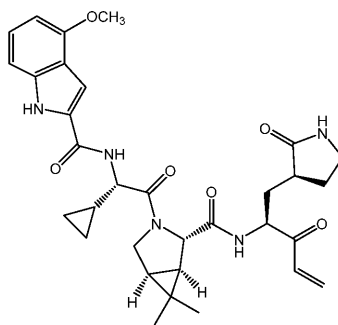
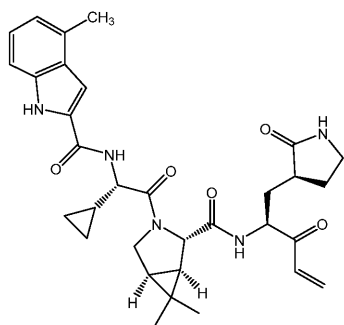
[0360]



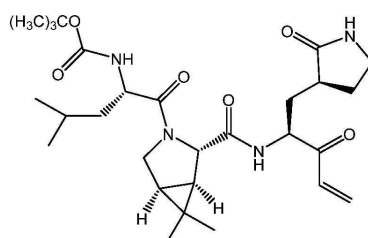
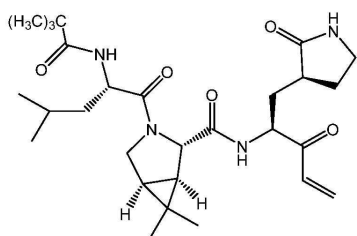
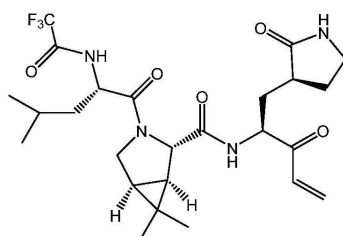
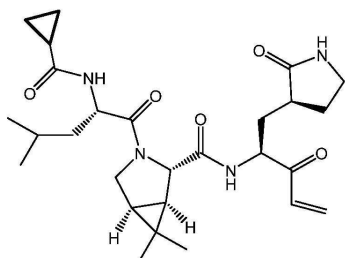
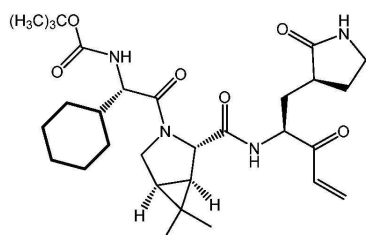
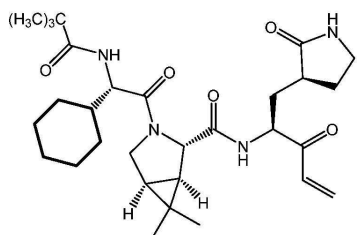
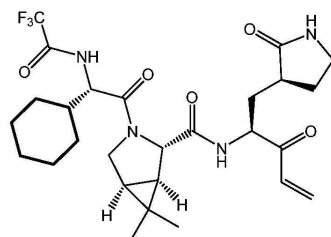
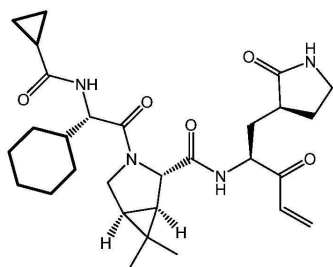
[0361]



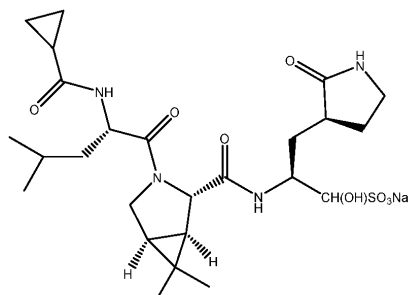
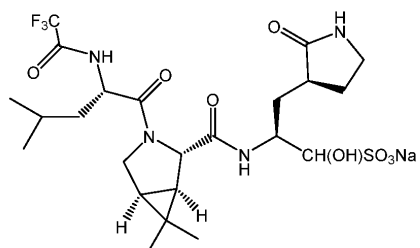
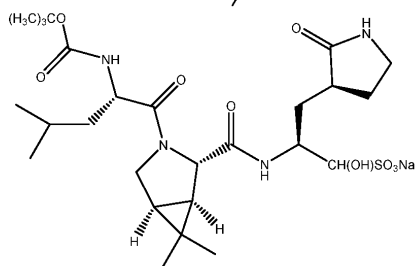
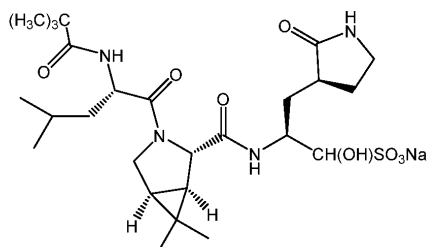
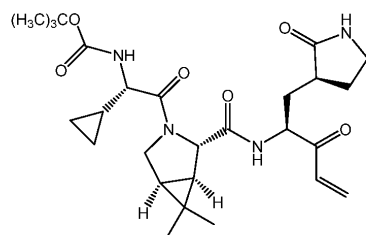
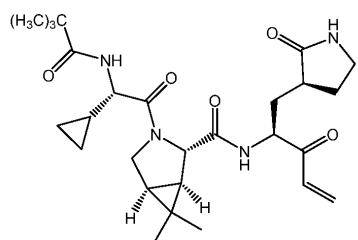
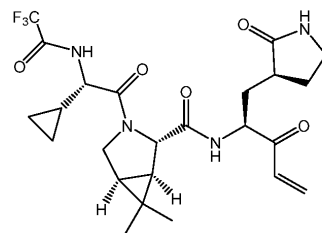
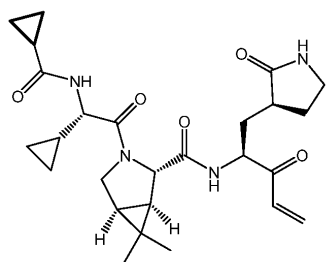
[0362]



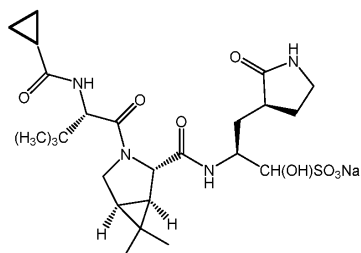
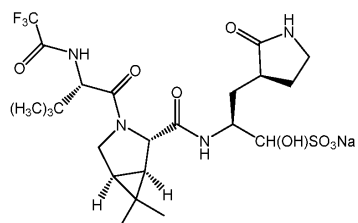
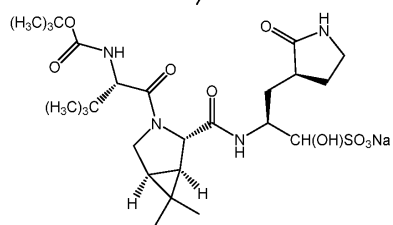
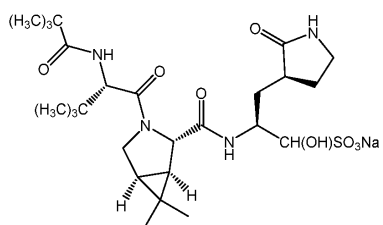
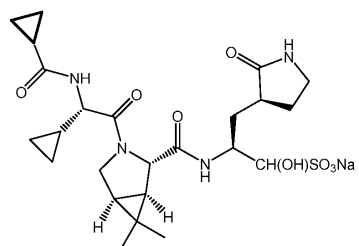
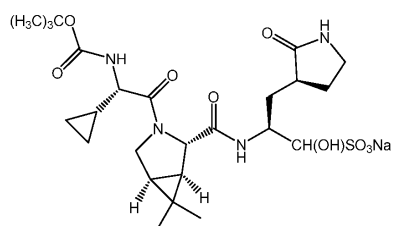
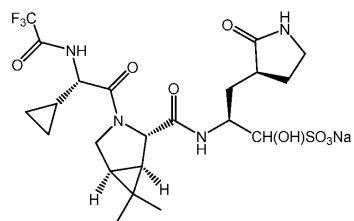
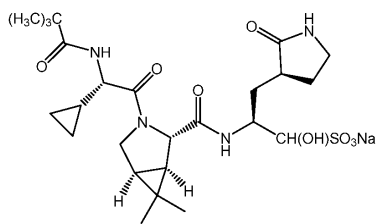
[0363]



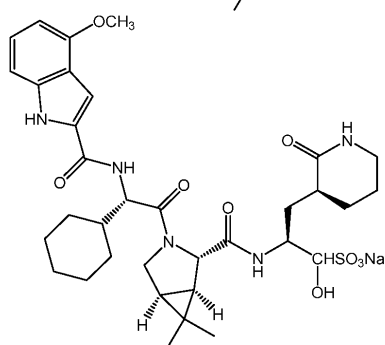
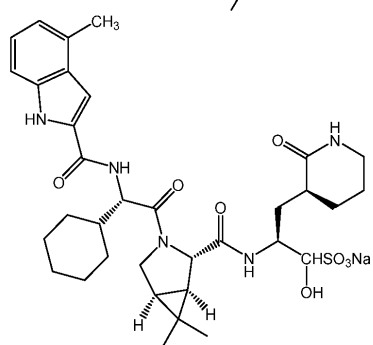
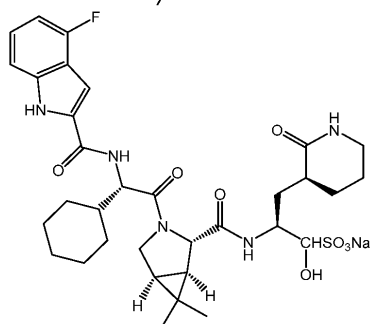
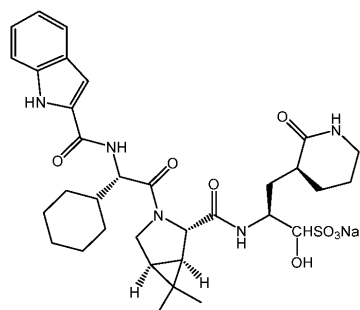
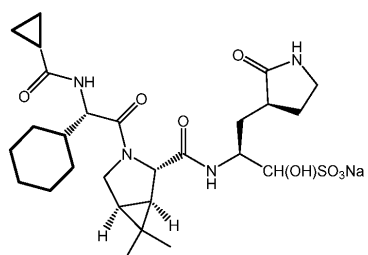
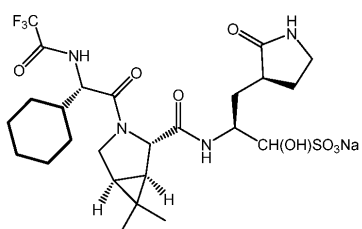
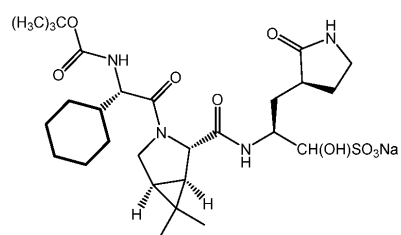
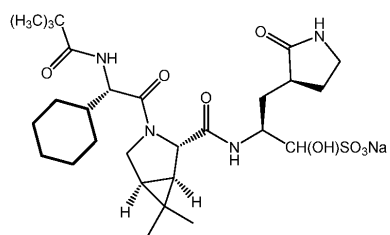
[0364]



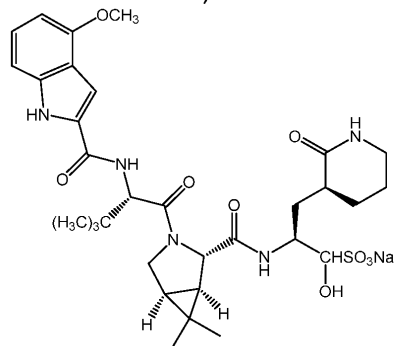
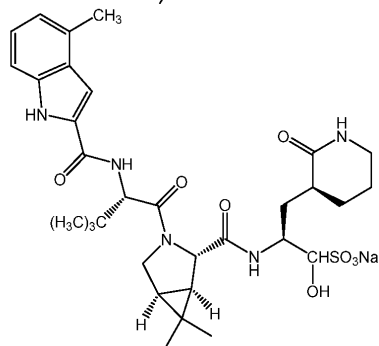
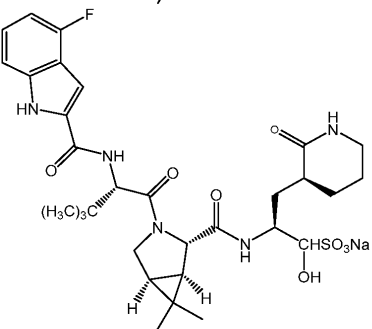
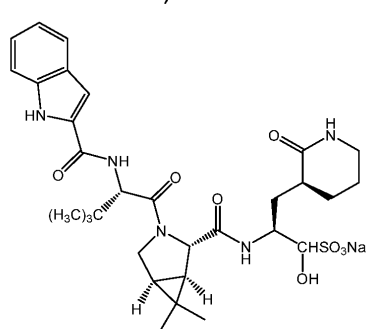
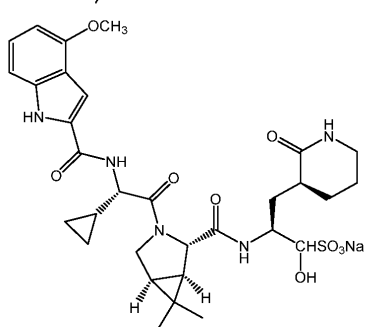
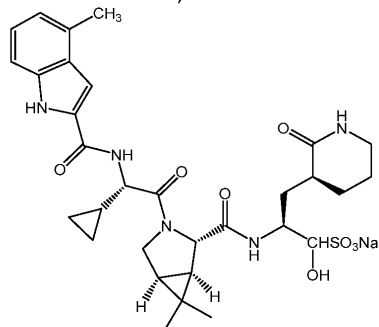
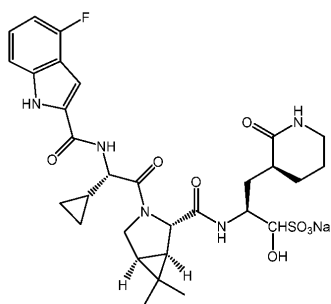
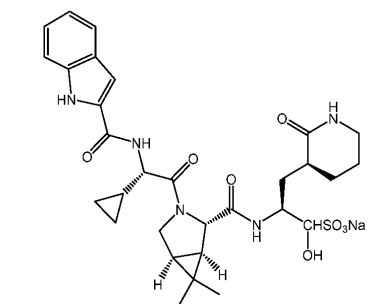
[0365]



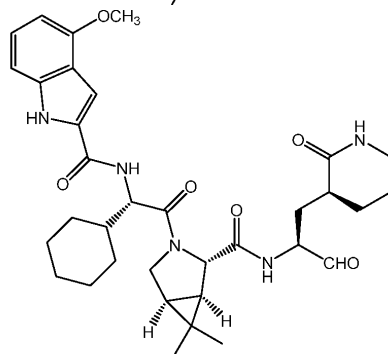
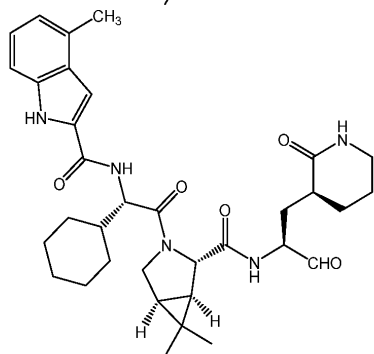
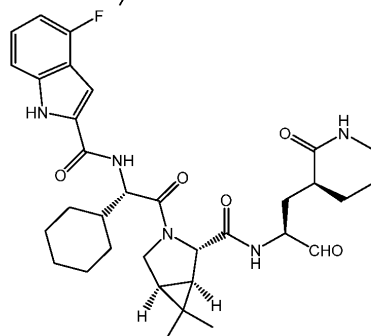
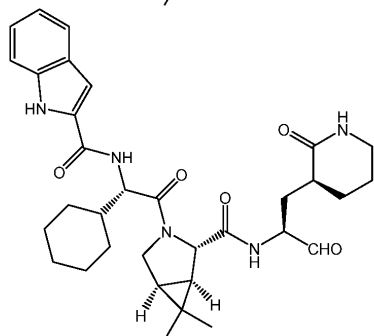
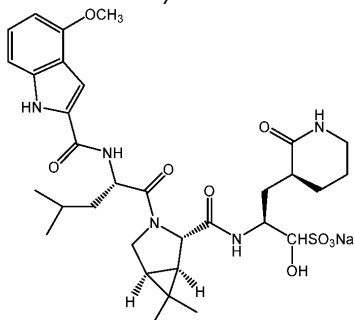
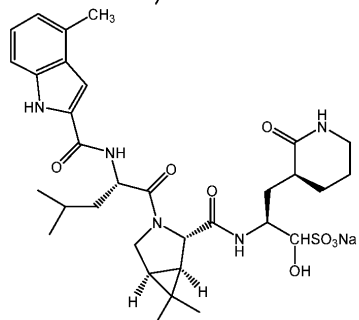
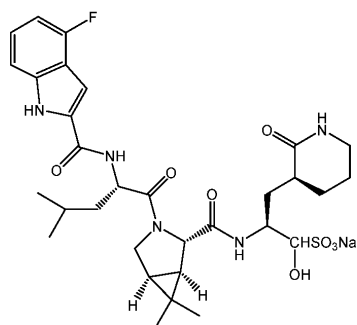
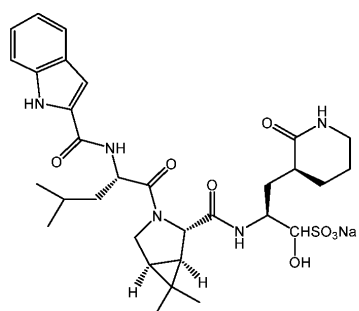
[0366]



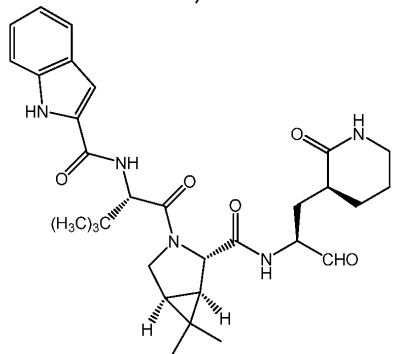
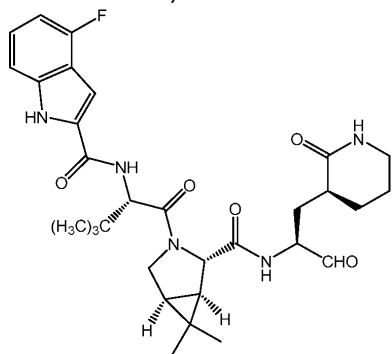
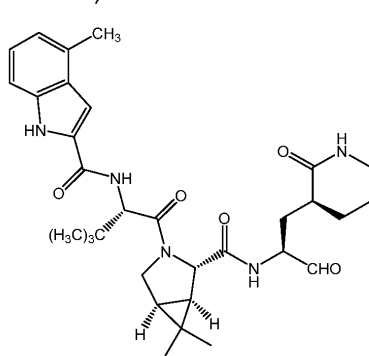
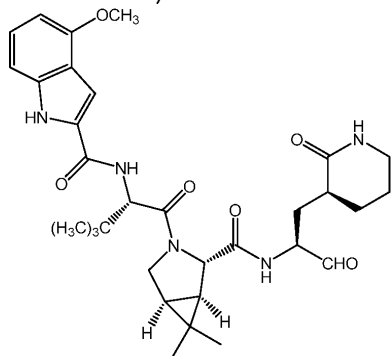
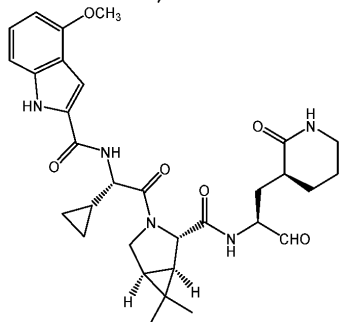
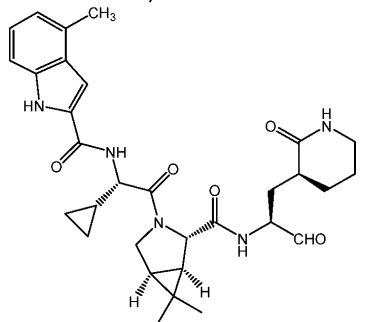
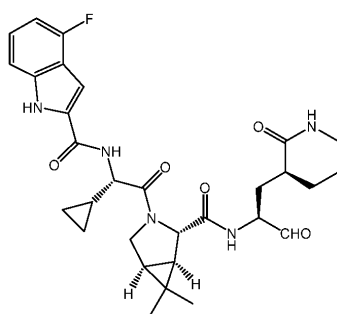
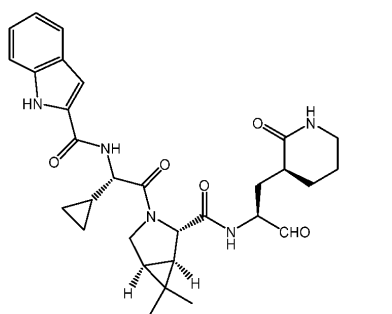
[0367]



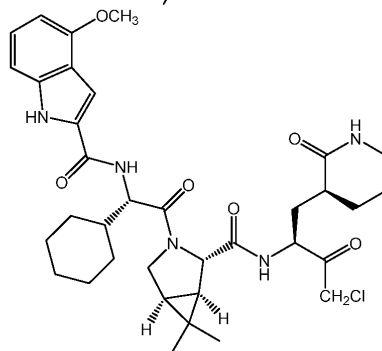
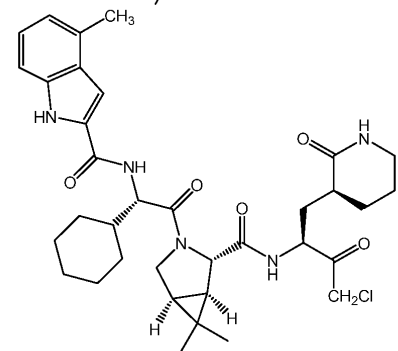
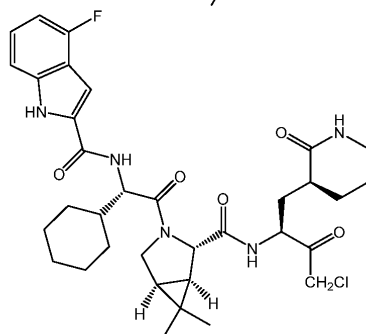
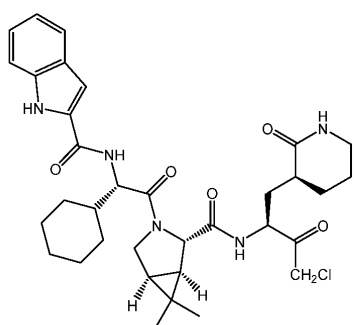
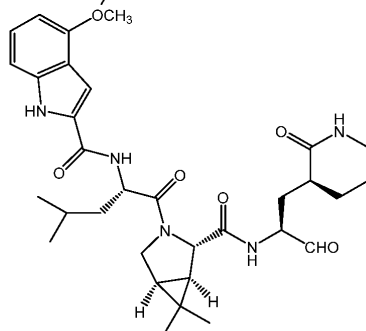
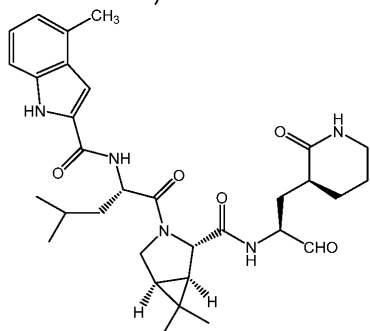
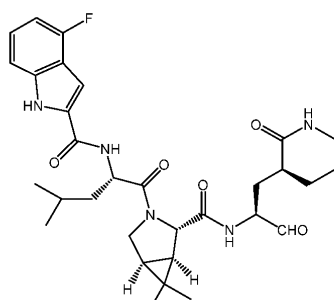
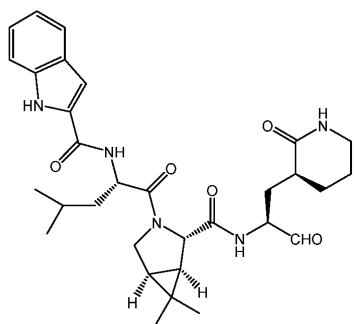
[0368]



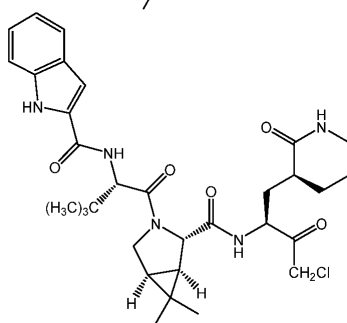
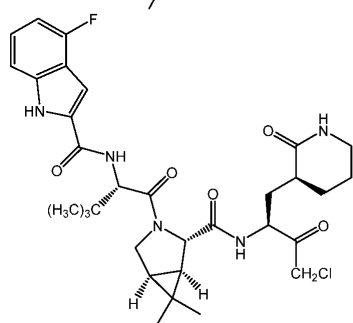
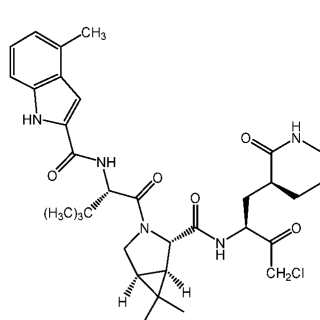
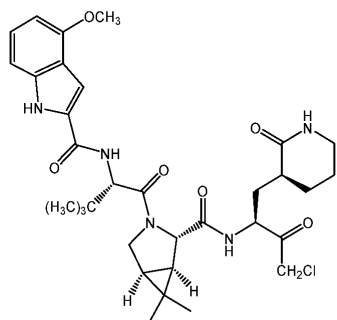
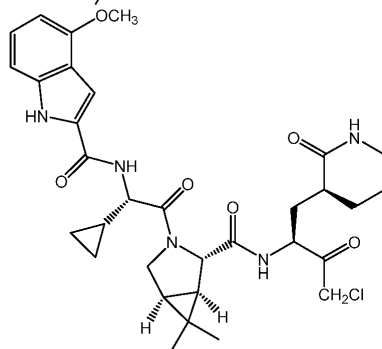
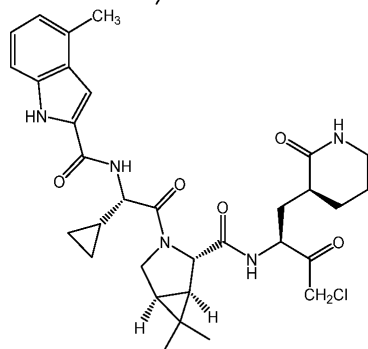
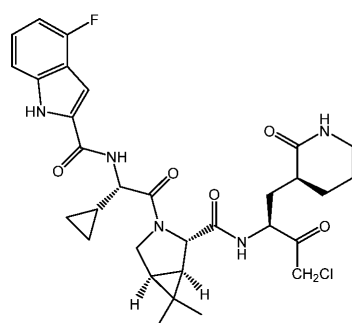
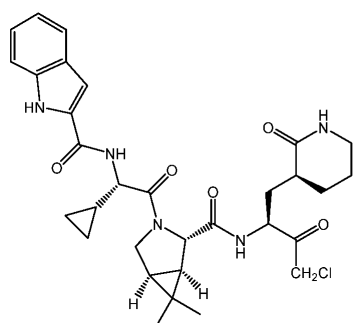
[0369]



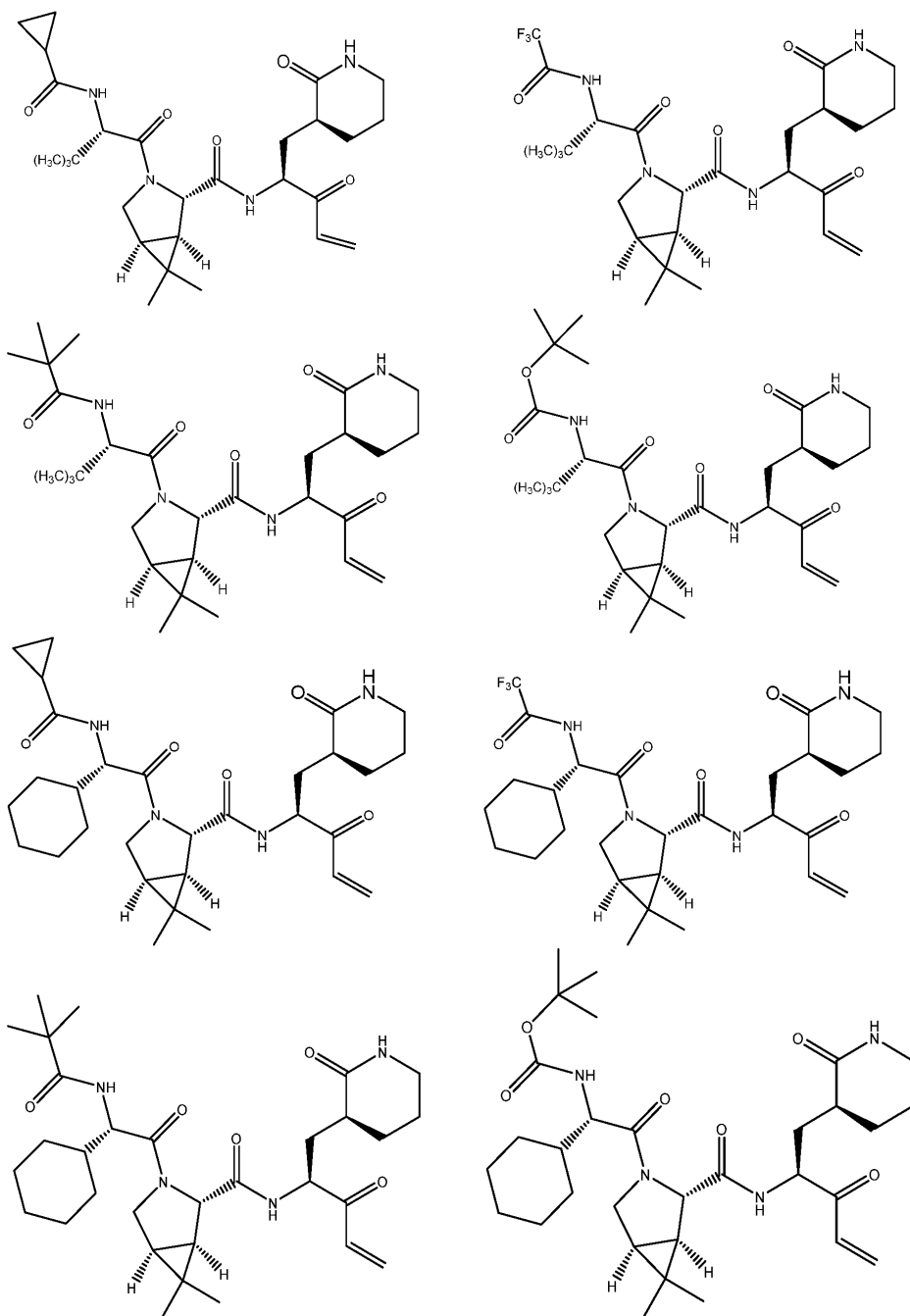
[0370]



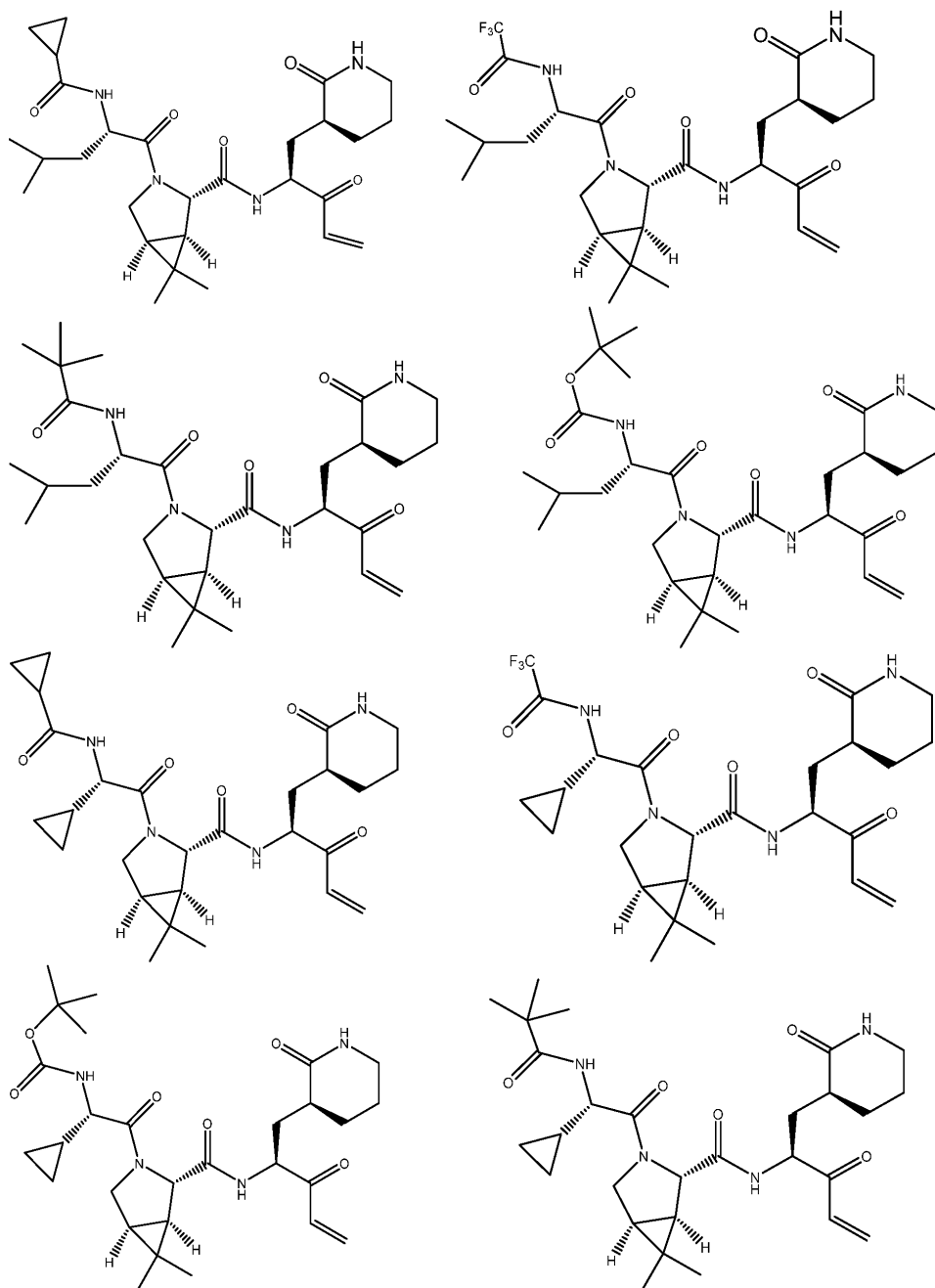
[0371]



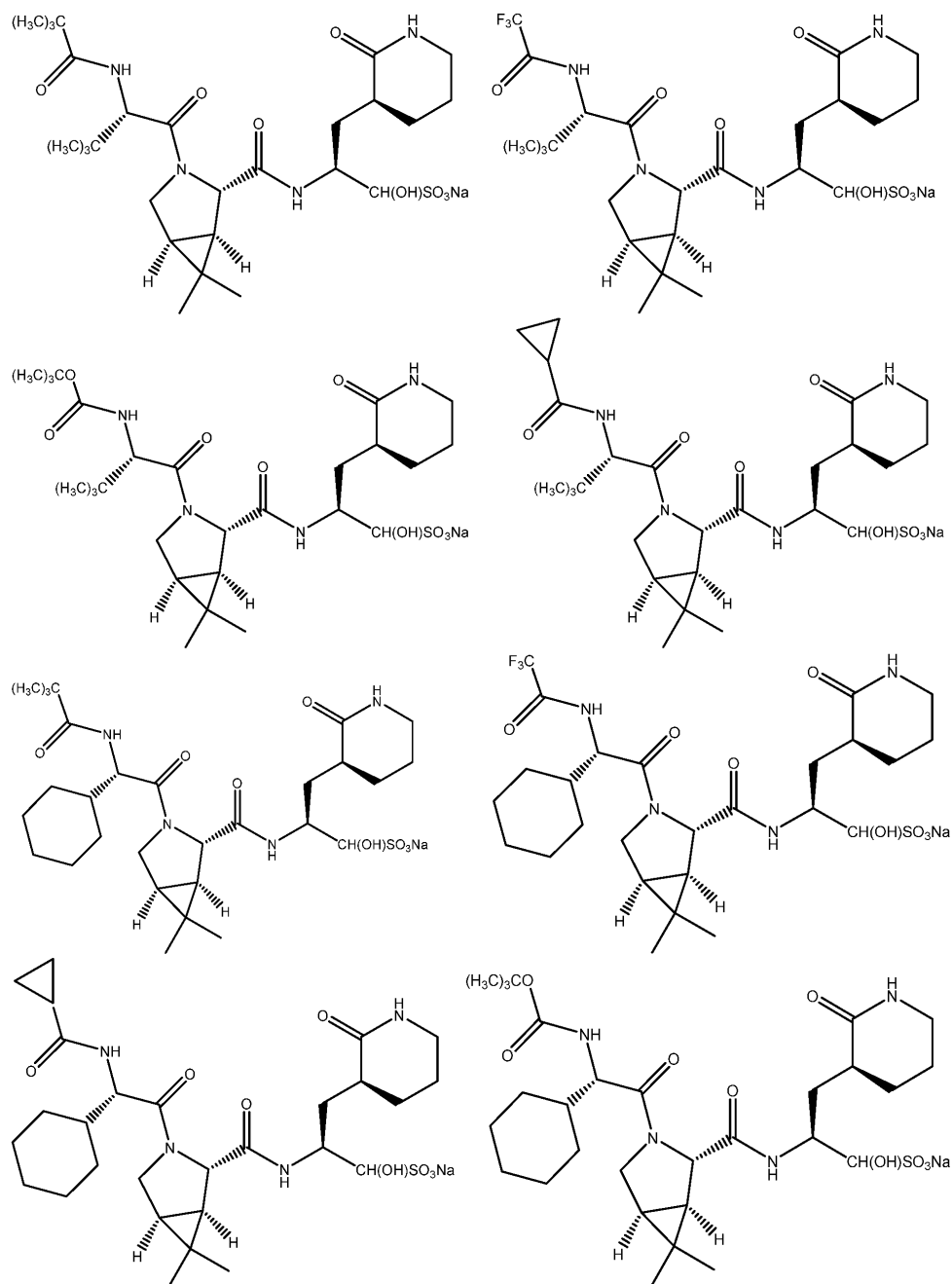
[0372]



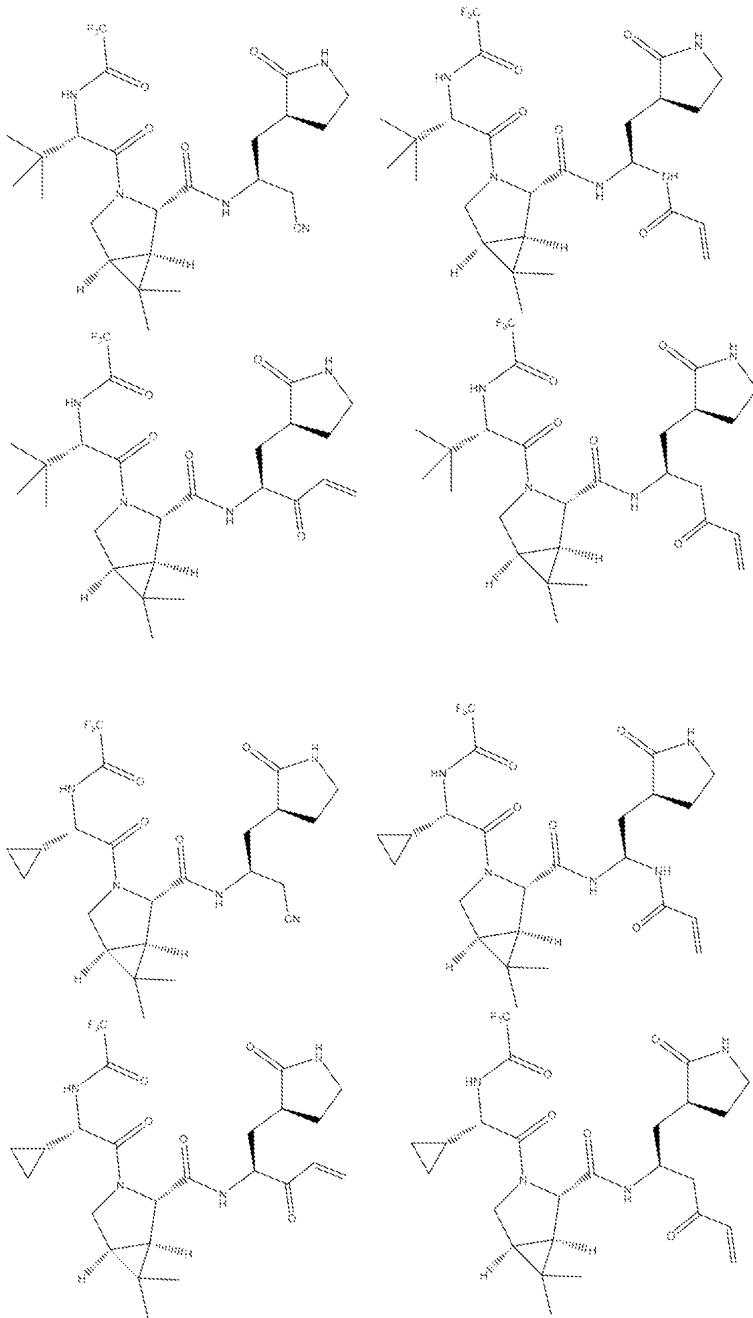
[0373]



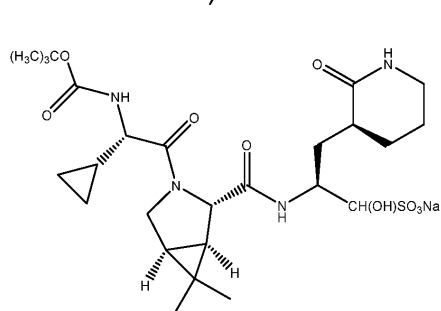
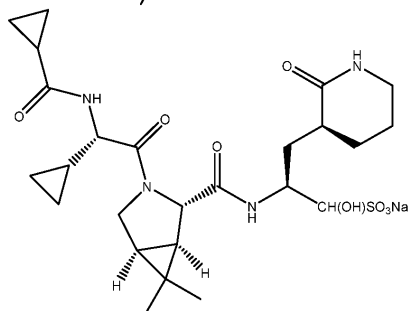
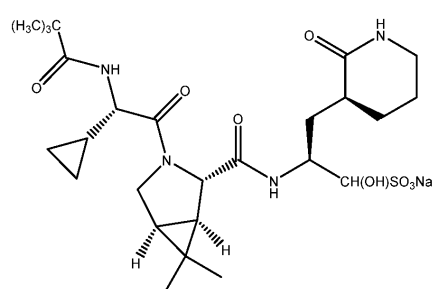
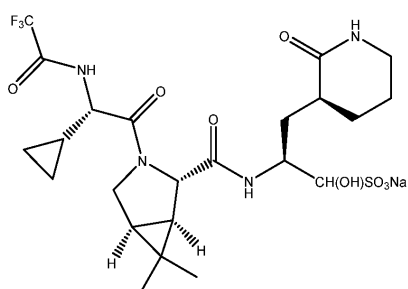
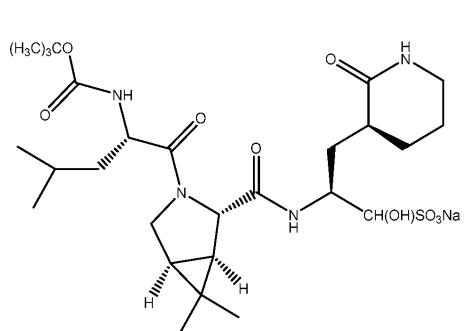
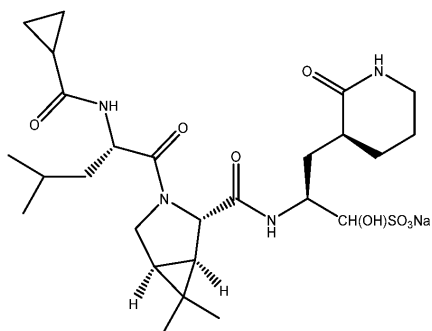
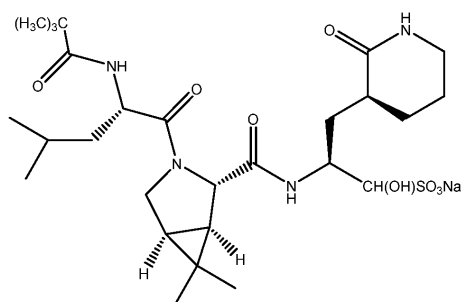
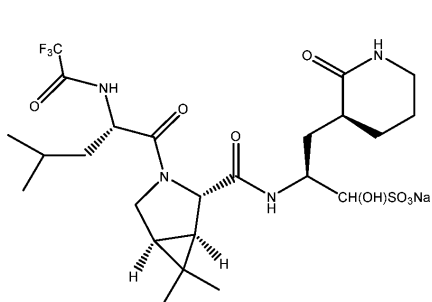
[0374]



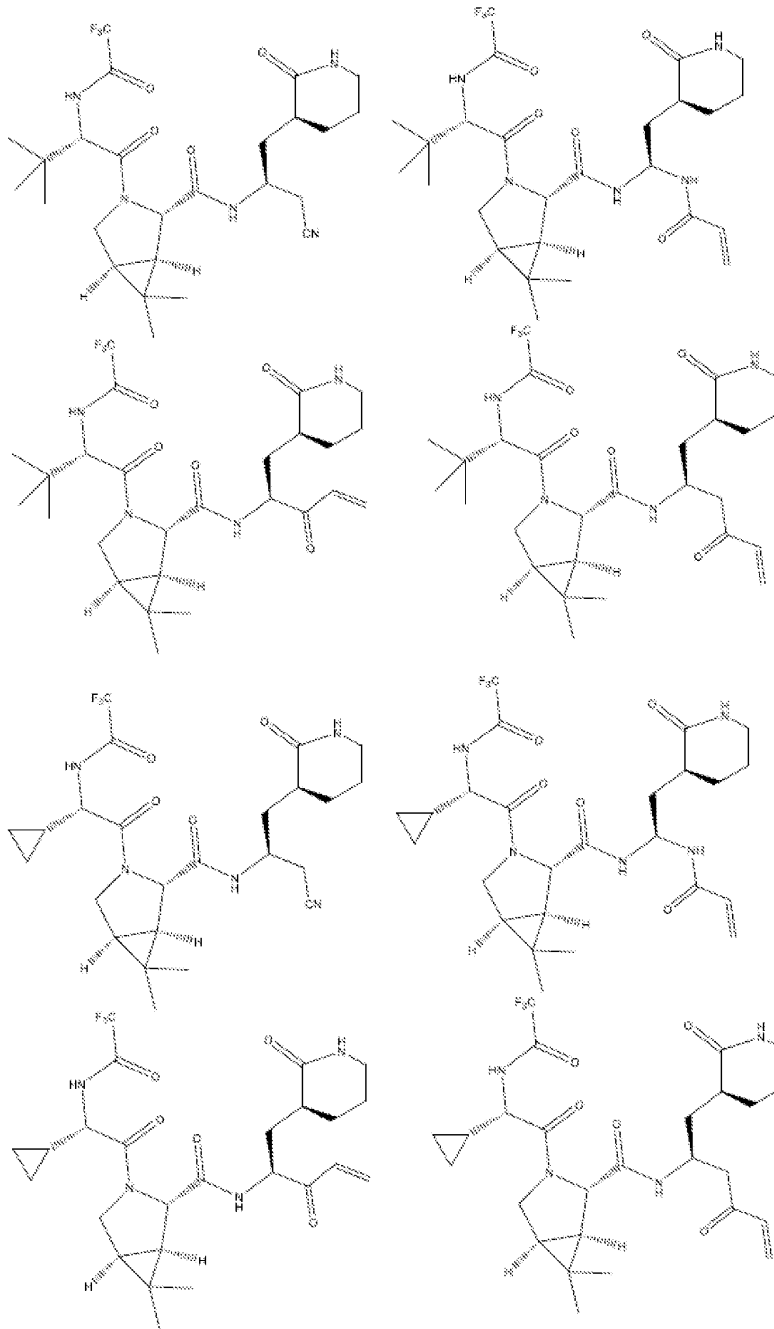
[0375]



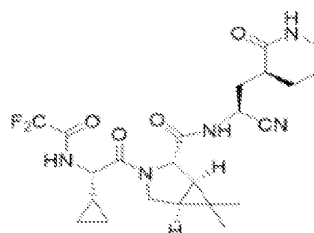
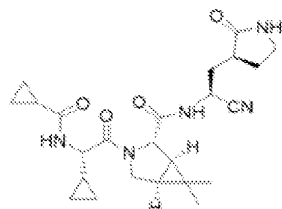
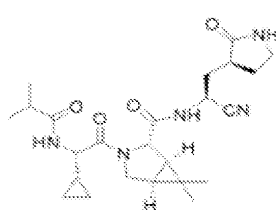
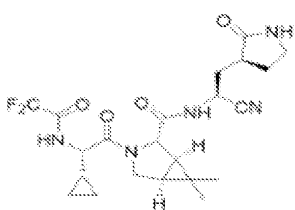
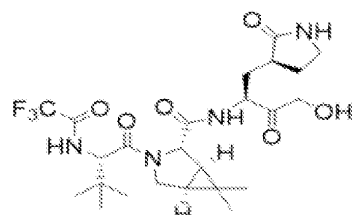
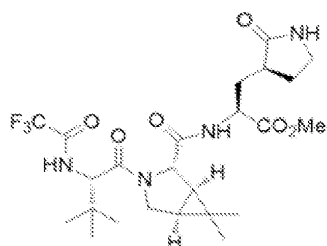
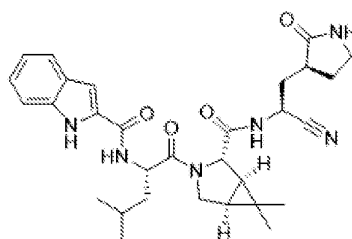
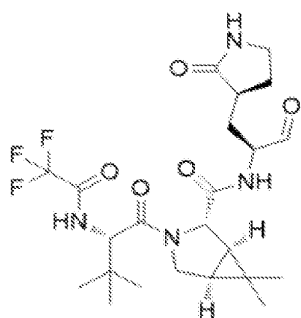
[0376]



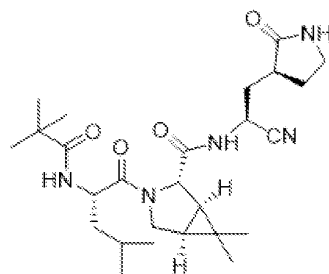
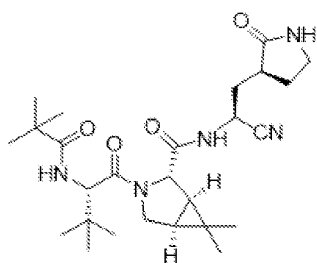
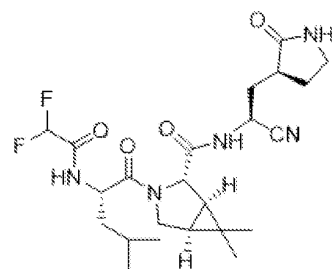
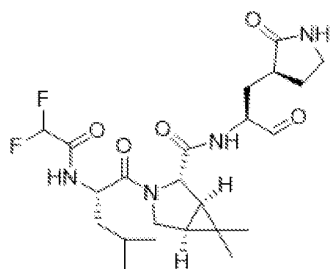
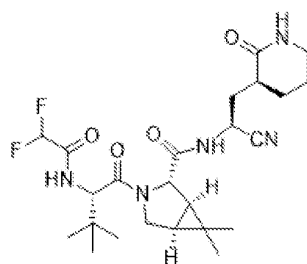
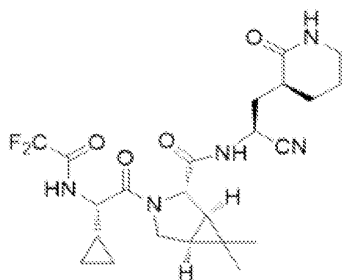
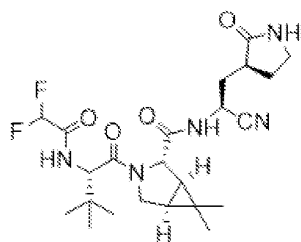
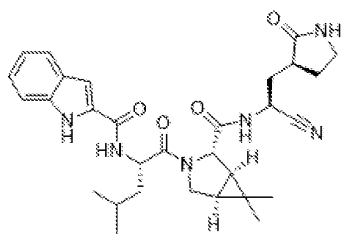
[0377]



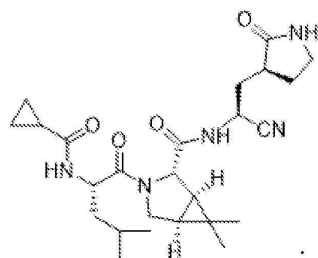
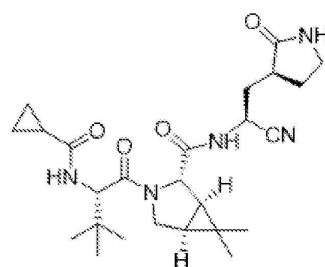
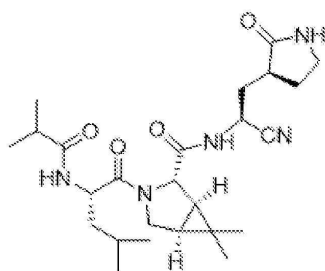
[0378]



[0379]



[0380]



및

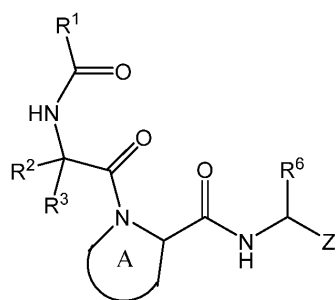
[0381]

[0382]

일 양태에서, 화학식 III의 화합물 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0383]

[화학식 III]



[0384]

상기 화학식 III에서,

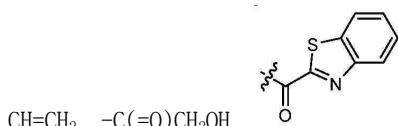
[0385]

환 A는, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 5원 내지 9원 사이클로알킬이고;

[0386]

Z는 -CO₂-C₁₋₃ 알킬, -CHO, -CN, -CH₂CN, -C(=O)-CH=CH₂, -CH₂-C(=O)-CH=CH₂, -C(=O)-C₁₋₃ 할로알킬, -NH-C(=O)-

[0387]



CH=CH₂, -C(=O)CH₂OH,

및 -CH(OH)SO₃⁻ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na⁺)로부터 선택되고;

[0388]

R¹은 H, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 C₁₋₄ 알킬이고, 상기 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 알킬은 할로, CN, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고, 또는 R¹은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0389]

R²는 C₁₋₆ 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C₁₋₃ 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)-C₁₋₃ 알킬로부터 선택되며, 이들 각각은 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬 및 C₁₋₃ 할로알콕

시로부터 선택되는 최대 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

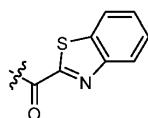
[0390] R^3 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0391] R^6 은 수소, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 할로알콕시이다.

