



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월15일

(11) 등록번호 10-1450352

(24) 등록일자 2014년10월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)
(21) 출원번호 **10-2009-7004970**
(22) 출원일자(국제) **2007년08월09일**
심사청구일자 **2012년08월09일**
(85) 번역문제출일자 **2009년03월10일**
(65) 공개번호 **10-2009-0040909**
(43) 공개일자 **2009년04월27일**
(86) 국제출원번호 **PCT/US2007/075544**
(87) 국제공개번호 **WO 2008/021927**
국제공개일자 **2008년02월21일**
(30) 우선권주장
11/835,462 2007년08월08일 미국(US)
60/836,996 2006년08월11일 미국(US)

(73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
버첸드, 캐롤
캐나다 제이5알 1비1 퀘벡주 카디악 플레이스 머
큐어 119
벨레마, 마코넨
미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

(56) 선행기술조사문헌
W02004005264 A1

전체 청구항 수 : 총 38 항

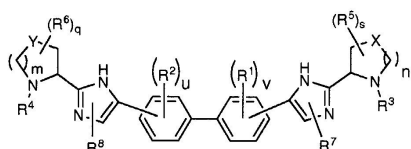
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **C형 간염 바이러스 억제제**

(57) 요약

본 개시내용은 C형 간염 바이러스 (HCV) 감염의 치료를 위한 하기 화학식 I의 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



또한, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 이들 화합물을