[0392] 양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 치환되지 않은 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다. 양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다. 양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다. 양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다.

[0393] 양태에서, 환 A는, 임의로 사이클로프로필 환에 융합되어 바이사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는 5원 환이고, 상기 바이사이클릭 환 시스템은 2개의 메틸 그룹으로 치환되어 6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환을 형성하는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환이다.

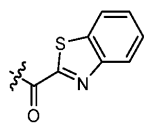
[0394] 양태에서, Z는 $-CO_2CH_3$, $-CHO$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-C(=O)-CH=CH_2$, $-CH_2-C(=O)-CH=CH_2$, $-C(=O)-C_{1-3}$ 할로알킬, $-NH-$



$C(=O)-CH=CH_2$, $-C(=O)CH_2OH$, 및 $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+)로부터 선택된다.

양태에서, Z는 $-CO_2CH_3$, $-CHO$, $-CN$, $-C(=O)-C_{1-3}$ 할로알킬, $-NH-C(=O)-CH=CH_2$ 및 $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+)로부터 선택된다. 양태에서, Z는 $-CO_2CH_3$, $-CHO$, $-CN$, $-NH-C(=O)-CH=CH_2$, $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+) 및 $-C(=O)-CH_2X$ 로부터 선택되고, 여기서 X는 F, Cl, Br 또는 I이다.

[0395] 양태에서, Z는 $-CO_2CH_3$ 이다. 양태에서, Z는 $-CHO$ 이다. 양태에서, Z는 $-CN$ 이다. 양태에서, Z는 $-CH_2CN$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH=CH_2$ 이다. 양태에서, Z는 $-CH_2-C(=O)-CH=CH_2$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-C_{1-3}$ 할로알킬이다. 양태에서, Z는 $-NH-C(=O)-CH=CH_2$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)CH_2OH$ 이다. 양태에서, Z는



이다. 양태에서, Z는 $-CH(OH)SO_3^-$ (및 회합된 양이온, 예를 들면, Na^+)이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2X$ 이고, 여기서 X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2F$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2Cl$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2Br$ 이다. 양태에서, Z는 $-C(=O)-CH_2I$ 이다.

[0396] 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양

태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 인돌릴이다.

[0397] 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된다.

[0398] 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 2개의 헤테로원자를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 1개의 헤테로원자 N을 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 1개의 헤테로원자 O를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 1개의 헤테로원자 S를 함유하는 치환되지 않은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0399] 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0400] 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 환 구성원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0401] 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 N을 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 N을 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 N으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적

으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0402]

양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 O를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 O를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 O로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0403]

양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 S를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 1개의 헤테로원자 S를 함유하고, 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 양태에서, R^1 은 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하고, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸 및 클로로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0404]

양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 3 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 사이클로프로필이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 사이클로부틸이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 사이클로펜틸이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 사이클로헥실이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 사이클로헵틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로부틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로펜틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 사이클로헥실이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 사이클로부틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 사이클로펜틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 사이클로헥실이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태

에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로프로필이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로부틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로펜틸이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 사이클로헥실이다.

[0405] 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 임의로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 할로, CN, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0406] 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 C_{1-4} 알콕시이다. 양태에서, R^1 은 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시 또는 t -부톡시이다. 양태에서, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 t -부틸이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0407] 양태에서, R^1 은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t -부틸, 이소프로필메틸, t -부톡시이고, 또는 R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되는 트리플루오로메틸 또는 인돌릴이다. 양태에서, R^1 은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t -부틸 또는 t -부톡시이다. 양태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 양태에서, R^1 은 디플루오로메틸이다. 양태에서, R^1 은 사이클로프로필이다. 양태에서, R^1 은 이소프로필이다. 양태에서, R^1 은 t -부틸이다. 양태에서, R^1 은 이소프로필메틸이다. 양태에서, R^1 은 t -부톡시이다.

[0408] 양태에서, R^2 는 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 및 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬로부터 선택된다. 양태에서, R^2 는 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 치환되지 않은 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^2 는 치환되지 않은 C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬)이다. 양태에서, R^2 는 치환되지 않은 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t -부틸, 펜틸, 이소펜틸, t -펜틸 또는 헥실이다. 양태에서, R^2 는 이소프로필메틸, 이소부틸메틸, 이소부틸에틸 또는 이소펜틸메틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로

프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실메틸 또는 사이클로헥실에틸이다. 양태에서, R^2 는 메틸이다. 양태에서, R^2 는 에틸이다. 양태에서, R^2 는 프로필이다. 양태에서, R^2 는 부틸이다. 양태에서, R^2 는 이소프로필이다. 양태에서, R^2 는 이소부틸이다. 양태에서, R^2 는 t-부틸이다. 양태에서, R^2 는 펜틸이다. 양태에서, R^2 는 이소펜틸이다. 양태에서, R^2 는 t-펜틸이다. 양태에서, R^2 는 헥실이다. 양태에서, R^2 는 이소프로필메틸이다. 양태에서, R^2 는 이소부틸메틸이다. 양태에서, R^2 는 이소부틸에틸이다. 양태에서, R^2 는 이소펜틸메틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로프로필이다. 양태에서, R^2 는 사이클로부틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로펜틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로헥실이다. 양태에서, R^2 는 사이클로헵틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로프로필메틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로프로필에틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로펜틸메틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로펜틸에틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로헥실메틸이다. 양태에서, R^2 는 사이클로헥실에틸이다.

[0409] 양태에서, R^2 는 에틸, 이소프로필, 이소부틸, t-부틸, 이소프로필메틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실 및 사이클로부틸로부터 선택된다. 양태에서, R^2 는 t-부틸, 이소프로필메틸 또는 사이클로프로필이다.

[0410] 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 또는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 또는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 3원 내지 7원 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬) 또는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬)이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는 하나의 그룹으로 치환되는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬)이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 2개의 그룹으로 치환되는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 3원 내지 7

원 사이클로알킬이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 C_{1-3} 알킬-(3원 내지 7원 사이클로알킬)이다. 양태에서, R^2 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 3개의 그룹으로 치환되는 (3원 내지 7원 사이클로알킬)- C_{1-3} 알킬이다.

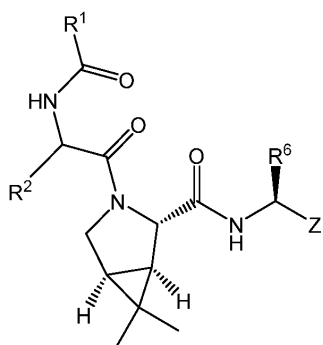
[0411] 양태에서, R^3 은 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다. 양태에서, R^3 은 H이다. 양태에서, R^3 은 메틸이다. 양태에서, R^3 은 에틸이다. 양태에서, R^3 은 프로필이다. 양태에서, R^3 은 이소프로필이다. 양태에서, R^3 은 부틸이다. 양태에서, R^3 은 이소부틸이다. 양태에서, R^3 은 t-부틸이다.

[0412] 양태에서, R^6 은 수소이다. 양태에서, R^6 은 할로이다. 양태에서, R^6 은 C_{1-6} 알킬이다. 양태에서, R^6 은 C_{1-6} 알콕시이다. 양태에서, R^6 은 C_{1-3} 할로알킬이다. 양태에서, R^6 은 C_{1-3} 할로알콕시이다.

[0413] 양태에서, R^6 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, t-펜틸, 헥실, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 디플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 플루오로메틸, 플루오로에틸, 플루오로프로필, 트리클로로메틸, 트리클로로에틸, 트리클로로프로필, 디클로로메틸, 디클로로에틸, 디클로로프로필, 클로로메틸, 클로로에틸, 클로로프로필, 트리브로모메틸, 트리브로모에틸, 트리브로모프로필, 디브로모메틸, 디브로모에틸, 디브로모프로필, 브로모메틸, 브로모에틸, 브로모프로필, 트리오오도메틸, 트리오오도에틸, 트리오오도프로필, 디오오도메틸, 디오오도에틸, 디오오도프로필, 요오도메틸, 요오도에틸 또는 요오도프로필이다. 양태에서, R^6 은 메틸, 이소프로필 또는 t-부틸이다. 양태에서, R^6 은 메틸이다. 양태에서, R^6 은 에틸이다. 양태에서, R^6 은 프로필이다. 양태에서, R^6 은 이소프로필이다. 양태에서, R^6 은 부틸이다. 양태에서, R^6 은 이소부틸이다. 양태에서, R^6 은 t-부틸이다.

[0414] 양태에서, 화학식 IIIA의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0415] [화학식 IIIA]



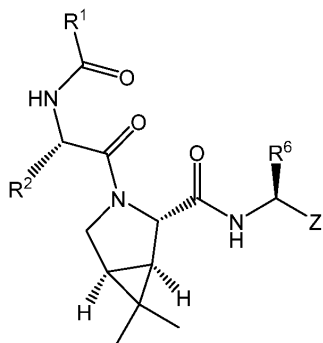
[0416]

[0417] 상기 화학식 IIIA에서,

[0418] R^1 , R^2 , Z 및 R^6 은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0419] 양태에서, 화학식 IIIB의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0420] [화학식 IIIB]



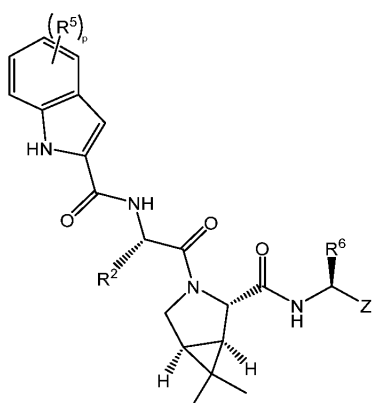
[0421]

[0422] 상기 화학식 IIIB에서,

[0423] R^1 , R^2 , Z 및 R^6 은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0424] 양태에서, 화학식 IIIC의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0425] [화학식 IIIC]



[0426]

[0427] 상기 화학식 IIIC에서,

[0428] R^5 는 수소, 할로, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0429] p는 0 내지 4의 정수이고;

[0430] R^2 , Z 및 R^6 은 양태를 포함하여 본원에 설명된 것과 같다.

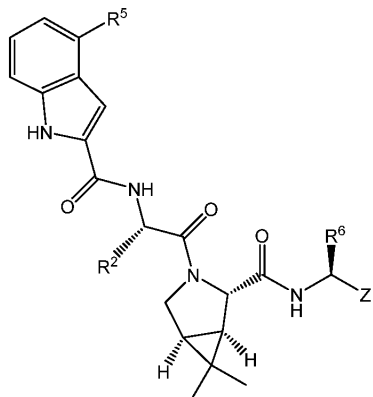
[0431] 양태에서, R^5 는 수소, 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소, 할로, -CN, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리요오도메틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 디브로모메틸, 디요오도메틸, 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 요오도메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 트리클로로에틸 및 트리브로모에틸로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소, -CN, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리플루오로에틸, 트리클로로에틸 및 트리브로모에틸로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소, 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다. 양태에서, R^5 는 수소이다. 양태에서, R^5 는 플루오로이다. 양태에서, R^5 는 메틸이다. 양태에서, R^5 는 메톡시이다.

[0432] 양태에서, p는 0이다. 양태에서, p는 1이다. 양태에서, p는 2이다. 양태에서, p는 3이다. 양태에서, p는 4

이다.

[0433] 양태에서, 화학식 IIID의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0434] [화학식 IIID]



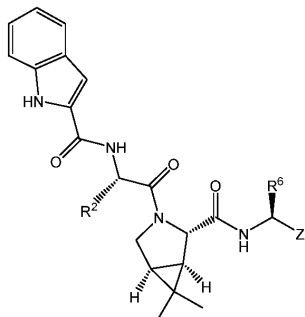
[0435]

[0436] 상기 화학식 IIID에서,

[0437] R^2 , R^5 , Z 및 R^6 은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0438] 양태에서, 화학식 IIID1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0439] [화학식 IIID1]



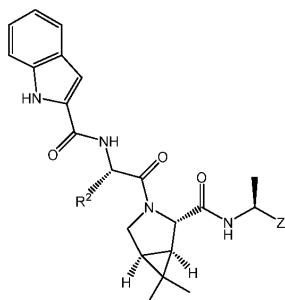
[0440]

[0441] 상기 화학식 IIID1에서,

[0442] R^2 , Z 및 R^6 은 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0443] 양태에서, 화학식 IIID1A의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0444] [화학식 IID1A]



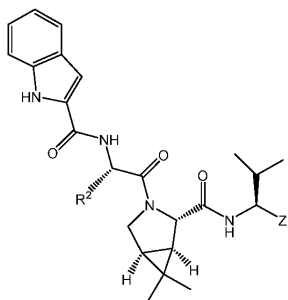
[0445]

[0446] 상기 화학식 IID1A에서,

[0447] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0448] 양태에서, 화학식 IID1B의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0449] [화학식 IID1B]



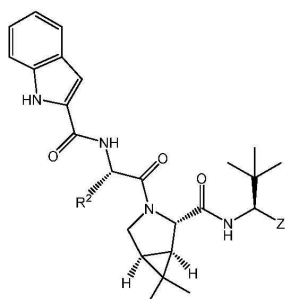
[0450]

[0451] 상기 화학식 IID1B에서,

[0452] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0453] 양태에서, 화학식 IID1C의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0454] [화학식 IID1C]



[0455]

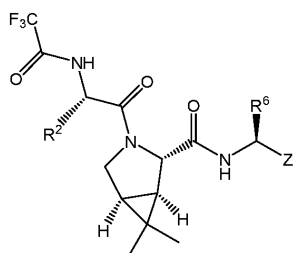
[0456] 상기 화학식 IID1C에서,

[0457] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0458] 양태에서, 화학식 IIIE의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토포머, 둘 이상의 토포머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로

로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0459] [화학식 IIIE]

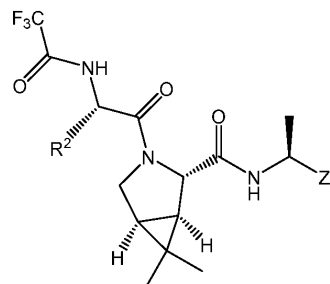


[0461] 상기 화학식 IIIE에서,

[0462] R^2 , R^6 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0463] 양태에서, 화학식 IIIE1의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0464] [화학식 IIIE1]

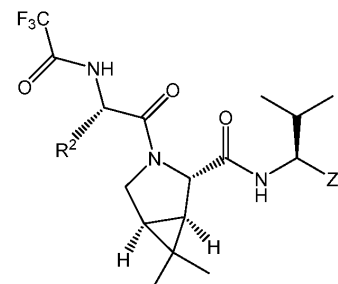


[0466] 상기 화학식 IIIE1에서,

[0467] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0468] 양태에서, 화학식 IIIE2의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0469] [화학식 IIIE2]

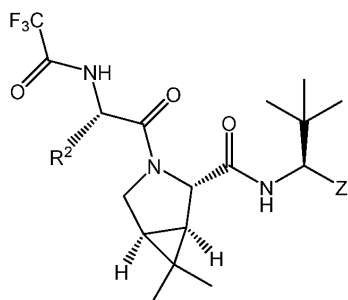


[0471] 상기 화학식 IIIE2에서,

[0472] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

[0473] 양태에서, 화학식 IIIE3의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭이 본원에 제공된다.

[0474] [화학식 IIIE3]

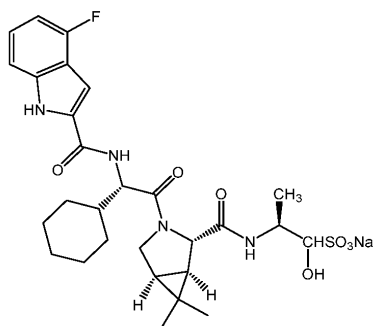
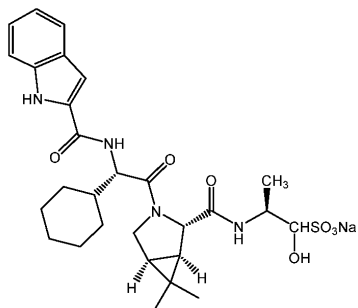


[0475]

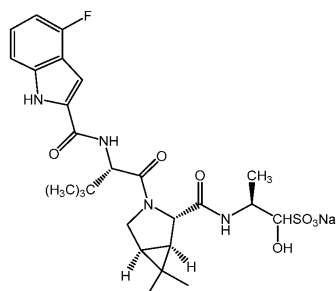
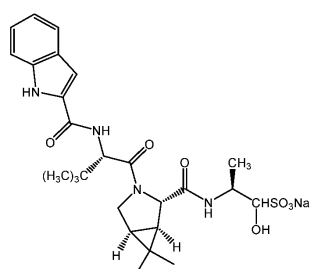
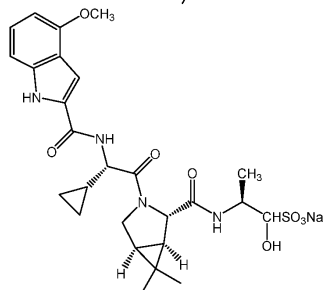
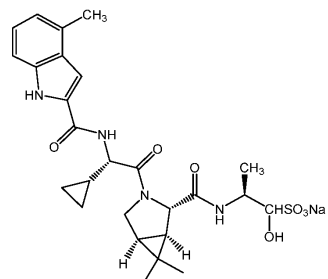
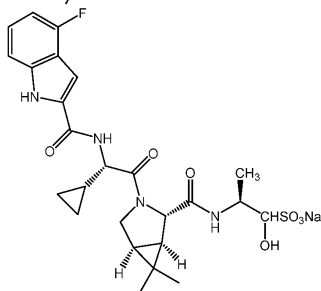
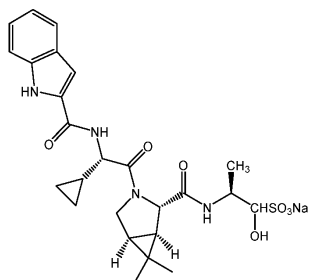
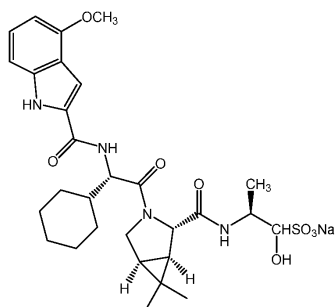
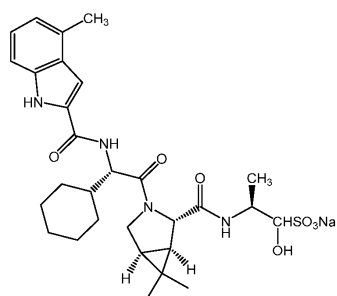
[0476] 상기 화학식 IIIE3에서,

[0477] R^2 및 Z는 양태를 포함하여 본원에 개시된 바와 같다.

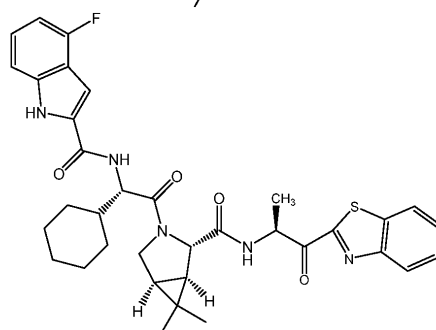
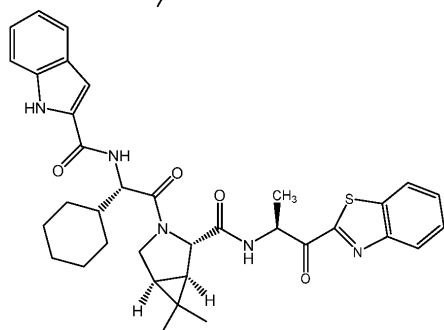
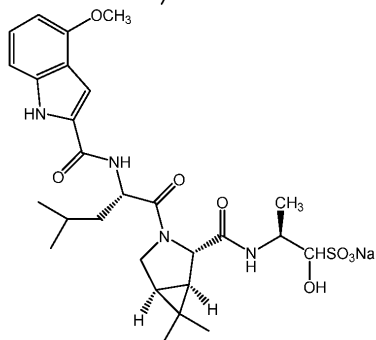
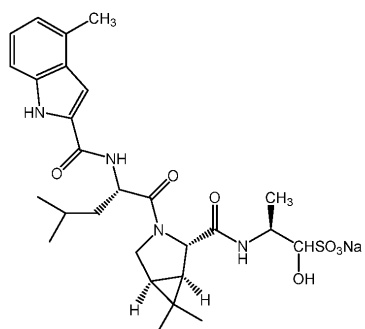
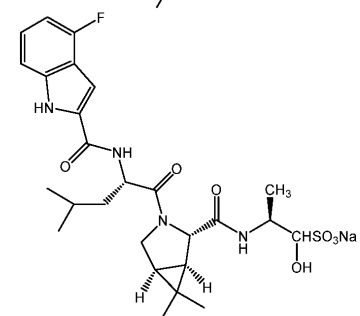
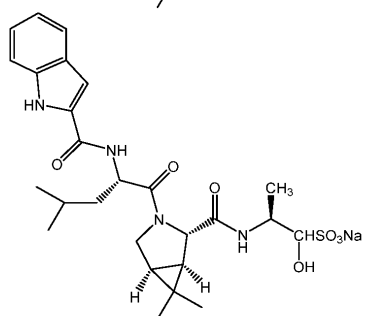
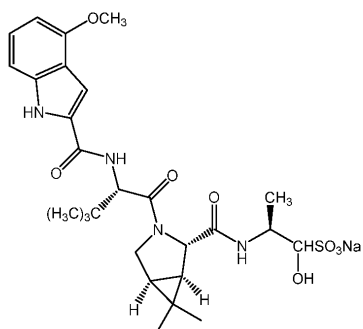
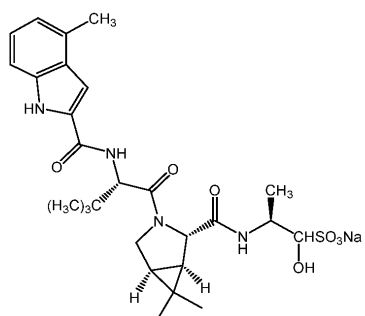
[0478] 양태에서, 다음 화학식들로부터 선택되는 화합물 및 이의 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 및 동위원소 변형체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 및 프로드럭이 본원에 제공된다:



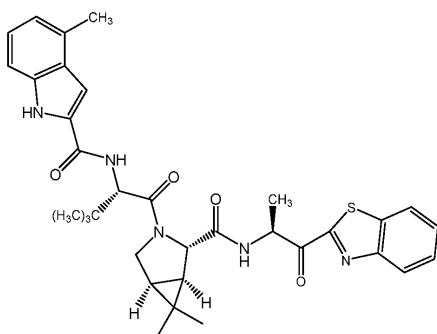
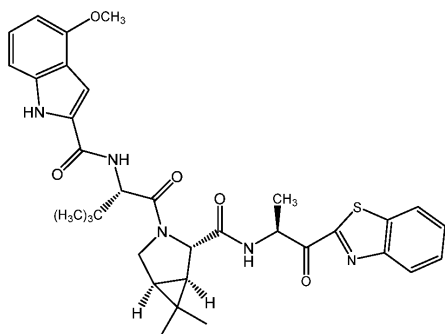
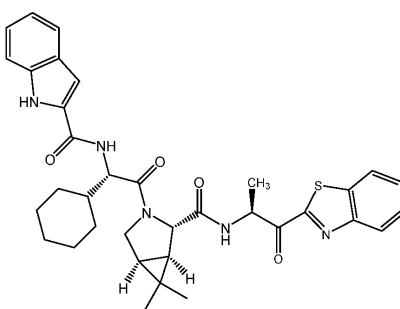
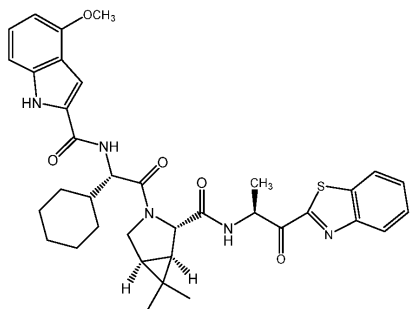
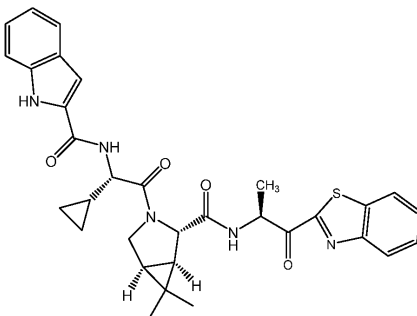
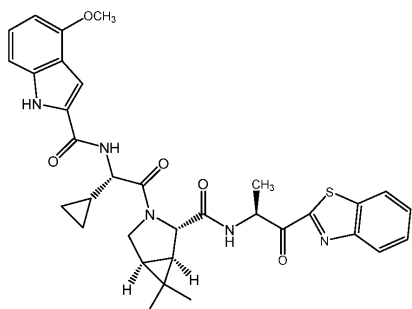
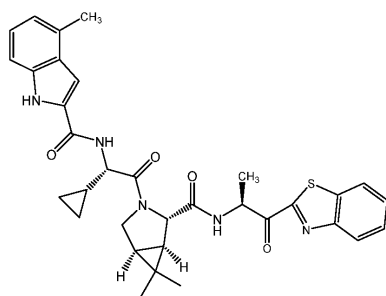
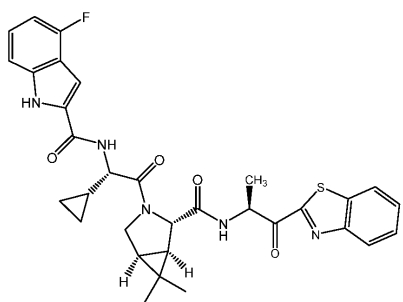
[0479]



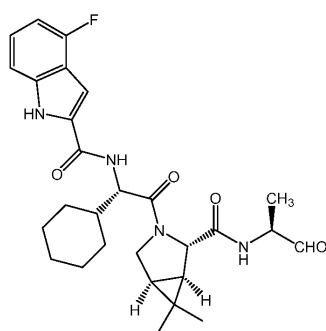
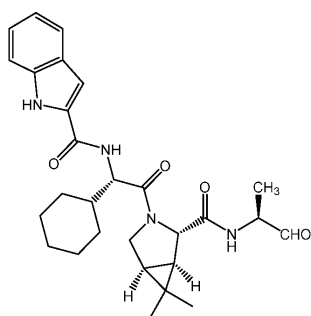
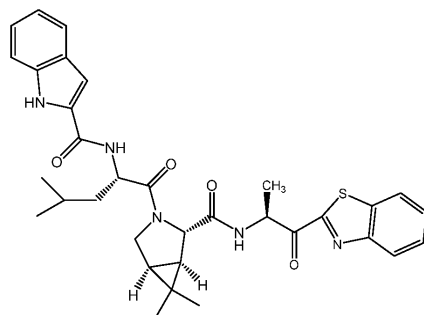
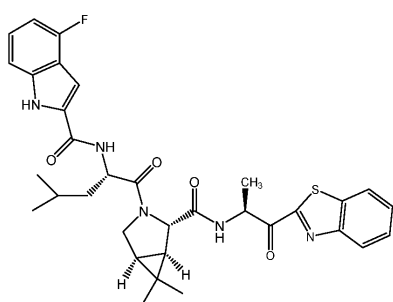
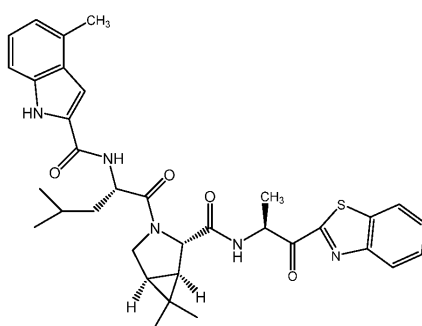
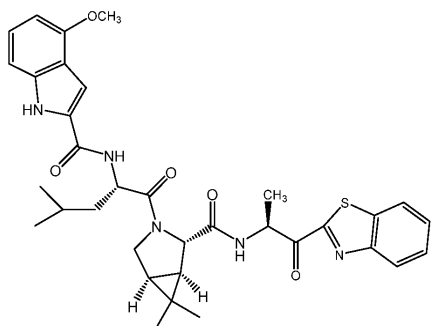
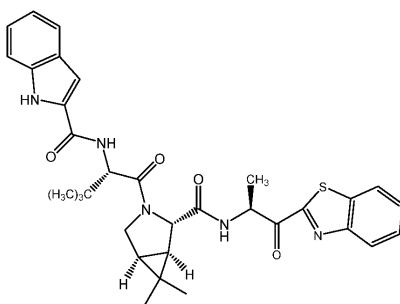
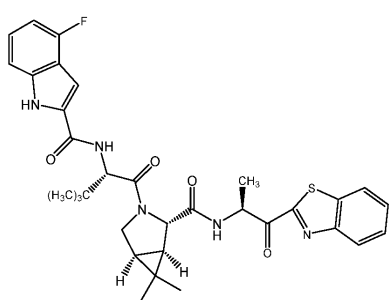
[0480]



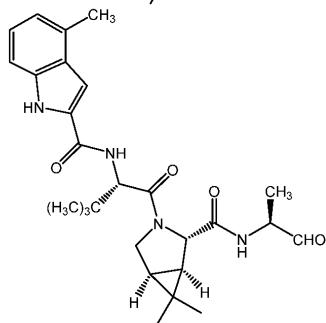
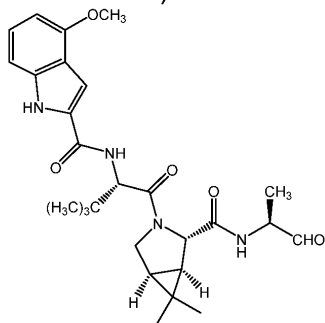
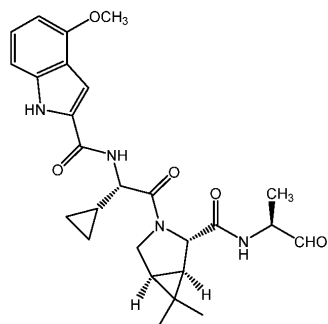
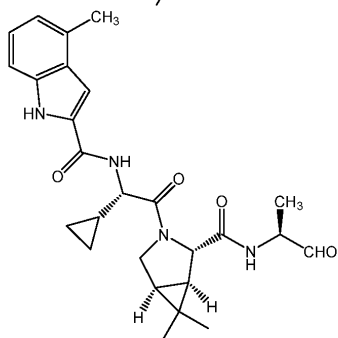
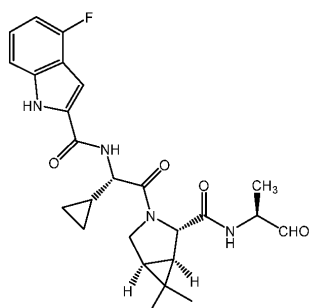
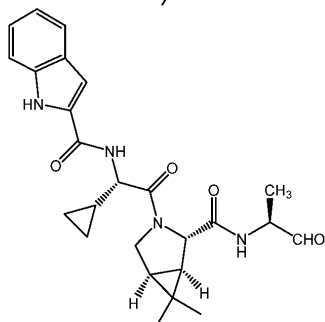
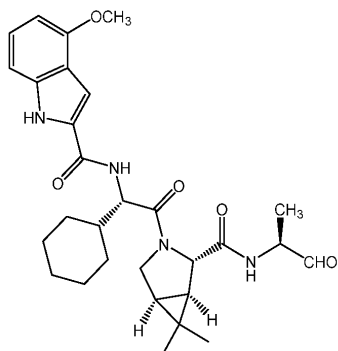
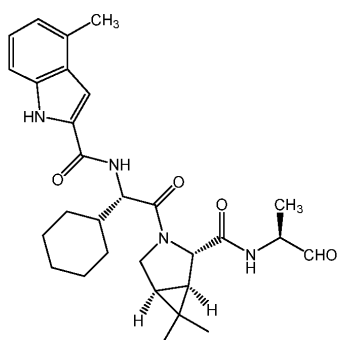
[0481]



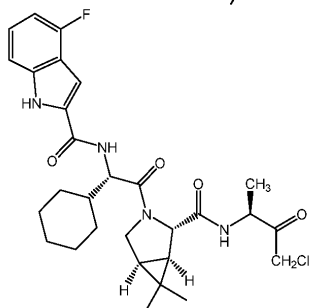
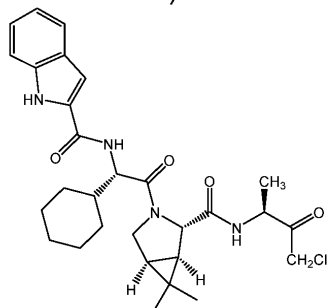
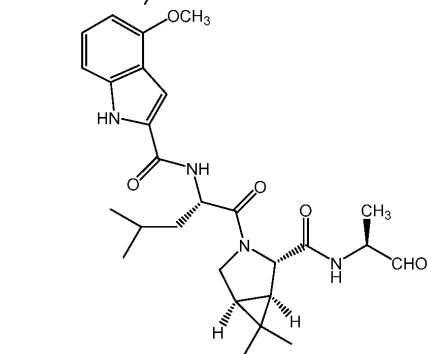
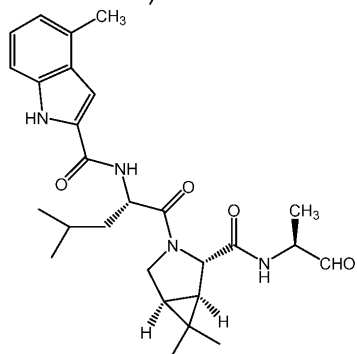
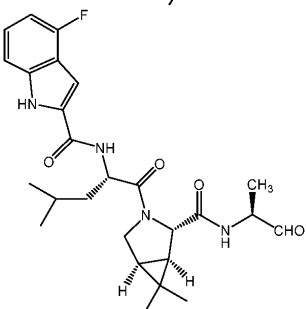
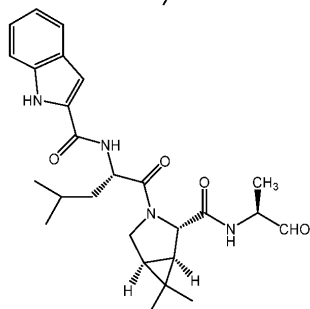
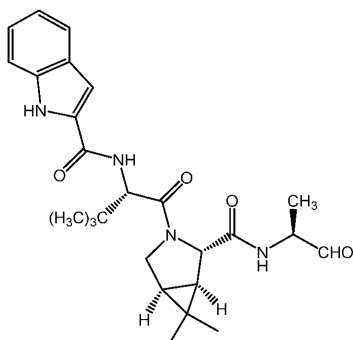
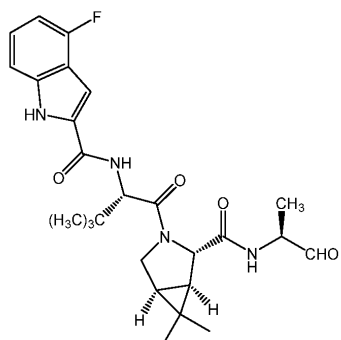
[0482]



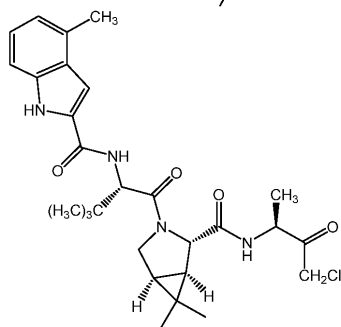
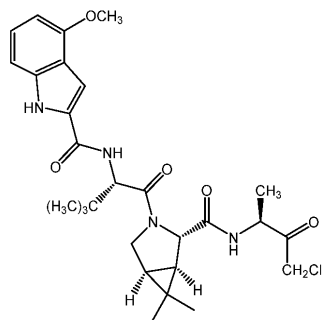
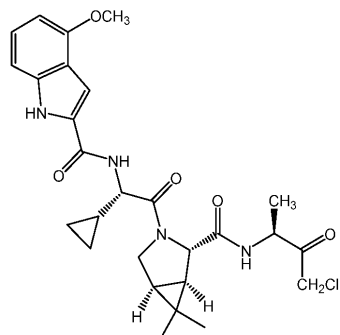
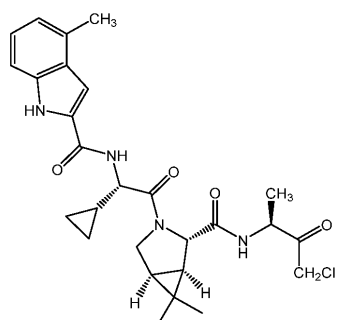
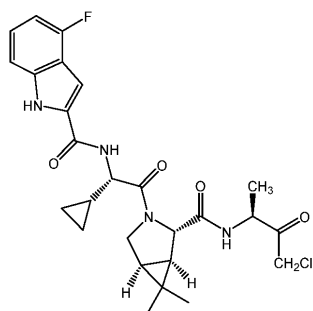
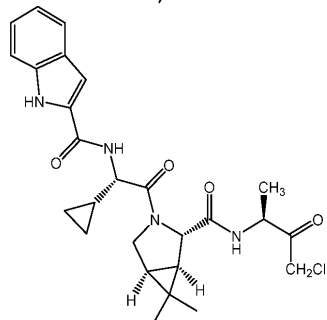
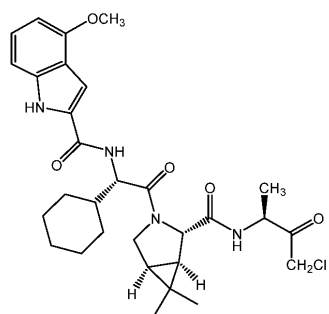
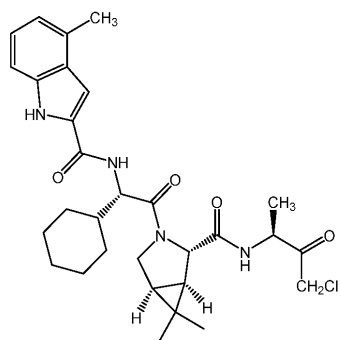
[0483]



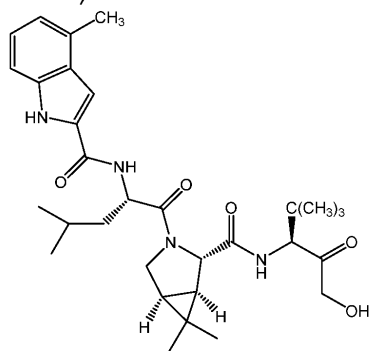
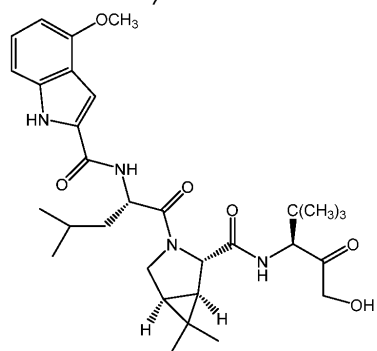
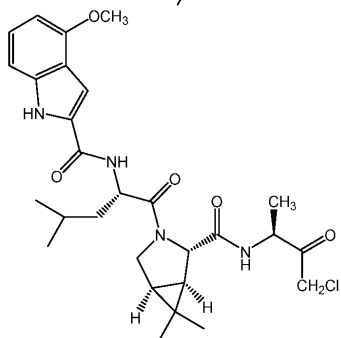
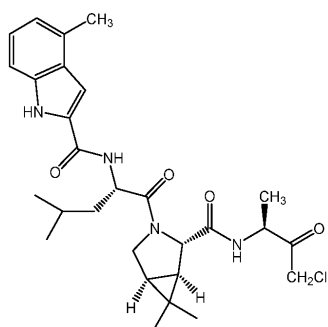
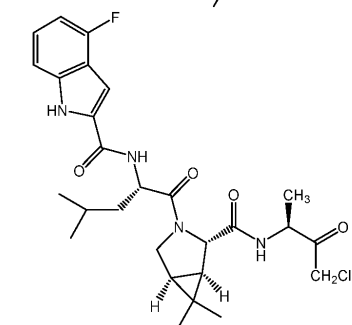
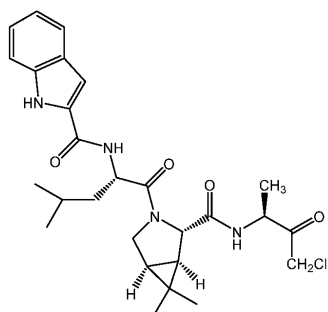
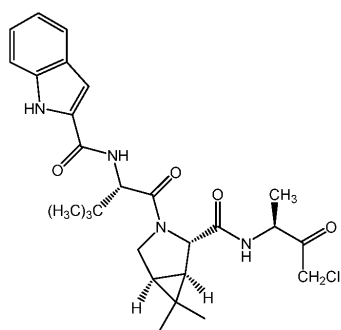
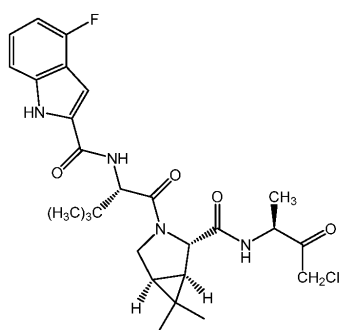
[0484]



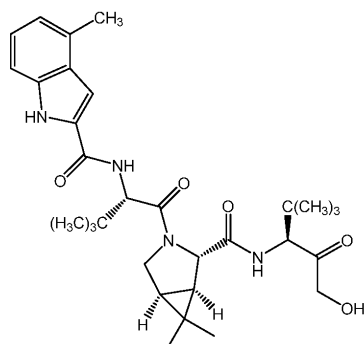
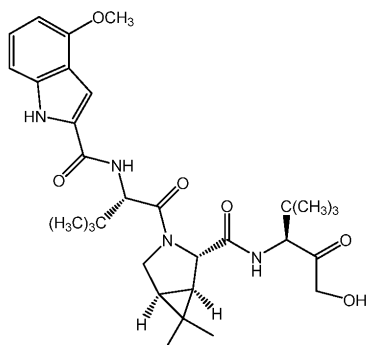
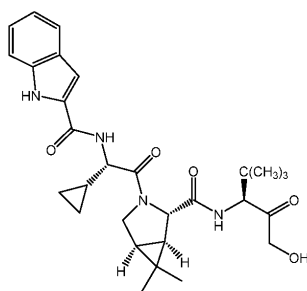
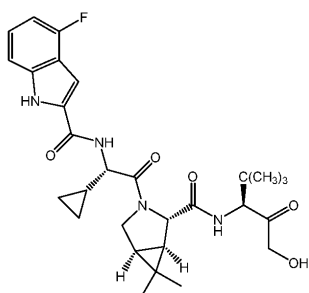
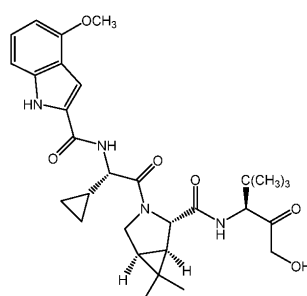
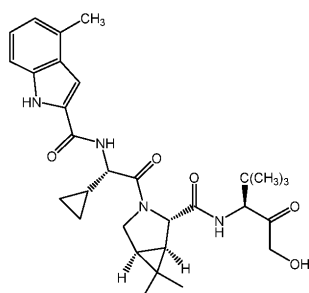
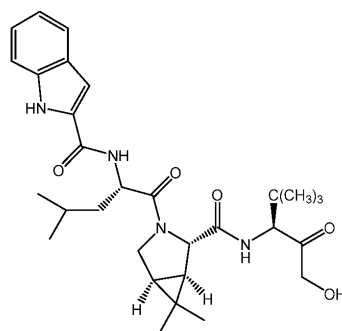
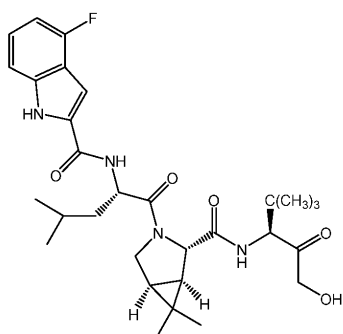
[0485]



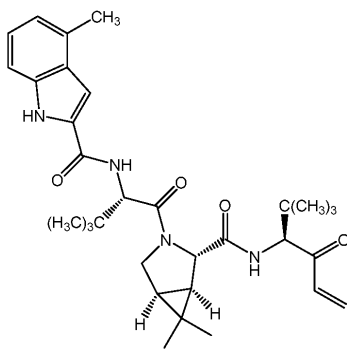
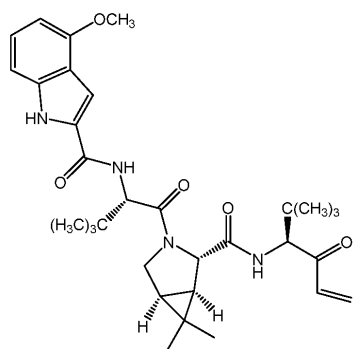
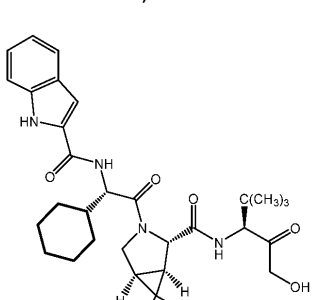
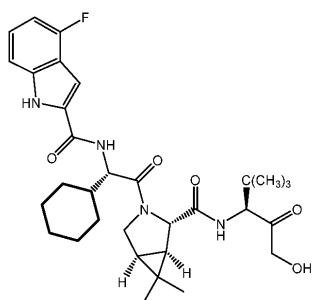
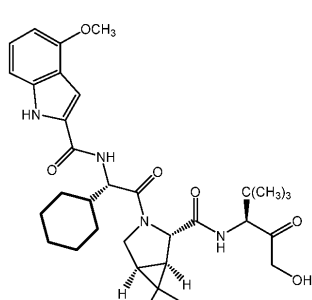
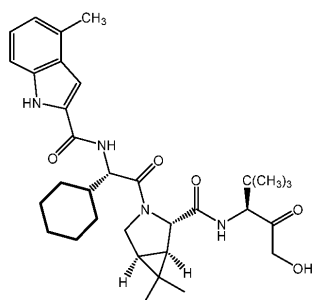
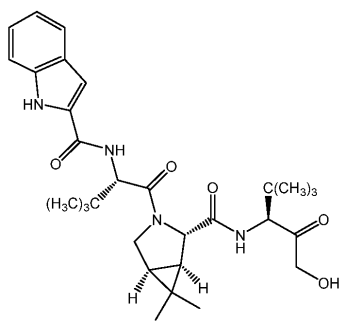
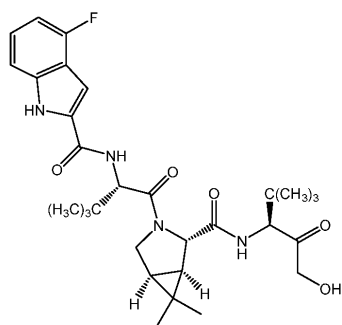
[0486]



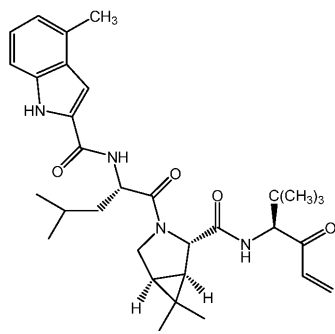
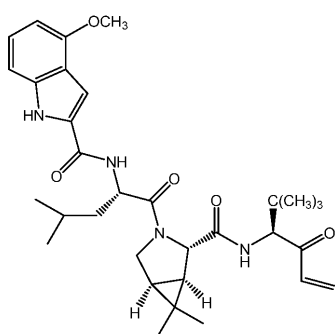
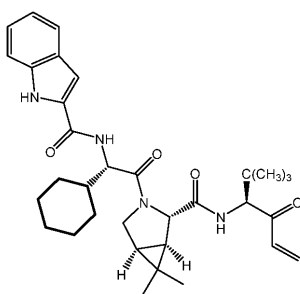
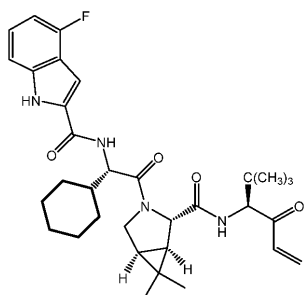
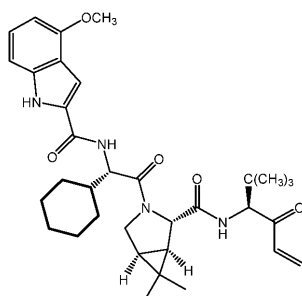
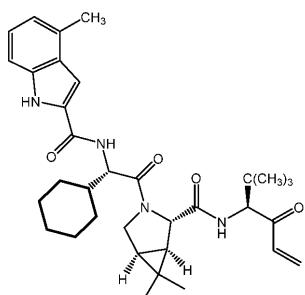
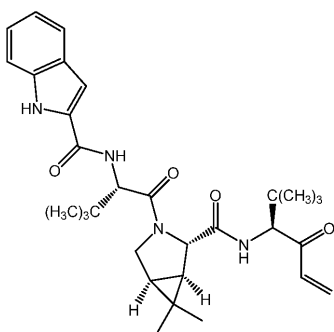
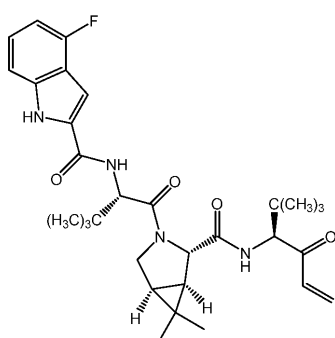
[0487]



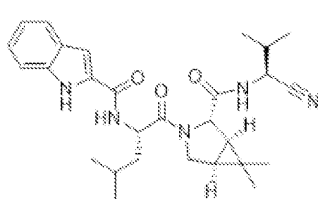
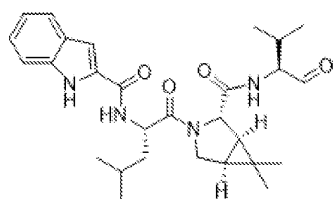
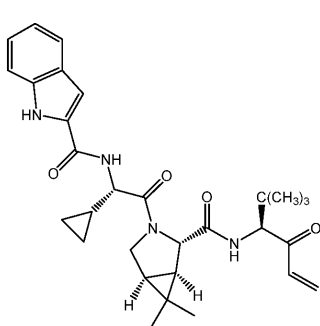
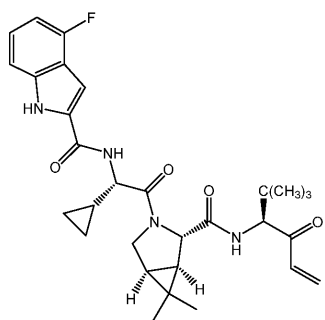
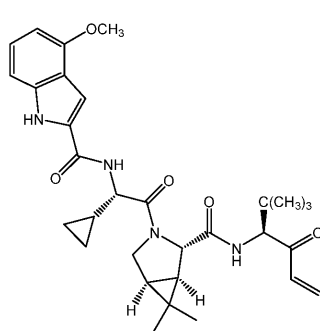
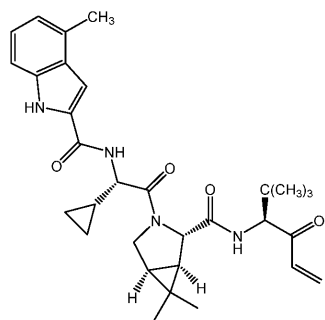
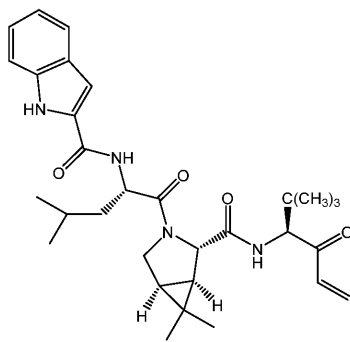
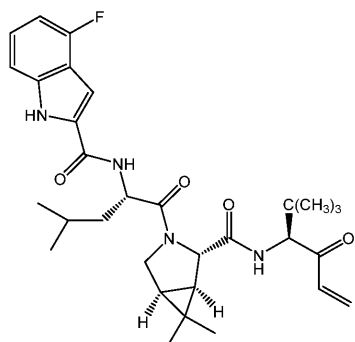
[0488]



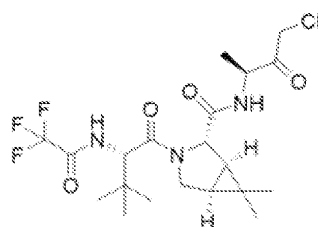
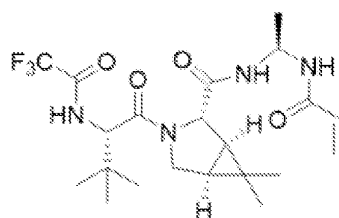
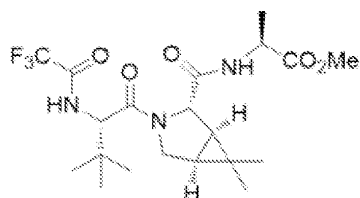
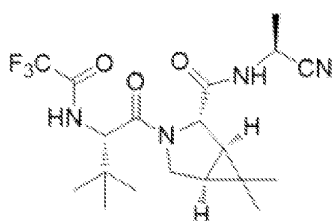
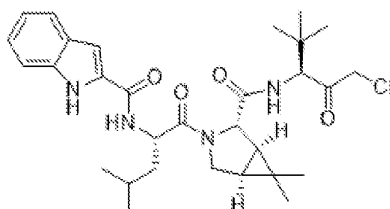
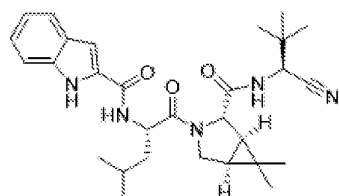
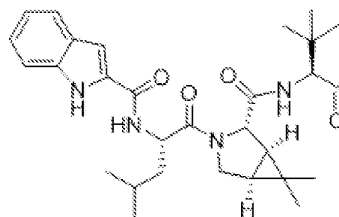
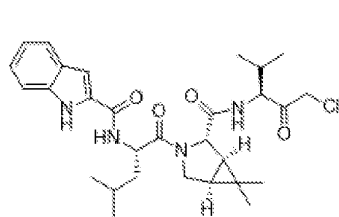
[0489]



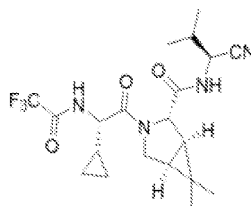
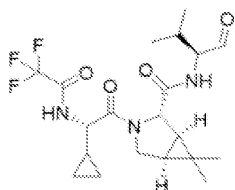
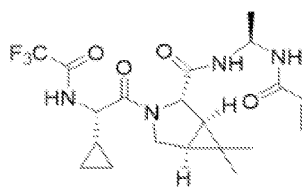
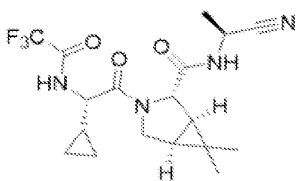
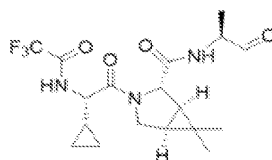
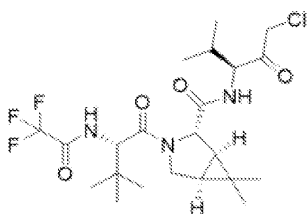
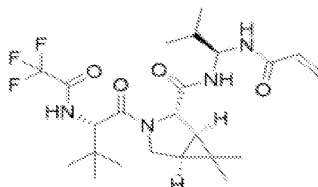
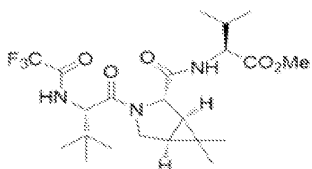
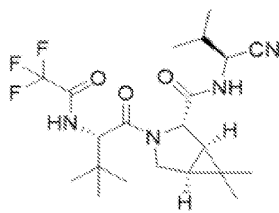
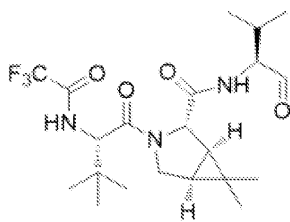
[0490]



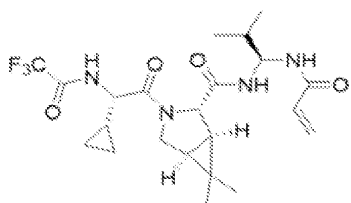
[0491]



[0492]



[0493]



밋

[0494]

[0495] 약제학적 조성물, 병용물 및 기타 관련 용도

[0496] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합된 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0497] 상기 화합물은 임의의 적합한 목적으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 바이러스 감염과 관련된 요법 및/또는 시험에 사용될 수 있다.

[0498] 다른 양태에서, 본 발명은 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 양태에서, 상기 바이러스

감염은 코로나바이러스 감염이다.

- [0499] 다른 양태에서, 본 발명은, 상기 화합물의 의약을 제조하기 위한 용도 및 본 발명의 화합물의 일반적으로 COVID-19와 같은 바이러스 감염을 치료하기 위한 요법에서의 용도를 제공한다.
- [0500] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 병용물을 제공하며, 상기 병용물은 유효량의 상기 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 거울상 이성질체들의 혼합물, 둘 이상의 부분 입체 이성질체들의 혼합물, 토토머, 둘 이상의 토토머들의 혼합물 또는 동위원소 변형체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭을, 그리고 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 유효량의 제2 예방제 또는 치료제를 포함한다.
- [0501] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 상기 대상체는 코로나바이러스 또는 장내 바이러스, 특히 COVID-19를 유발하는 바이러스에 노출되었거나 노출될 수 있는 방법을 제공한다.
- [0502] 다른 양태에서, 본 발명은 코로나바이러스의 주요 바이러스 프로테아제(3CL)의 활성을 억제하는 방법으로서, 3CL과 유효량의 본 발명의 화합물을 접촉시킴을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0503] 본 발명의 방법은 임의의 적합한 목적을 위해 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 방법은 장내 바이러스 또는 코로나바이러스 감염, 예를 들면, COVID-19를 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0504] 제형
- [0505] 본원에 기술된 화합물의 임의의 적합한 제형이 제조될 수 있다. 일반적으로는, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, (2000) Hoover, J. E. editor, 20 th edition, Lippincott Williams and Wilkins Publishing Company, Easton, Pa., pages 780-857]을 참조. 적절한 투여 경로에 대해 적합하도록 제형이 선택된다. 일부 양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 경구 투여용으로 제형화되며; 일부 양태에서, 상기 화합물은 비경구 투여, 예를 들면, 주사 또는 주입용으로 제형화된다.
- [0506] 화합물이 안정한 비독성 산 또는 염기 염을 형성하기에 충분히 염기성 또는 산성인 경우, 상기 화합물을 염으로서 투여하는 것이 적절할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 생리학적으로 허용되는 음이온을 형성하는 산으로 형성된 유기 산 부가 염, 예를 들면, 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르트레이트, 석시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α -케토글루타레이트 및 α -글리세로포스페이트이다. 하이드로클로라이드, 설페이트, 니트레이트, 비카보네이트 및 카보네이트 염을 포함하는 적합한 무기 염이 형성될 수도 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 널리 공지된 표준 절차를 사용하여, 예를 들면, 충분히 염기성인 화합물, 예를 들면, 아민과 적합한 산을 함께 사용하여 얻어져 생리학적으로 허용되는 음이온을 제공한다. 카복실산의 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예를 들면, 칼슘) 염도 제조된다.
- [0507] 고려되는 화합물이 약리학적 조성물로 투여되는 경우, 상기 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제 및/또는 담체와 혼합되어 제형화될 수 있는 것으로 고려된다. 예를 들면, 고려되는 화합물은 중성 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염으로서 경구 투여되거나, 생리 식염수 용액으로 정맥내 투여될 수 있다. 통상적인 완충액, 예를 들면, 포스페이트, 비카보네이트 또는 시트레이트를 이러한 목적으로 사용할 수 있다. 물론, 당업자는 특정 투여 경로에 대한 수많은 제형을 제공하기 위해 본원 명세서의 교시 내에서 제형을 개질할 수 있다. 특히, 고려되는 화합물은 개질되어 물 또는 다른 비히클에 더 잘 용해되게 할 수 있으며, 이는 예를 들면, 당업계의 숙련 범위 내에 있는 약간의 개질(염 제형화, 에스테르화 등)로 쉽게 달성될 수 있다. 환자에서 최대한의 유익한 효과를 위해 본 발명의 화합물의 약동학을 관리하기 위해, 특정 화합물의 투여 경로 및 투여 레지멘을 변경하는 것도 당업계의 일반적인 기술 내에 있다.
- [0508] 본원에 개시된 화학식 I, II 또는 III을 갖는 화합물은 일반적으로 유기 용매, 예를 들면, 클로로포름, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 아세트니트릴, 글리세롤, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드 등에 가용성이다. 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III을 갖는 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 제조되는 제형을 제공한다. 일 양태에서, 상기 제형은 a) 상기 화합물을 수용성 유기 용매, 비이온성 용매, 수용성 지질, 사이클로덱스트린, 비타민, 예를 들면, 토크페롤, 지방산, 지방산 에스테르, 인지질 또는 이들의 조합에 용해하여 용액을 제공하는 단계 및 b) 1 내지 10%의 탄수화물 용액을 함유하는 식염수 또는 완충액을 첨가하는 단계를 포함하는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 하나의 예에서, 상기 탄수화물은 텍스트로스를 포함한다. 본 발명의 방법을 사용하여 얻어지는 약제학

적 조성물은 안정하고, 동물 및 임상 적용에 유용하다.

- [0509] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 수용성 유기 용매의 예시적인 예는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 알코올, 아세토니트릴, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸 설펍사이드 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알코올의 예로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0510] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 수용성 비이온성 계면활성제의 예시적인 예에는 CREMOPHOR[®] EL, 폴리에틸렌 글리콜 개질된 CREMOPHOR[®] (폴리옥시에틸렌글리세롤트리리시놀레이트 35), 수소화된 CREMOPHOR[®] RH40, 수소화된 CREMOPHOR[®] RH60, PEG-석시네이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, SOLUTOL[®] HS(폴리에틸렌 글리콜 660 12-하이드록시스테아레이트), 소르비탄 모노올레에이트, 폴록사머, LABRAFIL[®] (에톡실화 과산 오일), LABRASOL[®] (카프릴-카프로일 마크로골-8-글리세라이드), GELUCIRE[®] (글리세롤 에스테르), SOFTIGEN[®] (PEG 6 카프릴산 글리세라이드), 글리세린, 글리콜-폴리소르베이트 또는 이들의 조합이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0511] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 수용성 지질의 예시적인 예에는 식물성 오일, 트리글리세라이드, 식물유(plant oil) 또는 이들의 조합이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 지질 오일의 예에는 피마자유, 폴리옥실 피마자유, 옥수수유, 올리브유, 면실유, 땅콩 기름, 페퍼민트 오일, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유, 코코넛 오일의 트리글리세라이드, 팜씨유 및 이들의 수소화된 형태 또는 이들의 조합이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0512] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 지방산 및 지방산 에스테르의 예시적인 예에는 올레산, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, PEG의 모노- 또는 디-지방산 에스테르 또는 이들의 조합이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0513] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 사이클로텍스트린의 예시적인 예는 알파-사이클로텍스트린, 베타-사이클로텍스트린, 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린 또는 설포부틸 에테르-베타-사이클로텍스트린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0514] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 인지질의 예시적인 예는 대두 포스파티딜콜린 또는 디스테아로일 포스파티딜글리세롤 및 이들의 수소화된 형태, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0515] 당업자는 특정 투여 경로를 위한 수많은 제형을 제공하기 위해 본원 명세서의 교시 내에서 제형을 선택하거나 개질할 수 있다. 특히, 상기 화합물은 물 또는 다른 비히클에 보다 더 가용성이 되도록 개질될 수 있다. 환자에서 최대한의 유익한 효과를 위해 본 발명의 화합물의 약동학을 관리하기 위해, 특정 화합물의 투여 경로 및 투여 레지멘을 변경하는 것도 당업계의 일반적인 기술 내에 있다.
- [0516] 약물 병용물
- [0517] 양태의 방법은 유효량의 본 발명의 적어도 하나의 예시적인 화합물을 투여함을 포함하고; 임의로, 상기 화합물은 하나 이상의 추가의 치료제, 특히, 대상체를 괴롭히는 바이러스 감염을 치료하는 데 유용한 것으로 알려진 치료제와 병용하여 투여될 수 있으며, 상기 치료제 중 한 가지 예는 렘데시비르이다.
- [0518] 추가의 치료제는, 적어도 하나의 본 발명의 예시적인 화합물과 별도의 약제학적 조성물로 투여될 수 있거나, 적어도 하나의 본 발명의 예시적인 화합물과 함께 단일 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 추가의 치료제는 적어도 하나의 본 발명의 예시적인 화합물의 투여와 동시에, 상기 투여 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다.
- [0519] 예시적인 화합물 및 이의 약제학적 조성물의 사용 방법
- [0520] 본 발명은 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 약제학적 조성물로서, 화학식 I, II, III을 갖는 임의의 화합물 또는 임의의 상기 예시적인 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0521] 본 발명의 방법을 실시하기 위해, 화학식을 갖는 화합물 및 이의 약제학적 조성물은 이식된 저장소 또는 다른 약물 투여 방법을 통해 경구 투여, 비경구 투여, 흡입에 의해 투여, 국소 투여, 직장 투여, 비강 투여, 구강 투여, 질 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 운할막내, 흉골내, 척수강내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.
- [0522] 멸균 주사용 조성물, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 비독성의 비경구적으로 허용되

는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수도 있다. 사용할 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매에는 만니톨, 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 포함된다. 적합한 담체 및 기타 약제학적 조성물 성분은 일반적으로 멸균되어 있다.

[0523] 또한, 멸균 고정 오일은 일반적으로 용매 또는 현탁 매질(예를 들면, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드)로서 사용된다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 주사제의 제조에 유용하며, 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유, 특히 폴리옥시에틸화 버전의 올리브유 또는 피마자유도 마찬가지로 가능하다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액에는 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 카복시메틸 셀룰로오스 또는 유사한 분산제가 함유될 수도 있다. 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타 투여 형태의 제조에 일반적으로 사용되는 다양한 유화제 또는 생체이용률 향상제도 제형화 목적으로 사용될 수 있다.

[0524] 경구 투여용 조성물은 정제, 캡슐제, 에멀전 및 수성 현탁액, 분산액 및 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 경구적으로 허용되는 투여 형태일 수 있다. 경구용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체에는 락토스, 옥수수 전분 등이 포함된다. 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트가 첨가될 수도 있다. 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액 또는 에멀전을 경구 투여하는 경우, 활성 성분은 유화제 또는 현탁화제와 조합된 유상에 현탁되거나 용해될 수 있다. 필요에 따라, 특정 감미료, 향료 또는 착색제가 첨가될 수 있다. 비강 에어로졸 또는 흡입 조성물은 약제학적 제형화 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 적합한 보존제(예를 들면, 벤질 알코올), 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제 및/또는 당업계에 공지된 기타 가용화제 또는 분산제를 사용하여, 예를 들면, 식염수 중 용액으로 제조될 수 있다.

[0525] 또한, 바이러스 감염, 예를 들면, COVID-19를 치료하기 위해, 화학식 I, II 또는 III을 갖는 화합물 또는 본원에 개시된 예시적인 화합물 중 어느 것은 단독으로 또는 다른 치료제, 예를 들면, 항바이러스제와 병용하여 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 병용 요법은, 적어도 하나의 본 발명의 예시적인 화합물 및 적어도 하나의 다른 치료제, 예를 들면, 램데시비르와 같은 항바이러스제의 약제학적 조성물로의 투여를 포함한다. 적어도 하나의 본 발명의 예시적인 화합물 및 적어도 하나의 다른 치료제(들)는 약제학적 조성물로서 별도로 또는 함께 투여될 수 있다. 적어도 하나의 본 발명의 예시적인 화합물 및 적어도 하나의 다른 치료제(들)의 양 및 상대적인 투여 시기는 원하는 병용 치료 효과를 달성하기 위해 선택된다.

[0526] 생물학적 시험

[0527] 본 발명의 예시적인 화합물의 치료 효능, 예를 들면, 항바이러스 효능을 평가하기 위한 적합한 검정 및 모델 시스템은 당업계에 널리 공지되어 있다. 문헌["The Discovery of Ketone-Based Covalent Inhibitors of Coronavirus 3CL Proteases for the Potential Therapeutic Treatment of COVID-19," Hoffman, et al., *J. Med. Chem.* July 2020, pp. A-W]는 3CL 프로테아제의 억제를 측정하기 위한 적합한 SARS CoV-2 프로테아제 FRET 검정을 설명하며, hCoV 229e 코로나바이러스에 감염된 MRC-5 세포를 사용하는 적합한 항바이러스 검정도 설명한다. 본 발명의 화합물은, 상기 또는 기타 공지된 생물검정을 사용하여 매우 강력한 3CL 억제제를 선택하고, 세포 배양에서 항바이러스 활성을 가져 시험될 수 있다.

[0528] 본 발명의 화합물의 제조방법

[0529] 본 발명의 화합물은, 관련된 펩티도미메틱 화합물을 제조하기 위한 당업계의 지식을 고려하여, 반응식 I 내지 X 및 본원의 실시예에 예시된 방법을 사용하여 용이하게 제조된다. 예를 들면, 문헌[Hoffman, et al., *J. Med. Chem.* July 2020; *Science* vol. 371, 1374-78 (2021)] 및 W02020/247665 참조.

[0530] 본원에 사용되는 일반적인 유기 화학 약어는 다음과 같이 정의된다:

Ac	아세틸
ACN	아세토니트릴
AcOH	아세트산
aq.	수성
BOC 또는 Boc	tert-부톡시카보닐
CBZ	벤즈옥시카보닐
DCM	디클로로메탄
디EA 또는 디PEA	디이소프로필에틸아민
DMF	N,N'-디메틸포름아미드
DMP	데스-마틴 퍼요오디난
DMSO	디메틸 설펍사이드
EDC 또는 EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
EtOAc 또는 EA	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
Eq	당량
FA	포름산
Fmoc	9-플루오레닐메톡시카보닐
g	그램(들)
h	시간 (시간들)
HATU	2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트
HCl	염산
HOBt	N-하이드록시벤조트리아졸
HOPO	2-하이드록시피리딘-N-옥사이드
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IBX	2-요오독시벤조산
IPA	이소프로필 알코올
LC/MS	액체 크로마토그래피-질량 분광법
LDA	리튬 디이소프로필아미드
mg	밀리그램
MeOH	메탄올
mL	밀리리터(들)
μL / uL	마이크로리터(들)
mol	몰
mmol	밀리몰
μmol/umol	마이크로몰

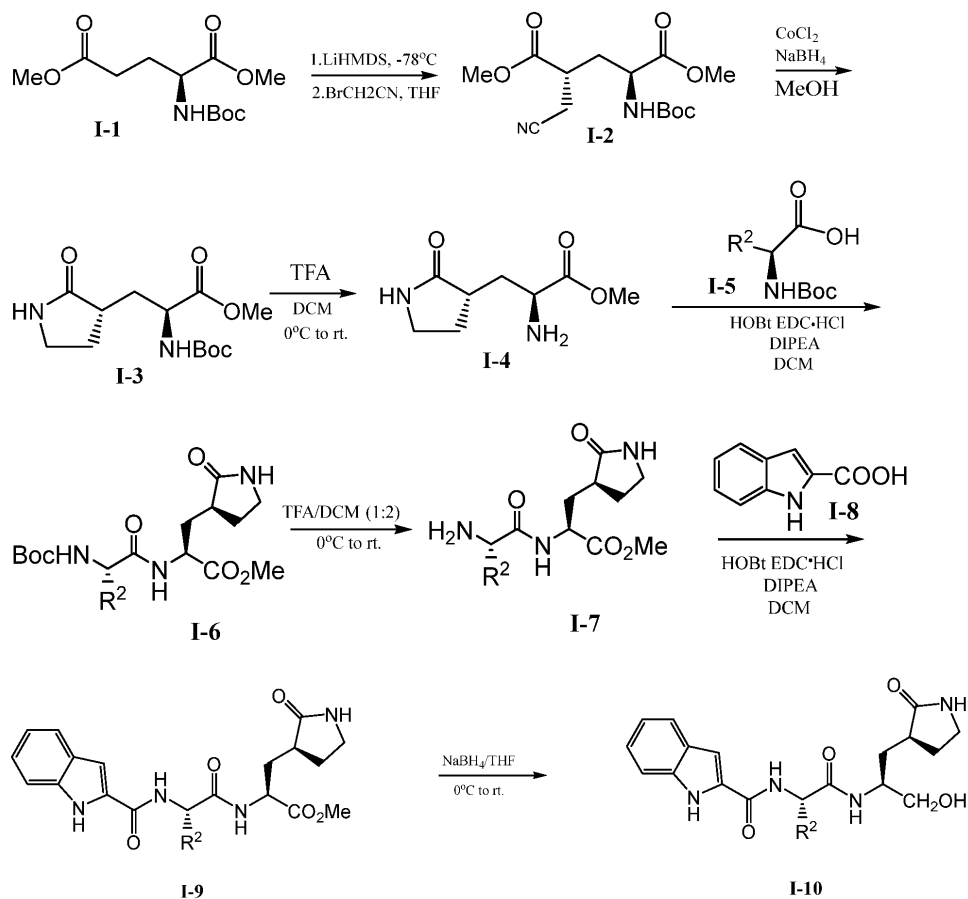
[0531]

MS	질량 분광법
NHS 또는 HOSu	N-하이드록시석신이미드
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
PE	석유 에테르
Pip	피페리딘
RP-HPLC	역상 HPLC
rt	실온
t-Bu	tert-부틸
TCFH	N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트
TEA	트리에틸아민
Tert, t	3급
TFA	트리플루오르아세트산
TFAA	트리플루오르아세트산 무수물
THF	테트라하이드로푸란

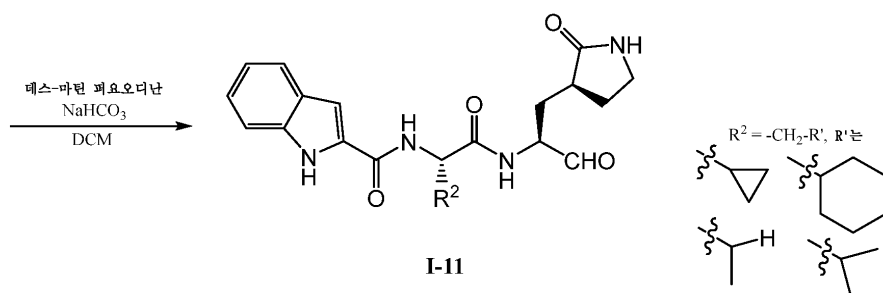
[0532]

[0533]

반응식 I. 화학식 I의 화합물을 위한 알데하이드 중간체를 제조하는 일반적인 방법



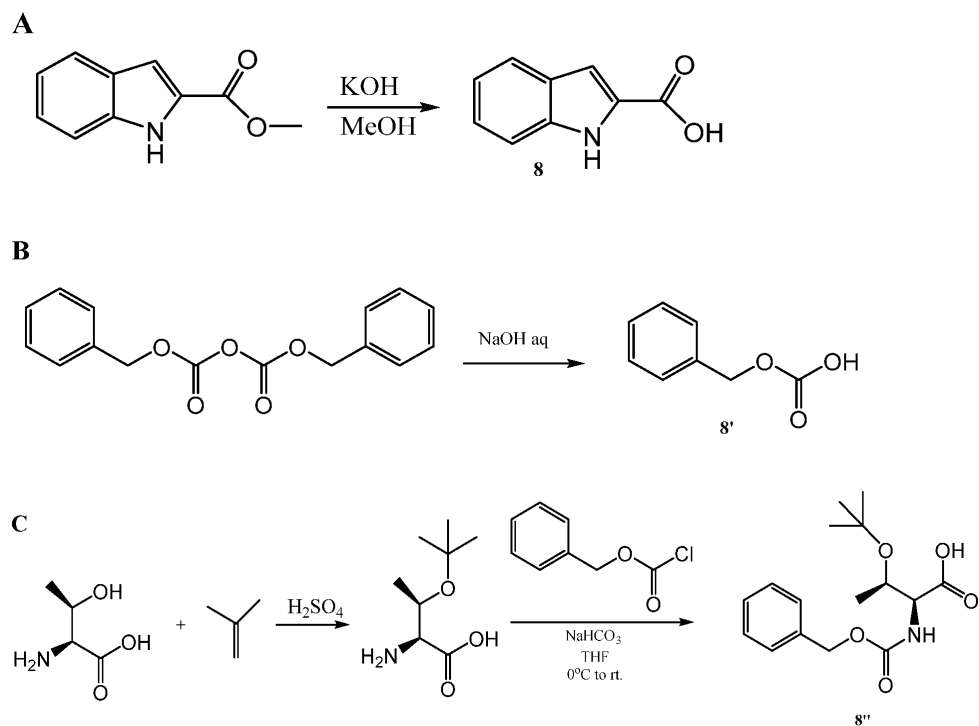
[0534]



[0535]

[0536]

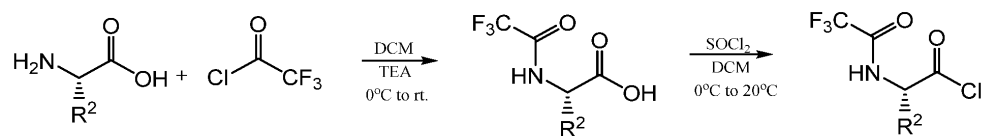
반응식 II. 선택된 전구체의 합성



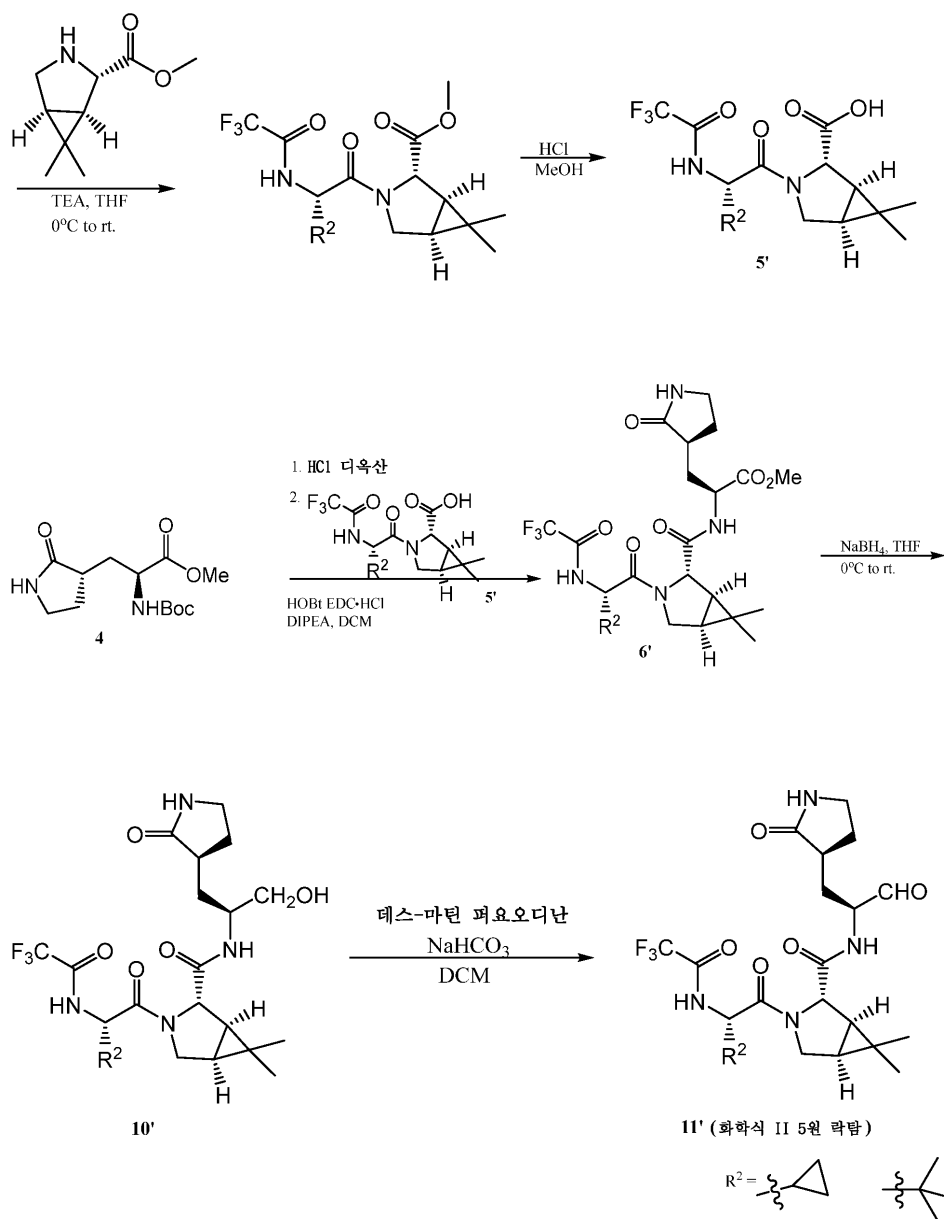
[0537]

[0538]

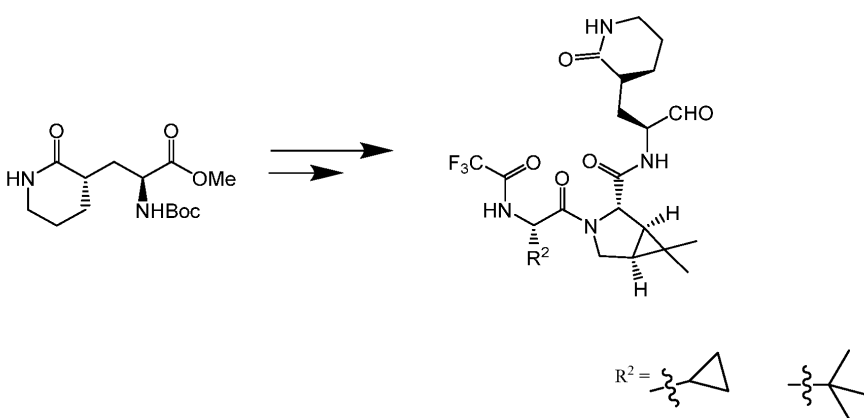
반응식 III. 화학식 II의 화합물의 합성 방법



[0539]



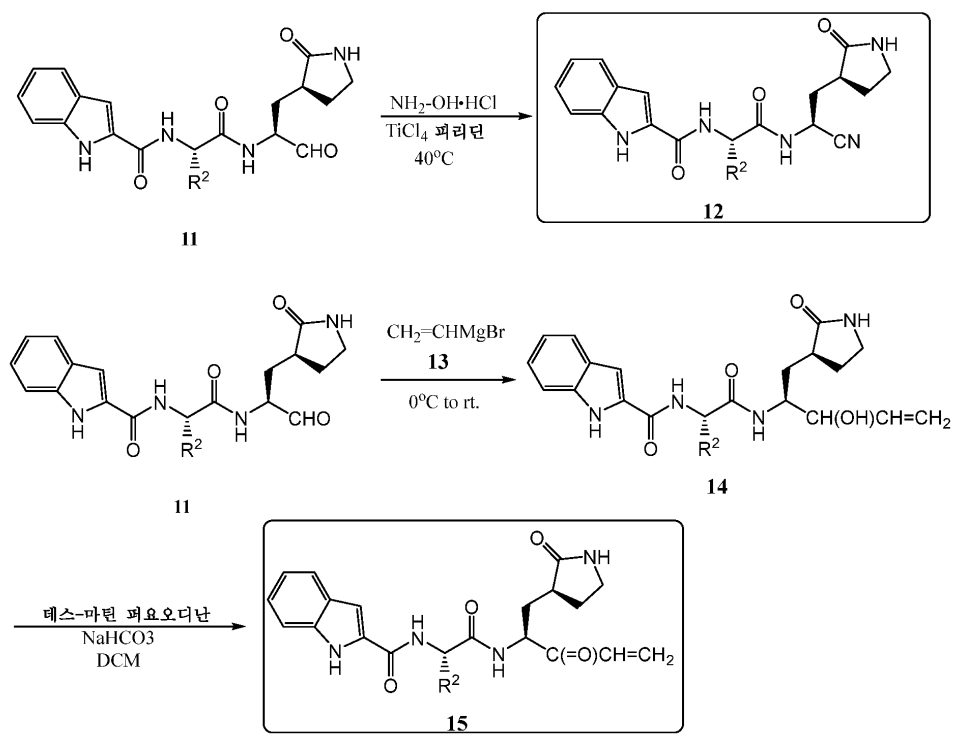
[0540]



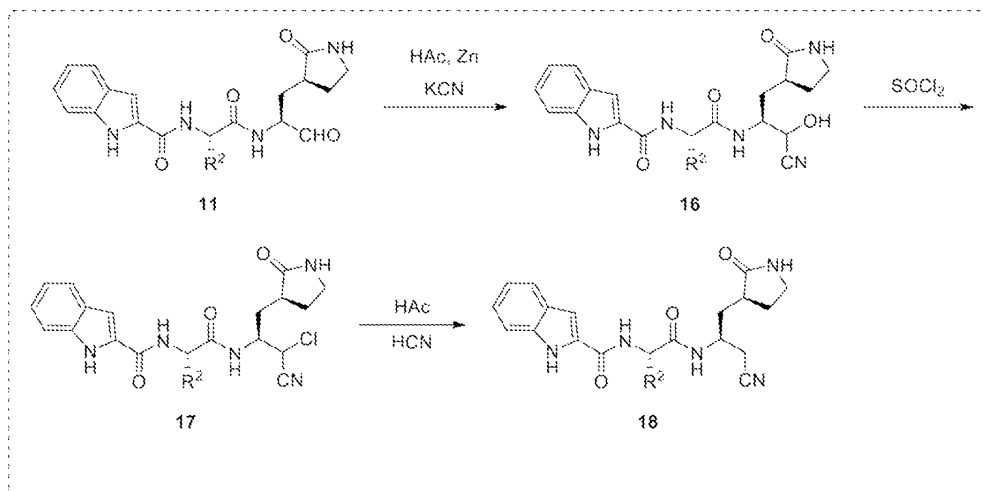
[0541]

[0542] 반응식 IV. 다양한 Z 그룹을 화학식 I 및 II의 화합물에 도입하는 방법

[0543] 알데하이드의 $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 로의 일반적인 전환

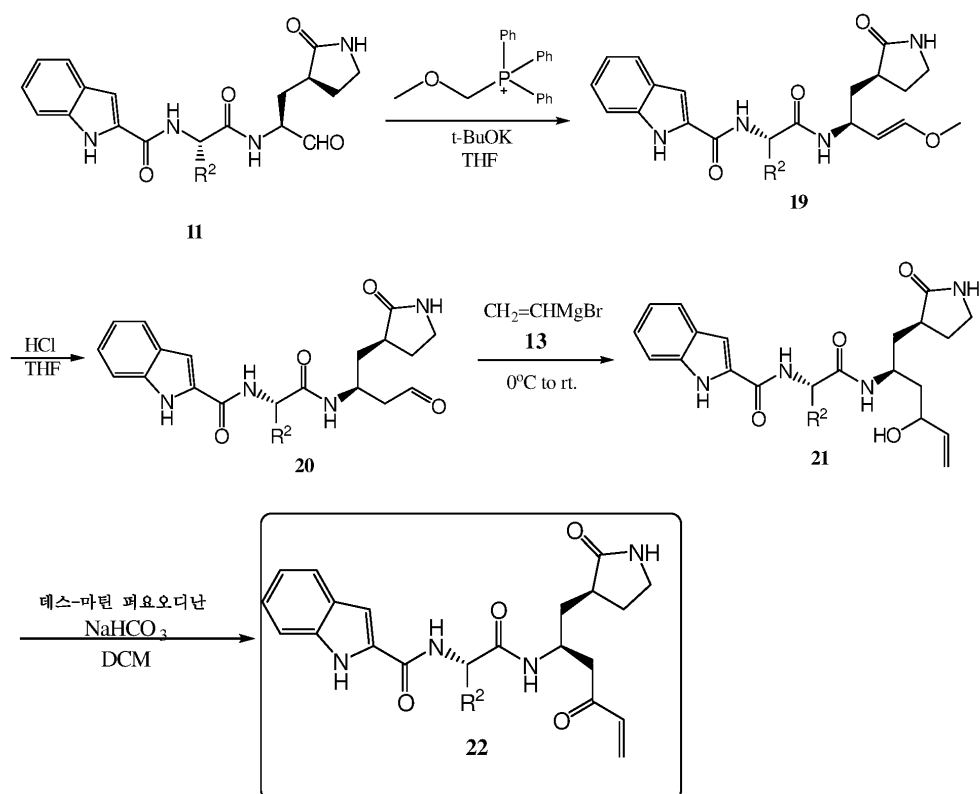


[0544]

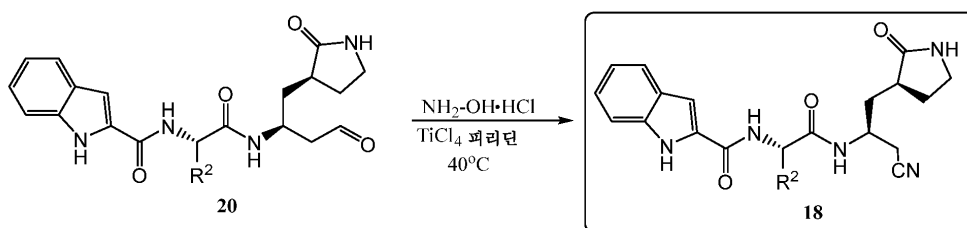


[0545]

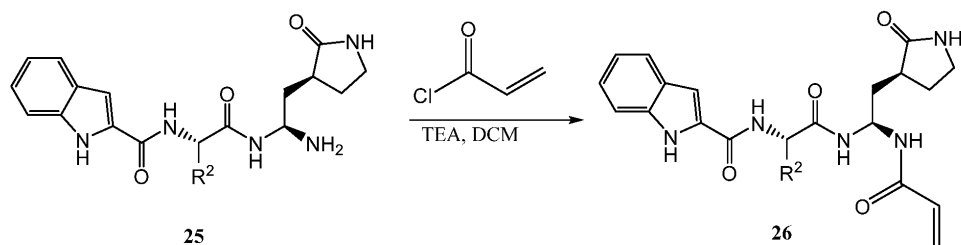
[0546] 반응식 V. 화학식 I의 화합물의 추가의 합성 방법



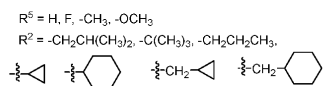
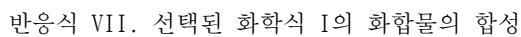
[0547]



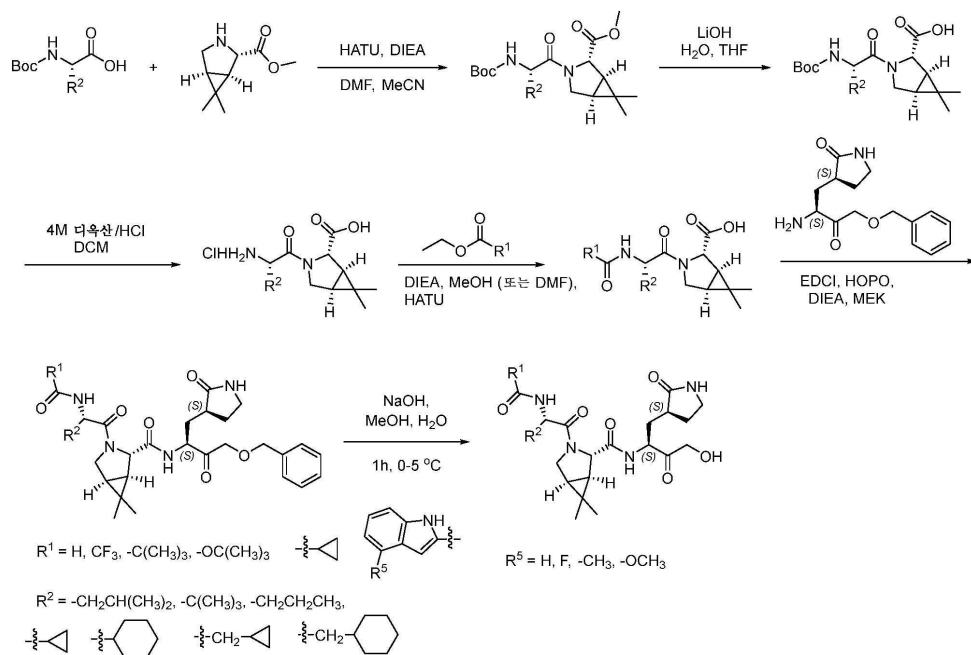
[0548]



[0551]

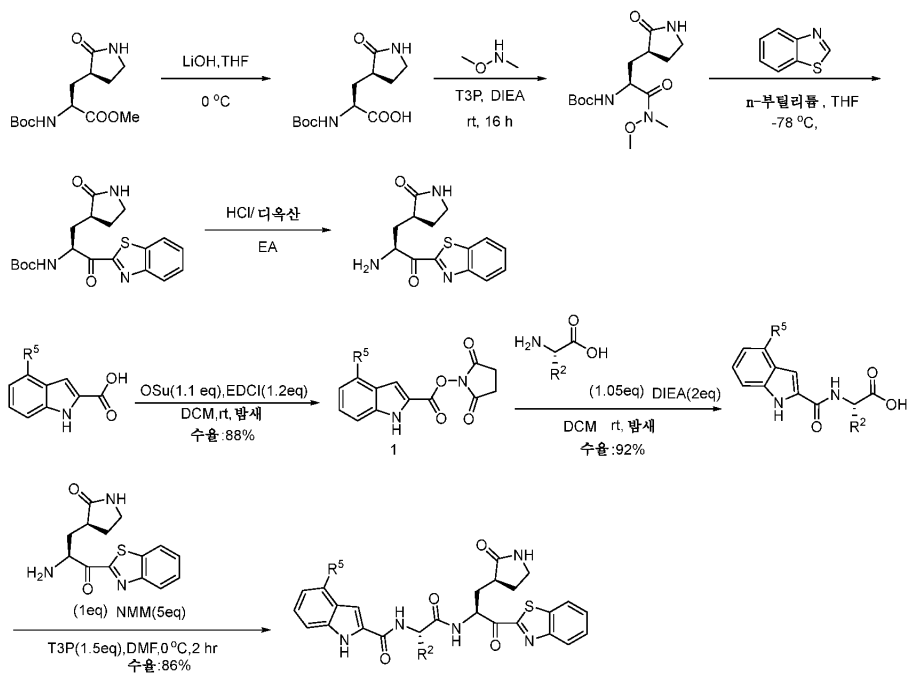


[0553] 반응식 VIII. 선택된 화학식 II의 화합물의 합성



[0554]

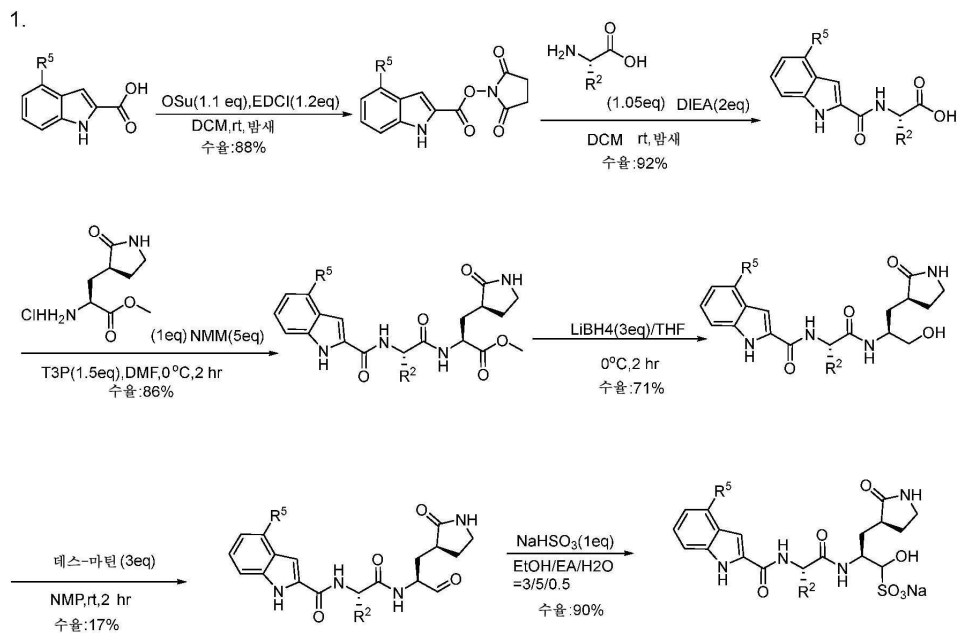
[0555] 반응식 IX. 벤조티아졸 케톤을 함유하는, 선택된 화학식 I의 화합물의 합성



[0556]

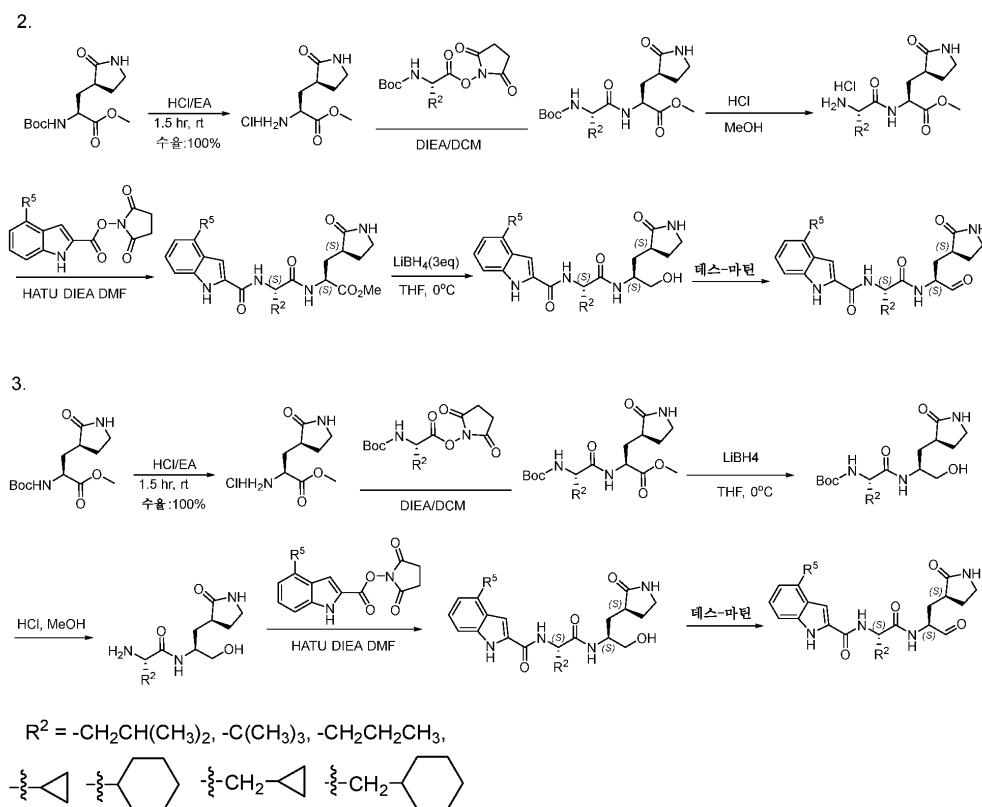
[0557] 반응식 X. 선택된 화학식 I의 화합물의 합성

[0558] 비설파이트 어덕트에 대한 상이한 합성 경로:



비설파이트 어덕트

[0559]



R⁵ = H, F, -CH₃, -OCH₃

[0560]

[0561] 실시예

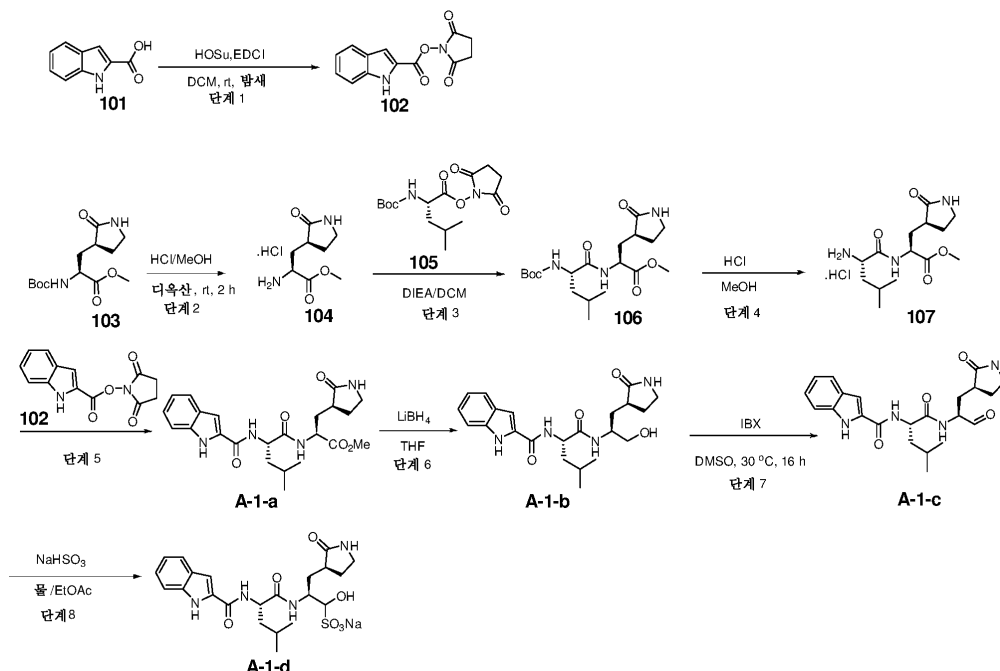
[0562] 이하의 실시예들은 예시를 위한 것이며, 본원의 양태를 추가로 이해하는 데 사용될 수 있으며, 어떤 방식으로든 본 발명의 교시의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0563] 실시예들에 기술되는 화학 반응은 본원의 다수의 다른 화합물을 제조하기 위해 용이하게 조정될 수 있고, 본원의 화합물을 제조하기 위한 다른 방법은 본원의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 예를 들면, 본 발명에 따른

예시되지 않은 화합물의 합성은 당업자에게 명백한 개질에 의해, 예를 들면, 기술된 것 이외의 당업계에 공지된 다른 적합한 시약을 사용하여, 또는 반응 조건, 시약 및 출발 물질의 경로 변형을 가하여 성공적으로 수행될 수 있다. 다르게는, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응은 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위한 적용 가능성을 갖는 것으로 인식된다.

[0564] 합성 실시예

[0565] 실시예 S1: 화합물 A-1-a, A-1-b, A-1-c 및 A-1-d의 합성



[0566]

[0567] 1H-인돌-2-카복실산(화합물 **101**)(200g, 1.24mol) 및 N-하이드록시 석신이미드(157.1g, 1.37mol)의 디클로로메탄(2.5L) 용액에 EDCI(286g, 1.49mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 고체를 탈이온수로 분쇄하고, 고체를 수집하고 감압 하에 건조하여 화합물 **102**를 담갈색 고체로 얻었다(310g, 96%).

[0568] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.92 (s, 4H).

[0569] MeOH(200mL) 중 메틸 (2S)-2-[(tert-부톡시)카보닐]아미노-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]-프로파노에이트(화합물 **103**)(500g, 1,748.24mmol)의 교반 혼합물에 1,4-디옥산(2,000mL) 중 4M HCl을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 메틸 (2S)-2-아미노-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트 하이드로클로라이드 염(화합물 **104**)(389g, 1,721mmol, 98%)을 담황색 고체로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 187.1.

[0570] DCM(1800mL) 및 EtOH(500mL) 중 메틸 (2S)-2-아미노-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트 하이드로클로라이드(389g, 1721mmol)(화합물 **104**) 및 DIEA(866.162mL, 5240.94mmol)의 교반 혼합물에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일(2R)-2-[(tert-부톡시)카보닐]아미노-4-메틸-펜타노에이트(화합물 **105**)(573.66g, 1746.98mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물(1.0L x 2), 0.5M HCl(1.1L), 포화 NaHCO₃(1L) 및 물(1L)로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 화합물 **106**(700g, 1752.23mmol, >99%)을 담황색 고체로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 15.1, 8.1 Hz, 1H), 3.74 – 3.52 (m, 3H), 3.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J =

16.4, 9.2 Hz, 1H), 2.33 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 0.87 (dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, 6H).

[0571] HCl/디옥산(3L) 중 메틸 (2S)-2-[(2S)-2-[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-4-메틸펜탄아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 106)(590g, 1476.88mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 화합물 107을 황색 고체로 얻었고 (490g, 99%), 이는 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 300.2.

[0572] DMF(2500mL) 중 메틸 (S)-2-((S)-2-아미노-4-메틸펜탄아미도)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트 하이드로클로라이드(화합물 107)(418g, 1235mmol) 및 TEA(519.020mL, 3734.03mmol)의 교반 혼합물에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 1H-인돌-2-카복실레이트(화합물 102)(353g, 1369.15mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. EtOAc(6L)를 반응 혼합물에 첨가한 후, 염수(6L x 6)로 세척하였다. 유기층을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 화합물 A-1-a를 회색 고체로 얻었고(414g, Y: 76%), 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 443.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.54 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 3.72 - 3.55 (s, 3H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.36 (ddd, $J = 13.8, 10.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.79 - 1.49 (m, 5H), 0.92 (dt, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 6H).

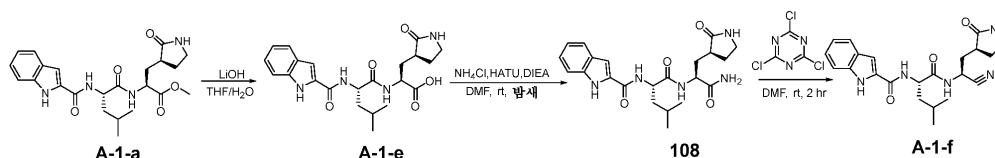
[0573] THF(20L) 중 메틸 (S)-2-((S)-2-(1H-인돌-2-카복사미도)-4-메틸펜탄아미도)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트(화합물 A-1-a)(500g, 1131mmol)의 교반 용액에 $LiBH_4$ (74g, 3393mmol)를 0°C에서 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 더 이상 가스가 형성되지 않을 때까지 포화 NH_4Cl 수용액으로 킨칭하였다. 혼합물을 염수(5L x 4)로 세척하고, 유기층을 수집하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 15:1)로 정제하여 원하는 생성물 화합물 A-1-b를 백색 고체로 얻었다(310g, 66%). LCMS = $[M+H]^+$: 415.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.50 (td, $J = 9.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.12 (dt, $J = 17.8, 9.4$ Hz, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.56 (ddd, $J = 19.3, 9.6, 6.9$ Hz, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.91 (dd, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 6H).

[0574] DMSO(60mL) 중 N-((S)-1-((S)-1-하이드록시-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-1H-인돌-2-카복사미드(화합물 A-1-b)(8.3g, 20mmol)의 교반된 용액에 2-요오독시벤조산 (IBX)(11.2g, 40mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 18시간 동안 교반하였고, LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc(300mL)로 희석하고 여과하였다. 여과액을 염수와 포화 수성 $NaHCO_3$ (1:1 내지 5:1, 200mL x 5)의 혼합물로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 실온에서 농축하여 조 생성물을 얻었다. THF(40mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 고체를 수집하고 진공 하에 건조하여 원하는 생성물 N-((S)-4-메틸-1-옥소-1-((S)-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-프로판-2-일)아미노)펜탄-2-일)-1H-인돌-2-카복사미드(화합물 A-1-c)를 백색 고체로 얻었다(2.5g, 31%). LCMS = $[M+H]^+$: 413.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.65 (m, 4H), 1.00-0.98 (m, 6H).

[0575] EtOAc(300mL) 중 N-((S)-4-메틸-1-옥소-1-((S)-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)아미노)펜탄-2-일)-1H-인돌-2-카복사미드(화합물 A-1-c)(31g, 75.25mmol)의 교반된 용액에 물(100mL) 중 $NaHSO_3$ (27.56mg, 72.73mmol) 용액을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 유기층을 분리하여 제거하였다. 수성층을 EtOAc(100mL x 5)로 세척하고 농축하여 남은 EtOAc를 제

거한 후, 동결건조하여 원하는 생성물 나트륨 (2S)-2-((S)-2-(1H-인돌-2-카복사미도)-4-메틸펜탄아미도)-1-하이드록시-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-1-설포네이트(화합물 **A-1-d**)를 회백색 고체로서 얻었다(32g, 85%). LCMS = $[M-Na+2H]^+$: 495.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 20.7, 8.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 48.9, 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 50.7, 5.9 Hz, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 1H), 4.33 - 4.03 (m, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 1H), 3.19 - 2.92 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.51 (m, 5H), 1.00 - 0.83 (m, 6H).

[0576] 실시예 S2: 화합물 A-1-e 및 A-1-f의 합성



[0577]

[0578]

THF(3.5mL) 및 H₂O(3.5mL) 중 메틸 (2S)-2-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판오에이트(화합물 **A-1-a**)(150mg, 0.34mmol)의 교반 용액에 LiOH(0.01mL, 0.68mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물의 pH를 시트르산을 사용하여 ~3 내지 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM(20mL x 2)으로 추출하고 염수(5mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 감압 하에 용매를 제거하여 화합물 **A-1-e**를 회백색 고체로 얻었고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 429.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.57 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.31 - 4.25(m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.53 (m, 5H), 0.94-0.89 (m, 6H).

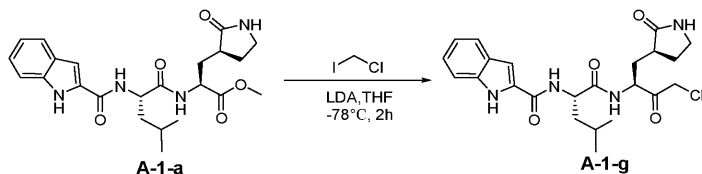
[0579]

DMF(5mL) 중 (2S)-2-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판산(화합물 **A-1-e**)(110mg, 0.26mmol)의 교반 용액에 NH₄Cl(68mg, 1.28mmol), HATU(146mg, 0.39mmol) 및 DIEA(0.129mL, 0.78mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 EtOAc(50mL x 3)로 추출하고, 유기층을 분리하고 염수(20mL)로 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 조 생성물을 제조용 TLC(DCM:MeOH = 10:1)를 사용하여 정제하여 화합물 **108**을 회백색 고체로서 얻었다(40mg, 0.09mmol, 36.45%). LCMS = $[M+H]^+$: 428.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.74 - 1.48 (m, 5H), 1.01-0.83 (m, 6H).

[0580]

DMF(0.5mL) 중 N-((S)-1-(((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-1H-인돌-2-카복사미드(화합물 **108**)(30mg, 0.070mmol)의 교반된 용액에 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(20mg, 0.105mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 완료 후(LCMS로 모니터링함) 농축하였다. 조 물질을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **A-1-f**를 회백색 고체로서 얻었다(2mg, 7%). LCMS = $[M+H]^+$: 410.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.76 (m, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 5H), 0.99 (d, J = 5.8 Hz, 6H).

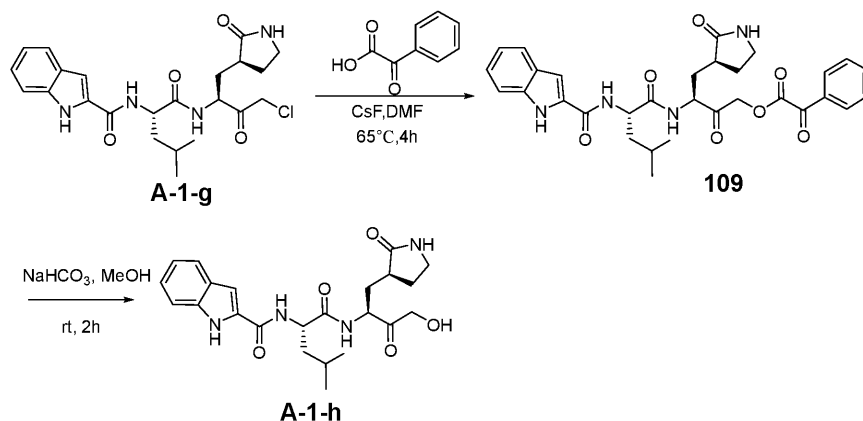
[0581] 실시예 S3: 화합물 A-1-g의 합성



[0582]

[0583] THF(14.124mL, 28.25mmol) 중 리튬 디이소프로필아미드(LDA) 용액을 THF(3mL) 중 메틸 (2S)-2-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 **A-1-a**)(500mg, 1.13mmol) 및 클로로요오도메탄(0.850mL, 11.30mmol) 용액에 N_2 하에 -78°C 에서 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 점차적으로 실온까지 가온되게 하고, N_2 하에 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 로 켄칭하고, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL x 2)로 세척하고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 얻었고, 이를 제조용-HPLC(ACN/물(0.1% FA))로 추가로 정제하여 화합물 **A-1-g**를 회백색 고체로 얻었다(96mg, 0.21mmol, 18.43%). LCMS = $[M+H]^+$: 461.2 HPLC = 95% ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.59 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 2.27–2.28 (m, 1H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 3H), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

[0584] 실시예 S4: 화합물 A-1-h의 합성



[0585]

[0586] DMF(9mL) 중 (2S)-N-[(2S)-4-클로로-3-옥소-1-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부탄-2-일]-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미드(화합물 **A-1-g**)(454mg, 0.98mmol) 및 2-옥소-2-페닐-아세트산(0.139mL, 1.28mmol) 용액에 CsF(342.06mg, 2.27mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C 에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 EtOAc(60mL)로 희석하고 염수(30mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA) 60/40 to 70/30)로 정제하여 화합물 **109**를 갈색 고체로 얻었다(150mg, 0.26mmol, 26.5%). LCMS = $[M+H]^+$: 575.3. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.58 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.21 – 8.03 (m, 2H), 7.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.74 – 7.54 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.28 (q, $J = 17.1$ Hz, 2H), 4.73 – 4.32 (m, 2H), 3.21 – 3.00 (m, 2H), 2.42 – 2.26 (m, 1H), 2.22 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.45 (m, 5H), 1.06 – 0.81 (m, 6H).

[0587] MeOH(8mL) 중 (3S)-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미도]-2-옥소-4-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부틸 2-옥소-2-페닐아세테이트(화합물 **109**)(210mg, 0.37mmol) 용액에 $NaHCO_3$ (6.14mg, 0.07mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물

을 H₂O(30mL)로 희석하고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합치고 염수(30mL x 2)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **A-1-h**(38.79mg, 0.09mmol, 23.99%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 443.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.74 - 8.21 (m, 2H), 7.70 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.36 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.22 - 2.91 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.46 (m, 5H), 0.96 - 0.89 (m, 6H).

[0588]

실시예 S5: 화합물 A-1-i의 합성

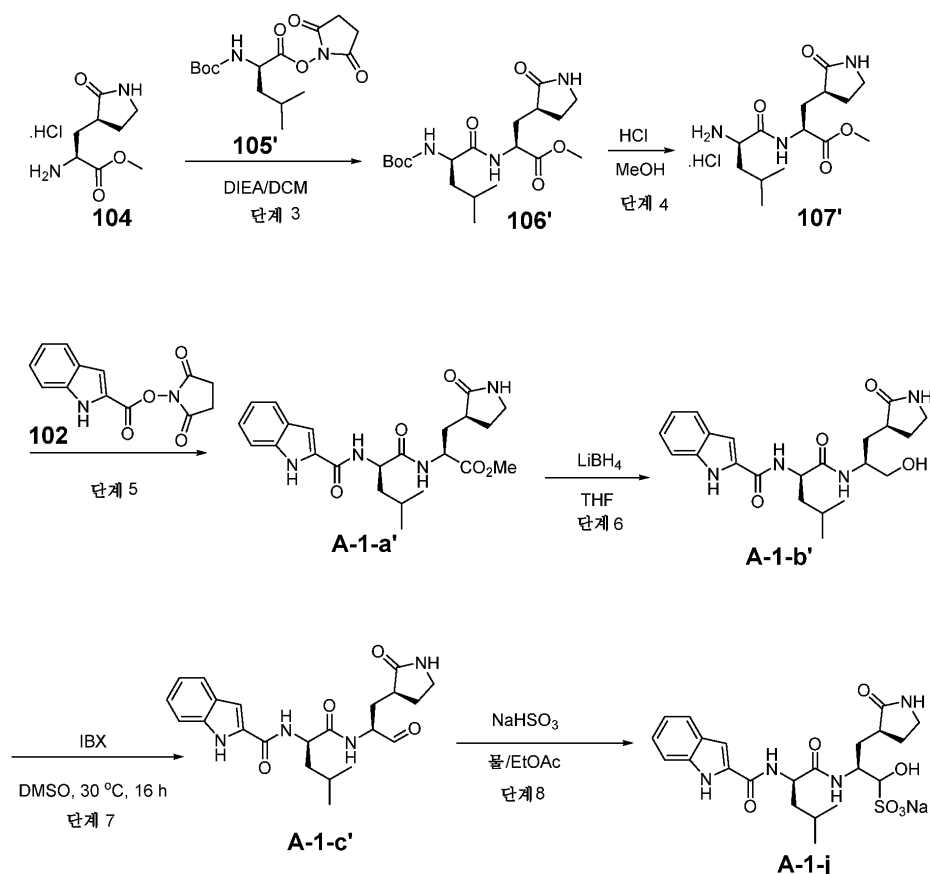


[0589]

[0590]

MeOH(5mL) 중 N-((S)-4-메틸-1-옥소-1-(((S)-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)아미노)-펜탄-2-일)-1H-인돌-2-카복스아미드(화합물 **A-1-c**)(1g, 2.42mmol) 및 4-메틸벤젠설폰산 수화물(46mg, 0.24mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **A-1-i**(300mg, 0.65mmol, 27.03%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+Na]⁺: 482.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 0.99 - 0.84 (m, 6H).

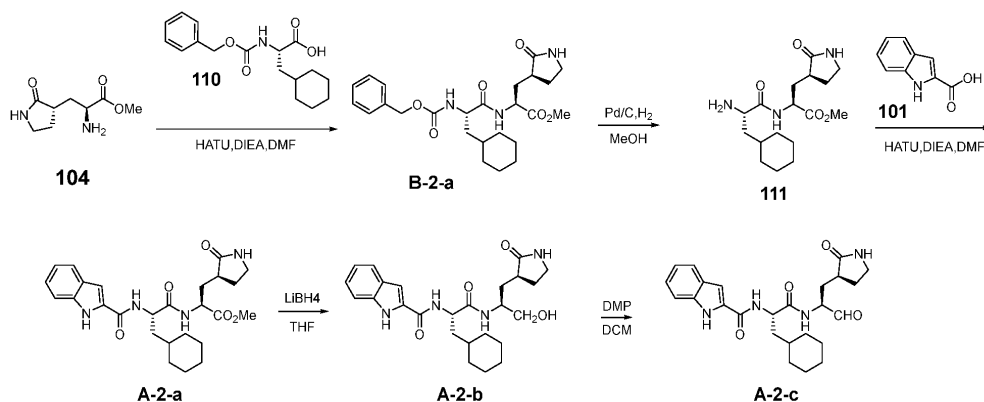
[0591] 실시예 S6: 화합물 A-1-j의 합성



[0592]

[0593] 화합물 A-1-j의 합성은 화합물 A-1-d의 합성과 동일하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(5mL x 5)로 세척하였다. 남은 유기 용매를 제거한 후, 동결건조하여 화합물 A-1-j(50mg, 49.91%)를 얻었다. LCMS = [M-Na+2H]⁺: 495.2, HPLC: 81.36%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 8.64 – 8.30 (m, 1H), 7.97 – 7.56 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 1H), 5.76 – 5.25 (m, 1H), 4.62 – 4.38 (m, 1H), 4.31 – 3.86 (m, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.22 – 1.91 (m, 3H), 1.77 – 1.49 (m, 5H), 0.97 – 0.80 (m, 6H).

[0594] 실시예 S7: 화합물 B-2-a, A-2-a, A-2-b 및 A-2-c의 합성



[0595]

[0596] 0°C의 무수 DMF(40mL) 중 화합물 110(5g, 16.40mmol) 용액에 HATU(5.7g, 15.03mmol) 및 DIEA(8.3mL, 50.15mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 후, 화합물 104(3.65g, 16.40mmol, 1.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 1M HCl, 포화 NaCl을 첨가하고 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농

축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 **B-2-a**(5.3g, 68.4%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 474.5.

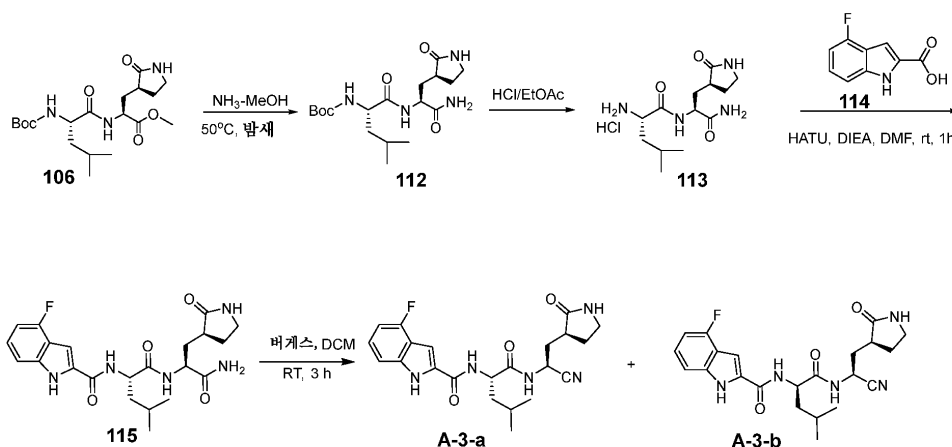
[0597] Pd/C(300mg)를 함유한 MeOH(30mL) 중 화합물 **B-2-a**(3.0g)의 용액을 수소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 촉매 여과 후, 용매를 감압 하에 제거하여 화합물 **111**(2.0g)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 340.3

[0598] 0℃의 무수 DMF(20mL) 중 화합물 **101**(0.95g, 5.90mmol) 용액에 HATU(3.36g, 8.84mmol) 및 DIEA(3mL, 17.68mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 화합물 **111**(2.0g, 5.90mmol, 1.0당량)을 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 1M HCl, 포화 NaCl을 첨가하고 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 **A-2-a**(2.7g, 94.7%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 483.5

[0599] THF(40mL) 중 화합물 **A-2-a**(2.7g, 5.60mmol)의 교반 용액에 LiBH₄(THF 중 2.0M, 8.4mL, 16.80mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 일부씩 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 가온되게 하고 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 빙욕으로 냉각시키면서 1.0M HCl을 적가하여 반응을 쉼차하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용리액으로서 CH₂Cl₂ 중 5% MeOH)로 정제하여 화합물 **A-2-b**를 백색 고체(2.0g, 78.7%)로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 455.4.

[0600] 0℃의 DCM(20mL) 중 **A-2-b**(2.0g, 4.40mmol) 용액에 테스-마틴 퍼요오디난(3.73g, 8.80mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고 추가로 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응을 10% Na₂S₂O₃를 함유하는 포화 NaHCO₃ 용액으로 0℃에서 쉼차하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **A-2-c**를 백색 고체로 얻었다(25mg, 1.2%). LCMS = $[M+H]^+$: 453.6.

[0601] 실시예 S8: 화합물 **A-3-a** 및 **A-3-b**의 합성



[0602]

[0603] 메틸 (S)-2-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸펜탄아미도)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트(화합물 **106**)(10g, 25.03mmol)을 함유하는 플라스크에 암모니아(300mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 오토클레이브 반응기에 넣고 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 **112**를 백색 고체(10.5g, 27.31mmol, 109.11%)로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 385.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.22 - 2.99 (m, 2H), 2.32 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m,

DMF(4mL) 중 4-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(화합물 **114**)(180mg, 1.00mmol)의 교반 용액에 (2S)-2-아미노-N-[(1S)-1-카바모일-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸]-4-메틸펩탄-아미드 하이드로클로라이드(화합물 **113**)(385mg, 1.21mmol), HATU(573mg, 1.51mmol) 및 DIEA(0.6mL, 4.02mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. LCMC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.5% FA/ACN)로 정제하여 화합물 **115**(90mg, 0.20mmol, 20.11%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 446.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.93 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.37 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.78 - 1.45 (m, 5H), 0.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

두 번째 이성질체(A-3-b): LCMS = [M+H]⁺: 428.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.81 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 3.28 – 3.04 (m, 2H), 2.78 – 2.60 (m, 1H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 2.02 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.38 (m, 2H), 0.90 (dd, *J* = 15.8, 6.3 Hz, 6H).

107

HATU, DIEA, DMF, rt, 1 h

116

LiBH₄, THF, 0°C, 2 h

117

IBX/DMSO

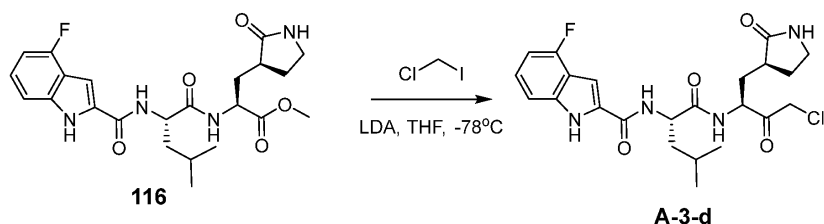
A-3-c

[0610] DMF(20mL) 중 4-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(화합물 **113**)(2g, 11.16mmol) 용액에 메틸 2-[(2S)-2-아미노-4-메틸펜탄아미도]-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트(화합물 **107**)(3.34g, 11.16mmol), HATU(6.37g, 16.75mmol) 및 DIEA(7.380mL, 44.66mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척한 후, 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **116**(3.62g, 7.86mmol, 70.41%)을 황색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 461.0.

[0611] THF(10mL) 중 메틸 2-[(2S)-2-[(4-플루오로-1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미도]-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트(화합물 **116**)(1.44g, 3.13mmol)(**16**) 용액에 LiBH₄(0.27g, 12.51mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20:1에서 15:1)로 정제하여 화합물 **117**(1.1g, 2.54mmol, 81.48%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 433.1.

[0612] DMSO(1.5mL) 중 (2S)-2-[(4-플루오로-1H-인돌-2-일)포름아미도]-N-[1-하이드록시-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일]-4-메틸펜탄아미드(화합물 **117**)(500mg, 1.16mmol) 용액에 EtOAc(3mL) 및 IBX(647.45mg, 2.31mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 후 여과하였다. 여과물을 포화 수성 Na₂S₂O₃로 켄칭하고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 감압 하에 농축한 후 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **A-3-c**(14mg, 0.03mmol, 2.80%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 431.2, HPLC: 97.65%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.82 - 6.73 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.97 - 4.80 (m, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 1H), 3.39 - 3.15 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 4H), 0.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 6H).

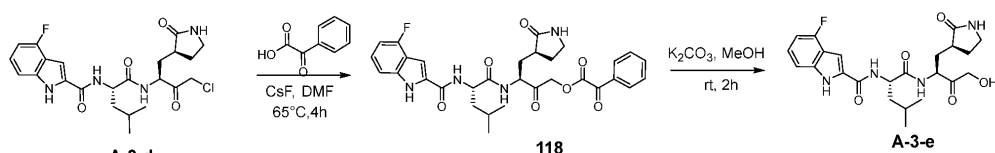
[0613] 실시예 S10: 화합물 A-3-d의 합성



[0614]

[0615] THF(10mL) 중 메틸 (2S)-2-[(2S)-2-[(4-플루오로-1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 **116**)(300mg, 0.65mmol) 및 클로로요오도메탄(0.48mL, 6.51mmol)의 교반된 용액에 LDA(4mL, 30.25mmol, THF 중 2M)를 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 NH₄Cl(50mL)로 켄칭하고 EtOAc(60mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축하였다. 생성된 조 물질을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **A-3-d**(33.79mg, 0.07mmol, 10.83%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 479.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.94 (s, 1H), 8.69 - 8.57 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 4.54 - 4.40 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.52 (m, 5H), 0.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0616] 실시예 S11: 화합물 A-3-e의 합성

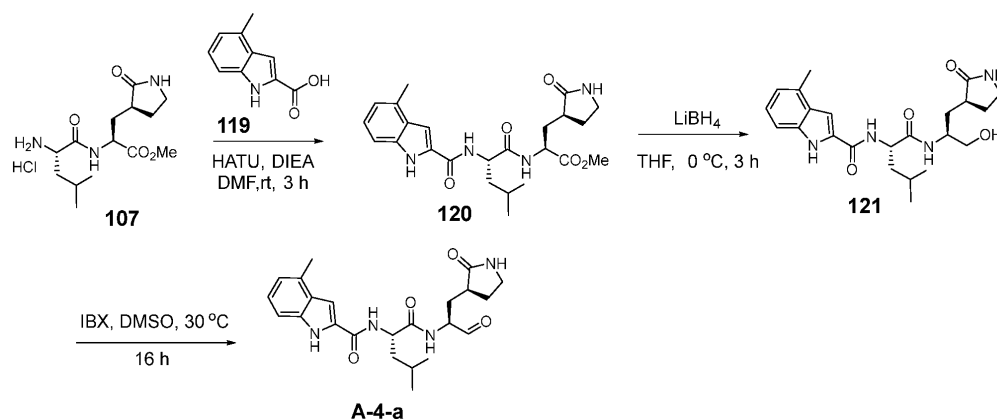


[0617]

[0618] DMF(5mL) 중 (2S)-N-[(2S)-4-클로로-3-옥소-1-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부탄-2-일]-2-[(4-플루오로-1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미드(화합물 **A-3-d**)(120mg, 0.25mmol)의 교반 용액에 2-옥소-2-페닐아세트산(0.035mL, 0.33mmol) 및 CsF(87.02mg, 0.58mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 N₂ 하에 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **118**(67mg, 0.11mmol, 45.12%)을 황색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 593.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.94 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.58 - 4.48 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 5H), 0.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0619] MeOH(4mL) 중 (3S)-3-[(2S)-2-[(4-플루오로-1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미도]-2-옥소-4-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부틸 2-옥소-2-페닐아세테이트(화합물 **118**)(100mg, 0.17mmol)의 교반 용액에 NaHCO₃(2mg, 0.02mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **A-3-e** (2S)-2-[(4-플루오로-1H-인돌-2-일)포름아미도]-N-[(2S)-4-하이드록시-3-옥소-1-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부탄-2-일]-4-메틸펜탄아미드(42.43mg, 0.09mmol, 54.60%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 461.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 4.30 - 4.09 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 5H), 0.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0620] 실시예 S12: 화합물 **A-4-a**의 합성



[0621]

[0622] 실온의 DMF(20mL) 중 메틸 (S)-2-((S)-2-아미노-4-메틸펜탄아미도)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트 하이드로클로라이드(화합물 **107**)(3.35g, 10mmol) 및 DIEA(3.87g, 30mmol)의 교반 혼합물에 4-메틸-1H-인돌-2-카복실산(화합물 **119**)(1.75g, 10mmol) 및 HATU(4.57g, 12mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 염수로 세척하였다. 유기층을 합하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1:1)로 정제하여 화합물 **120**(3g; 65.6%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 457.0.

[0623] 0°C의 THF(30mL) 중 메틸 (S)-2-((S)-4-메틸-2-(4-메틸-1H-인돌-2-카복사미도)-펜탄아미도)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트(1.0g, 2.18mmol) 화합물 **120**의 교반 용액에 LiBH₄(145mg, 6.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 더 이상 가스가 형성되지 않을 때까지 포화 NH₄Cl 수용액으로 토크하였다. 고체를 여과하였다. 여액을 EtOAc(100mL x 3)로 추출하고 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 15:1)로 정제하여 화합물 **121**(600mg, 64%)을 백색 고체로 수득하였다.

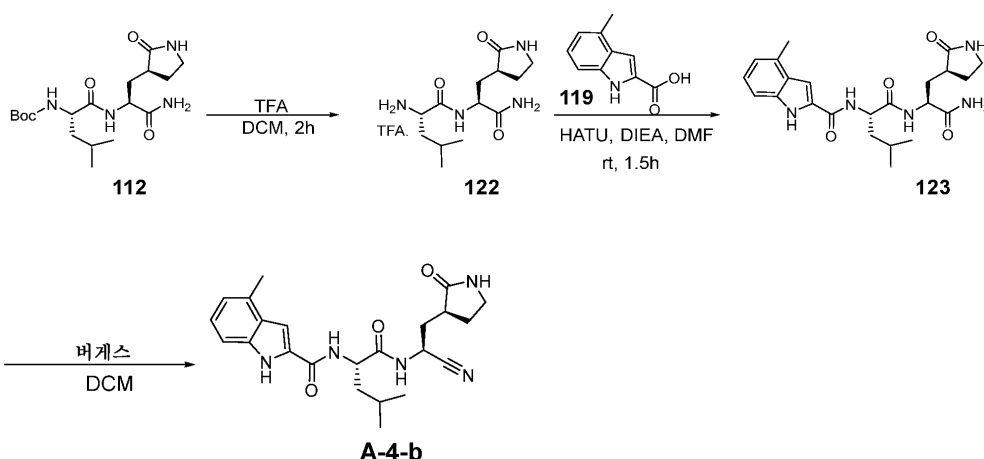
LCMS = $[M+H]^+$: 429.5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 - 2.12 (m, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 0.97 (dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 6H).

[0624]

DMSO(5mL) 중 N-((S)-1-(((S)-1-하이드록시-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-4-메틸-1H-인돌-2-카복사미드(화합물 **121**)(150mg, 0.35mmol)의 교반된 혼합물에 IBX(196.03mg, 0.70mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **A-4-a**를 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 427.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.63 - 8.32 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.78 - 5.63 (m, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 0.5H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 0.5H), 3.18 - 2.98 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36 - 2.08 (m, 2H), 1.96 - 1.34 (m, 6H), 1.03 - 0.85 (m, 6H).

[0625]

실시예 S13: 화합물 **A-4-b**의 합성



[0626]

[0627]

[0628]

tert-부틸 N-[(1S)-1-[(1S)-1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]-카바모일]-3-메틸부틸카바메이트(화합물 **112**)(500mg, 1.30mmol)를 함유하는 플라스크에 DCM(5mL)을 첨가한 후 TFA(1.5mL, 20.19mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DCM을 감압 하에 제거하여 조 화합물 **122**(510mg, 99%)를 황색 오일로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 285.2.

[0629]

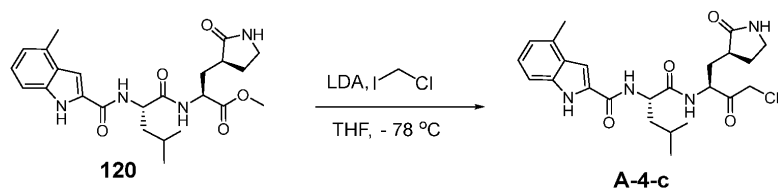
DMF(5mL) 중 4-메틸-1H-인돌-2-카복실산(화합물 **119**)(175mg, 1.00mmol) 용액에 HATU(570mg, 1.50mmol), DIEA(0.660mL, 3.99mmol) 및 (2S)-2-아미노-N-[(1S)-1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]-4-메틸펜탄아미드 TFA 염(화합물 **122**)(조질, 510mg, 1.30mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척한 후 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **123**(356mg, 0.81mmol, 67.43%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 442.1.

[0630]

DCM(6mL) 중 (2S)-N-[(1S)-1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]-4-메틸-2-[(4-메틸-1H-인돌-2-일)포름아미도]펜탄아미드(화합물 **123**)(356mg, 0.81mmol) 용액에 버게스 시약(0.373mL, 2.04mmol)을 0℃ 하에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **A-4-b**(30mg, 0.07mmol, 8.79%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 424.2; HPLC: 99.71%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 4.91 - 4.74 (m, 2H), 3.37 - 3.17 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 5H), 1.09

- 0.92 (m, 6H).

[0631] 실시예 S14: 화합물 A-4-c의 합성



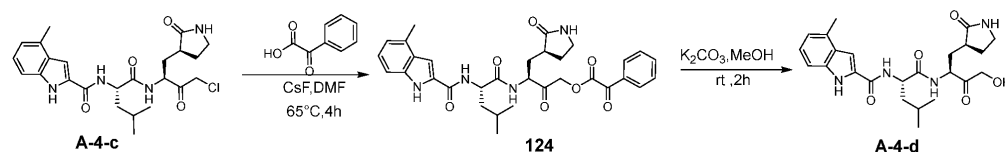
[0632]

[0633]

-78℃의 THF(5mL) 중 메틸 (2R)-2-[(2S)-4-메틸-2-[(4-메틸-1H-인돌-2-일)포름아미도]펜탄아미도]-3-[(3R)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 **120**)(300mg, 0.66mmol) 및 클로로요오도메탄(1.16g, 6.6mmol)의 교반된 혼합물에 LDA(21mL, 7mmol, THF 중 2M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 다음 포화 NH₄Cl로 킨칭하고, EtOAc(15mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **A-4-c**(28.1mg, 0.06mmol, 9.00%)를 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 475.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.51 - 4.40 (m, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.52 (m, 5H), 0.96 - 0.88 (m, 6H).

[0634]

실시예 S15: 화합물 A-4-d의 합성



[0635]

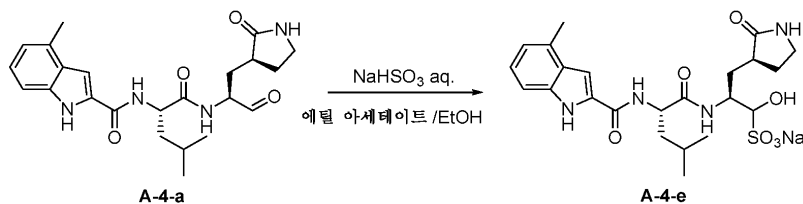
[0636]

DMF(3mL) 중 (2S)-N-[(2S)-4-클로로-3-옥소-1-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부탄-2-일]-4-메틸-2-[(4-메틸-1H-인돌-2-일)포름아미도]펜탄아미드(화합물 **A-4-c**)(200mg, 0.42mmol)의 교반된 용액에 2-옥소-2-페닐아세트산(0.060mL, 0.55mmol) 및 CsF(146.23mg, 0.97mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 N₂ 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축하고 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **124**(85mg, 0.14mmol, 34.29%)를 갈색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 589.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.85 - 4.78 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.66 (m, 4H), 1.03 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H).

[0637]

MeOH(3mL) 중 (3S)-3-[(2S)-4-메틸-2-[(4-메틸-1H-인돌-2-일)포름아미도]펜탄아미도]-2-옥소-4-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부틸 2-옥소-2-페닐아세테이트(화합물 **124**)(80mg, 0.14mmol)의 교반된 용액에 NaHCO₃(1.14mg, 0.01mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.084% NH₄HCO₃))로 정제하여 화합물 **A-4-d**(22.97mg, 0.05mmol, 37.02%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 457.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 - 9.48 (m, 1H), 8.79 - 8.55 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.38 - 3.17 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 6H), 1.93 - 1.91 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 4.7 Hz, 6H).

[0638] 실시예 S16: 화합물 A-4-e의 합성



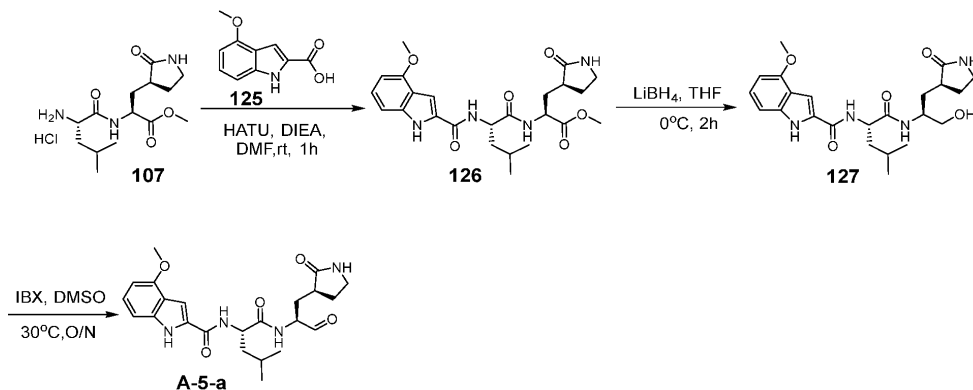
[0639]

[0640]

실온의 에틸 아세테이트(13mL) 및 EtOH(8mL) 중 4-메틸-N-((S)-4-메틸-1-옥소-1-(((S)-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)아미노)펜탄-2-일)-1H-인돌-2-카복스아미드(화합물 **A-4-a**)(2.0g, 4.69mmol)의 교반 용액에 물(4.6mL) 중 NaHSO₃(0.46mg, 4.42mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료(모니터링/LCMS) 후, 유기층을 제거하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(100mL x 5)로 세척하고 농축하여 남은 용매를 제거하였다. 잔류물을 동결건조하여 화합물 **A-4-e**(2.0g, 80.4%)를 희백색 고체로 얻었다. LCMS = [M-Na+2H]⁺: 509.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.57 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 24.4, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 58.5, 9.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 40.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 32.9 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 9.8 Hz, 0.5H), 4.03 (dd, *J* = 12.3, 5.5 Hz, 0.5H), 3.95 (s, 0.5H), 3.84 (s, 0.5H), 3.35 (s, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.95 (dd, *J* = 25.4, 11.7 Hz, 2H), 1.82 - 1.52 (m, 6H), 0.90 (d, *J* = 18.6 Hz, 6H).

[0641]

실시예 S17: 화합물 A-5-a의 합성



[0642]

[0643]

DMF(10mL) 중 메틸 (2S)-2-[(2S)-2-아미노-4-메틸펜탄아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 **107**)(500mg, 1.67mmol)의 교반 용액에 4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(화합물 **125**)(320mg, 1.67mmol), HATU(952mg, 2.51mmol) 및 DIEA(1.104mL, 6.68mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **126**(560mg, 1.19mmol, 70.96%)을 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 473.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 64.4, 7.9 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.13 - 6.97 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.30 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.49 (m, 5H), 0.96 - 0.86 (m, 6H).

[0644]

N₂ 하의 0℃의 THF(5mL) 중 메틸 (2S)-2-[(2S)-2-[(4-메톡시-1H-인돌-2-일)-포름아미도]-4-메틸펜탄아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 **126**)(290mg, 0.61mmol)의 교반 용액에 LiBH₄(53mg, 2.45mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 고체를 여과 제거하였다. 여액을 EtOAc(60mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조 화합물 **127**(230mg, 0.52mmol, 84.31%)을 희백색 고체로 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS = [M+H]⁺: 445.0. ¹H

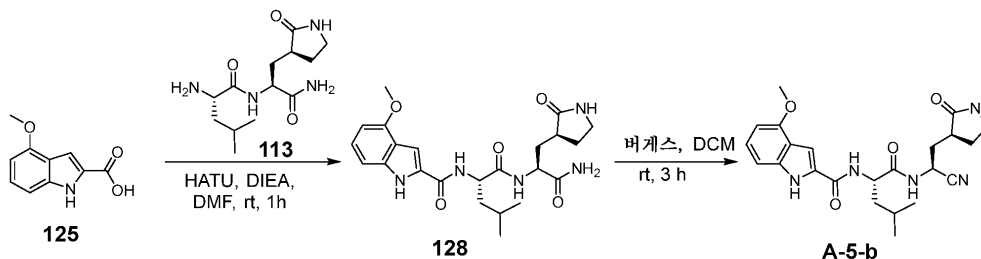
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.33 - 2.07 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 0.96 - 0.84 (m, 6H).

[0645]

DMSO(2mL) 및 EtOAc(6mL) 중 (2S)-N-[(2S)-1-하이드록시-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판-2-일]-2-[(4-메톡시-1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미드(화합물 **127**)(400mg, 1.80mmol)의 교반된 용액에 IBX(503mg, 1.80mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 EtOAc로 희석하고 NaCl과 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10:1)의 혼합물, 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.084% NH_4HCO_3))로 정제하여 화합물 **A-5-a**(20.81mg, 0.05mmol, 2.61%)를 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 443.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 - 9.39 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.12 - 5.94 (m, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.39 - 3.19 (m, 2H), 2.57 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 4H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[0646]

실시예 S18: 화합물 A-5-b의 합성



[0647]

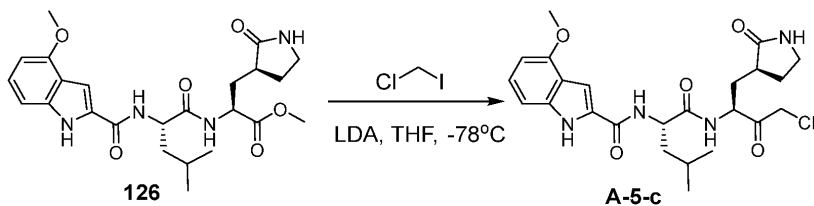
[0648]

DMF(5mL) 중 4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(화합물 **125**)(191mg, 1.00mmol)의 교반 용액에 (2S)-2-아미노-N-[(1S)-1-카바모일-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸]-4-메틸펜탄아미드(화합물 **113**)(341mg, 1.20mmol), HATU(570mg, 1.50mmol) 및 DIEA(0.660mL, 4.00mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.5% FA))로 정제하여 화합물 **128**(200mg, 0.44mmol, 43.76%)을 황색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 - 7.04 (m, J = 19.6, 8.2 Hz, 3H), 6.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0649]

DCM(6mL) 중 (2S)-N-[(1S)-1-카바모일-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸]-2-[(4-메톡시-1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미드(화합물 **128**)(100mg, 0.22mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(260mg, 0.55mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **A-5-b**(26.35mg, 0.06mmol, 27.43%)를 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 440.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 0.96 - 0.87 (m, 6H).

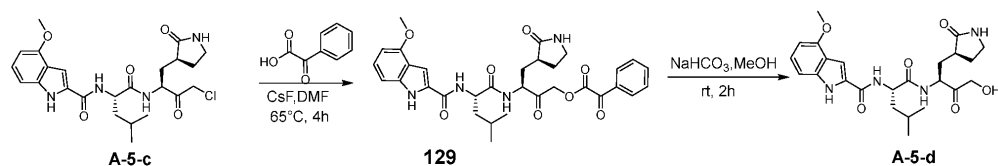
[0650] 실시예 S19: 화합물 A-5-c의 합성



[0651]

[0652] N₂ 하에 -78℃의 THF(10mL) 중 메틸 (2S)-2-[(2S)-2-[(4-메톡시-1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 126)(300mg, 0.63mmol)의 교반 용액에 클로로요오도메탄(0.5mL, 6.35mmol) 및 LDA(THF 중 2M, 2.1mL, 15.87mmol)를 첨가했다. LCMS가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 추출하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합치고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 A-5-c(44mg, 0.09mmol, 14.12%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 491.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0653] 실시예 S20: 화합물 A-5-d의 합성



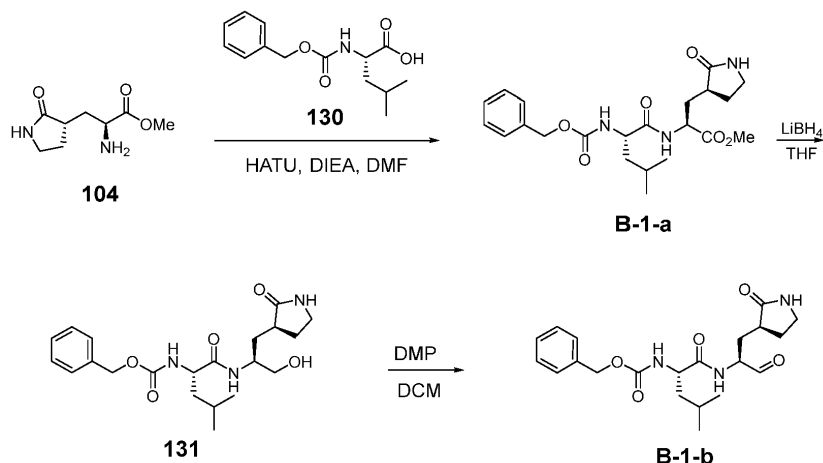
[0654]

[0655] DMF(3mL) 중 (2S)-N-[(2S)-4-클로로-3-옥소-1-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부탄-2-일]-2-[(4-메톡시-1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄아미드(화합물 A-5-c)(200mg, 0.41mmol)의 교반 용액에 2-옥소-2-페닐아세트산(0.1mL, 0.53mmol) 및 CsF(142mg, 0.94mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 N₂ 하에 4시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 129(45mg, 0.07mmol, 18.27%)를 황색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 605.1.

[0656]

MeOH(1mL) 중 (3S)-3-[(2S)-2-[(4-메톡시-1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜탄-아미도]-2-옥소-4-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부틸 2-옥소-2-페닐아세테이트(화합물 129)(50mg, 0.08mmol)의 교반된 용액에 NaHCO₃(0.69mg, 0.01mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.084% NH₄HCO₃))로 정제하여 화합물 A-5-d(12.79mg, 0.03mmol, 32.73%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 473.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 14.8, 8.1 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.76 - 1.47 (m, 5H), 0.97 - 0.86 (m, 6H).

[0657] 실시예 S21: 화합물 B-1-a 및 B-1-b의 합성



[0658]

[0659]

0℃의 무수 DMF(50mL) 중 화합물 130(5g, 19.2mmol) 용액에 화합물 104(5.0g, 19.2mmol, 1.0당량), HATU(11.0g, 28.8mmol, 1.5당량) 및 DIEA(5.0g, 38.4mmol, 2.0당량)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물, 1M HCl 및 포화 NaCl로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 B-1-a(5.2g, 44.8%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 434.5.

[0660]

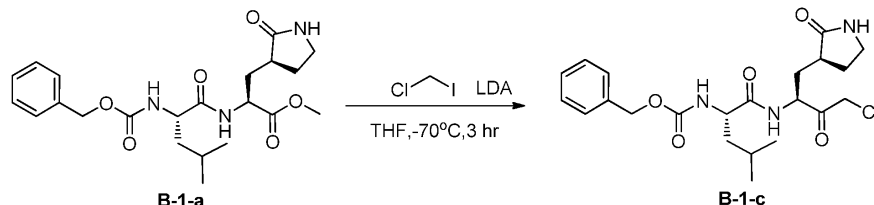
THF(50mL) 중 화합물 B-1-a(2.2g, 5.1mmol)의 교반 용액에 LiBH₄(THF 중 2.0M, 12.8mL, 25.5mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 일부씩 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙욕에서 냉각시키고 1.0M HCl을 적가하여 켄칭하였다. 용액을 H₂O로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 황색 오일 잔류물을 얻었고, 이를 컬럼 크로마토그래피(용리액으로서 DCM 중 5% MeOH)로 추가로 정제하여 화합물 131을 백색 고체(1.3g, 61.9%)로 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 406.5.

[0661]

DCM(10mL) 중 화합물 131(1.3g, 3.2mmol) 용액에 테스-마틴 퍼요오디난(4.1g, 9.6mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응을 10% Na₂S₂O₃를 함유하는 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 B-1-b를 백색 고체로 얻었다(700mg, 53.8%). LCMS = [M+H]⁺: 404.6.

[0662]

실시예 S22: 화합물 B-1-c의 합성



[0663]

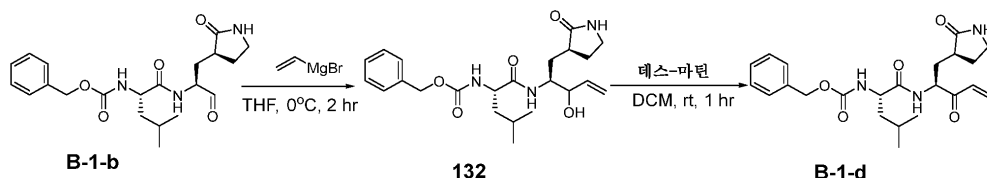
[0664]

-70℃에서 N₂ 분위기 하에 건조 THF(5mL) 중 메틸 (S)-2-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)-아미노)-4-메틸펜탄아미도)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트(화합물 B-1-a)(300mg, 0.69mmol) 및 클로로요오도메탄(732mg, 4.15mmol)의 교반 용액에 LDA를 적가하였다(THF 중 2M, 3.5mL, 7mmol). LCMS가 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 -70℃에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(10mL)로 켄칭하고, EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(20g SNAP 실리카 컬럼, DCM 중 5% MeOH)로 정제하고, 제조용-HPLC로 추가로 정제하여 화합물 B-1-c를 백색

고체(8mg, 3%)로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 452.2. 순도 = 85%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.24 (m, 5H), 5.16 - 5.01 (m, 2H), 4.70 - 4.54 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.63 (m, 3H), 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.01 - 0.88 (m, 6H).

[0665]

실시예 S23: 화합물 B-1-d의 합성



[0666]

[0667]

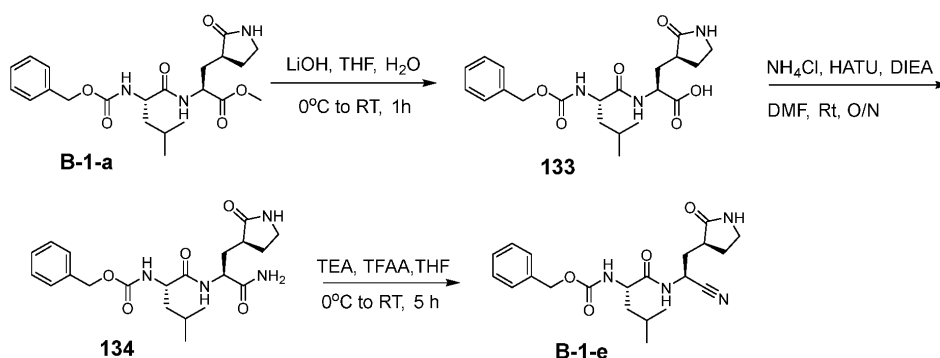
0°C의 건조 THF(5mL) 중 벤질 ((S)-4-메틸-1-옥소-1-(((S)-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)아미노)펜탄-2-일)카바메이트(화합물 **B-1-b**)(200mg, 0.50mmol)의 교반된 용액에 N_2 분위기 하에 비닐마그네슘 브로마이드(THF 중 1M, 1.8mL, 1.8mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료가 LCMS에 의해 나타난 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 포화 NH_4Cl (수성)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C_{18} , 40g 20-35 μ m, 100Å; 이동상 물 중 60% ACN(0.1% FA 수성))로 정제하여 화합물 **132**를 백색 고체(50mg, 23% 수율)로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 432.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.88 - 5.72 (m, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 5.31 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 5.23 - 5.14 (m, 1H), 5.14 - 5.03 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 11.6, 7.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.80 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

[0668]

DCM(10mL) 중 벤질 ((2S)-1-(((2S)-3-하이드록시-1-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)펜트-4-엔-2-일)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트 화합물 **132**(45mg, 0.095mmol) 및 데스-마틴 퍼요오디난(243mg, 0.573mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 완료가 LCMS로 나타난 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화 $Na_2S_2O_3$ (수성), 포화 $NaHCO_3$ (수성) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하여 수집하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제초용-TLC 플레이트(DCM:MeOH = 30:1)로 정제하여 화합물 **B-1-d**를 백색 고체로 얻었다(12mg, 27% 수율). LCMS = $[M+H]^+$: 430.1. 순도 = 95% ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 5H), 6.51 - 6.40 (m, 1H), 6.33 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.77 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.30 - 4.07 (m, 1H), 3.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.60 - 1.58 (m, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 0.88 (d, J = 5.1 Hz, 6H).

[0669]

실시예 S24: 화합물 B-1-e의 합성



[0670]

[0671]

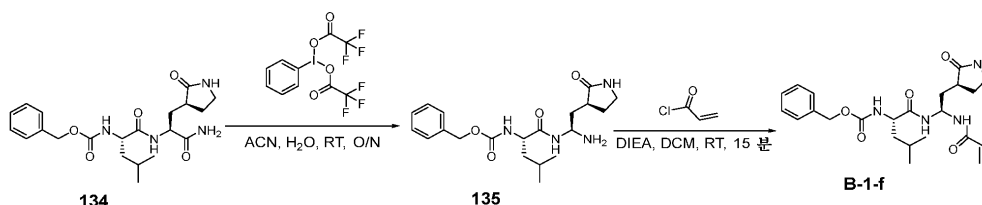
0°C의 THF(10mL) 중 메틸 (2S)-2-[(2S)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-4-메틸펜탄-아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤

리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 **B-1-a**)(400mg, 0.92mmol)의 교반 용액에 N₂ 하에 H₂O(12mL) 중 LiOH(44mg, 1.85mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, 시트르산을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정한 후 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축하여 조 화합물 **133**(320mg, 0.76mmol, 82.67%)을 황색 오일로 얻었으며, 이는 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS = [M+H]⁺: 419.9. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 5H), 6.44 (br s, 1H), 5.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 4.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

[0672] DMF(4mL) 중 (2S)-2-[(2S)-2-[(벤질옥시)카보닐]아미노]-4-메틸펜탄아미도]-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판산(화합물 **133**)(320mg, 0.76mmol)의 교반된 용액에 NH₄Cl(204mg, 3.81mmol), HATU(377mg, 0.99mmol) 및 DIEA(0.60mL, 3.81mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(80mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(40mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 조 생성물을 역상 HPLC(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **134**(240mg, 0.57mmol, 75.18%)를 황색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 419.0.

[0673] 0°C의 THF(2mL) 중 벤질 N-[(1S)-1-[(1S)-1-카바모일-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸]카바모일]-3-메틸부틸]카바메이트(화합물 **134**)(60mg, 0.14mmol)의 교반된 용액에 TEA(0.04mL, 0.29mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후 TFAA(0.20mL, 1.51mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 추가로 1시간 동안 연속적으로 교반한 후, 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 생성된 조 물질을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **B-1-e**(8.72mg, 0.02mmol, 15.19%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 401.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 5H), 6.21 (br s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.31 (br s, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 3H), 1.94 - 1.90 (m, 4H), 1.53 - 1.50 (m, 1H), 0.95 (d, J = 5.0 Hz, 6H).

[0674] 실시예 S25: 화합물 B-1-f의 합성



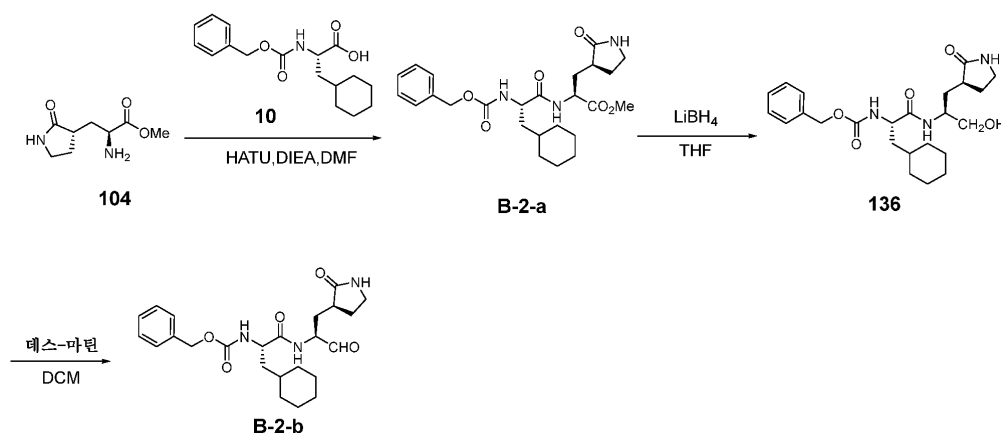
[0675]

[0676] ACN(1mL) 및 H₂O(1mL) 중 벤질 N-[(1S)-1-[(1S)-1-카바모일-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸]카바모일]-3-메틸부틸]카바메이트(화합물 **134**)(90mg, 0.22mmol)의 교반 용액에 [비스(트리플루오로아세톡시)요오도]벤젠(93mg, 0.22mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 N₂ 하에 암실에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **135**(45mg, 0.12mmol, 53.59%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M-NH₂]⁺: 374.2.

[0677]

0°C의 DCM(1mL) 중 벤질 N-[(1S)-1-[(1S)-1-아미노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸]카바모일]-3-메틸부틸]카바메이트(화합물 **135**)(45mg, 0.12mmol) 및 DIEA(0.07mL, 0.46mmol)의 교반된 용액에 프로프-2-에노일 클로라이드(0.01mL, 0.15mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 생성된 조 물질을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **B-1-f**(12.78mg, 24.95%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 445.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.33 (br s, 5H), 7.22 (br s, 1H), 6.28 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.75 - 5.70 (m, 3H), 5.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.51 - 2.48 (m, 1H), 2.23 - 2.20 (m, 2H), 2.03 - 1.83 (m, 4H), 1.51 - 1.49 (m, 1H), 0.92 (d, J = 5.7 Hz, 6H).

[0678] 실시예 S26: 화합물 B-2-a 및 B-2-b의 합성



[0679]

[0680] 0℃의 무수 DMF(40mL) 중 화합물 110(5g, 16.40mmol) 용액에 HATU(5.7g, 15.03mmol) 및 DIEA(8.3mL, 50.15mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 화합물 104(3.65g, 16.40mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 중압 역상 컬럼으로 직접 정제하여 화합물 B-2-a(5.3g, 68.4%)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 474.5.

[0681]

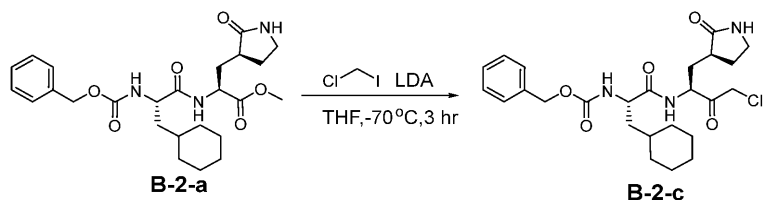
0℃의 질소 분위기 하에 THF(10mL) 중 화합물 B-2-a(1.85g, 3.91mmol)의 교반 용액에 LiBH₄(THF 중 2.0M, 5.9mL, 11.73mmol)를 일부씩 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고 추가로 2시간 동안 계속 교반하였다. 빙욕에서 냉각시킨 포화 NH₄Cl를 적가하여 반응을 켜쳤다. 반응 혼합물을 H₂O로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 황색 고체를 중압 역상 컬럼으로 추가로 정제하여 화합물 136을 백색 고체(1.6g, 92.0%)로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 446.3.

[0682]

DCM(6mL) 중 화합물 136(1.6g, 3.60mmol) 용액에 데스-마틴 퍼요오디난(3.05g, 7.18mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 추가로 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응을 0℃에서 10% Na₂S₂O₃를 함유하는 포화 NaHCO₃로 켜쳤다. 반응 혼합물을 DCM 및 H₂O로 희석하고 층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 B-2-b를 담황색 고체로 얻었다(285mg, HPLC 98%). LCMS = [M+H]⁺: 444.6.

[0683]

실시예 S27: 화합물 B-2-c의 합성

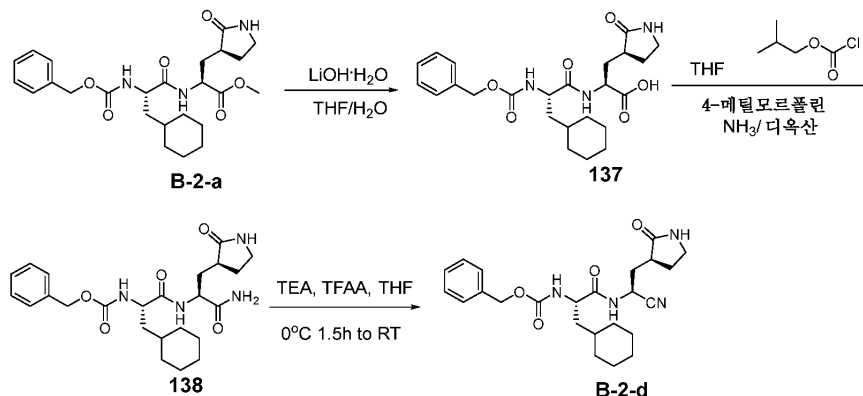


[0684]

[0685] 건조 THF(5mL) 중 메틸 (S)-2-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-사이클로헥실프로판-아미도)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트(B-2-a)(270mg, 0.57mmol) 및 클로로요오도메탄(402mg, 2.28mmol)의 교반 용액에 LDA(THF 중 2M, 1.7mL, 3.4mmol)를 -70℃에서 N₂ 하에 적하하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(수성)(10mL)로 켜치고, EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 역상 HPLC(C 18, 120g 20-35um, 100Å; 물 중 65% ACN(0.1% FA 수성))으로 정제하여 화합물 B-2-c를 백색 고체로 수득하였다(15mg, 5%). LCMS = [M+H]⁺: 492.3, 순도 93%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (br s, 1H), 7.44 - 7.28

(m, 5H), 5.85 (br s, 1H), 5.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.79 - 4.50 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 1H), 1.29 - 1.09 (m, 3H), 1.03 - 0.84 (m, 2H).

[0686] 실시예 S28: 화합물 B-2-d의 합성



[0687]

[0688]

THF/물(20mL, 1:1) 중 메틸 (S)-2-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-사이클로헥실프로판-아미도)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판오에이트(화합물 B-2-a)(600mg, 1.27mmol)의 교반 용액에 LiOH 수화물(133mg, 3.17mmol)을 0°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에 농축하여 화합물 137(540mg, 92.4%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460.5. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 5.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.19 - 5.00 (m, 2H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 3H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.22 - 1.07 (m, 3H), 0.98 - 0.82 (m, 2H).

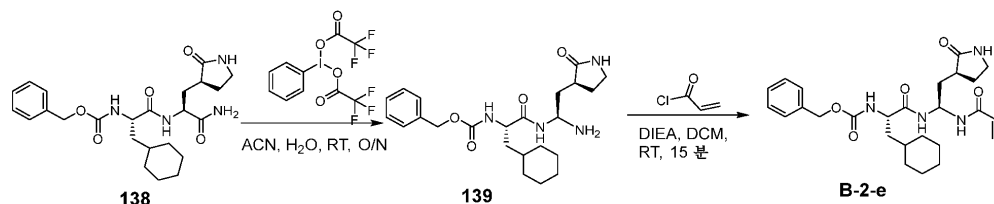
[0689]

THF(5mL) 중 (S)-2-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-사이클로헥실프로판아미도)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판산(화합물 137)(300mg, 0.65mmol) 용액에 4-메틸모르폴린(200mg, 0.95mmol) 및 이소부틸 카보노클로리데이트(136mg, 0.98mmol)를 0°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 디옥산 중 NH_3 (5mL, 0.4M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0°C 에서 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 이어서, 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 화합물 138(250mg, 83%)을 황색 반고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.2.

[0690]

DCM(5mL) 중 벤질 ((S)-1-(((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)아미노)-3-사이클로헥실-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(화합물 138)(100mg, 0.22mmol)의 교반된 용액에 TEA(66mg, 0.66mmol) 및 TFAA(92mg, 0.44mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 B-2-d(12mg, 47.7%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 6.24 - 5.72 (m, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 2H), 5.00 - 4.75 (m, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 1H), 3.53 - 3.24 (m, 2H), 2.97 - 2.76 (m, 1H), 2.56 - 2.23 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 3H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 3H), 1.02 - 0.80 (m, 2H).

[0691] 실시예 S29: 화합물 B-2-e의 합성



[0692]

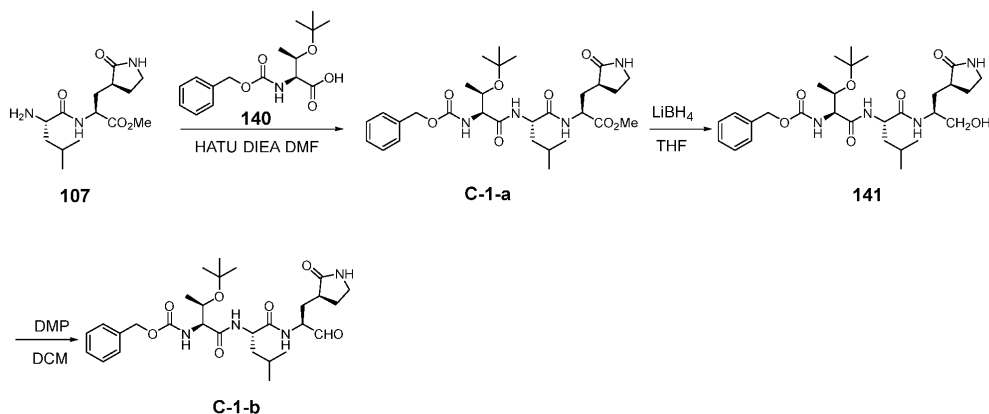
[0693] ACN(1mL) 및 H₂O(1mL) 중 벤질 N-[(1S)-1-{[(1S)-1-카바모일-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸]-카바모일}-2-사이클로헥실에틸]카바메이트(화합물 **138**)(140mg, 0.31mmol)의 교반된 용액에 비스(트리플루오로아세톡시)요오도벤젠(132mg, 0.31mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 암실에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 HPLC(C18, ACN/물(0.1% FA))로 직접 정제하여 화합물 **139**(90mg, 0.21mmol, 68.47%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 431.1.

[0694]

0℃의 DCM(1.5mL) 중 벤질 N-[(1S)-1-{[(1S)-1-아미노-2-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]에틸]-카바모일}-2-사이클로헥실에틸]카바메이트(화합물 **139**)(85mg, 0.20mmol) 및 TEA(0.110mL, 0.79mmol)의 교반된 용액에 프로프-2-에노일 클로라이드(0.02mL, 0.26mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **B-2-e**(12.75mg, 13.33%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 485.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 1H), 7.33 (s, 5H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 6.16 - 6.03 (m, 2H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 5.55 - 5.30 (m, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 2H), 4.29 - 4.11 (m, 1H), 3.56 - 3.21 (m, 2H), 2.54 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.66 (m, 7H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 1.23 - 1.03 (m, 3H), 1.01 - 0.75 (m, 2H).

[0695]

실시예 S30: 화합물 C-1-a 및 C-1-b의 합성



[0696]

[0697] 0℃의 무수 DMF(10mL) 중 화합물 **107**(3g, 10.02mmol) 용액에 화합물 **140**(3.1g, 10.02mmol), HATU(5.7g, 15.03mmol) 및 DIEA(8.3mL, 50.15mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물, 1M HCl, 포화 NaCl을 첨가하고 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:2)로 정제하여 화합물 **C-1-a**(3.7g, 62.5%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 591.6.

[0698]

THF(30mL) 중 화합물 **C-1-a**(3.0g, 5.08mmol)의 교반 용액에 LiBH₄(THF 중 2.0M, 7.62mL, 15.24mmol, 3.0당량)를 0℃에서 질소 분위기 하에 여러 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되게 하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, 1.0M HCl을 적가하여 켄칭하였다. 용액을 에틸 아세테이트 및 H₂O로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 여과물

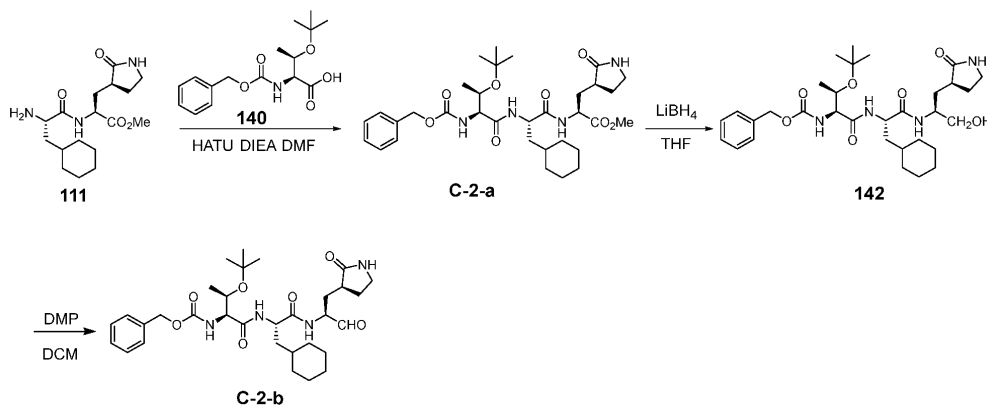
을 감압 하에 농축하여 황색 유성 잔류물을 얻었고, 이를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 6% MeOH)로 추가로 정제하여 화합물 **141**(2.7g, 94.4%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 563.4.

[0699]

DCM(20mL) 중 화합물 **141**(2.7g, 4.80mmol) 용액에 데스-마틴 피요오디난(7.38g, 14.40mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응을 10% $Na_2S_2O_3$ 를 함유하는 포화 $NaHCO_3$ 로 켄칭하였다. 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **C-1-b**를 백색 고체로 얻었다(890mg, 33.0%). LCMS = $[M+H]^+$: 561.7.

[0700]

실시예 S31: 화합물 C-2-a 및 C-2-b의 합성



[0701]

[0702]

0℃의 무수 DMF(10mL) 중 화합물 **111**(3g, 8.84mmol, 1.0당량) 용액에 화합물 **140**(2.73g, 8.84mmol, 1.0당량), HATU(5.04g, 13.26mmol, 1.5당량) 및 DIEA(7.3mL, 44.2mmol, 5.0당량)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물, 1M HCl, 포화 NaCl로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:15)로 정제하여 화합물 **C-2-a**(4.3g, 77.1%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 631.6.

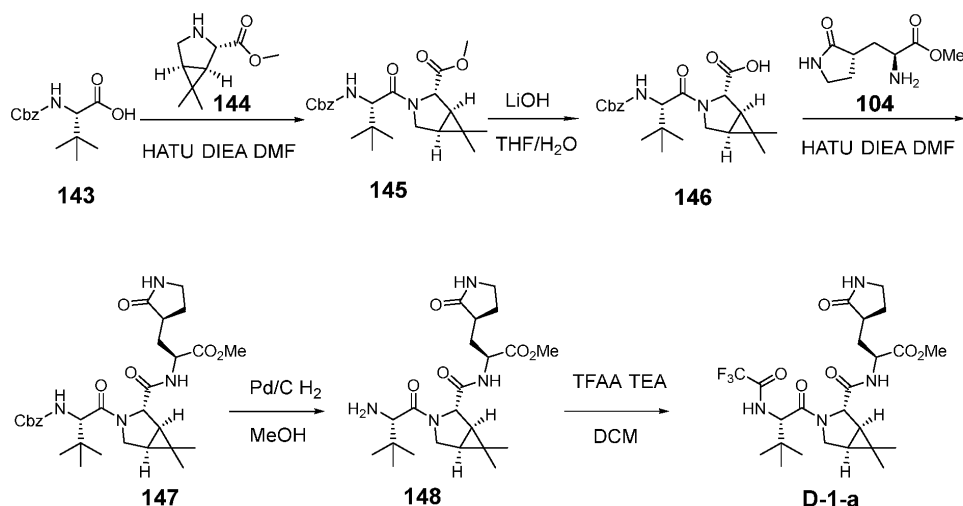
[0703]

질소 분위기 하의 0℃의 THF(36mL) 중 화합물 **C-2-a**(3.6g, 5.71mmol)의 교반 용액에 $LiBH_4$ (THF 중 2M, 8.57mL, 17.13mmol)를 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온되게 하고, 추가의 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 병용 내의 반응 혼합물을 1.0M HCl로 적가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 및 H_2O 로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 합하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 황색 유성 잔류물을 얻었고, 이를 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:15)로 추가로 정제하여 화합물 **142**를 백색 고체로 얻었다(3.0g, 87.2%). LCMS = $[M+H]^+$: 603.7.

[0704]

0℃의 DCM(50mL) 중 화합물 **142**(5.0g, 8.30mmol) 용액에 데스-마틴 피요오디난(10.56g, 24.90mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응을 10%의 $Na_2S_2O_3$ 를 함유하는 포화 $NaHCO_3$ 으로 켄칭하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **C-2-b**(2.3g, 46.2%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 601.7.

[0705] 실시예 S32: 화합물 D-1-a의 합성



[0706]

[0707] 실온의 무수 DMF(50mL) 중 (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄산(화합물 **143**)(3.8g, 14.3mmol) 용액에 화합물 **144**(3.0g, 14.3mmol), HATU(8.3g, 21.4mmol) 및 DIEA(4.7g, 35.8mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 **145**를 백색 고체(5.0g, 83.8%)로 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 417.4.

[0708]

THF/H₂O(1:1) 중 화합물 **145**(5g, 12.0mmol)의 0℃로 냉각된 용액에 LiOH·H₂O(1.0g, 24.0mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 1M HCl 용액으로 중화시킨 후 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축하여 조 화합물 **146**(1.2g, 25%)을 얻었고, 이는 추가의 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다. LCMS = [M+H]⁺: 403.3.

[0709]

실온의 무수 DMF(15mL) 중 화합물 **146**(1.2g, 2.98mmol) 용액에 화합물 **104**(555.2mg, 2.98mmol), HATU(1.7g, 4.47mmol) 및 DIEA(964.1mg, 7.45mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 **147**(1.7g, 99%)을 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 571.5.

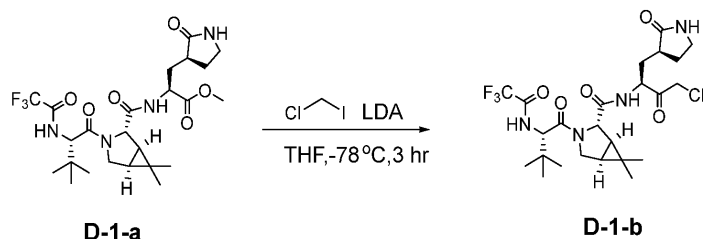
[0710]

MeOH(20mL) 중 화합물 **147**(1.7g, 2.98mmol)의 교반 용액에 Pd/C(10wt%, 170mg)를 실온에서 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중 5% MeOH)로 정제하여 화합물 **148**를 백색 고체(300mg; 23%)로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 527.6.

[0711]

실온의 무수 DCM(15mL) 중 화합물 **148**(300mg, 0.69mmol) 용액에 TFAA(289mg, 1.38mmol) 및 TEA(208mg, 2.07mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 **D-1-a**(260mg, 71%)를 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 533.3.

[0712] 실시예 S33: 화합물 D-1-b의 합성



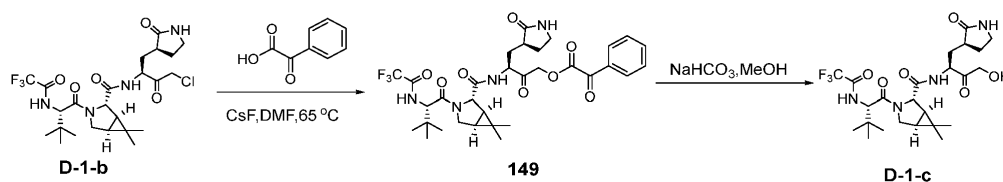
[0713]

[0714]

질소 분위기 하의 -78°C 의 무수 THF (7mL) 중 메틸 (2S)-2-[(1R,2S,5S)-3-[(2S)-3,3-디메틸-2-(트리플루오로아세타미도)-부타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 **D-1-a**)(300mg, 0.56mmol)의 교반 용액에 LDA(1.86mL, 14.08mmol) 및 클로로요오도메탄(0.40mL, 5.63mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 N_2 하에 1.5시간 동안 계속 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 키텔하고, 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **D-1-b**(27.76mg, 0.05mmol, 8.94%)를 희백색 고체로 얻었다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 551.3. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (s, 3H).

[0715]

실시예 S34: 화합물 D-1-c의 합성



[0716]

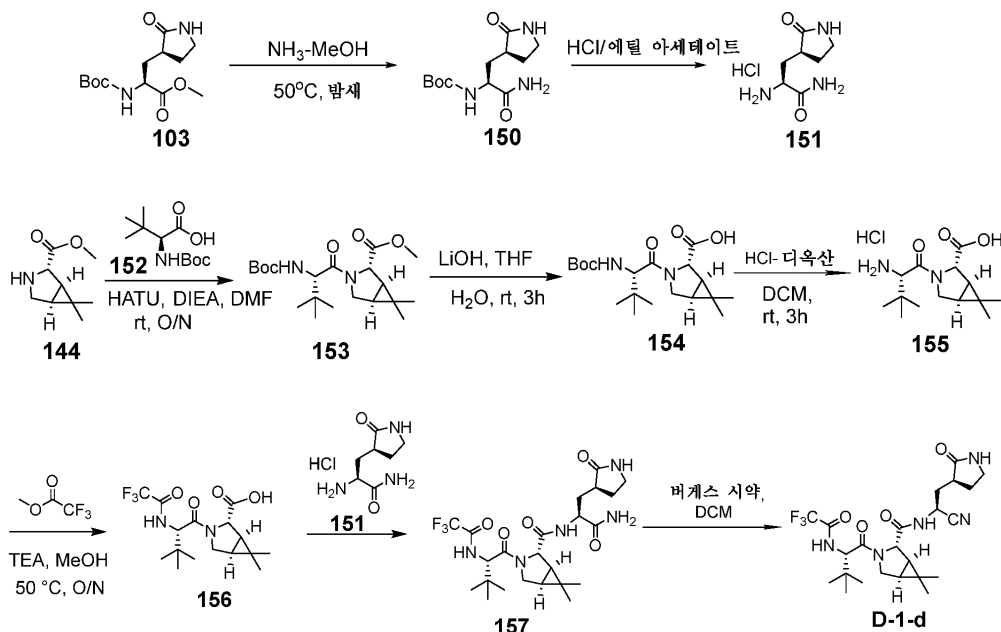
[0717]

DMF(5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-4-클로로-3-옥소-1-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)부탄-2-일)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세타미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복시아미드(화합물 **D-1-b**)(290mg, 0.53mmol) 용액에 2-옥소-2-페닐아세트산(0.074mL, 0.68mmol) 및 CsF (0.045mL, 1.22mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C 에서 N_2 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(C_{18} , ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **149**(260mg, 0.47mmol, 31.33%)를 갈색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 665.3.

[0718]

MeOH(4mL) 중 (S)-3-((1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세타미도)-부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복시아미드)-2-옥소-4-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)부틸 2-옥소-2-페닐아세테이트(화합물 **149**)(287mg, 0.43mmol)의 교반 용액에 NaHCO_3 (3.63mg, 0.04mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **D-1-c**(81mg, 0.15mmol, 35.22%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 533.3. HPLC: 93.33%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.87 (m, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 4.69 - 4.27 (m, 5H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.55 - 3.30 (m, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 2H), 1.11 - 0.85 (m, 15H).

[0719] 실시예 S35: 화합물 D-1-d의 합성



[0720]

[0721]

[0722] 화합물 103(10g, 34.93mmol)을 함유하는 플라스크에 MeOH(300mL) 중 7.0M 암모니아를 첨가하였다. 반응 혼합물을 오토클레이브 반응기에서 밤새 50°C 에서 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 150을 백색 고체(9.50g, 35.01mmol, 100.26%)로 얻었고, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.4.

[0723] 에틸 아세테이트(60mL) 중 화합물 150(9.0g, 33.17mmol) 용액에 에틸 아세테이트(50mL) 중 4.0M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 화합물 151(7.20g, 34.67mmol, 104.52%)을 백색 고체로 얻었으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 반응에 바로 사용하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 208.3.

[0724] DMF(10mL) 및 ACN(90mL) 중 (2S)-2-[(tert-부톡시)카보닐]아미노-3,3-디메틸부탄산(화합물 152)(10.16g, 43.93mmol) 및 메틸 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 144)(8.14g, 48.22mmol)의 교반된 용액에, DIEA(19.8mL, 119.80mmol) 및 HATU(15.18g, 39.93mmol)를 0°C 에서 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 N_2 하에 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석한 다음 에틸 아세테이트(200mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 화합물 153(13.7g, 35.82mmol, 89.69%)을 황색 오일로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.1.

[0725] 0°C 의 MeOH(60mL) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-[(tert-부톡시)카보닐]아미노-3,3-디메틸부타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 153)(13.7g, 35.82mmol)의 교반 용액에 H_2O (60mL) 중 LiOH (1.7g, 71.63mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 생성된 혼합물을 물(150mL)로 희석하고 DCM(300mL)으로 추출하였다. 수성상을 1M HCl을 사용하여 pH ~3 내지 4로 조정하고, EtOAc(200mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압 하에 농축하여 조 화합물 154(7.48g, 20.30mmol, 56.68%)를 황색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 5.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.24 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 1.73 - 1.68 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.90 (s, 3H).

[0726] 0°C 의 DCM(20mL) 중 (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-[(tert-부톡시)카보닐]아미노-3,3-디메틸-부타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 154)(2g, 5.43mmol)의 교반된 용액에 4.0M HCl/디옥산(6.77mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS에 의해

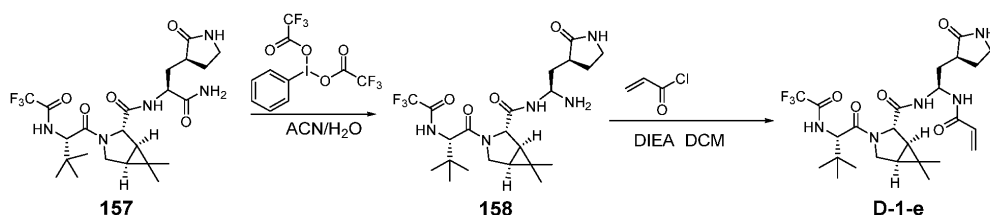
모니터링됨), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 화합물 **155**(1.9g, 조물질)를 황색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 269.1.

[0727] 0℃의 MeOH(20mL) 중 (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **155**)(2g, 7.45mmol)의 교반 용액에 메틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트(3mL, 29.81mmol) 및 TEA(5.2mL, 37.26mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 N₂ 하에 50℃에서 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정하고, 에틸 아세테이트(100mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조 화합물 **156**(2.2g, 6.04mmol, 81.02%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 365.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.27 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.02 - 0.97 (m, 12H), 0.82 (s, 3H).

[0728] 0℃의 부탄-2-온(10mL) 중 (1R,2S,5S)-3-[(2S)-3,3-디메틸-2-(트리플루오로아세트아미도)부타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **156**)(600mg, 1.65mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판아미드(화합물 **151**)(338mg, 1.98mmol)의 교반 용액에 DIEA(0.80mL, 4.94mmol), EDCI(410mg, 2.14mmol) 및 2-피리디놀-1-옥사이드(0.20mL, 2.14mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 N₂ 하에 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(200mL)로 희석하고 EtOAc(200mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **157**(380mg, 0.73mmol, 44.59%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 518.5.

[0729] DCM(6mL) 중 (2S)-2-[(1R,2S,5S)-3-[(2S)-3,3-디메틸-2-(트리플루오로아세트아미도)부타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미드}-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판아미드(화합물 **157**)(330mg, 0.64mmol)의 교반 용액에 버게스 시약(152mg, 0.64mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **D-1-d**(111.19mg, 0.22mmol, 34.91%)를 회백색 고체로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 500.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.18 - 3.00 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 19.1 Hz, 12H), 0.87 (s, 3H).

[0730] 실시예 S36: 화합물 **D-1-e**의 합성



[0731]

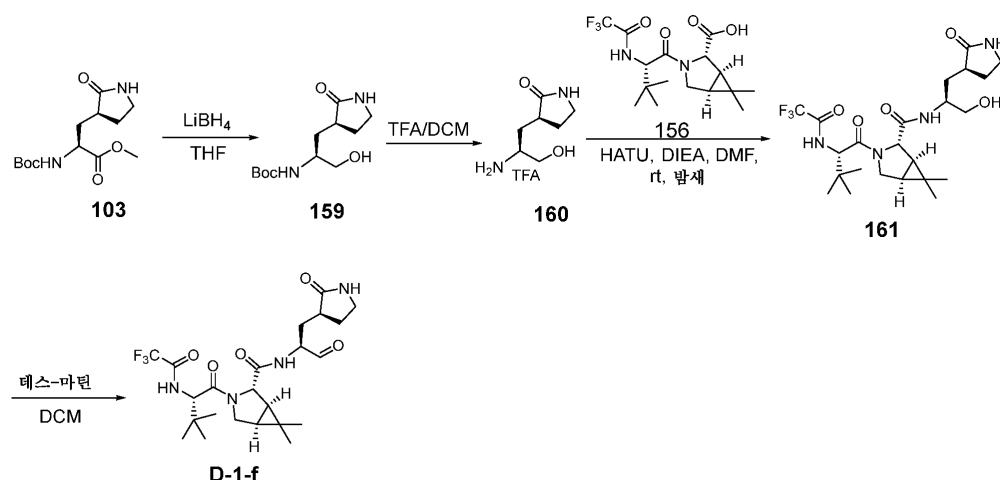
[0732] ACN(5mL) 및 물(5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **157**)(150mg, 0.29mmol) 및 비스(트리플루오로아세톡시)요오도벤젠(125mg, 0.29mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 용리액인 물 중 50% ACN(0.1% FA)을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피(C18, 40g, 20-35μm, 100Å)로 정제하여 화합물 **158**을 백색 고체로(65mg, 46%) 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 490.2.

[0733] 0℃의 N₂ 하의 DCM(3mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-2-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)에틸)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화

합물 **158**(60mg, 0.12mmol) 및 DIEA(63mg, 0.49mmol) 용액에 아크릴로일 클로라이드(15mg, 0.16mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **D-1-e**를 백색 고체(2.96mg, 5%)로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 544.4, 순도 = 94%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.72 - 5.51 (m, 2H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 15.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.82 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 9H), 0.85 (s, 3H).

[0734]

실시예 S37: 화합물 D-1-f의 합성



[0735]

[0736]

0°C의 N_2 하의 THF(10mL) 중 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판노에이트(화합물 **103**)(500mg, 1.75mmol)의 교반 용액에 $LiBH_4$ (154mg, 6.98mmol)를 일부씩 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 빙욕에서 0°C로 냉각하고, 물(20mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 화합물 **159**를 백색 고체(340mg, 75%)로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 259.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 (s, 1H), 5.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.56 - 2.37 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

[0737]

DCM(5mL) 중 tert-부틸 ((S)-1-하이드록시-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)카바메이트(화합물 **159**)(340mg, 1.218mmol) 및 TFA(3mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 화합물 **160**을 황색 오일(350mg, 조물질)로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 159.1.

[0738]

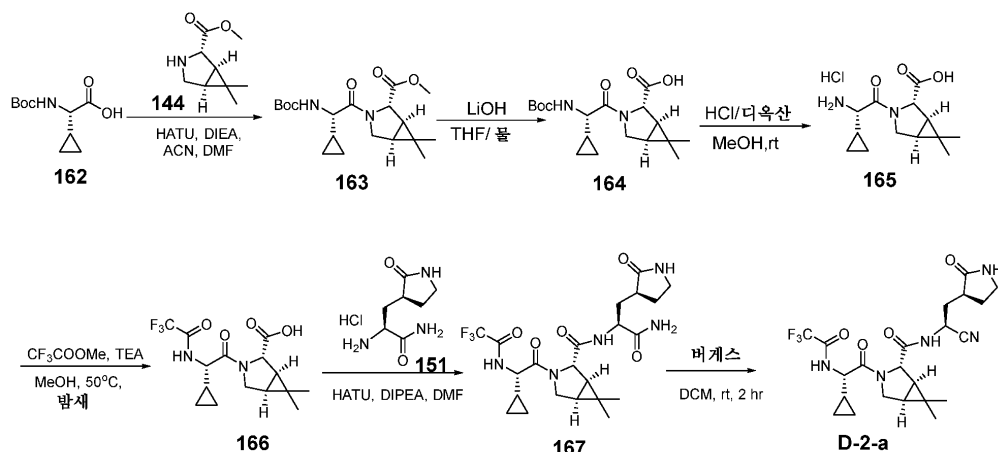
DMF(3mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **156**)(100mg, 0.27mmol)의 교반 용액에 HATU(156mg, 0.41mmol) 및 DIEA(142mg, 1.108mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, (S)-3-((S)-2-아미노-3-하이드록시프로필)피롤리딘-2-온 TFA 염(화합물 **160**)(84mg, 0.27mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 1M HCl, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(C18, 40g, 20-35 μ m, 100Å, 물 중 60% ACN(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **161**을 갈색 고체(40mg, 29%)로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 505.2.

[0739]

DCM(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-N-((S)-1-하이드록시-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물

물 **161**)(63mg, 0.13mmol) 및 테스-마틴 퍼요오디난(265mg, 0.62mmol) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (수성), 포화 NaHCO_3 (수성), 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **D-1-f**를 백색 고체로 얻었다(10mg, 17%). LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 503.3. 순도 = 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.91 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.01 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.1 Hz, 9H), 0.83 (s, 3H).

[0740] 실시예 S38: 화합물 D-2-a의 합성



0°C의 DMF(4mL) 및 ACN(36mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로프로필아세트산(화합물 **162**)(1.18g, 5.5mmol) 및 메틸 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 **144**)(1.12g, 6.6mmol)의 교반 용액에 DIEA(1.42g, 11mmol) 및 HATU(2.51g, 6.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 N_2 하에 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 ACN을 제거한 후, 물(80mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100mL x 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, (ACN/물(0.1% FA)))로 정제하여 화합물 **163**(1.6g, 79%)을 무색 오일로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 388.9. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 2.4 Hz, 9H), 1.09 - 1.03 (m, 1H), 1.01 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.33 (d, J = 3.2 Hz, 2H).

0°C의 THF/물(10mL, 1:1) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로프로필-아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 **163**)(350mg, 0.96mmol)의 교반 용액에 LiOH(91mg, 3.82mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정하고, EtOAc(60mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, (ACN/물(0.1% FA)))로 정제하여 화합물 **164**(320mg, 95%)를 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 10H), 1.11 - 0.98 (m, 4H), 0.90 (d, J = 17.6 Hz, 3H), 0.51 - 0.23 (m, 4H).

DCM(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로프로필아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **164**)(320mg, 0.9mmol) 혼합물에 디옥산(5mL) 중 4.0M HCl 용액을 첨

가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 **165**(250mg)를 황색 반고체로 제공하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 253.1.

[0745]

0℃의 MeOH(10mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-아미노-2-사이클로프로필아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산 하이드로클로라이드(화합물 **165**)(250mg, 0.87mmol)의 교반 용액에 TEA(0.264g, 2.61mmol) 및 메틸-2,2,2-트리플루오로아세테이트(0.335g, 2.61mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 N₂ 하에 50℃에서 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정하고, 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **166**(200mg, 65%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 349.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 1H), 9.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.55 - 0.37 (m, 4H).

[0746]

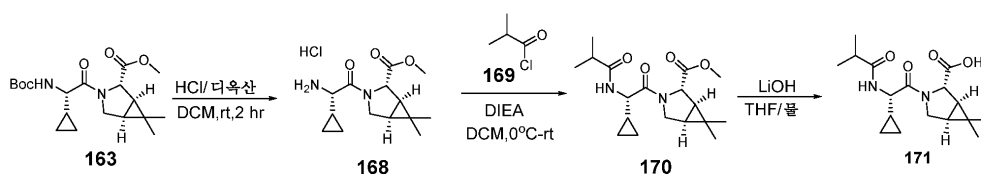
0℃의 DMF (8mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **166**)(200mg, 0.57mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판아미드(화합물 **151**)(142mg, 0.68mmol)의 교반 용액에 DIEA(220mg, 1.71mmol) 및 HATU(259mg, 0.68mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(60mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40mL x 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **167**(80mg, 28%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 502.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 3H), 0.57 - 0.38 (m, 4H).

[0747]

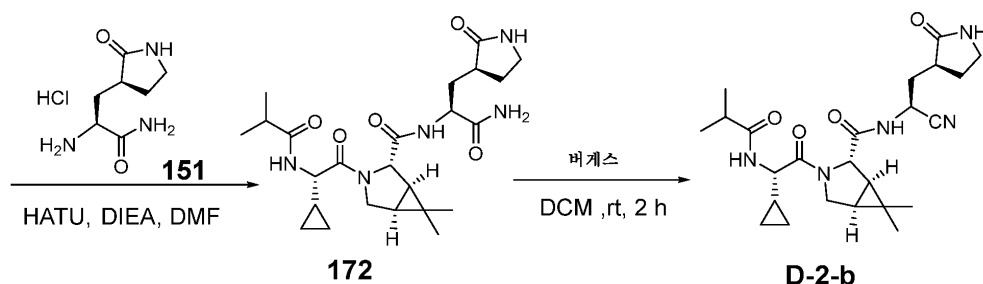
DCM(5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복시아미드(화합물 **167**)(80mg, 0.16mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(76mg, 0.32mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **D-2-a**(37mg, 47.7%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 484.3. HPLC: 95.14%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 3H), 0.98 - 0.86 (m, 3H), 0.55 - 0.38 (m, 4H).

[0748]

실시예 S39: 화합물 D-2-b의 합성



[0749]



[0750]

[0751]

DCM(10mL) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로프로필-아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 **163**)(1.2g, 3.28mmol)의 교반 용액에 디옥산(4.0M, 15mL) 중 HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 **168**(1.1g)을 황색 반고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 267.0.

[0752]

0℃의 DCM(10mL) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-아미노-2-사이클로프로필아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(화합물 **168**)(293mg, 0.97mmol)의 교반 용액에 DIEA(0.387g, 3mmol) 및 이소부틸 클로라이드(화합물 **169**)(123mg, 1.16mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **170**(200mg, 61%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 337.3. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.74 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.14 - 1.04 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.47 - 0.36 (m, 2H), 0.35 - 0.23 (m, 2H).

[0753]

THF/물(10mL, 2:1) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-이소부티르아미도아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 **170**)(200mg, 0.59mmol)의 교반 용액에 LiOH(29mg, 1.18mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정하고 DCM(40mL x3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **171**(170mg, 89%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 323.2. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.73 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.72 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.16 - 1.03 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.43 - 0.29 (m, 4H).

[0754]

0℃의 DMF(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-이소부티르아미도아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **171**)(170mg, 0.53mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 **151**)(124mg, 0.6mmol)의 교반 용액에 DIEA(0.205g, 1.59mmol) 및 HATU(0.229g, 0.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(60mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40mL x 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **172**(150mg, 59.5%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 476.4. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.66 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 1.04 - 0.99 (m, 4H), 0.98 - 0.90 (m, 6H), 0.87 (s, 2H), 0.47 - 0.22 (m,

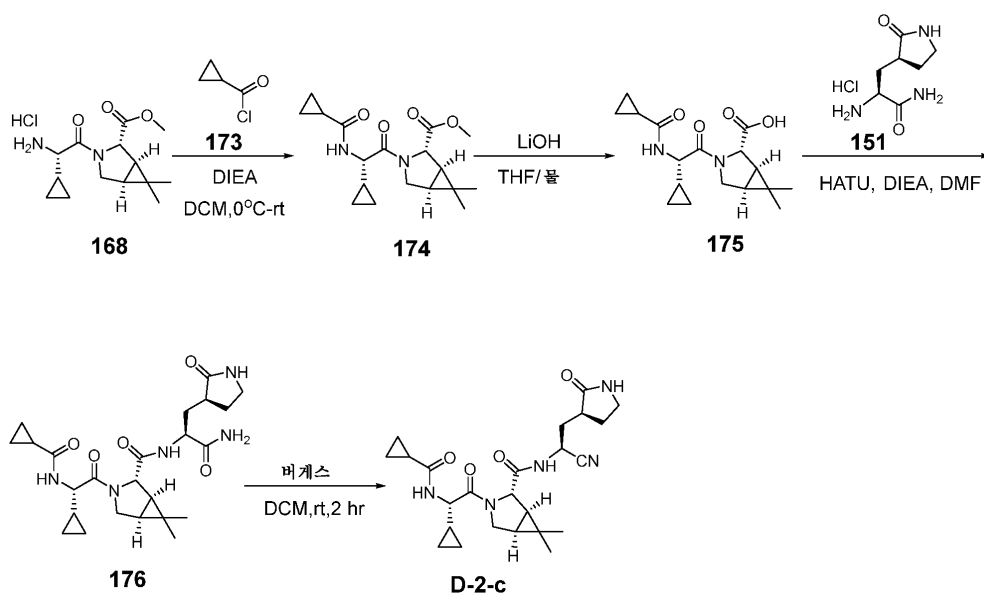
4H).

[0755]

DCM(10mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-이소부티라미도아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **172**)(150mg, 0.31mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(0.147g, 0.62mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **D-2-b**(50mg, 35.2%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 458.3, HPLC: 99.55%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.01 - 4.85 (m, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 4H), 0.99 - 0.85 (m, 9H), 0.44 - 0.27 (m, 4H).

[0756]

실시예 S40: 화합물 **D-2-c**의 합성



[0757]

[0758]

0°C의 DCM(10mL) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-아미노-2-사이클로프로필아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(화합물 **168**)(220mg, 0.73mmol)의 교반 용액에 DIEA(0.387g, 3mmol) 및 사이클로프로판카보닐 클로라이드(화합물 **173**)(91mg, 0.87mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **174**(170mg, 69.5%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 335.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.17 - 1.03 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 33.8 Hz, 3H), 0.70 - 0.53 (m, 4H), 0.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.38 - 0.24 (m, 2H).

[0759]

THF/물(10mL, 2:1) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-(사이클로프로판카복사미도)-2-사이클로프로필-아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 **174**)(170mg, 0.51mmol)의 교반된 용액에 LiOH(27mg, 1.02mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정하고, DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **175**(150mg, 92%)를 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 321.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H),

1.15 - 1.05 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.70 - 0.54 (m, 4H), 0.48 - 0.17 (m, 4H).

[0760]

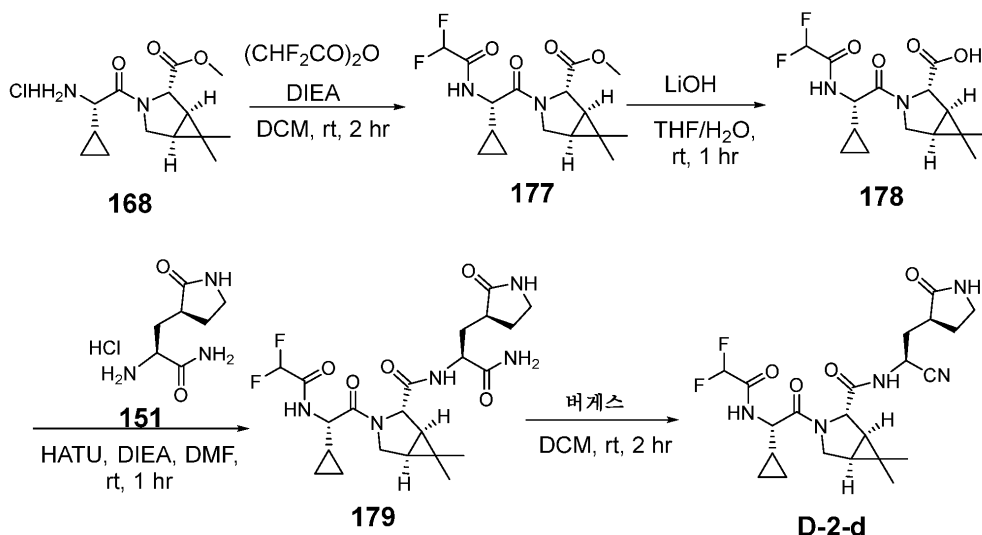
0℃의 DMF(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-(사이클로프로판카복사미도)-2-사이클로프로필아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **175**)(150mg, 0.47mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 **151**)(124mg, 0.6mmol)의 교반 용액에 DIEA(0.205g, 1.59mmol) 및 HATU(0.229g, 0.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(60mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40mL x 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **176**(140mg, 62.8%)을 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 474.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.73 - 1.42 (m, 4H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 1.03 - 0.97 (m, 3H), 0.85 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H), 0.68 - 0.54 (m, 4H), 0.49 - 0.32 (m, 4H).

[0761]

DCM(10mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-(사이클로프로판카복사미도)-2-사이클로프로필아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **176**)(140mg, 0.29mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(0.143g, 0.6mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **D-2-c**(74mg, 55.9%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 456.3, HPLC: 95.06%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 - 8.85 (m, 1H), 8.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.15 - 3.97 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.69 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 3H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.11 - 0.98 (m, 4H), 0.97 - 0.84 (m, 3H), 0.69 - 0.51 (m, 4H), 0.46 - 0.27 (m, 4H).

[0762]

실시예 S41: 화합물 **D-2-d**의 합성



[0763]

[0764]

0℃의 DCM(10mL) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-아미노-2-사이클로프로필아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(화합물 **168**)(1.0g, 3.31mmol)의 교반 용액에 DIEA(1.28g, 9.93mmol) 및 2,2-디플루오로아세트산 무수물(0.63g, 3.6mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **177**(1.0g, 87.5%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 345.2. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 9.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.39 - 6.04 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 3H), 0.58 - 0.23 (m, 4H).

[0765]

THF/물(10mL, 2:1) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 177)(1.0g, 2.9mmol)에 LiOH(0.139g, 5.8mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정하고, 에틸 아세테이트(100mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 178(550mg, 57%)을 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 331.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.16 - 5.81 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 0.95 - 0.86 (m, 1H), 0.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.28 - 0.03 (m, 4H).

[0766]

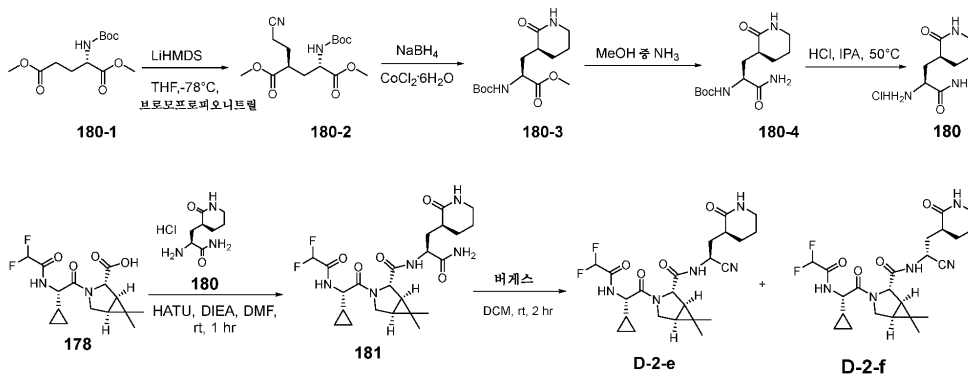
0℃의 DMF(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 178)(250mg, 0.75mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 151)(187mg, 0.91mmol)의 교반된 용액에 DIEA(0.29g, 2.25mmol) 및 HATU(0.342g, 0.9mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(60mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40mL x 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 179(180mg, 49.5%)를 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 483.8.

[0767]

DCM(10mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 179)(180mg, 0.37mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(0.176g, 0.74mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 D-2-d(63mg, 36.5%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 466.4, HPLC: 99.55%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.37 - 6.03 (m, 1H), 5.04 - 4.90 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.51 - 0.37 (m, 4H).

[0768]

실시예 S42: 화합물 D-2-e 및 D-2-f의 합성



[0769]

[0770]

질소 하의 -78℃의 무수 THF(300mL) 중 디메틸 (tert-부톡시카보닐)-L-글루타메이트(화합물 180-1)(20g, 72.7mmol) 용액에 질소 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(145mL, THF 중 1.0M, 145mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 브로모프로피오니트릴(6.8mL, 82mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 빙초산

(10mL)을 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(200mL)로 희석하고, DCM(200mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE:에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 **180-2**(4.0g, 16.7%)를 담황색 오일로 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 329.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

[0771] 0℃의 메탄올(50mL) 중 디메틸 (2S,4S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-4-(2-시아노에틸)펜탄디오에이트(화합물 **180-2**)(4g, 12.2mmol) 및 코발트 클로라이드 6수화물(3.2g, 11.6mmol) 용액에 나트륨 보로하이드라이드(4.8g, 126mmol)를 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 염화암모늄(30mL)으로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM(100mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **180-3**(1.78g, 48.7%)을 백색 반고체로 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 301.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 - 7.31 (m, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 10H).

[0772] 썰링된 압력 튜브를 MeOH 중 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)프로파노에이트(화합물 **180-3**)(1.78g, 5.93mmol) 및 4M 암모니아(2.8mL)로 충전하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 **180-4**(1.7g)를 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다. LCMS = [M+H]⁺: 285.9.

[0773] HCl(이소프로판올 중 4.0M)(20mL) 중 조 tert-부틸 ((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판-2-일)카바메이트(화합물 **180-4**)(1.7g, 조물질)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **180**(870mg, 두 단계에 대해 66%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 186.1.

[0774] 0℃의 DMF(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **178**)(300mg, 0.91mmol) 및 (R)-2-아미노-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 **180**)(231mg, 1.0mmol)의 교반된 용액에 DIEA(0.352g, 2.73mmol) 및 HATU(0.81g, 1.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 1M HCl, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **181**(230mg, 50.7%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 498.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.38 - 9.02 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 1H), 7.25 - 6.90 (m, 2H), 6.38 - 6.05 (m, 1H), 4.40 - 3.97 (m, 3H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.65 - 1.11 (m, 7H), 1.05 - 0.85 (m, 6H), 0.59 - 0.34 (m, 4H).

[0775] DCM(10mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **181**)(230mg, 0.46mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(0.22g, 0.92mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 2개의 이성질체인 화합물 **D-2-e**(56mg, 25.9%) 및 화합물 **D-2-f**(6mg, 2.8%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 480.4. HPLC: 99.10%.

[0776] **D-2-e**: HPLC: 99.10%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.38 - 6.06 (m, 1H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.30 - 1.26 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 3H), 0.97

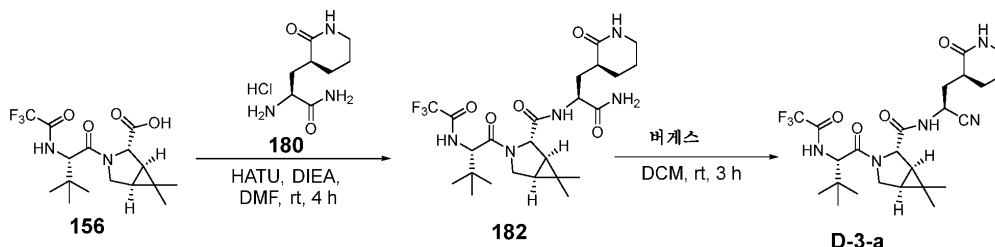
- 0.87 (m, 3H), 0.51 - 0.37 (m, 4H).

[0777]

D-2-f: HPLC: 86.15 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.37 - 6.04 (m, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.65 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 3H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 3H), 0.96 - 0.82 (m, 3H), 0.57 - 0.36 (m, 4H).

[0778]

실시예 S43: 화합물 D-3-a의 합성



[0779]

[0780]

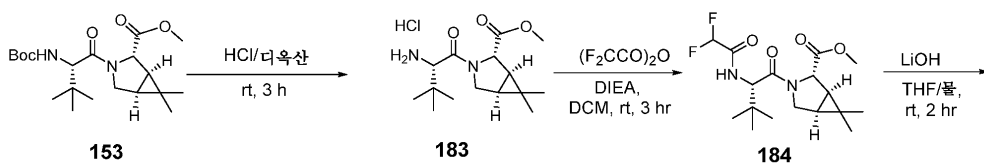
0℃의 DMF(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **156**)(400mg, 1.1mmol) 및 (S)-2-아미노-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 **180**)(0.265g, 1.2mmol)의 교반 용액에 DIEA(0.387g, 3mmol) 및 HATU(0.457g, 1.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(80mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **182**(270mg, 46%)를 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 532.6. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 3H), 1.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.84 (s, 3H).

[0781]

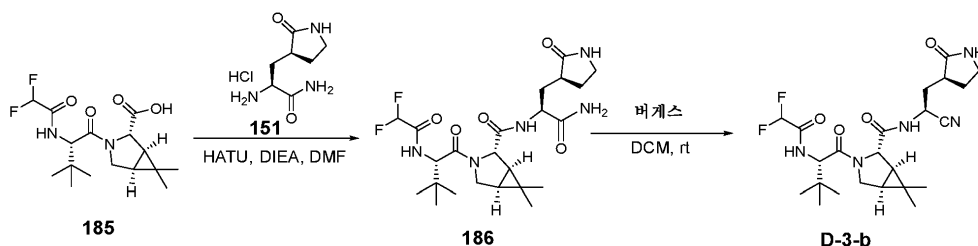
DCM(10mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **182**)(300mg, 0.56mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(266mg, 1.12mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 N_2 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **D-3-a**(206mg, 71%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 514.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.09 - 4.92 (m, 1H), 4.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.68 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.42 - 1.22 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.85 (s, 3H).

[0782]

실시예 S44: 화합물 D-3-b의 합성



[0783]



[0784]

[0785]

디옥산 중 HCl(4M, 100mL) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 153)(10g, 26.2mmol) 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 183(9.1g)을 황색 반고체로서 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 283.3.

[0786]

0℃의 DCM(100mL) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(화합물 183)(9.1g, 28.6mmol)의 교반 용액에 DIEA(11.1g, 85.8mmol) 및 2,2-디플루오로아세트산 무수물(4.98g, 28.6mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(40mL)로 희석하고 DCM(200mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 0.5M HCl(60mL x 3) 및 포화 NaHCO₃(50mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축하여 화합물 184(9.4g, 91%)를 황색 오일로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 361.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (t, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.84 (s, 3H).

[0787]

THF/물(100mL, 2:1) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 184)(9.4g, 26mmol)의 교반 용액에 LiOH(1.56g, 65mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정하고 에틸 아세테이트(100mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 화합물 185(8.6g, 95%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 347.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (t, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.06 - 0.94 (m, 12H), 0.84 (s, 3H).

[0788]

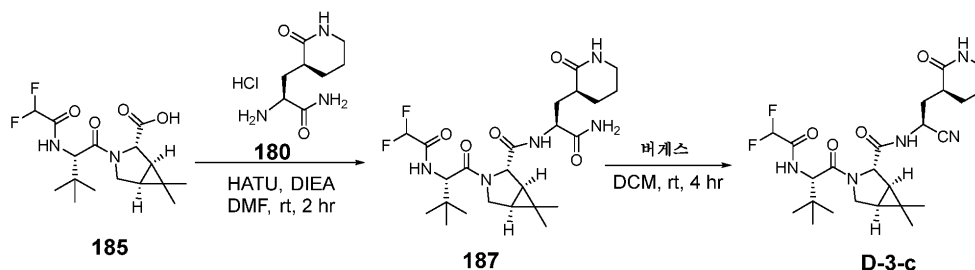
0℃의 DMF(50mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 185)(6.6g, 19.0mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 151)(5.14g, 24.7mmol)의 교반된 용액에 HATU(8.67g, 22.8mmol) 및 DIEA(9.81g, 76mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 혼합물을 물(100mL)로 희석하고 EtOAc(200mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100mL x 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 186(7.0g, 73%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 500.7. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.27 (t, *J* = 53.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.82 (s, 3H).

[0789]

DCM(50mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 186)(5.0g, 10mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(4.76g, 20mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 염수로 세척하고, 유기층을 분리

한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30:1)로 정제하여 화합물 **D-3-b**(3.12g, 64.7%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.27 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 1H), 4.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.73 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.86 (s, 3H).

[0790] 실시예 S45: 화합물 **D-3-c**의 합성

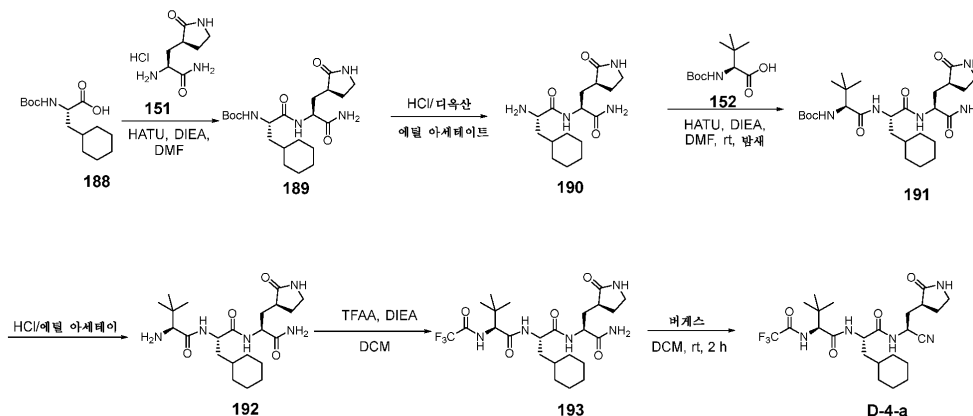


[0791]

[0792] 0°C의 DMF(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **185**)(346mg, 1.0mmol) 및 (S)-2-아미노-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 **180**)(0.265g, 1.2mmol)의 교반된 용액에 DIEA(0.387g, 3mmol) 및 HATU(0.457g, 1.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(80mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **187**(300mg, 58%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 514.5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.28 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.70 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 3H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.84 (s, 3H).

[0793] DCM(10mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **187**)(300mg, 0.58mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(276mg, 1.16mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 염수로 세척하고, 유기층을 분리한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **D-3-c**(86mg, 29.9%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 496.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.27 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 4.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.38 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.83 (s, 3H).

[0794] 실시예 S46: 화합물 D-4-a의 합성



[0795]

[0796]

DMF(20mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이클로헥실프로판산(화합물 **188**)(1.35g, 5mmol) 및 (S)-2-아미노-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 **151**)(1.2g, 5.5mmol)의 교반된 용액에 HATU(1.9g, 5mmol) 및 DIEA(2.58g, 20mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트(200mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **189**(1.8g, 4.24mmol, 84.80%)를 적색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 425.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.78 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 3H), 1.49 - 1.32 (m, 12H), 1.31 - 1.08 (m, 4H), 1.01 - 0.85 (m, 2H).

[0797]

에틸 아세테이트(8mL) 중 tert-부틸 N-[(1S)-1-{[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]카바모일}-2-사이클로헥실에틸]카바메이트(화합물 **189**)(400mg, 0.94mmol) 용액에 HCl(EtOAc 중 4.0M, 2mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 **190**(397mg, 1.22mmol, 100%)을 백색 고체로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 325.2.

[0798]

0℃의 ACN(40mL) 및 DMF(4mL) 중 2-[(2S)-2-아미노-3-사이클로헥실프로판아미도]-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드(화합물 **190**)(397mg, 1.22mmol) 용액에 2-[(tert-부톡시)카보닐]아미노-3,3-디메틸부탄산(화합물 **152**)(311.33mg, 1.35mmol), DIEA(0.807mL, 4.88mmol) 및 HATU(695.82mg, 1.83mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(60mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40mL x 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(C18, ACN/물 (0.1% FA))로 정제하여 화합물 **191**(420mg, 0.78mmol, 63.83%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 538.1.

[0799]

에틸 아세테이트(5mL) 중 tert-부틸 N-(1-{[(1S)-1-{[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]카바모일}-2-사이클로헥실에틸]카바모일}-2,2-디메틸프로필)카바메이트(화합물 **191**)(420mg, 0.78mmol)의 교반 용액에 HCl(에틸 아세테이트 중 4.0M, 10mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 화합물 **192**(330mg, 0.70mmol, 89.12%)를 백색 고체로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 438.3.

[0800]

DCM(5mL) 중 2-아미노-N-[(1S)-1-{[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]카바모일}-2-사이클로헥실에틸]-3,3-디메틸부탄아미드(화합물 **192**)(330mg, 0.75mmol) 용액에 DCM 중 DIEA(0.137mL, 0.83mmol) 및 TFAA(0.420mL, 3.02mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **193**(90mg, 0.17mmol, 22.37%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 534.1.

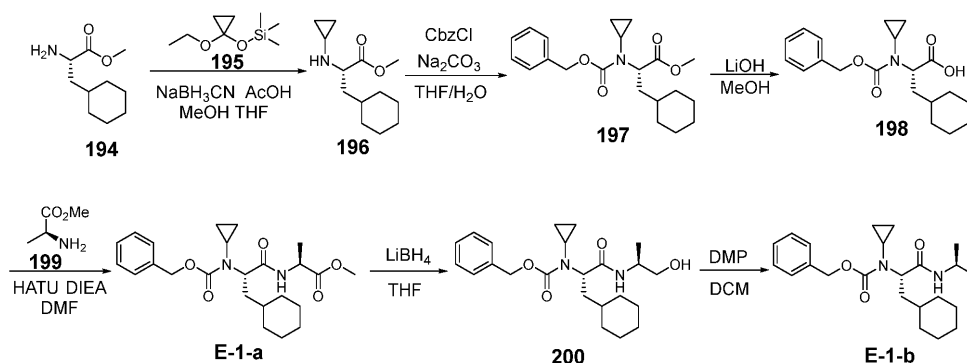
[0801]

DCM(5mL) 중 N-[(1S)-1-{[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]카바모일}-2-사이클로헥실에틸]-3,3-디메틸

-2-(트리플루오로아세트아미도)부탄아미드(화합물 **193**)(90mg, 0.17mmol) 용액에 버게스 시약(81mg, 0.34mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **D-4-a**(10mg, 0.02mmol, 11.50%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 516.3. HPLC: 89.75%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.55 (m, 7H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 1.20 - 1.03 (m, 3H), 0.99 - 0.80 (m, 11H).

[0802]

실시예 S47: 화합물 E-1-a 및 E-1-b의 합성



[0803]

[0804]

MeOH/THF(75mL/75mL) 중 메틸 (S)-2-아미노-3-사이클로헥실프로파노에이트(화합물 **194**)(15g, 67.65mmol) 용액에 화합물 **195**(23.59g, 135.30mmol), AcOH(8.13g, 135.30mmol) 및 $NaBH_3CN$ (4.26g, 67.65mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하여 유기 용매를 제거하고, 포화 $NaHCO_3$ 로 염기화하고, 에틸 아세테이트(200mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 용액(100mL)으로 세척하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/에틸 아세테이트 = 50:1)로 정제하여 화합물 **196**(5.34g)을 무색 오일로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 226.4.

[0805]

5℃의 THF/ H_2O (50mL, 1:1) 중 화합물 **196**(5.34g, 23.71mmol)의 교반 용액에 Na_2CO_3 (5.03g, 47.42mmol) 및 Cbz-Cl(4.86g, 28.46mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 물(100mL)로 킨칭하고 에틸 아세테이트(100mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/에틸 아세테이트 = 30:1)로 정제하여 화합물 **197**(6.17g)을 무색 오일로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 360.3.

[0806]

MeOH(150mL) 중 화합물 **197**(5.17g, 14.39mmol)의 교반된 용액에 1M LiOH(수성)(72mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 물(25mL)로 희석하고, 포화 시트르산으로 산화하고, 에틸 아세테이트(100mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(100mL x 2), 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 화합물 **198**(5.17g)을 무색 오일로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 346.2.

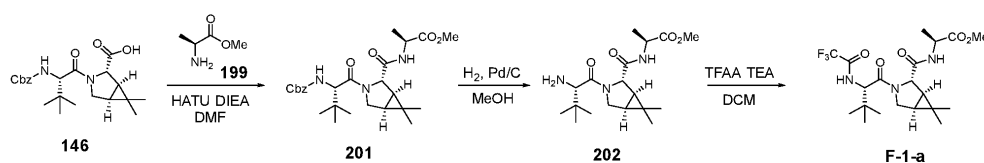
[0807]

5℃의 무수 DMF(25mL) 중 화합물 **198**(5.17g, 14.97mmol) 용액에 HATU(8.54g, 22.46mmol) 및 DIEA(9.67g, 74.88mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 10분 동안 교반한 후, 화합물 **199**(3.14g, 22.46mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 30분 동안, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(90mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/에틸아세테이트 = 10:1)로 정제하여 화합물 **E-1-a**(5.1g)를 무색 오일로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 431.4.

[0808] 0℃의 무수 THF(27mL) 중 화합물 **E-1-a**(2.77g, 6.44mmol)의 교반 용액에 리튬 보로하이드라이드(16.1mL, 32.2mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(LCMS로 모니터링), 반응을 포화 NH_4Cl 로 켄칭하고 에틸 아세테이트(200mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100mL)로 세척하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/에틸 아세테이트 = 20:1)로 정제하여 화합물 **200**(1.69g)을 무색 오일로 얻었다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403.2.

[0809] 질소 대기 하의 0℃의 무수 DCM(16mL) 중 화합물 **200**(1.69g, 4.20mmol)의 교반 용액에 데스-마틴 퍼요오디난(5.34g, 12.60mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하고 실온으로 2시간 동안 가온하였다. 반응 완료 후(LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 10% 수성 나트륨 티오설페이트(20mL)로 켄칭하였다. 유기층을 10% 수성 나트륨 티오설페이트(20mL), 포화 중탄산나트륨(20mL x 2), 물(20mL x 2) 및 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20:1)로 정제하여 화합물 **E-1-b**(320mg)을 무색 오일로 얻었다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 401.44.

[0810] **실시예 S48: 화합물 F-1-a의 합성**



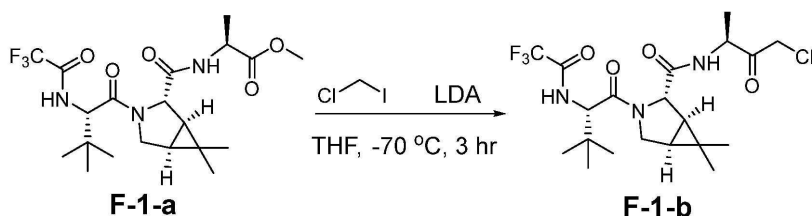
[0811]

[0812] 실온의 무수 DMF(15mL) 중 화합물 **146**(1.2g, 3.0mmol) 용액에 화합물 **199**(400mg, 3.0mmol), HATU(1.7g, 4.5mmol) 및 DIEA(1.2g, 9.0mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 NaCl로 세척하고, 유기층을 분리하고 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 **201**(1.4g, 95.9%)을 얻었다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488.4.

[0813] MeOH(20mL) 중 화합물 **201**(1.4g, 2.8mmol)의 교반 용액에 Pd/C(10wt%, 140mg)를 일부씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 조 화합물 **202**(1.0g)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354.3.

[0814] 실온의 무수 DCM(15mL) 중 화합물 **202**(1.0g, 2.83mmol) 용액에 TFAA(300mg, 4.25mmol) 및 TEA(240mg, 7.07mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 NaCl로 세척하고, 유기층을 분리하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 **F-1-a**(800mg, 66.7%)를 얻었다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 450.4.

[0815] **실시예 S49: 화합물 F-1-b의 합성**

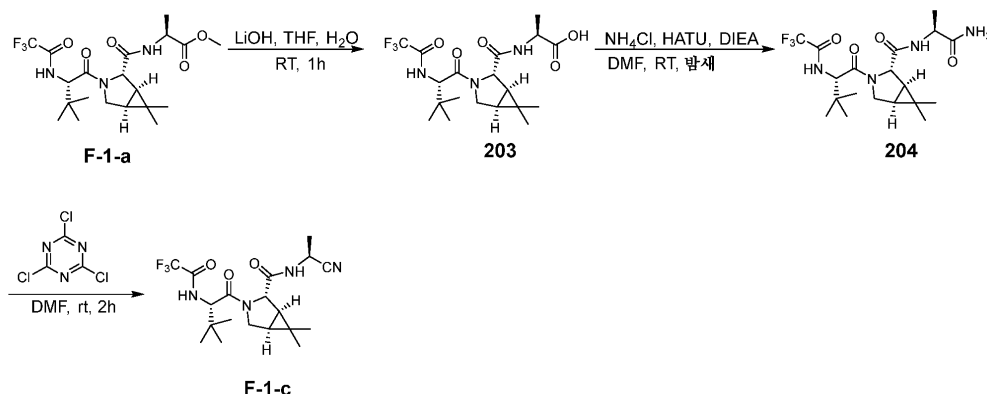


[0816]

[0817] N_2 하의 -70℃의 건조 THF(3mL) 중 메틸 ((1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카보닐)-L-알라니네이트(화합물 **F-1-a**)(100mg, 0.22mmol) 및 클로로요오도메탄(235mg, 1.33mmol) 용액에 LDA(THF 중 2M, 2.3mL, 4.6mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (수성)(10mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(10mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시

키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **F-1-b**를 백색 고체로 얻었다 (44mg, 43%). LCMS = $[M+H]^+$: 468.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.80 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.90 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.86 (s, 3H).

[0818] 실시예 S50: 화합물 **F-1-c**의 합성



[0819]

[0820]

THF(5mL) 및 물(5mL) 중 메틸 ((1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카보닐)-L-알라니네이트(화합물 **F-1-a**)(400mg, 0.89mmol) 용액에 LiOH·H₂O(93mg, 2.23mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS에 따라 반응이 완료된 후, 포화 시트르산을 사용하여 반응 혼합물의 pH를 3으로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조 화합물 **203**을 백색 고체로 얻었다 (350mg, 90% 수율). LCMS = $[M+H]^+$: 436.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.93 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J = 6.6, 4.2, 2.5 Hz, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H), 1.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.85 (s, 3H).

[0821]

DMF(2mL) 중 ((1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카보닐)-L-알라닌(화합물 **203**)(100mg, 0.23mmol), NH₄Cl(26mg, 0.46mmol), HATU(174mg, 0.46mmol) 및 DIEA(120mg, 0.92mmol) 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 10g SNAP, PE 중 65% THF)로 정제하여 화합물 **204**를 황색 고체(90mg, 90% 수율)로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 534.3.

[0822]

DMF(0.6mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **204**)(30mg, 0.069mmol)의 교반된 용액에 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(18mg, 0.97mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 대로 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 제조용-HPLC로 직접 정제하여 화합물 **F-1-c**(2개의 이성질체): **F-1-c-P1**을 백색 고체(2.01mg, 7%)로, **F-1-c-P2**를 백색 고체(1.69mg, 6%)로 수득하였다.

[0823]

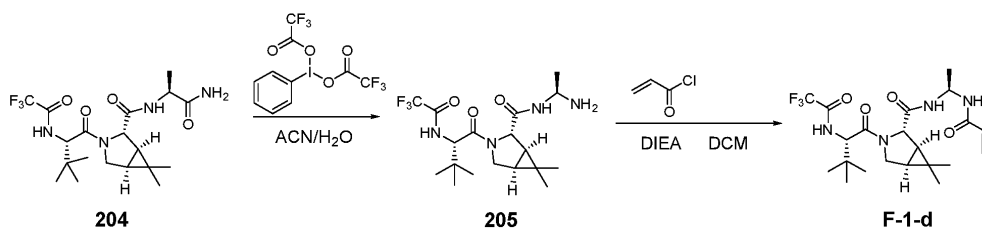
F-1-c-P1: LCMS = $[M+H]^+$: 417.4, 순도: 59%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 0.3H), 7.05 - 6.97 (m, 0.6H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 1H), 4.44 (s, 0.3H), 4.36 (s, 0.6H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 1.79 (d, J = 7.8 Hz, 0.3H), 1.71 (d, J = 7.7 Hz, 0.6H), 1.55 (dd, J = 10.7, 7.2 Hz, 4H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.85 (d, J = 3.9 Hz, 3H).

[0824]

F-1-c-P2: LCMS = $[M+H]^+$: 417.4, 순도: 73%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.79 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 1H),

4.44 (s, 0.5H), 4.36 (s, 0.5H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 1.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H), 1.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.5H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 4.5H), 1.02 (s, 4.5H), 0.85 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H).

[0825] 실시예 S51: 화합물 F-1-d의 합성



[0826]

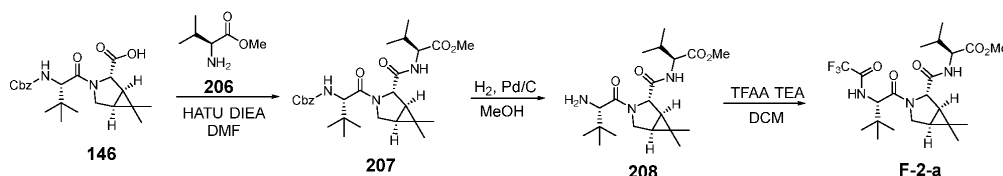
[0827] 아세톤(3mL) 및 물(3mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사아미드 (화합물 204)(100mg, 0.23mmol) 및 페닐-λ³-요오단디일 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)(100mg, 0.23mmol) 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼(C18, 40g 20-35um, 100 Å, 50% ACN/물(0.1% FA))으로 직접 정제하여 화합물 205를 백색 고체(50mg, 53% 수율)로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 407.2.

[0828] N₂ 하의 0°C의 DCM(3mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노에틸)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사아미드(화합물 205)(50mg, 0.12mmol) 및 DIEA(48mg, 0.37mmol)의 교반된 용액에 아크릴로일 클로라이드(14mg, 0.16mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 농축하고 제조용-HPLC에 의해 정제하여 화합물 F-1-d(2개의 이성질체): F-1-d-P1을 백색 고체(6.50mg, 수율: 12%)로, F-1-d-P2를 백색 고체(3.62mg, 수율: 7%)로 수득하였다.

[0829] F-1-d-P1: LCMS = $[M+H]^+$: 461.1, 순도 87% ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.18 - 6.94 (m, 1H), 6.68 - 6.47 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 5.68 (d, 1H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.81 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 4H), 1.01 (s, 9H), 0.96 (s, 1H), 0.84 (s, 3H).

[0830] F-1-d-P2: LCMS = $[M+H]^+$: 461.1, 순도 59%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.11 - 5.98 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.55 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 5.1$ Hz, 9H), 0.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

[0831] 실시예 S52: 화합물 F-2-a의 합성



[0832]

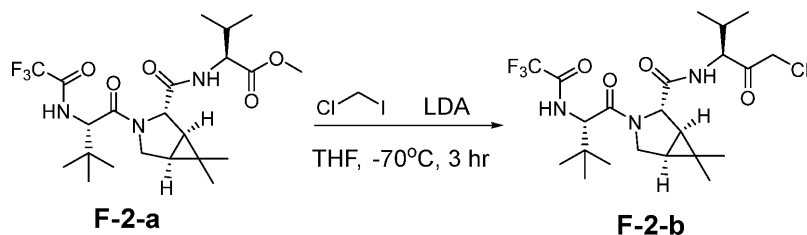
[0833] 실온의 무수 DMF(15mL) 중 화합물 146(1.1g, 2.7mmol) 용액에 화합물 206(458.6mg, 2.7mmol), HATU(1.56g, 4.05mmol) 및 DIEA(1.05g, 8.1mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물, 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 207(600mg, 43.2%)을 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 516.2.

[0834] MeOH(20mL) 중 화합물 207(600mg, 1.16mmol)의 교반 용액에 Pd/C(10wt%, 60mg)를 일부씩 첨가하였다. 반응 혼

합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 대로 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 조 화합물 **208**(500mg)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 382.4.

[0835] 실온의 무수 DCM(15mL) 중 화합물 **208**(500mg, 1.31mmol) 용액에 TFAA(550mg, 2.62mmol) 및 TEA(396mg, 3.93mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 완료가 LCMS에 의해 표시될 때까지 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기층을 물, 포화 NaCl로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 **F-2-a**(420mg, 91%)를 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 478.3.

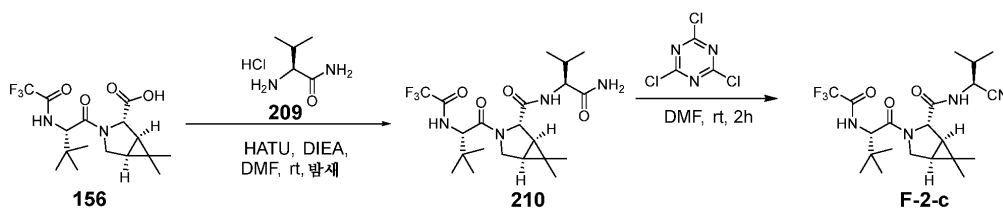
[0836] 실시예 S53: 화합물 **F-2-b**의 합성



[0837]

[0838] -70°C의, N₂ 하의 건조 THF(3mL) 중 메틸 ((1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)-부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카보닐)-L-발리네이트 화합물 **F-2-a**(100mg, 0.21mmol) 및 클로로요오도메탄(222mg, 1.26mmol)의 교반된 용액에 LDA(THF 중 2M, 2mL, 4mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 대로 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(10mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(10mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **F-2-b**를 백색 고체로 얻었다(34mg, 33%). LCMS = $[M+H]^+$: 496.3, 순도 98%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.81 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.59 - 1.55 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0839] 실시예 S54: 화합물 **F-2-c**의 합성



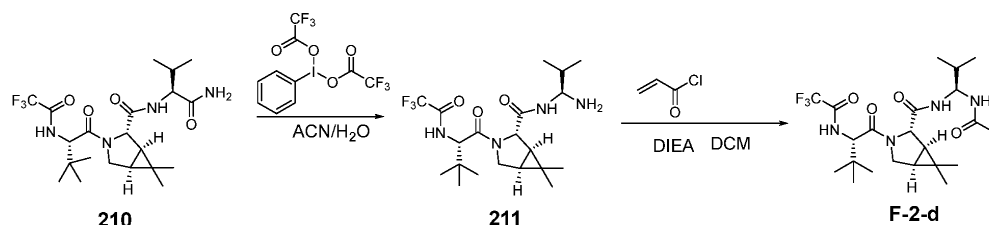
[0840]

[0841] DMF(3mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **156**)(270mg, 0.74mmol), (S)-2-아미노-3-메틸부탄아미드 하이드로클로라이드(화합물 **209**)(170mg, 1.11mmol), HATU(563mg, 1.48mmol) 및 DIEA(382mg, 2.96mmol) 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS에 표시된 대로 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(C 18, 120g, 20-35μm, 100Å, 60% ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **210**을 황색 고체로 얻었다(300mg, 87% 수율). LCMS = $[M+H]^+$: 463.1.

[0842] DMF(1mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(50mg, 0.11mmol)(화합물 **210**)의 교반된 용액에 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(28mg, 0.15mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응

혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 제조용-HPLC로 직접 정제하여 화합물 **F-2-c**를 백색 고체로 얻었다(20mg, 41%). LCMS = $[M+H]^+$: 445.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 4.79 (dd, J = 9.0, 6.2 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 9.0, 6.9 Hz, 0.5H), 4.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 4.35 (s, 1H), 4.31 (s, 0.5H), 4.12 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 0.5H), 3.92 (dd, J = 10.4, 4.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.3 Hz, 0.5H), 2.10 - 1.95 (m, 1.5H), 1.68 - 1.54 (m, 3H), 1.11 (s, 1.5H), 1.08 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 8H), 1.06 (s, 5H), 1.01 (s, 9H), 0.86 (s, 3H). 참고: 두 이성질체의 가능한 혼합.

[0843] 실시예 S55: 화합물 F-2-d의 합성

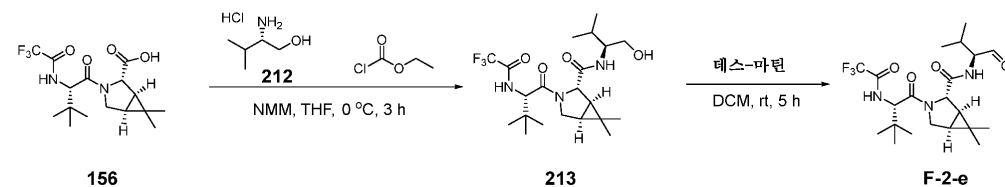


ACN(5mL) 및 물(5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복시아미드(화합물

210)(200mg, 0.43mmol) 및 페닐- λ^3 -요오단디일 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)(200mg, 0.43mmol) 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 대로 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 플래시 컬럼(C18, 40g, 20-35 μ m, 100Å, 50% ACN/물(0.1% FA))으로 직접 정제하여 화합물 **211**을 백색 고체로 얻었다(20mg, 11%). LCMS = $[2M+H]^+$: 869.4.

0°C의 N₂ 하의 DCM(1mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-2-메틸프로필)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복시아미드(화합물 **211**)(20mg, 0.046mmol) 및 DIEA(24mg, 0.184mmol)의 교반된 용액에 아크릴로일 클로라이드(5.4mg, 0.06mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **F-2-d**를 백색 고체로 얻었다(2mg, 9%). LCMS = $[M+H]^+$: 489.3, 순도 92%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.31 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.90 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 1.53 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.99 - 0.94 (m, 6H), 0.84 (s, 3H).

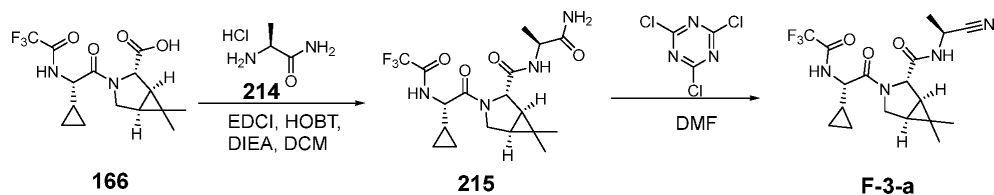
[0847] 실시예 S56: 화합물 F-2-e의 합성



0°C의 THF(2mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **156**)(100mg, 274 μ mol) 용액에 4-메틸모르폴린(73mg, 0.72mmol) 및 에틸 클로로포르메이트(62mg, 0.57mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, (S)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올 하이드로클로라이드(화합물 **212**)(60mg, 430 μ mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 질소 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. LCMS에 표시된 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:석유 에테르 0:1에서 1:5)로 정제하여 화합물 **213**(90.0mg, 74%)을 무색 오일로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 450.0.

[0850] DCM(10mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)부타노일)-N-((S)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **213**)(90mg, 0.2mmol) 및 데스-마틴 퍼요오디난(254mg, 0.6mmol) 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (수정), 포화 NaHCO_3 (수정) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **F-2-e**를 백색 고체로 얻었다(11mg, 12% 수율). LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 448.3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.03 - 0.84 (m, 17H), 0.79 (s, 3H).

[0851] 실시예 S57: 화합물 **F-3-a**의 합성

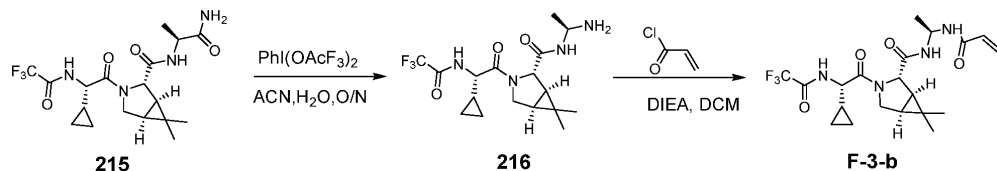


[0852]

[0853] DCM(8mL) 중 (1R,2S,5S)-3-[2-사이클로프로필-2-(트리플루오로아세트아미도)아세틸]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사산(화합물 **166**)(100mg, 0.29mmol)의 교반 용액에 (2S)-2-아미노프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 **214**)(30mg, 0.34mmol), EDCI(82mg, 0.43mmol), HOBT(58mg, 0.43mmol) 및 DIEA(0.2mL, 1.15mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조 물질을 역상 컬럼(ACN/물(0.05% FA))으로 직접 정제하여 화합물 **215**(90mg, 0.22mmol, 74.92%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.1.

[0854] DMF(0.5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **215**)(30mg, 0.07mmol)의 교반된 용액에 트리클로로-1,3,5-트리아진(0.01mL, 0.10mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 제조용-HPLC로 직접 정제하여 화합물 **F-3-a**(5.24mg, 17.74%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 401.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 2H), 1.28 - 1.17 (m, 1H), 1.09 (s, 4H), 1.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.65 - 0.58 (m, 2H), 0.52 - 0.43 (m, 2H).

[0855] 실시예 S58: 화합물 **F-3-b**의 합성



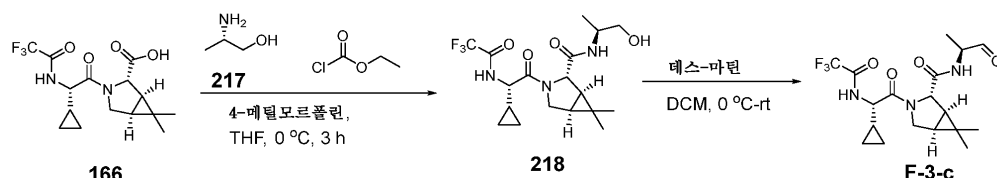
[0856]

[0857] ACN(1.5mL) 및 H_2O (1.5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소프로판-2-일)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **215**)(60mg, 0.14mmol)의 교반된 용액에 비스(트리플루오로아세톡시)요오도벤젠(62mg, 0.14mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 어둠 속에서 실온에서 밤새 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼(C18, ACN/물(0.05% TFA))으로 직접 정제하여 화합물 **216**(40mg, 0.10mmol, 71.45%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{2M}+\text{H}]^+$: 781.4.

[0858] 0°C 의 DCM(1mL) 중 (1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-아미노에틸]-3-[2-사이클로프로필-2-(트리플루오로아세트아미도)-아세틸]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **216**)(40mg,

0.10mmol) 및 DIEA(0.07mL, 0.41mmol)의 교반 용액에 아크릴로일 클로라이드(0.01mL, 0.13mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 15분 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **F-3-b**(2.86mg, 5.92%)를 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 445.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 6.19 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.60 (dd, J = 10.1, 7.6 Hz, 2H), 5.48 (dd, J = 19.6, 6.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.38 (dd, J = 16.1, 7.6 Hz, 2H), 1.00 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 0.93 (s, 2H), 0.80 (s, 2H), 0.55 - 0.40 (m, 4H).

[0859] 실시예 S59: 화합물 F-3-c의 합성

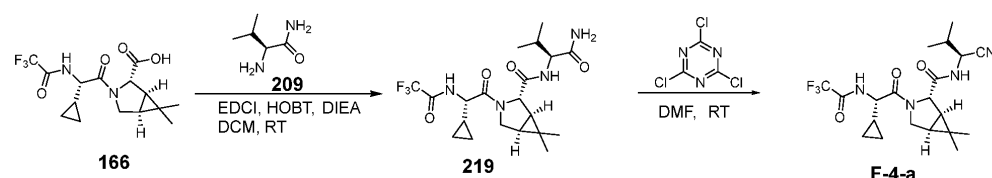


[0860]

[0861] 0°C, 질소 분위기 하의 THF(2mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **166**)(200mg, 574.18μmol) 용액에 4-메틸모르폴린(145.19mg, 1.44mmol) 및 에틸 클로로포르메이트(124.62mg, 1.15mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 후, (S)-2-아미노프로판-1-올(화합물 **217**)(64.5mg, 861.27μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS에 표시된 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:석유 에테르 0:1에서 1:5)로 정제하여 화합물 **218**(120.0mg, 51.9%)을 무색 오일로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 406.0.

[0862] DCM(10mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-N-((S)-1-하이드록시프로판-2-일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **218**)(100mg, 0.30mmol) 및 데스-마틴 퍼요오디난(636mg, 1.5mmol) 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 Na₂S₂O₃(수성), 포화 NaHCO₃(수성) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **F-3-c**를 백색 고체로 얻었다(7mg, 5.8% 수율). LCMS = [M+H]⁺: 404.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 - 9.46 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 - 6.74 (m, 1H), 4.57 - 4.28 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.78 - 3.61 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 3H), 1.12 - 1.05 (m, 3H), 1.04 - 0.98 (m, 3H), 0.93 (s, 1H), 0.75 - 0.59 (m, 2H), 0.58 - 0.41 (m, 2H).

[0863] 실시예 S60: 화합물 F-4-a의 합성



[0864]

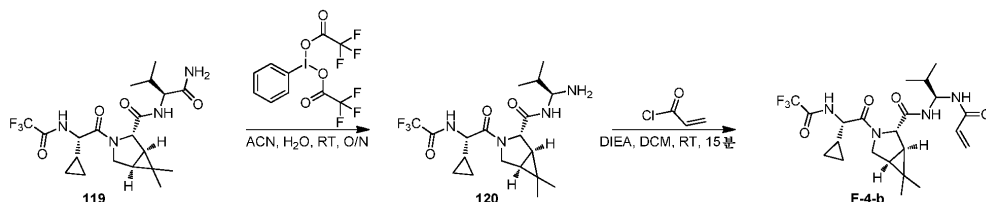
[0865] DCM(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-[2-사이클로프로필-2-(트리플루오로아세트아미도)아세틸]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **166**)(300mg, 0.86mmol)의 교반 용액에 (2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미드(화합물 **209**)(120mg, 1.03mmol), EDCI(247mg, 1.29mmol), HOBT(174mg, 1.29mmol) 및 DIEA(0.70mL, 4.31mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(C18, ACN/물 (0.5% FA))로 정제하여 화합물 **219**(209mg, 0.47mmol, 54.35%)를 희백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 447.2.

[0866] DMF(0.6mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **219**)(50mg, 0.11mmol)의 교반된 용액에 트리클로로-1,3,5-트리아진(29mg, 0.16mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 혼합물을 제조용-HPLC로 직접 정제하여 화합물 **F-4-a**(2개의 이성질체): **F-4-a-P1**(13.45mg, 28.03%) 및 **F-4-a-P2**(6.55mg, 12%)를 회백색 고체로 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 429.2.

[0867] **F-4-a-P1** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.62 (dd, *J* = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.10 - 1.05 (m, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.63 - 0.58 (m, 2H), 0.51 - 0.44 (m, 2H).

[0868] **F-4-a-P2** δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.66 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (dd, *J* = 12.0, 7.1 Hz, 9H), 0.75 - 0.62 (m, 2H), 0.60 - 0.44 (m, 2H).

[0869] 실시예 S61: 화합물 **F-4-b**의 합성



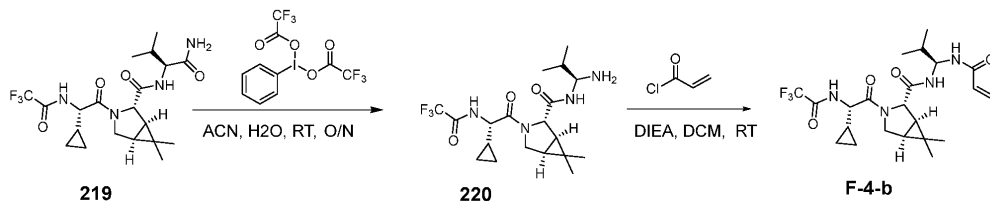
[0870]

[0871] ACN(0.7mL) 및 H₂O(0.7mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드 **119**(80mg, 0.18mmol)의 교반된 용액에 비스(트리플루오로아세톡시)요오도벤젠(77mg, 0.18mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 암실에서 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 제조용-HPLC에 의해 직접 정제하여 표제 생성물 **120**(55mg, 0.13mmol, 73.35%)을 회백색 고체로서 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 418.9.

[0872] DCM(1.4mL) 중 (1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-아미노-2-메틸프로필]-3-[2-사이클로프로필-2-(트리플루오로아세트아미도)아세틸]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드 **120**(55mg, 0.13mmol) 및 DIEA(0.02mL, 0.13mmol)의 교반된 용액에 아크릴로일 클로라이드(0.01mL, 0.13mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 15분 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 표제 생성물 **F-4-b**(4.7mg, 7.57%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 473.3.

[0873] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 37.8 Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.25 (br s, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.93 - 0.90 (m, 9H), 0.58 - 0.50 (m, 4H).

[0874] 실시예 S62: 화합물 F-4-b의 합성



[0875]

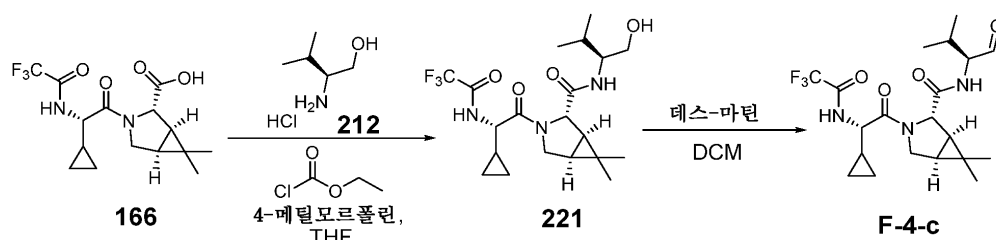
[0876] ACN(0.7mL) 및 H₂O(0.7mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 219)(80mg, 0.18mmol)의 교반된 용액에 페닐-λ³-요오단디일 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)(77mg, 0.18mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 암실에서 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 제조용-HPLC에 의해 직접 정제하여 화합물 220(55mg, 0.13mmol, 73.35%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 418.9.

[0877]

0℃의 DCM(1.4mL) 중 (1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-아미노-2-메틸프로필]-3-[2-사이클로프로필-2-(트리플루오로아세트아미도)아세틸]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 220)(55mg, 0.13mmol) 및 DIEA(0.02mL, 0.13mmol)의 교반된 용액에 아크릴로일 클로라이드(0.01mL, 0.13mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 15분 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 F-4-b(4.7mg, 7.57%)를 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 473.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.67 (d, J = 37.8 Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.25 (br s, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.93 - 0.90 (m, 9H), 0.58 - 0.50 (m, 4H).

[0878]

실시예 S63: 화합물 F-4-c의 합성



[0879]

[0880] 0℃의 THF(2mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 166)(200mg, 574.18mmol) 용액에 4-메틸모르폴린(145.19mg, 1.44mmol) 및 에틸 클로로포르메이트(124.62mg, 1.15mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 후 (S)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올 하이드로클로라이드(화합물 212)(120.25mg, 861.27umol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 3시간 동안 교반한 후, 물(50mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:석유 에테르 0:1에서 1:5)로 정제하여 화합물 221(180.00mg, 415.25umol, 72.32%)을 무색 오일로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 434.0.

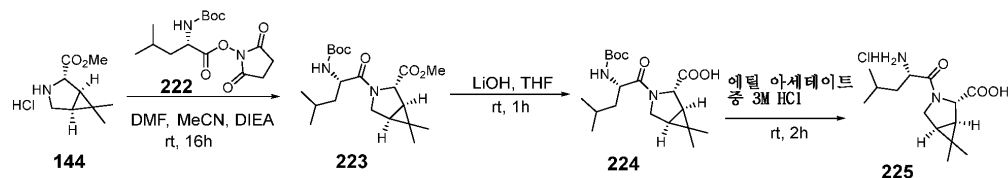
[0881]

DCM(10mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-사이클로프로필-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)아세틸)-N-((S)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 221)(150mg, 0.35mmol) 및 테스-마틴 피요오디난(750mg, 1.73mmol) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 Na₂S₂O₃(수성), 포화 NaHCO₃(수성) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 F-4-c를 백색 고체로 얻었다(12mg, 8% 수율). LCMS = [M+H]⁺: 432.3, 순도 91%. ¹H NMR (400

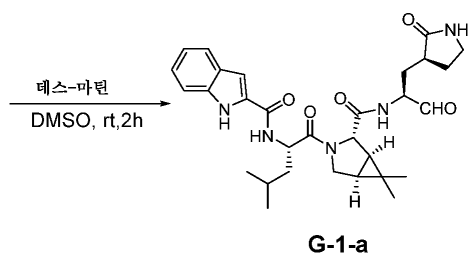
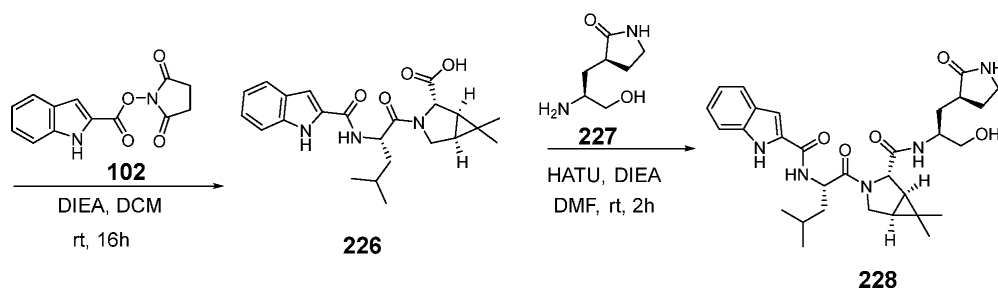
MHz, CDCl_3) δ 9.70 - 9.53 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 6.95 - 6.74 (m, 1H), 4.65 - 4.36 (m, 2H), 4.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 1.11 - 1.07 (m, 3H), 1.04 - 1.00 (m, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 3H), 0.93 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 0.71 - 0.43 (m, 4H).

[0882]

실시예 S64: 화합물 G-1-a의 합성



[0883]



[0884]

[0885]

ACN(180mL) 및 DMF(20mL) 중 메틸 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(9.434mL, 48.78mmol)(화합물 **144**) 및 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일(2S)-2-((tert-부톡시)카보닐)아미노)-4-메틸펜타노에이트(화합물 **222**)(17.62g, 53.66mmol) 용액에 DIEA(24.186mL, 146.34mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 물(50mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(200mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(80mL x 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C_{18} , ACN/물(0.1% FA) = 65/40 to 70/30)로 정제하여 화합물 **223**(11.5g, 30.07mmol, 61.83%)을 담황색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 2H), 3.87 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 0.92 - 0.86 (m, 9H).

[0886]

THF(70mL) 및 H_2O (15mL) 중 메틸 (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-((tert-부톡시)카보닐)아미노]-4-메틸펜타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실레이트(화합물 **223**)(11.5g, 30.07mmol) 용액에 LiOH(1.44g, 60.13mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 농축하여 THF를 제거하였다. 남은 용액을 1M HCl을 사용하여 pH ~3 내지 4로 조정된 후 에틸 아세테이트(200mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(80mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하여 화합물 **224**(11g, 29.85mmol, 99.29%)를 담황색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.57 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 1.69 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.09 - 0.78 (m, 13H).

[0887]

DCM(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-((tert-부톡시)카보닐)아미노]-4-메틸펜타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **224**)(11g, 29.85mmol) 용액에 HCl(에틸 아세테

이트 중 3M, 37.316mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 화합물 **225**(9.1g, 수율 99%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 269.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 8.18 (br s, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 1.64 - 1.41 (m, 4H), 1.14 - 0.78 (m, 13H).

[0888]

EtOH(30mL) 및 DCM(180mL) 중 (1R,2S,5S)-3-(L-류실)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산 하이드로클로라이드(화합물 **225**)(9.1g, 29.84mmol) 용액에 DIEA(7.70g, 59.67mmol) 및 2,5-디옥스포폴리딘-1-일 1H-인돌-2-카복실레이트(화합물 **102**)(8.48g, 32.82mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 남은 용액을 물(50mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(200mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(80mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA) = 65/35 to 73/27)로 정제하여 화합물 **226**(10.6g, 25.76mmol, 86.34%)을 황색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 412.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.90 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.10 - 0.79 (m, 13H).

[0889]

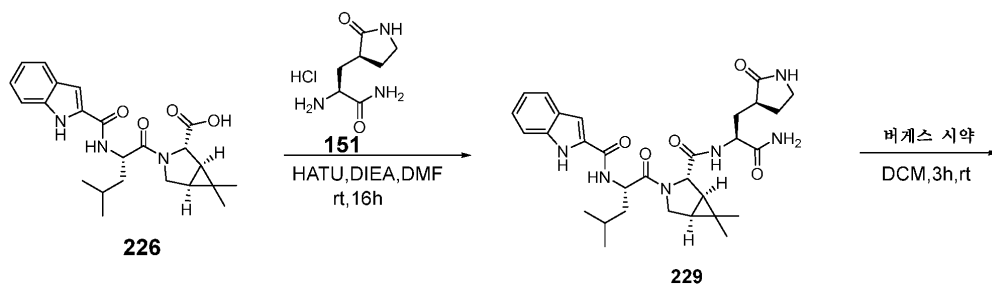
DMF(6mL) 중 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **226**)(500mg, 1.22mmol) 및 (S)-3-((S)-2-아미노-3-하이드록시프로필)피롤리딘-2-온(화합물 **227**)(231.47mg, 1.46mmol) 용액에 HATU(693.85mg, 1.82mmol) 및 DIEA(0.804mL, 4.87mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(30mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 추가로 정제하여 화합물 **228**(500mg, 0.91mmol, 90.69%)을 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 552.4.

[0890]

0°C의 DMSO(10mL) 중 N-[(2S)-1-[(1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-2-[(2S)-1-하이드록시-3-(2-옥스포폴리딘-3-일)프로판-2-일]카바모일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드(화합물 **228**)(500mg, 0.91mmol) 용액에 데스-마틴 피요오디난(1.15g, 2.72mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(40mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40mL x 3)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축하여 첫 번째 조 생성물을 얻었고, 이를 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 2차 조 생성물을 얻었다. 2차 조 생성물을 제조용-HPLC(ACN/물(0.1% NH_4OH))로 추가로 정제하여 화합물 **G-1-a**(26.69mg, 0.05mmol, 5.09%)를 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 550.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 30.3, 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 17.4, 9.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 3.90 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.65 (m, 1H), 3.22 - 3.00 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 3H), 0.96 - 0.87 (m, 9H).

[0891]

실시예 S65: 화합물 G-1-b 및 G-1-c의 합성



[0892]

G-1-c

[0894]

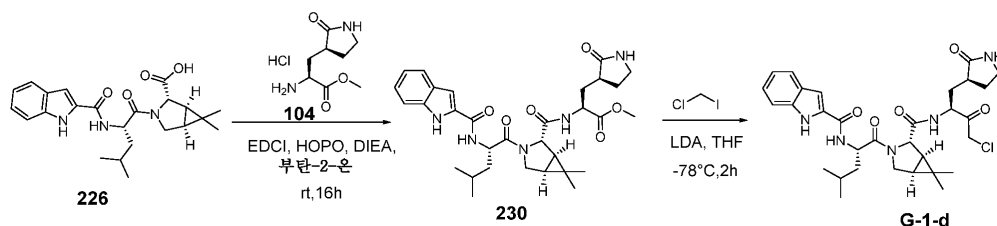
[0895]

[0896]

[0897]

– 252 –

[0898] 실시예 S66: 화합물 G-1-d의 합성



[0899]

[0900]

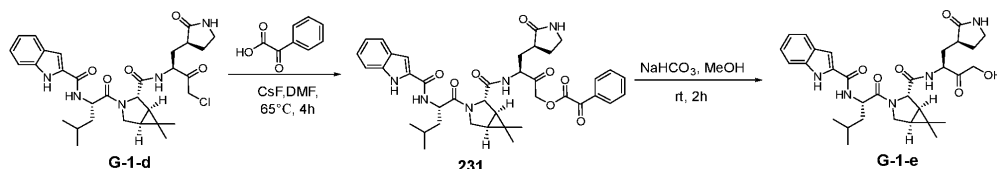
부탄-2-온(6mL) 중 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **226**)(300mg, 0.73mmol), 메틸 (2S)-2-아미노-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로파노에이트 하이드로클로라이드(화합물 **104**)(243.09mg, 1.09mmol) 및 HOPO(726mg, 1.09mmol) 용액에 DIEA(0.361mL, 2.19mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **230**(220mg, 0.38mmol, 52.06%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 580.1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.54 (s, 1H), 8.64 – 8.50 (m, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.20 – 3.06 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.17 – 1.93 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.69 – 1.52 (m, 4H), 1.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.99 – 0.86 (m, 9H).

[0901]

N_2 하의 -78°C 의 THF(6mL) 중 메틸 (2S)-2-[(1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-3-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]프로파노에이트(화합물 **230**)(170mg, 0.29mmol) 및 클로로요오도메탄(0.214mL, 2.93mmol) 용액에 LDA(THF 중 2M; 3.7mL, 7.33mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (수성)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(30mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 제조용-HPLC(ACN/물(0.1% NH_4OH))로 정제하여 화합물 **G-1-d**(25.80mg, 0.04mmol, 14.71%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 598.4. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.64 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.56 (m, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 1.05 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 0.96 – 0.88 (m, 9H).

[0902]

실시예 S67: 화합물 G-1-e의 합성



[0903]

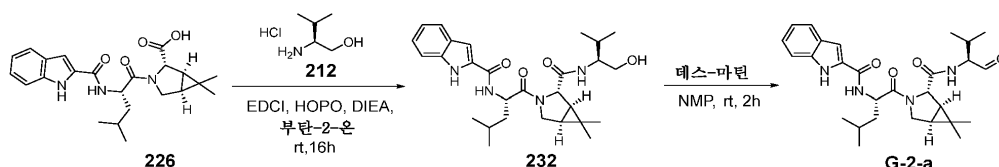
[0904]

DMF(20mL) 중 N-[(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-[(2S)-4-클로로-3-옥소-1-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부탄-2-일]카바모일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복사미드(화합물 **G-1-d**)(450mg, 0.75mmol) 및 2-옥소-2-페닐아세트산(0.106mL, 0.98mmol) 용액에 CsF(261.28mg, 1.73mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C 에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40mL x 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA) =

60/40 to 70/30)로 정제하여 화합물 **231**(340mg, 0.48mmol, 63.49%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 712.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (sz, 1H), 8.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.83 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.39 – 5.19 (m, 2H), 4.72 – 4.59 (m, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.23 – 3.05 (m, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.81 – 1.47 (m, 6H), 1.13 – 0.72 (m, 13H).

[0905] MeOH(8mL) 중 (3S)-3-[(1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-2-옥소-4-[(3S)-2-옥소피롤리딘-3-일]부틸 2-옥소-2-페닐아세테이트(화합물 **231**)(310mg, 0.44mmol) 용액에 $NaHCO_3$ (7.32mg, 0.09mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **G-1-e**(100.10mg, 0.17mmol, 39.65%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 580.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.61 (d, J =8.0Hz, 1H), 8.48 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.59 – 7.61 (m, 2H), 7.41 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.25 – 7.27 (m, 1H), 7.15 – 7.20 (m, 1H), 7.00 – 7.04 (m, 1H), 5.04 (t, J =4.0Hz, 1H), 4.64 – 4.67 (m, 1H), 4.41 – 4.46 (m, 1H), 4.14 – 4.31 (m, 3H), 3.83 – 3.91 (m, 2H), 3.07 – 3.19 (m, 2H), 2.32 – 2.37 (m, 1H), 2.09 – 2.15 (m, 1H), 1.86 – 1.93 (m, 1H), 1.51 – 1.74 (m, 6H), 0.90 – 1.07 (m, 13H).

[0906] 실시예 S68: 화합물 **G-2-a**의 합성



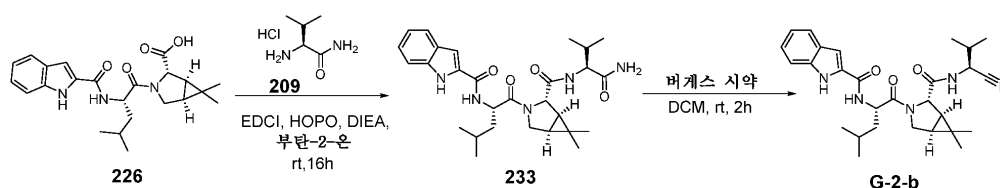
[0907]

[0908] 부탄-2-온(10mL) 중 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **226**)(250mg, 0.61mmol), (2S)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올(화합물 **212**)(0.082mL, 0.73mmol), EDCI(174.70mg, 0.91mmol) 및 HOPO(101.25mg, 0.91mmol) 용액에 DIEA(0.301mL, 1.82mmol)에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(40mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **232**(240mg, 0.48mmol, 79.54%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 497.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.90 – 3.74 (m, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.40 – 3.36 (m, 2H), 1.82 – 1.64 (m, 3H), 1.56 – 1.39 (m, 3H), 1.06 – 0.77 (m, 18H).

[0909] 0°C의 NMP(8mL) 중 N-[(2S)-1-[(1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-2-[(2S)-1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일]카바모일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복사미드(화합물 **232**)(240mg, 0.48mmol) 용액에 데스-마틴 퍼요오디난(407mg, 0.96mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(40mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **G-2-a**(75mg, 0.15mmol, 31.38%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 495.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 9.49 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 2H),

1.57 - 1.52 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 2H), 1.08 - 0.76 (m, 18H).

[0910] 실시예 S69: 화합물 G-2-b의 합성

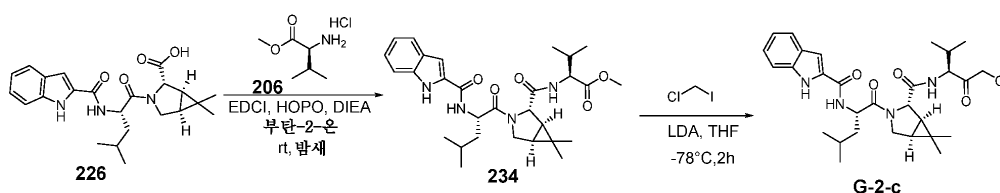


[0911]

[0912] DMF(10mL) 중 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 226)(250mg, 0.61mmol), (S)-2-아미노-3-메틸부탄아미드 하이드로클로라이드(화합물 209)(24.02mg, 0.16mmol), EDCI(174.70mg, 0.91mmol) 및 HOPO(101.25mg, 0.91mmol) 혼합물에 DIEA(0.301mL, 1.82mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(40mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 (ACN/물(0.1% FA))로 용출시키는 C18 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 233(220mg, 0.43mmol, 71.05%)을 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 510.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 9H), 0.88 - 0.82 (m, 6H).

[0913] DCM(10mL) 중 N-[(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-[(1S)-1-카바모일-2-메틸프로필]카바모일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복스아미드(화합물 233)(200mg, 0.39mmol) 용액에 버게스 시약(233.79mg, 0.98mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 G-2-b(41mg, 0.08mmol, 21.25%)를 얻었다. LCMS = [M+H]⁺: 549.4, HPLC: 96%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 1.99 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.06 - 1.03 (m, 3H), 1.03 - 0.99 (m, 3H), 0.98 - 0.90 (m, 12H).

[0914] 실시예 S70: 화합물 G-2-c의 합성



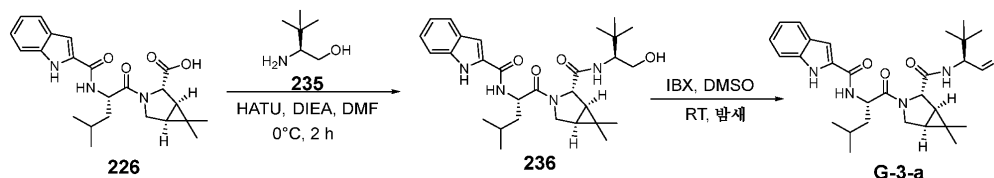
[0915]

[0916] 부탄-2-온(35mL) 중 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 226)(800mg, 1.94mmol) 및 메틸 (2S)-2-아미노-3-메틸부타노에이트 하이드로클로라이드(화합물 206)(0.436mL, 2.53mmol) 용액에 2-피리디놀-1-옥사이드(0.292mL, 2.92mmol), DIEA(0.321mL, 1.94mmol) 및 EDCI(931.71mg, 4.86mmol)를 0°C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(60mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40mL x 2)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA) = 65/35 to 70/30)로 정제하여 화합물 234(630mg, 1.20mmol, 61.77%)를 담황색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 525.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz,

1H), 7.25 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.18 (dd, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.43 - 1.40 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.12 - 0.70 (m, 18H).

[0917] -78°C 의 N_2 하의 THF(20mL) 중 메틸 (2S)-2-[[[(1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도]-3-메틸부타노에이트 (화합물 **234**)(530mg, 1.01mmol) 용액에 클로로요오도메탄(0.736mL, 10.10mmol) 및 LDA(THF 중 2M; 12.627mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되게 하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (30mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50mL x 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **G-2-c**(65.29mg, 0.12mmol, 11.90%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 543.3. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 3H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 3.92 - 3.71 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.13 - 0.72 (m, 18H).

[0918] 실시예 S71: 화합물 **G-3-a**의 합성

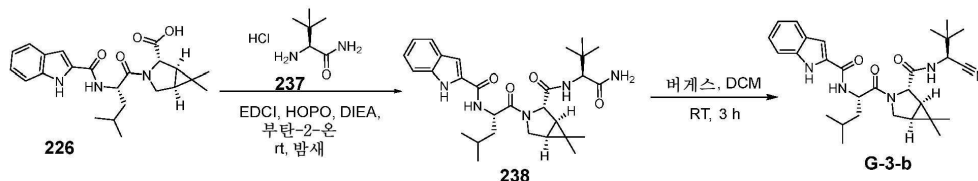


[0919]

[0920] 0°C 의 DMF(15mL) 중 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **226**)(700mg, 1.7mmol), (S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄-1-올(화합물 **235**)(234mg, 2.0mmol) 용액에 DIEA(438mg, 3.4mmol) 및 HATU(762mg, 2.0mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(40mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **236**을 백색 고체로 얻었다(650mg, 74.5%). LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511.3. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.56 - 1.38 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 6H), 0.84 (s, 9H).

[0921] DMSO(8mL) 중 N-((S)-1-((1R,2S,5S)-2-((S)-1-하이드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)카바모일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-1H-인돌-2-카복스아미드(화합물 **236**)(550mg, 1.08mmol) 용액에 IBX(907mg, 3.24mmol)를 0°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(100mL)로 희석하였다. 고체를 여과하고 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이를 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **G-3-a**(293mg, 53.3%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509.4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.07 - 4.83 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 4H), 1.11 - 1.05 (m, 11H), 1.05 - 0.93 (m, 10H).

[0922] 실시예 S72: 화합물 G-3-b의 합성



[0923]

[0924]

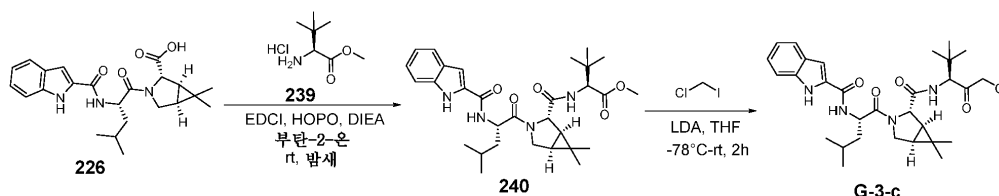
0℃의 부탄-2-온(3mL) 중 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **226**)(500mg, 1.22mmol) 및 (2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄아미드 하이드로클로라이드(화합물 **237**)(189.83mg, 1.46mmol) 용액에 2-피리디놀-1-옥사이드(0.182mL, 1.82mmol), DIEA(0.201mL, 1.22mmol) 및 EDCI(349.39mg, 1.82mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL x 2)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA = 60/40 새 70/30))로 정제하여 화합물 **238**(300mg, 0.57mmol, 47.15%)을 갈색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 524.2.

[0925]

DCM(15mL) 중 N-[(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-[(1S)-1-카바모일-2,2-디메틸프로필]카바모일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-1H-인돌-2-카복시아미드(화합물 **238**)(500mg, 0.95mmol) 용액에 버게스 시약(568.10mg, 2.39mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(20mL)로 희석하고, DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL x 2)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **G-3-b**(265.54mg, 0.53mmol, 55.00%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 506.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 2H), 1.79 - 1.53 (m, 3H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.12 - 0.81 (m, 21H).

[0926]

실시예 S73: 화합물 G-3-c의 합성



[0927]

[0928]

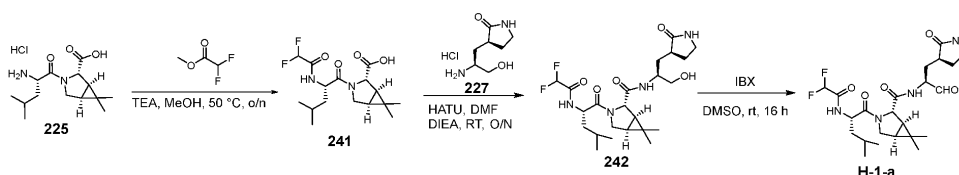
0℃의 부탄-2-온(20mL) 중 (1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **226**)(800mg, 1.94mmol) 및 메틸 (2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄노에이트 하이드로클로라이드(화합물 **239**)(366.97mg, 2.53mmol) 용액에 2-피리디놀-1-옥사이드(0.292mL, 2.92mmol), DIEA(1.606mL, 9.72mmol) 및 EDCI(931.71mg, 4.86mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 남은 용액을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL x 2)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA) = 65/35 to 70/30)로 정제하여 화합물 **240**(500mg, 0.93mmol, 47.74%)을 갈색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 539.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.72 (m, 2H), 3.64 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 1.81 - 1.59 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 1.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 3H), 1.00 - 0.82 (m, 18H).

[0929]

-78℃의 N₂ 하의 무수 THF(20mL) 중 메틸 (2S)-2-[(1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-3-[(2S)-2-[(1H-인돌-2-일)포름아미도]-4-메틸펜타노일]-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-3,3-디메틸부타노에이트(화합물 **240**)(390mg, 0.72mmol) 용액에 클로로요오도메탄(0.528mL, 7.24mmol) 및 LDA(THF 중 2M; 9.050mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되게 하였다. 혼합물을 NH₄Cl(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50mL x 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **G-3-c**(34.89mg, 0.06mmol, 8.65%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 557.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.06 - 0.85 (m, 21H).

[0930]

실시예 S74: 화합물 H-1-a의 합성



[0931]

[0932]

0℃의 MeOH(10mL) 중 (1R,2S,5S)-3-(L-류실)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산 하이드로클로라이드(화합물 **225**)(850mg, 2.8mmol)의 교반 용액에 메틸 2,2-디플루오로아세테이트(1.23g, 11.2mmol) 및 TEA(1.41g, 14mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 N₂ 하에 50℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하고 1M HCl(수성)을 사용하여 pH를 ~3 내지 4로 조정된 다음, 생성물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 화합물 **241**(519mg, 54%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 347.2.

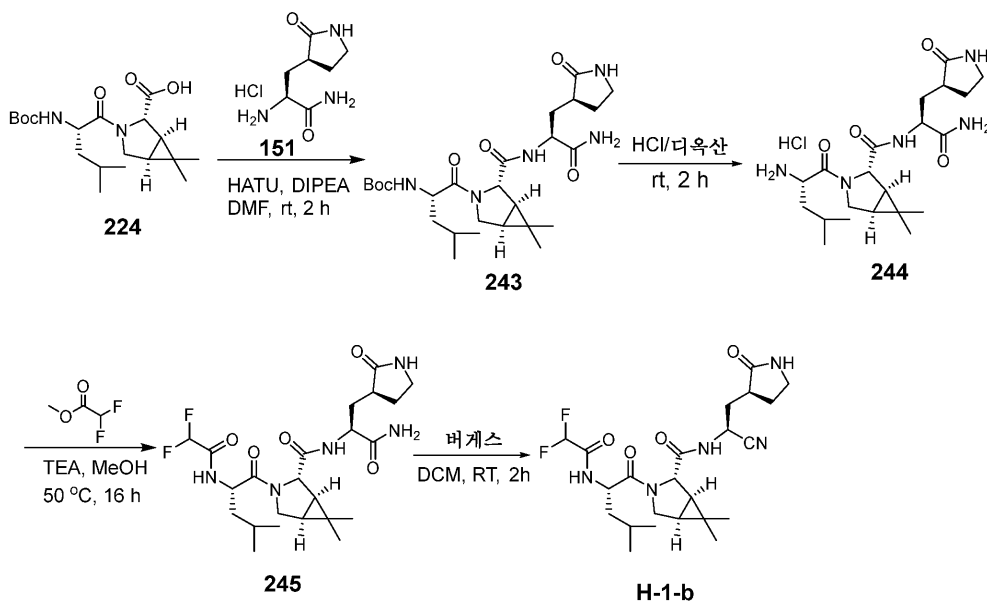
[0933]

0℃의 DMF(10mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((2,2-디플루오로아세틸)-L-류실)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 **241**)(500mg, 1.44mmol), (S)-3-((S)-2-아미노-3-하이드록시프로필)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(화합물 **227**)(419mg, 2.16mmol) 용액에 DIEA(438mg, 3.4mmol) 및 HATU(762mg, 2.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(40mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL x 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **242**(600mg, 85.7%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 487.0.

[0934]

0℃의 DMSO(8mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((2,2-디플루오로아세틸)-L-류실)-N-((S)-1-하이드록시-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사아미드(화합물 **242**)(486mg, 1.0mmol) 용액에 IBX(540mg, 3.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하고, 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 포화 Na₂S₂O₃, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **H-1-a**(140mg, 28.8%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 485.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 5.98 - 5.58 (m, 2H), 4.72 - 4.47 (m, 1H), 4.35 - 4.10 (m, 2H), 3.90 - 3.57 (m, 2H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 2.66 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.96 - 0.83 (m, 9H).

[0935] 실시예 S75: 화합물 H-1-b의 합성



[0936]

[0937] 0°C의 N₂ 하의 DMF(5mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((tert-부톡시카보닐)-L-류실)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 224)(500mg, 1.37mmol) 및 (S)-2-아미노-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 151)(310mg, 1.49mmol)의 교반 용액에 DIEA(0.87mL, 5.43mmol) 및 HATU(774mg, 2.03mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 표시된 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(80mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(80mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(80mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 243(370mg, 52.3%)을 무색 오일로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 522.3.

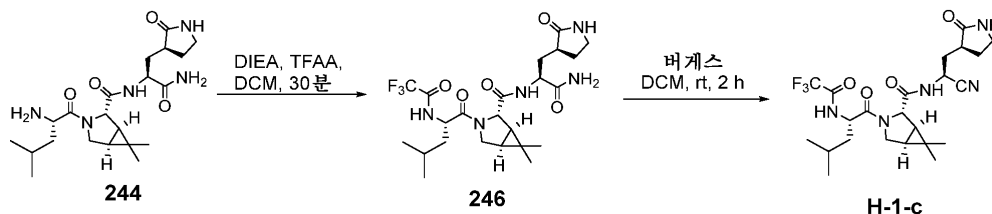
[0938] DCM(5mL) 중 tert-부틸 ((S)-1-((1R,2S,5S)-2-(((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)카바모일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트(화합물 243)(370mg, 0.71mmol) 혼합물에 HCl(디옥산 중 4M, 5mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질의 화합물 244(330mg)를 황색 반고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 422.4.

[0939] 0°C의 MeOH(3mL) 중 2-{[(1R,2S,5S)-3-[(2R)-2-아미노-4-메틸펜타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드(화합물 244)(250mg, 0.59mmol) 용액에 트리에틸아민(1.237mL, 8.90mmol) 및 메틸 2,2-디플루오로아세테이트(0.622mL, 7.12mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl(수성)을 사용하여 pH를 ~5로 조정한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(40mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 조 화합물 245(160mg, 0.32mmol, 54.00%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = [M+H]⁺: 500.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.87 (t, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.93 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 6H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0940] DCM(5mL) 중 2-{[(1R,2S,5S)-3-[(2R)-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)-4-메틸펜타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드(140mg, 0.28mmol)(화합물 245) 용액에 버게스 시약(0.102mL, 0.56mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물

을 제조용-HPLC(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 조 화합물 **H-1-b**(75mg, 0.16mmol, 55.58%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 482.2. HPLC: 97.20%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.33 – 6.03 (m, 1H), 4.99 – 4.87 (m, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 2H), 3.20 – 3.04 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 0.93 – 0.83 (m, 9H).

[0941] 실시예 S76: 화합물 H-1-c의 합성

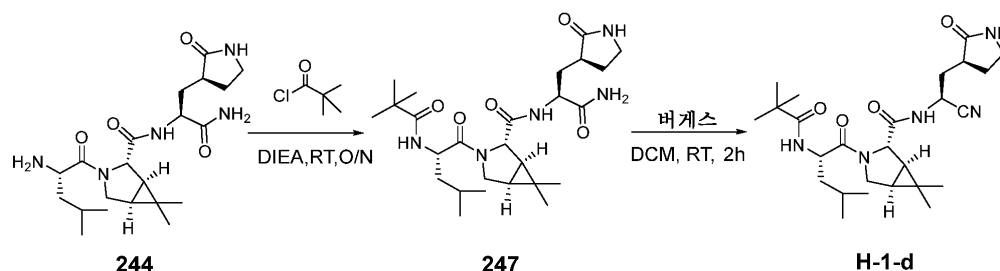


[0942]

[0943] 0℃의 DCM(5mL) 중 2-{[(1R,2S,5S)-3-[(2R)-2-아미노-4-메틸펜타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드(600mg, 1.42mmol)(화합물 **244**) 용액에 DIEA(0.259mL, 1.57mmol) 및 TFAA(0.792mL, 5.69mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류 물을 제조용-HPLC(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **246**(270mg, 0.52mmol, 36.65%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 518.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.19 – 3.02 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.70 – 1.44 (m, 6H), 1.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.08 – 0.99 (m, 3H), 0.95 – 0.82 (m, 9H).

[0944] DCM(3mL) 중 2-{[(1R,2S,5S)-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-[(2R)-4-메틸-2-(트리플루오로아세트아미도)펜타노일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드(화합물 **246**)(260mg, 0.50mmol) 용액에 버게스 시약(0.184mL, 1.00mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(C18, ACN/물(0.1% FA))로 직접 정제하여 화합물 **H-1-c**(71mg, 0.14mmol, 28.29%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 500.3. HPLC: 95.20%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.56 (m, 5H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 – 0.82 (m, 9H).

[0945] 실시예 S77: 화합물 H-1-d의 합성



[0946]

[0947] 0℃의 DCM(5mL) 중 2-{[(1R,2S,5S)-3-[(2R)-2-아미노-4-메틸펜타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드(화합물 **244**)(250mg, 0.59mmol) 용액에 DCM(1mL) 중 DIEA(0.390mL, 2.36mmol) 및 2,2-디메틸프로판노일 클로라이드(0.088mL,

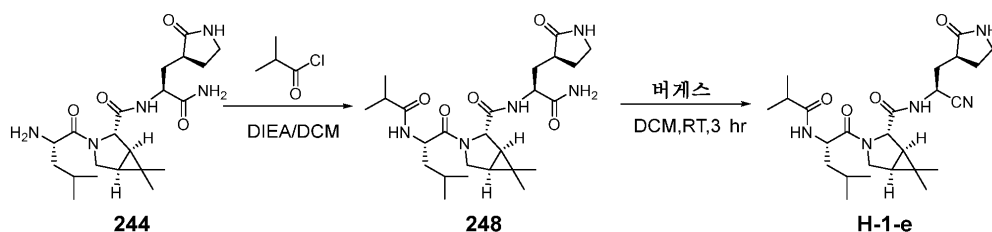
0.71mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **247**(190mg, 0.38mmol, 63.33%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 506.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 3H), 1.50 - 1.43 (m, 3H), 1.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.06 (d, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.89 - 0.86 (m, 6H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0948]

DCM(2mL) 중 N-[(2R)-1-[(1R,2S,5S)-2-{[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]카바모일}-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-2,2-디메틸프로판아미드(화합물 **247**)(180mg, 0.36mmol) 용액에 버게스 시약(0.130mL, 0.71mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **H-1-d**(31mg, 0.06mmol, 17.86%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 488.3. HPLC: 98.77%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.78 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 2.8 Hz, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 6H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0949]

실시예 S78: 화합물 H-1-e의 합성



[0950]

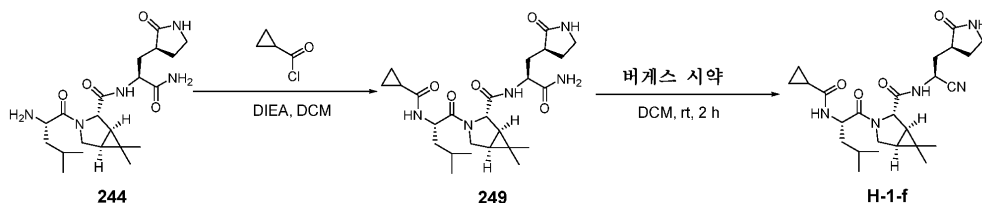
[0951]

0℃의 DCM(5mL) 중 2-{[(1R,2S,5S)-3-[(2R)-2-아미노-4-메틸펜타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도}-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드(화합물 **244**)(700mg, 1.53mmol) 용액에 DCM(1mL) 중 트리에틸아민(0.850mL, 6.11mmol) 및 2-메틸프로파노일 클로라이드(0.192mL, 1.83mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **248**(481mg, 0.98mmol, 64.01%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 492.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 3.80 (br s, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 3H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 12H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0952]

0℃의 DCM(3mL) 중 N-[(2R)-1-[(1R,2S,5S)-2-{[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]카바모일}-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]-2-메틸프로판아미드(화합물 **248**)(481mg, 0.98mmol) 용액에 버게스 시약(0.358mL, 1.96mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **H-1-e**(97mg, 0.20mmol, 20.93%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 474.3. HPLC: 94.79%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.99 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 12H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0953] 실시예 S79: 화합물 H-1-f의 합성



[0954]

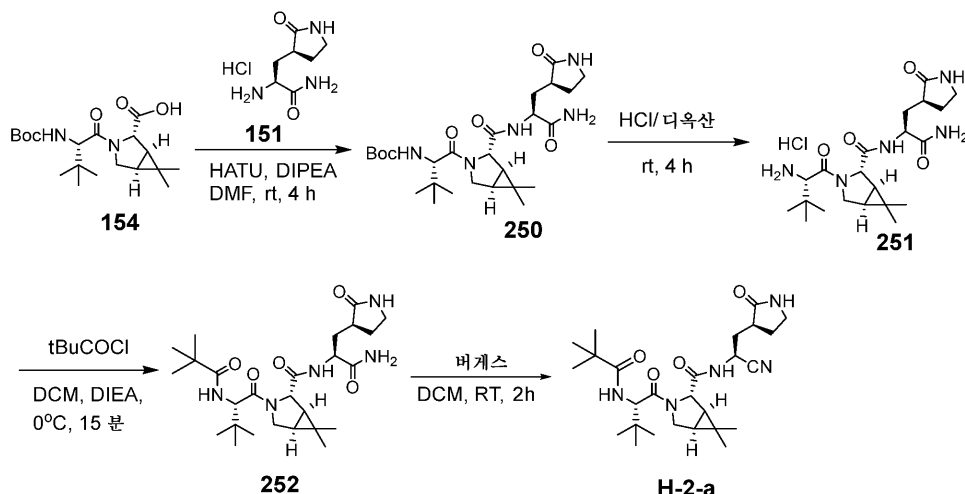
[0955] 0℃의 DCM(10mL) 중 2-[[[(1R,2S,5S)-3-[(2S)-2-아미노-4-메틸펜타노일]-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]포름아미도]-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드 (화합물 244)(360mg, 0.85mmol) 용액에 DIEA(0.565mL, 3.42mmol)를 첨가하고 이어서 DCM(1mL) 중 사이클로프로판카보닐 클로라이드(0.093mL, 1.02mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 249(160mg, 0.33mmol, 38.26%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 490.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.39 (m, 6H), 1.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.94 - 0.79 (m, 9H), 0.70 - 0.52 (m, 4H).

[0956]

DCM(5mL) 중 N-[(2S)-1-[(1R,2S,5S)-2-{[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]카바모일}-1,5-디하이드로게니오-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]사이클로프로판카복사미드 (화합물 249)(160mg, 0.33mmol) 용액에 버게스 시약(0.120mL, 0.65mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 H-1-f(48mg, 0.10mmol, 31.15%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 472.3. HPLC: 93.33%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.00 - 4.88 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 3.23 - 2.99 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.77 - 1.51 (m, 5H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.92 - 0.82 (m, 9H), 0.68 - 0.52 (m, 4H).

[0957]

실시예 S80: 화합물 H-2-a의 합성



[0958]

[0959] 0℃의 DMF(10mL) 중 (1R,2S,5S)-3-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(화합물 154)(800mg, 2.17mmol) 및 (S)-2-아미노-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판아미드 하이드로클로라이드(화합물 151)(539mg, 2.60mmol)의 교반 용액에 HATU(991mg, 2.6mmol) 및 DIEA(0.839g, 6.51mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS에 표시된 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(80mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을

염수(80mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C18, 35%-40% ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **250**(500mg, 44%)을 회백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 522.1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.54 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.11 - 0.95 (m, 12H), 0.89 (s, 3H).

[0960]

HCl(디옥산 중 4M, 10mL) 중 tert-부틸 ((S)-1-((1R,2S,5S)-2-(((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)카바모일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트(화합물 **250**)(500mg, 0.96mmol) 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 **251**(450mg)을 황색 반고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.0.

[0961]

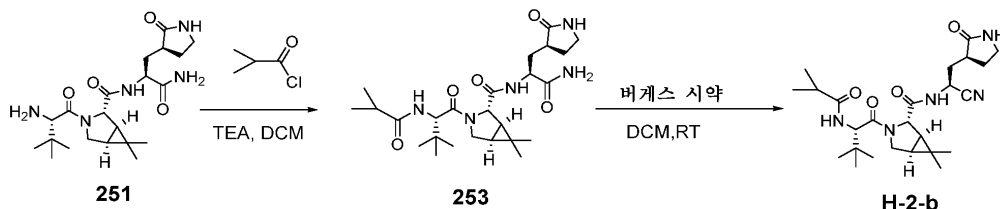
0°C의 DCM(100mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드 하이드로클로라이드(화합물 **251**)(450mg, 0.96mmol)의 교반된 용액에 DIEA(0.37g, 2.88mmol) 및 피발로일 클로라이드(0.115g, 0.96mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물(40mL)로 희석하고 DCM(100mL)으로 추출하였다. 유기상을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 화합물 **252**(400mg, 수율: 82%)를 황색 오일로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 506.3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.10 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.56 - 2.36 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.70 - 1.68 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.01 - 0.98 (m, 12H), 0.83 (s, 3H).

[0962]

DCM(0mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-3,3-디메틸-2-피발아미도부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **252**)(250mg, 0.49mmol)의 교반된 용액에 버게스 시약(238mg, 1.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **H-2-a**(48mg, 20.1%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488.3. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 1H), 4.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.73 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.81 (s, 3H).

[0963]

실시예 S81: 화합물 **H-2-b**의 합성



[0964]

[0965]

0°C의 DCM(5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사미드(화합물 **251**)(458mg, 1.00mmol) 및 TEA(416.992 μL , 3.00mmol)의 교반된 혼합물에 이소부틸 클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA), 0% to 100%, 40분)로 정제하여 화합물 **253**(300mg, 0.61mmol, 61.02%)을 수득하였다. LCMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$: 492.3.

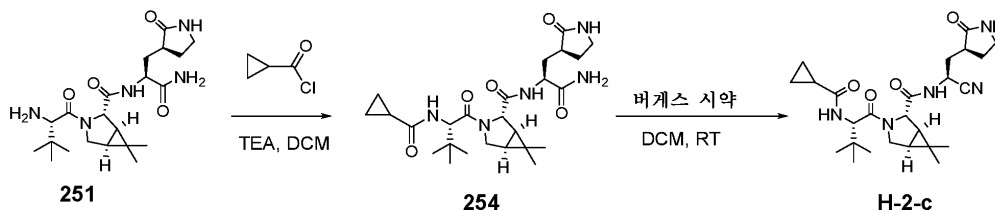
[0966]

0°C의 DCM(5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-이

소부티르아미도-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사아미드(화합물 **253**)(286.00mg, 0.58mmol) 혼합물에 버게스 시약(168.00mg, 0.02mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **H-2-b**(20.00mg, 0.03mmol, 8.74%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 474.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.92 - 3.73 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H).

[0967]

실시예 S82: 화합물 H-2-c의 합성



[0968]

[0969]

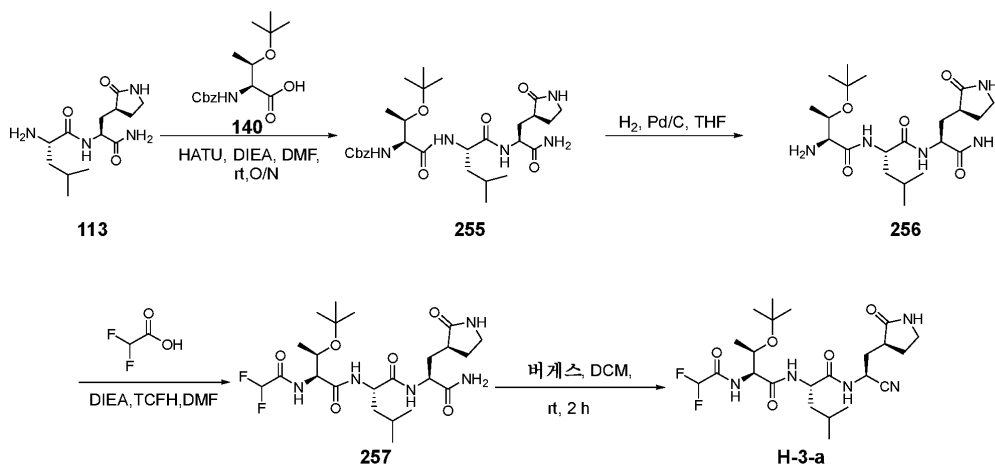
0°C의 DCM(5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사아미드(화합물 **251**)(458mg, 1.00mmol) 및 TEA(416.992 μ L, 3.00mmol)의 교반된 혼합물에 사이클로프로판카보닐 클로라이드(99.995 μ L, 1.10mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 C18 컬럼 크로마토그래피(ACN/물(0.1% FA), 0% to 100%, 40분)로 정제하여 화합물 **254**(200mg, 0.41mmol, 40.85%)를 황색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 490.3.

[0970]

0°C의 DCM(5mL) 중 (1R,2S,5S)-N-((S)-1-아미노-1-옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)-3-((S)-2-(사이클로프로판카복사아미도)-3,3-디메틸부타노일)-6,6-디메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복사아미드(화합물 **254**)(190mg, 0.39mmol) 혼합물에 버게스 시약(4.608 μ L, 0.02mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **H-2-c**를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 472.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 4.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.65 (s, 1H), 0.64 - 0.57 (m, 2H), 0.56 - 0.50 (m, 1H).

[0971]

실시예 S83: 화합물 H-3-a의 합성



[0972]

[0973]

0°C의 DMF(2mL) 중 (2S)-2-아미노-N-[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]-4-메틸펜탄아미드(화합물

113)(364mg, 1.28mmol) 용액에 2-[(벤질옥시)카보닐]아미노-3-(tert-부톡시)부탄산(화합물 **140**)(475.20mg, 1.54mmol), DIEA(0.846mL, 5.12mmol) 및 HATU(730.08mg, 1.92mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 직접 정제하여 화합물 **255**(480mg, 0.83mmol, 65.13%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 576.1.

[0974]

THF(10mL) 중 벤질 N-[2-(tert-부톡시)-1-[(1S)-1-{[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]카바모일}-3-메틸부틸]카바모일}프로필]카바메이트(화합물 **255**)(450mg, 0.78mmol) 용액에 Pd/C(10%, 0.044mL, 0.42mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS에 의해 표시된 반응의 완료 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 화합물 **256**(325mg, 0.74mmol, 94.16%)을 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+H]^+$: 442.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 3H), 1.10 - 1.06 (m, 12H), 0.90 - 0.85 (m, 6H).

[0975]

DMF(3mL) 중 N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(TCFH)(207.63mg, 0.74mmol) 용액에 DIEA(0.487mL, 2.94mmol) 및 2,2-디플루오로아세트산(0.046mL, 0.74mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, DMF(3mL) 중 (2S)-2-[2-아미노-3-(tert-부톡시)부탄아미도]-N-[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]-4-메틸펜탄아미드(화합물 **256**)(325mg, 0.74mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(C18, ACN/물(0.1% FA))로 정제하여 화합물 **257**(170mg, 0.33mmol, 44.21%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS = $[M+H]^+$: 520.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.53 - 6.18 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 3H), 1.12 (d, J = 11.8 Hz, 9H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.84 (m, 6H).

[0976]

DCM(10mL) 중 (2S)-2-[3-(tert-부톡시)-2-(2,2-디플루오로아세트아미도)부탄아미도]-N-[1-카바모일-2-(2-옥소피롤리딘-3-일)에틸]-4-메틸펜탄아미드(화합물 **257**)(170mg, 0.33mmol) 용액에 버게스 시약(0.120mL, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 제조용-HPLC로 정제하여 화합물 **H-3-a**(100mg, 0.20mmol, 60.94%)를 백색 고체로 수득하였다. LCMS = $[M+Na]^+$: 524.3, HPLC: 99.28%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.51 - 6.18 (m, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.10 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0977]

실시예 B1: 야생형 SARS-CoV-2 M^{pro} 억제 검정.

[0978]

M^{pro} 활성은 384-웰 플레이트에서 제조업체의 프로토콜(BPS Biosciences, 카탈로그 번호 78042-2)에 따라 측정되었다. 포함된 재조합의 태그가 지정되지 않은 M^{pro}(키트에서는 3CL 프로테아제로 나타냄)를 FRET 펩타이드 기질(DABCYL-KTSAVLQSGFRKME-EDANS)의 절단능에 대해 시험하여, 시간이 지남에 따라 형광 생성물(SGFRKME-EDANS)을 발생시켰다. 표시된 검정 완충액의 최종 체적은 25ml이며, 최종 M^{pro} 및 기질 농도는 각각 17nM 및 40uM이다. 나머지 반응 혼합물에 기질을 첨가한 후 5분마다 한 번씩 형광 강도를 모니터링하였다. 효소 활성은 동역학 곡선의 초기 선형 기울기를 사용하여 나타내었다.

[0979]

화합물을 먼저 DMSO에 1,000x 작업 스톱으로 연속 희석한 다음, 제조업체의 프로토콜에 따라 반응 혼합물에 첨가하기 전에 검정 완충액에 희석하였다. 100mM GC376을 100% 억제 대조군으로 사용하였다. 억제 대조군이 없는 경우에는 화합물을 첨가하지 않았다. 블랭크 웰에는 완충액, 기질이 포함되어 있지만, M^{pro}는 포함되어 있지 않았다. 최종 0.1% DMSO는 비히클 무억제 대조군으로 포함되었다.

[0980]

로그(억제제) 대 반응의 GraphPad Prism 비선형 회귀 모델 - 가변 기울기(4개의 파라미터)를 사용하여 활성%를

기준으로 IC₅₀ 값을 계산하였다. 활성%는 다음과 같이 계산되었다: 활성% = (샘플 - 평균 블랭크)/(DMSO - 평균 블랭크)%.

[0981] 프로테아제 억제제의 IC₅₀ 값(nM)의 요약이 표 1에 제시되어 있다.

표 1

표 1: 신규한 프로테아제 억제제들의 IC₅₀ 값 - SARS-CoV-2 M^{pro} 활성의 억제.

화합물 #	SARS-CoV-2 M ^{pro} 의 억제 IC ₅₀ (nM)
A-1-c	2.74
A-1-d	2.8
A-1-f	ND
A-1-g	46.98
A-1-h	10.18
A-1-i	> 10000
A-1-j	> 2000
A-2-a	ND
A-2-c	ND
A-3-a	46.39
A-3-b	비활성
A-3-c	1.95
A-3-d	335
A-3-e	5.11
A-4-a	2.39
A-4-b	172.5
A-4-c	1120
A-4-d	4.13
A-4-e	2.41
A-5-a	3.18

[0982]

A-5-b	84.25
A-5-c	358.9
A-5-d	2.94
B-1-a	ND
B-1-b	ND
B-1-c	ND
B-1-d	ND
B-1-e	ND
B-1-f	ND
B-2-a	ND
B-2-b	ND
B-2-c	ND
B-2-d	ND
B-2-e	ND
C-1-a	ND
C-1-b	1.3
C-2-a	ND
C-2-b	3.4
D-1-c	1.59
D-1-d	6.3
D-1-e	ND
D-1-f	1.08

[0983]

D-2-a	23.97
D-2-b	42.54
D-2-c	69.73
D-2-d	58.71
D-2-e	7.02
D-2-f	> 5000
D-3-a	5.83
D-3-b	2.16
D-3-c	4.79
D-4-a	21.27
E-1-a	ND
E-1-b	ND
F-1-a	ND
F-1-b	ND
F-1-c	ND
F-1-d	ND
F-2-a	ND
F-2-b	ND
F-2-c	ND
F-2-d	ND
F-2-e	ND
F-3-a	ND
F-3-b	ND

[0984]

F-3-c	ND
F-4-a	ND
F-4-b	ND
F-4-c	ND
G-1-a	9.57
G-1-b	377.2
G-1-d	967.5
G-1-e	57.85
G-2-a	> 2000
G-2-b	> 10000
G-2-c	> 2000
G-3-a	> 10000
G-3-b	> 10000
G-3-c	> 10000
G-1-c	963.5
H-1-a	6.35
H-1-b	7.53
H-1-c	36.7
H-1-d	39.65
H-1-e	43.26
H-1-f	28.6
H-2-a	40.73
H-2-b	6.6
H-2-c	6.1
H-3-a	8.1

[0985]

[0986] 실시예 B2: SARS-CoV-2 오미크론 M^{pro} 억제 검정.

[0987] M^{pro} 활성은 384-웰 플레이트에서 제조업체의 프로토콜(BPS Biosciences, 카탈로그 번호 78350-2)에 따라 측정되었다. 포함된 재조합의 태그가 지정되지 않은 오미크론 M^{pro} (키트에서는 3CL 프로테아제로 나타냄)를 FRET 펩타이드 기질(DABCYL-KTSAVLQSGFRKME-EDANS)의 절단능에 대해 시험하여, 시간 경과에 따라 형광 생성물(SGFRKME-EDANS)을 발생시켰다. 표시된 검정 완충액에서 최종 체적은 25ml였으며, 최종 M^{pro} 및 기질 농도는 각각 34nM 및 40uM이었다. 나머지 반응 혼합물에 기질을 첨가한 후 5분마다 한 번씩 형광 강도를 모니터링하였다. 효소 활성은 동역학 곡선의 초기 선형 기울기를 사용하여 나타내었다.

[0988] 화합물을 먼저 DMSO에 1,000x 작업 스톱으로 연속 희석한 다음, 제조업체의 프로토콜에 따라 반응 혼합물에 첨가하기 전에 검정 완충액에 희석하였다. 100uM GC376을 100% 억제 대조군으로 사용하였다. 억제 대조군이 없

는 경우에는 화합물을 첨가하지 않았다. 블랭크 웰에는 완충액, 기질이 포함되어 있지만, M^{pro} 는 포함되어 있지 않았다. 최종 0.1% DMSO는 비히클 무억제 대조군으로 포함되었다.

[0989] IC_{50} 값을 계산하기 위해, 활성%는 다음과 같이 도출되었다: 활성% = (샘플 - 평균 블랭크)/(DMSO - 평균 블랭크)%. 로그(억제제) 대 반응의 GraphPad Prism 비선형 회귀 모델 - 가변 기울기(4개 파라미터)를 사용하여 활성%를 기준으로 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0990] 프로테아제 억제제의 IC_{50} 값(nM)의 요약이 표 2에 제시되어 있다.

표 2

표 2: 신규한 프로테아제 억제제들의 IC_{50} 값들 - SARS-CoV-2 오미크론 M^{pro} 활성의 억제.

화합물 ID#	SARS-CoV-2 오미크론 M^{pro} 의 억제 IC_{50} (nM)
A-1-c	14.27
A-1-d	13.35
A-3-a	49.92
A-3-c	11.49
C-2-b	23.94
D-1-c	5.93
D-3-b	4.3
D-4-a	72.8
H-1-b	4.94

[0991]

[0992] 실시예 B3: Vero E6 세포에서의 항바이러스 시험관내 PRNT 검정.

[0993] 96웰 플레이트에서 성장한 Vero E6 세포를 1,000pfu의 SARS-CoV-2로 1시간 동안 감염시켰다. 1% 메틸셀룰로오스를 함유한 오버레이를 추가하고, 플레이트를 3일 동안 인큐베이션하였다. 염색은 상청액을 버리고 세포를 30분간 고정시킨 후 크리스탈 바이올렛으로 염색하는 방법으로 진행하였다. 플라크를 계수하고, 플라크의 감소를 처리되지 않은 웰과 비교하여 계산하였다(Ranawaka, P. et al. (2020) Eurosurveill. 25(16), published online).

[0994] 용량 반응으로부터 EC_{50} 을 계산하기 위해, Prism(4개 파라미터 가변 기울기)의 비선형 회귀 프로그램을 사용하였다. EC_{90} 은 Prism 비선형 회귀 - Find EAnything 프로그램을 사용하여 계산되었다.

[0995] Vero E6 세포에서 신규한 프로테아제 억제제의 EC_{50} 값(nM)의 요약이 표 3에 제시되어 있다.

표 3

표 3: 신규한 프로테아제 억제제들의 Vero E6 세포 중에서의 EC₅₀ 값들 (nM)

화합물 ID#	Vero E6 중 항-SARS-CoV2 (PRNT) EC ₅₀ (μM)
A-1-a	비활성
A-1-c	EC ₅₀ = 0.30
A-1-d	EC ₅₀ = 1.06
A-1-f	비활성
A-1-g	EC ₅₀ =18.19
A-1-h	비활성
A-2-a	비활성
A-2-c	EC ₅₀ = 0.64
A-3-a	EC ₅₀ = 5.18
A-3-c	EC ₅₀ = 0.31
A-4-a	EC ₅₀ = 1.13
A-4-d	EC ₅₀ = 2.06
A-5-a	EC ₅₀ = 1.52
A-5-b	비활성

[0996]

A-5-d	EC ₅₀ = 3.5
B-1-a	비활성
B-1-b	EC ₅₀ = 1.13
B-1-c	EC ₅₀ = 2.29
B-1-d	비활성
B-1-e	EC ₅₀ = 10.49
B-1-f	비활성
B-2-a	비활성
B-2-b	EC ₅₀ = 3.24
B-2-d	EC ₅₀ = 32.80
B-2-e	비활성
C-1-a	비활성
C-1-b	EC ₅₀ = 1.02
C-2-a	비활성
C-2-b	EC50= 0.73
D-1-a	비활성

[0997]

D-1-c	EC ₅₀ = 0.61
D-1-e	비활성
D-1-f	EC ₅₀ = 7.59
D-3-a	EC ₅₀ = 1.27
D-3-b	EC ₅₀ = 3.57
E-1-a	비활성
E-1-b	비활성
F-1-a	비활성
F-1-b	비활성
F-1-c	비활성
F-1-d	비활성
F-2-a	비활성
F-2-b	EC ₅₀ = 0.42
F-2-c	비활성
F-2-d	비활성
F-3-a	비활성

[0998]

F-3-b	비활성
F-3-c	비활성
F-4-a	비활성
F-4-b	비활성
F-4-c	EC ₅₀ = 18.15
G-1-a	EC ₅₀ = 25.09
H-1-a	비활성
H-1-d	비활성
H-1-f	비활성
H-2-a	비활성
H-2-c	EC ₅₀ = 3.36
H-3-a	EC ₅₀ = 2.19

[0999]

[1000]

실시예 B4: Vero E6 또는 A549-hACE2 세포에서의 FRNT 검정.

[1001]

96웰 플레이트에서 성장한 Vero E6 또는 A549-hACE2 세포를 500pfu의 SARS-CoV-2로 1시간 동안 감염시켰다. 1% 메틸셀룰로오스를 함유한 오버레이를 추가하고 플레이트를 24시간 동안 인큐베이션하였다. 염색은 상청액을 버리고 세포를 30분 동안 고정한 후 항 SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 단백질로 염색한 후, Alexa Fluor 488 접합 염소 항-마우스 IgG 2차 항체를 사용하여 염색을 수행하였다. 형광 현미경을 사용하여 바이러스 병소를 계수하고, 처리되지 않은 웰과 비교하여 병소의 감소를 계산하였다(Vanderheiden, A. et al. (2020) Curr. Protoc. Immunol. 131:e116).

[1002]

용량 반응으로부터 EC₅₀을 계산하기 위해, Prism(4개 파라미터 가변 기울기)의 비선형 회귀 프로그램을 사용하였다. EC₉₀은 Prism 비선형 회귀 - Find ECanything 프로그램을 사용하여 계산되었다.

[1003]

실시예 B5: EpiAirway를 사용하는 바이러스 방출 검정.

[1004]

EpiAirway(Mattek cat# Air-100)를, 기저층 및 37℃에서 가습된 5% CO₂ 환경에 노출된 첨단측(apical side)에 배양 배지(AIR-100-MM)를 첨가하여 12웰 Holey 상부 플레이트(HNG-TOP-12)에 배치된 트랜스-웰 인서트에서 성장시켰다. SARS-CoV-2 오미크론 스톡 용액을 첨단측에 첨가하여 약 0.1의 MOI로 EpiAirway를 감염시켰다. 화합물의 치료는 기저층에서 수행되었으며, 화합물은 매일 새로 교체되었다. 3일 및 5일 후, 첨단 구획으로 방출된 바이러스를 수확하였다.

[1005]

바이러스 역가는 24웰 플레이트에서 성장한 Vero E6-TMPRSS2-T2A-ACE2 세포에 대한 pfu에 의해 측정되었다. 바이러스의 각각의 log10 희석을 플레이트에 접종하였다. 그런 다음 플레이트를 36℃에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 1% 메틸셀룰로오스를 포함하는 오버레이를 추가하였다. 3일 인큐베이션 후, 세포 단층을 4% PFA로 고정하고 크리스탈 바이올렛으로 염색하였다. 바이러스 플라크를 계수하고, 작업 바이러스 스톡으로부터 최종 바이

러스 역가를 계산하였다.

Vero E6 및 A549-hACE2 세포에서 A-1-d의 EC₅₀ 및 EC₉₀ 값(nM)의 요약이 표 4에 제시되어 있다.

표 4

표 4: A-1-d의 Vero E6 및 A549-hACE2 세포 중에서의 EC₅₀ 값들 (nM)

화합물 ID#	오미크론 (Vero E6, FRNT)	오미크론 (A549-hACE2, FRNT)	오미크론 (EpiAirway, 바이러스 방출)
A-1-d	EC ₅₀ = 0.36 μ M EC ₉₀ = 0.41 μ M	EC ₅₀ = 0.13 μ M EC ₉₀ = 0.28 μ M	EC ₅₀ & EC ₉₀ : 12 - 41 nM

실시예 B6: 간 미세소체의 안정성 검정.

신규한 프로테아제 억제제의 대사 안정성을 간 마이크로솜 안정성 검정을 통해 측정하였다. 인간, 마우스, SD 래트, 비글 개 또는 원숭이의 간 마이크로솜을 시험 화합물과 함께 5 내지 60분 동안 37℃에서 인큐베이션한 후, 나머지 모 화합물을 LC-MS/MS로 정량화하였다. 남은 시험 화합물의 퍼센티지, 반감기(t_{1/2}), 시험관내 고유 청소율(CL_{int, in vitro}), 생체내 고유 청소율(CL_{int, in vivo}), 간 청소율(CL_h) 및 추출비(ER)가 계산되었다.

절차: 본 검정은 문헌[Baranczewski, P. et al. (2006) Pharmacological Reports 58:453-472; Pearson, P. and Wienkers, L. (2008) Handbook of Drug Metabolism, 2nd Edition. CRC Pres, P.478; and Venkatesh, P. et al. (2007) Biol. Pharm. Bull. 30:1021-2024]에 기재된 바에 따라 수행되었다. 0.625mg/mL의 간 마이크로솜 용액을, 각각의 종에 대해 바이알에 2.5mM의 MgCl₂, 1.25mM의 EDTA 및 75 μ L의 마이크로솜(20mg/mL)을 함유하는 2,325 μ L의 100mM K-포스페이트 완충액(pH 7.4)을 혼합하여 제조하였다.

1.25 μ M 화합물 또는 양성 대조군을 0.625mg/mL 간 마이크로솜 혼합물에서 다음과 같이 제조하였다: 995 μ L의 0.625mg/mL 간 마이크로솜 용액, 5 μ L의 화합물 또는 양성 대조군 작업 용액(250 μ M)을 각각의 시험 화합물에 대해 바이알에 혼합하였다. 양성 대조 화합물: (±)베라파밀 하이드로클로라이드(카탈로그 번호: V4629; 로트 번호: MKBV4993V; 공급원: Sigma)

간 마이크로솜/시험 화합물 혼합물의 40 μ L의 분취량을 96-웰 플레이트에 3회 분배하고 혼합물을 37℃에서 5분 동안 예열하였다. 그런 다음, 10 μ L의 5mM NADPH 용액을 각각의 웰에 첨가하여 반응을 개시하고 온화하게 혼합하였다. 샘플을 가볍게 흔들면서 37℃에서 인큐베이션하였다. (최종 농도: 화합물 = 1 μ M; 간 마이크로솜 단백질 = 0.5mg/mL; MgCl₂ = 2mM; EDTA = 1mM; ACN = 0.1%; DMSO = 0.05%).

지정된 시간 동안 인큐베이션한 후, 1% FA 및 내부 표준(인 하우스 합성된 **A-1-a** 또는 내부 표준으로 사용되는 Sigma에서 구입한 톨부타마이드)(50ng/mL)을 함유하는 200 μ L의 ACN(50ng/mL)을 첨가하여 단백질을 침전시키고, 반응을 정지하고 잘 혼합하였다.

0분 샘플의 경우, 내부 표준을 함유하는 200 μ L의 ACN을 40 μ L의 간 마이크로솜/시험 화합물 혼합물에 첨가한 후, 5mM NADPH를 첨가하고 온화하게 혼합하였다.

음성 대조군의 경우: 40 μ L의 간 마이크로솜/시험 화합물 혼합물을 60분 동안 온화하게 진탕하면서 37℃에서 인큐베이션한 후, 1% FA 및 내부 표준을 함유하는 200 μ L의 ACN 및 10 μ L의 5mM NADPH를 첨가하고, 온화하게 혼합하였다.

모든 샘플을 4℃에서 20분 동안 4,000rpm으로 원심분리하였다. 그런 다음 각각의 샘플의 상청액 100 μ L를 새로운 96웰 플레이트로 옮기고, 1% FA를 함유한 초순수 100 μ L를 각각의 웰에 첨가하고 온화하게 혼합하였다. 샘플을 LC-MS/MS로 분석하였다.

데이터 분석: 피크 면적비(시험 화합물의 피크 면적/내부 표준의 피크 면적)를 사용하여 각각의 샘플의 화합물

농도를 나타냈다. 지정된 시점의 잔여 퍼센티지(%잔여)를 0분의 화합물 농도를 기준으로 계산하였다. 잔여 퍼센티지의 Ln 값은 인큐베이션 시간에 대해 선형적으로 피팅되었다.

[1018] 반감기 및 청소율은 다음 방정식을 사용하여 계산되었다.

[1019] 잔여 시험 화합물의 측정된 백분율:

[1020] $\%잔여 = [t_x \text{에서의 면적}/t_0 \text{에서의 평균 면적}] \times 100$ (1)

[1021] $\%대사 = [100 - \%잔여]$ (2)

[1022] 잔여 모 화합물의 농도 대 시간(분) 관계로부터 로그-선형 회귀의 기울기(k)를 사용하여 반감기($t_{1/2}$)를 계산하였다.

[1023] $t_{1/2}(\text{분}) = -\ln 2/k$ (3)

[1024] $Cl_{\text{int, in vitro}}(\text{mL}/\text{분}/\text{mg})$

[1025] $Cl_{\text{int, in vitro}} = k/c$ (c: 인큐베이션 시스템의 간 마이크로솜 농도) (4)

[1026] 예측된 고유 청소율($Cl_{\text{int, in vitro}}$, mL/min/kg)을 계산하였다(Baranczewski, P. (2006) Pharmacol. Rep. 58:453-472):

[1027] $Cl_{\text{int, in vitro}} = (0.693/t_{1/2}) \times (1/(\text{마이크로솜 단백질 농도}(0.5\text{mg/mL})) \times \text{스케일링 인자}$ (5)

[1028] 간 청소율(CL_h)

[1029] $CL_h = Cl_{\text{int, in vitro}} * \text{간 혈류량}(\text{mL}/\text{min}/\text{kg}) / (\text{간 혈류량}(\text{mL}/\text{min}/\text{kg}) + Cl_{\text{int, in vitro}})$ (6)

[1030] 추출비(ER):

[1031] $ER = Cl_{\text{int, in vitro}} / (Q_h + Cl_{\text{int, in vitro}}) * 100$, Q_h : 간 혈류 (7)

[1032] 인간, 마우스, SD 래트, 비글 개 및 원숭이의 간 마이크로솜 안정성의 요약이 표 5에 제시되어 있다.

표 5

표 5: 간 마이크로솜 안정성 (ER, 1uM)

화합물 ID#	간 마이크로솜 안정성 (ER, at 1uM)				
	인간	마우스	SD 래트	비글 개	원숭이
A-1-c	0.12, 0.45(0.1uM)*	0.04	0.05	0.09	0.14
A-1-d	0.08	0.10	0.12	0.04	N/A
A-1-e	0.00	0.09	-0.02	0.02	N/A
A-1-f	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
A-1-g	0.80	0.53	0.77	0.71	0.68
A-1-h	0.07	0.23	0.13	0.03	N/A
A-1-j	0.02	0.01	0.16	-0.04	N/A
A-3-a	0.02	0.07	0.21	0.03	0.27
A-3-b	0.18	0.37	0.37	0.06	N/A
A-3-c	0.18	0.14	0.14	-0.02	N/A
A-3-d	0.84	0.58	0.77	0.78	0.72
A-3-e	0.11	0.23	0.17	0.05	N/A
A-4-a	0.21	0.13	0.06	0.22	0.098
A-4-b	0.02	0.47	0.20	0.06	0.43
A-4-c	0.67	0.81	0.70	0.72	0.69
A-4-d	0.18	0.44	0.19	0.08	N/A
A-4-e	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

[1033]

A-5-a	0.10	0.19	0.11	0.05	N/A
A-5-b	0.08	0.11	0.22	0.12	0.47
A-5-c	0.89	0.84	0.74	0.80	0.79
A-5-d	0.09	0.38	0.11	0.07	N/A
A-3-b	0.18	0.37	0.37	0.06	N/A
B-1-e	0.24	0.00	0.48	0.37	0.11
B-1-f	-0.19	0.07	0.13	0.04	0.04
B-2-e	0.73	0.43	0.19	0.47	0.70
C-1-b	0.66	0.45	0.23	0.48	0.51
C-2-b	0.66	0.48	0.29	0.48	0.43
D-1-c	0.04	0.18	0.04	-0.06	N/A
D-1-d	0.15, 0.60(0.1uM)*	0.08	s 표	0.04	0.28
D-1-e	-0.05	-0.04	0.04	-0.04	-0.10
D-1-f	0.093, 0.22(0.1uM)*	-0.02	-0.02	0.01	0.13
D-2-a	0.05	0.13	0.03	-0.04	N/A
D-2-b	0.08	0.10	0.00	0.06	N/A
D-2-d	0.03	0.18	0.05	0.05	N/A
D-2-e	0.09	0.17	0.04	-0.03	N/A
D-2-f	0.09	0.07	0.01	0.05	N/A

[1034]

D-3-a	0.38	0.66	0.09	0.16	N/A
D-3-b	0.01	0.26	0.02	-0.01	N/A
D-4-a	0.46	0.72	0.29	0.21	N/A
F-1-b	0.48	0.38	0.53	0.46	0.44
F-2-b	0.81	0.50	0.65	0.55	0.57
F-3-c	-0.35	-0.05	0.02	-0.04	-0.03
F-4-a	0.07	0.03	0.20	0.08	0.07
G-1-a	0.28	0.00	0.16	0.09	0.33
G-1-b	0.38	0.16	0.33	0.33	0.51
G-1-d	0.83	0.59	0.78	0.81	0.92
G-1-e	0.17	0.25	0.07	0.07	N/A
G-2-a	0.54	0.16	0.53	0.56	0.48
G-2-b	0.51	0.22	0.33	0.53	0.52
G-2-c	0.85	0.92	0.79	0.84	N/A
G-3-a	0.70	0.78	0.54	0.62	N/A
G-3-b	0.28	0.55	0.20	0.32	N/A
G-1-c	0.67	0.27	0.30	0.30	0.58
H-1-a	0.08	0.24	0.05	0.10	N/A
H-1-b	0.09	0.35	0.06	0.05	N/A

[1035]

H-1-c	0.15	0.44	0.06	0.02	N/A
H-1-d	0.26	0.63	0.09	0.16	N/A
H-1-e	0.05	0.31	0.06	0.05	N/A
H-1-f	0.03	0.27	0.04	0.01	N/A
H-2-a	0.53	0.83	0.15	0.52	N/A
H-2-b	0.18	0.37	0.37	0.06	N/A
H-2-c	0.02	0.32	0.01	0.01	N/A
H-3-a	0.35	0.68	0.21	0.06	N/A

ER은 1uM 농도의 화합물에 대해 측정되었다. *ER은 0.1uM 농도에서 측정되었다.

실시예 B7: 마우스 경구 PK 연구.

시험 화합물의 약동학을 암컷 Balb/c 마우스에게 단일 용량(40mg/kg)을 경구 투여한 후에 평가하였다.

절차: 시험 화합물을 단일 경구 급식으로 Balb/c 마우스(시점당 성별당 n = 3)에게 투여하였다. 경구 투여의 목표 용량 수준은 40mg/kg이었다. 혈액 샘플은 투여 전 및 투여 후 0.083, 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8 및 12 시간에 수집되었다. 시험 화합물의 농도는 LC-MS/MS에 의해 측정되었다. 시험 화합물의 비구획 약동학 파라미터는 Phoenix WinNonlin 8.3을 사용하여 분석되었다.

투여 제형의 제조: 시험 화합물을 다음에 용해시켰다:

PEG400(폴리에틸렌 글리콜 400):D5W(물 중 5% 텍스트로스) = 40:60(v/v).

동물 투여: 모든 동물을 투여 후 약 4시간 동안 밤새 금식시켰다. 마우스에게 수돗물을 자유롭게 제공하였다. 마우스에게 10.0ml/kg을 경구 투여하였다. 각각의 동물에 투여된 시험 화합물의 제형 용적은 투여 당일 측정된 체중을 기준으로 계산하였다.

샘플 수집 및 분석: 약 0.20mL의 혈액을 안와정맥 천자를 통해 EDTA-K2 튜브에 수집하였다. 혈장 샘플을 원심 분리로 수집하고, 분석할 때까지 -80℃로 저장하였다. 시험 화합물의 분석 방법은, 1% FA를 함유한 아세토니트릴 및 내부 표준(인하우스 합성한 **A-1-a** 또는 Sigma에서 구매한 톨부타마이드)의 첨가에 의한 단백질 침전 및 LC-MS/MS로의 최종 분석을 포함한다. 마우스 혈장을 사용하여 시험 화합물에 대한 표준 곡선을 작성하였다. 교정 곡선은 1.0 내지 1,000ng/mL의 농도 범위에서 선형이었다. 각각의 분석 배척에 대한 일반적인 허용 기준은 교정 표준의 적어도 75%가 공칭 농도의 $\pm 15\%$ (정량 하한에서 $\pm 20\%$) 내에 있어야 한다는 것이었다.

약동학 및 통계적 분석: 시험 화합물의 보고된 혈장 농도를 사용하여 데이터 검정을 위한 비구획 모델(Phoenix WinNonlin 8.3)을 사용하여 약동학 파라미터를 측정하였다. 공통 약동학 파라미터는 가능할 때마다 혈장 농도 대 시간 데이터로부터 계산되었다. 편차가 언급된 경우를 제외하고는 공칭 용량 및 샘플링 시간이 사용되었다. 정량화 하한(<2.0ng/mL)보다 낮은 농도 값은 Tmax 이전에는 0ng/mL로 표시되고, Tmax 이후에는 BQL로 표시된다. Tmax 이후의 BQL은 PK 파라미터 계산에 참여하지 않는다. F%

마우스 경구 약동학 연구의 요약이 표 6에 제시되어 있다.

표 6

표 6: 마우스 구강 약동학

화합물 ID#	마우스 구강 PK (암컷, 40 mg/kg)				
	AUC _{0-t} (h·ng/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	F% (생체이용률)
A-1-c	2166	1.07	3	734	8.0
A-1-d	2619	0.893	0.5	1610	N/A
A-3-a	15451	0.976	1	8050	N/A
A-3-e	261	1.25	0.25	131	N/A
A-4-a	0.77	1	231	NA	N/A
A-4-d	120	2.14	4	52	N/A
A-4-e	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
C-1-b	128.4	0.704	2	46.1	2.9
C-2-b	665.2	0.876	0.25	496	5.0
D-1-c	1359	2.9	0.5	410	N/A
D-1-d	4571	0.76	0.25	3420	N/A
D-1-f	1402	1.37	1	839	N/A
D-3-a	5590	0.706	0.25	7070	N/A
D-3-b	3768	1.86	1	1190	20.2
G-1-a	36.1	0.92	1	13.3	N/A
G-3-b	383.7	0.773	2	169	N/A
H-1-b	304	2.39	0.5	193	N/A
H-1-f	72.0	1.43	1.0	32.1	N/A

[1046]

[1047]

실시예 B8: 개 경구 PK 연구.

[1048]

시험 화합물의 약동학을 암컷 비글 개에게 단일 용량(40mg/kg)을 경구 투여한 후 평가하였다.

[1049]

절차: 시험 화합물을 비글 개에게 경구 투여하였다(단일 용량). 경구 투여의 목표 용량 수준은 40mg/kg이었다. 혈액 샘플은 투여 전 및 투여 후 0.083, 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8 및 24시간에 수집되었다. 시험 화합물의 농도는 LC-MS/MS에 의해 측정되었다. 시험 화합물의 비구획 약동학 파라미터는 Phoenix WinNonlin 8.3을 사용하여 분석되었다.

[1050]

투여 제형의 제조: 시험 화합물을 다음에 용해시켰다:

[1051]

PEG400(폴리에틸렌 글리콜 400):D5W(물 중 5% 텍스트로스) = 40:60(v/v).

- [1052] 동물 투여: 모든 동물을 투여 후 ~17 내지 19시간 동안 금식시키고 투여 후 약 4시간 후에 먹이를 급식하였다. 마우스에게 수돗물을 자유롭게 제공하였다. 개에게 10.0ml/kg을 경구 투여하였다. 각각의 동물에 투여된 시험 화합물의 제형 용적은 투여 당일 측정된 체중을 기준으로 계산하였다.
- [1053] 샘플 수집 및 분석: 약 1mL의 혈액을 경정맥 천자를 통해 EDTA-K2 항응고제가 함유된 튜브에 수집하였다. 혈장 샘플을 원심분리(수집 후 2시간 이내에 4℃에서 10분 동안 2,000g)로 수집하고, 분석할 때까지 -80℃로 저장하였다. 시험 화합물의 분석 방법은, 1% FA를 함유한 아세트니트릴 및 내부 표준(인하우스 합성한 A-1-a 또는 Sigma에서 구매한 톨부타마이드)의 첨가에 의한 단백질 침전 및 LC-MS/MS로의 최종 분석을 포함한다. 개 혈장을 사용하여 시험 항목에 대한 표준 곡선을 작성하였다. 교정 곡선은 1.0 내지 1,000ng/mL의 농도 범위에서 선형이었다. 각각의 분석 배취에 대한 일반적인 허용 기준은 교정 표준의 적어도 75%가 공칭 농도의 ±15%(정량 하한에서 ±20%) 내에 있어야 한다는 것이었다.
- [1054] 약동학 및 통계적 분석: 시험 화합물의 보고된 혈장 농도를 사용하여 데이터 검정을 위한 비구획 모델(Phoenix WinNonlin 8.3)을 사용하여 약동학 파라미터를 측정하였다. 공통 약동학 파라미터는 가능할 때마다 혈장 농도 대 시간 데이터로부터 계산되었다. 편차가 언급된 경우를 제외하고는 공칭 용량 및 샘플링 시간이 사용되었다. 정량화 하한(<2.0ng/mL)보다 낮은 농도 값은 Tmax 이전에는 0ng/mL로 표시되고, Tmax 이후에는 BQL로 표시된다. Tmax 이후의 BQL은 PK 파라미터 계산에 참여하지 않는다.
- [1055] 개 경구 약동학 연구의 요약이 표 7에 제시되어 있다.

표 7

표 7: 개 구강 약동학

화합물 ID#	개 구강 PK (암컷, 40 mpk)				
	AUC _{0-t} (h·ng/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	F% (생체이용률)
A-1-c	36685	4.84	0.833	13833	31
A-1-d	95900	2.73	2 (2-3)	27800	>83

- [1056]
- [1057] 실시예 B9: 원숭이 경구 PK 연구.
- [1058] 시험 화합물의 약동학을 암컷 시노몰구스 원숭이에게 단일 용량(84mg/kg)의 경구 투여 또는 2.5mg/kg의 단일 정맥내 투여 후 평가하였다.
- [1059] 절차: 시험 화합물을 암컷 시노몰구스 원숭이에게 경구 투여하였다(단일 용량). 경구 투여의 목표 용량 수준은 84mg/kg이었다. 혈액 샘플은 투여 전 및 투여 후 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8 및 24시간에 수집되었다. 정맥 투여의 목표 용량 수준은 2.5mg/kg이었다. 혈액 샘플은 투여 전 및 투여 후 0.083, 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8 및 24시간에 수집되었다. 시험 화합물의 농도는 LC-MS/MS에 의해 측정되었다. 시험 화합물의 비구획 약동학 파라미터는 Phoenix WinNonlin 8.3을 사용하여 분석되었다.
- [1060] 투여 제형의 제조: 시험 화합물을 다음에 용해시켰다:
- [1061] 경구 투여량(비히클 1): 1.7%(Poloxamer 124) + 2.6% PEG400 + 2.8% (Labrasol ALF) + 92.9% D5W(물 중 5% 포도당) = w:w:w:w
- [1062] IV 투여량(비히클 2): 25% PEG400 + 75% D5W(5% 포도당 주사).
- [1063] 경구 투여량 제조: 적당량(보정 계수로 보정)의 시험 화합물을 칭량하고, 적정한 체적의 비히클 1을 칭량한 후, 초음파 또는 교반으로 잘 혼합하여 8.4mg/mL에 해당하는 농도의 경구 투여 그룹에 대한 투여 제형을 얻었다. 투여 제형은 사용하기 위해 새롭게 제조되어야 하고, 실온에서 저장되어야 하고, 광으로부터 보호되어야 한다.
- [1064] IV 투여량 제조: 적당량(보정계수로 보정)의 시험 화합물을 칭량하고, 적당한 체적의 PEG400을 칭량한 후, 초음파 또는 교반하여 투명해질 때까지 혼합하고, 적당한 체적의 D5W를 지정된 체적까지 칭량한 후, 초음파 또는 교

반하여 투명해질 때까지 혼합한 후, 생물학적 안전 캐비닛에 있는 0.22 μm 막이 있는 멸균 용기에 여과하여 2.5mg/mL에 해당하는 농도의 IV 그룹용 투여 제형을 얻었다. 투여 제형은 사용하기 위해 새롭게 제조되어야 하고, 실온에서 저장되어야 하고, 광으로부터 보호되어야 한다.

[1065] 동물 투여: 모든 동물을 투여 전 ~10 내지 14시간 동안 금식시키고 투여 후 약 4시간 후에 먹이를 금식하였다. 원숭이에게 수돗물을 자유롭게 제공하였다. 원숭이에게 경구 투여의 경우 10.0ml/kg, IV 투여의 경우 1.0ml/kg 을 투여하였다. 각각의 동물에 투여된 시험 화합물의 제형 용적은 투여 당일 측정된 체중을 기준으로 계산하였다.

[1066] 샘플 수집 및 분석: 약 1mL의 혈액을 대퇴 정맥 천자를 통해 EDTA-K2 항응고제가 함유된 튜브에 수집하였다. 혈장 샘플을 원심분리(수집 후 2시간 이내에 4°C에서 10분 동안 2,000g)로 수집하고, 분석할 때까지 -80°C로 저장하였다. 시험 화합물의 분석 방법은, 1% FA를 함유한 아세트니트릴 및 내부 표준(인하우스 합성한 **A-1-a** 또는 Sigma에서 구매한 톨부타마이드)의 첨가에 의한 단백질 침전 및 LC-MS/MS로의 최종 분석을 포함한다. 원숭이 혈장을 사용하여 시험 항목에 대한 표준 곡선을 작성하였다. 교정 곡선은 2.0 내지 2,000ng/mL의 농도 범위에서 선형이었다. 각각의 분석 배취에 대한 일반적인 허용 기준은 교정 표준의 적어도 75%가 공칭 농도의 $\pm 15\%$ (정량 하한에서 $\pm 20\%$) 내에 있어야 한다는 것이었다.

[1067] 약동학 및 통계적 분석: 시험 화합물의 보고된 혈장 농도를 사용하여 데이터 검정을 위한 비구획 모델(Phoenix WinNonlin 8.3)을 사용하여 약동학 파라미터를 측정하였다. 공통 약동학 파라미터는 가능할 때마다 혈장 농도 대 시간 데이터로부터 계산되었다. 편차가 언급된 경우를 제외하고는 공칭 용량 및 샘플링 시간이 사용되었다. 정량화 하한(<2.0ng/mL)보다 낮은 농도 값은 Tmax 이전에는 0ng/mL로 표시되고, Tmax 이후에는 BQL로 표시된다. Tmax 이후의 BQL은 PK 파라미터 계산에 참여하지 않는다.

[1068] 상기 제시된 상세한 설명은 본 발명을 실시하는데 있어서 당업자를 돕기 위해 제공된다. 그러나, 본원에 기술되고 청구된 본 발명은, 본원에 개시된 특정 양태가 본 발명의 여러 양태들을 예시하기 위한 것이기 때문에, 상기 양태에 의해 범위가 제한되어서는 안된다. 임의의 동등한 양태들은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 실제로, 본원에 도시되고 기술된 것 이외에 본 발명의 다양한 개질들은 본 발명의 발견의 정신 또는 범위에서 벗어나지 않으면서 상기 명세서로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 개질은 또한 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하도록 의도되었다.

[1069] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허출원 및 기타 참고문헌은, 각각의 개별 간행물, 특허, 특허출원 또는 기타 참고문헌이 모든 목적을 위해 이들의 전문이 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 인용에 의해 본원에 포함되는 것과 같이, 모든 목적을 위해 이들의 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다. 본원의 참고문헌의 인용은 이것이 본 발명에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ACEA THERAPEUTICS, INC.

<120> PROTEASE INHIBITORS AS ANTIVIRALS

<130> 01223-0112-00PCT

<140> PCT/US2022/031815

<141> 2022-06-01

<150> US 63/195,930

<151> 2021-06-02

<150> US 63/275,113

<151> 2021-11-03

<160> 2

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FRET peptide substrate

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> DABCYL at N-terminus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> EDANS at C-terminus

<400> 1

Lys Thr Ser Ala Val Leu Gln Ser Gly Phe Arg Lys Met Glu

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fluorescent product

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> EDANS at C-terminus

<400> 2

Ser Gly Phe Arg Lys Met Glu

1 5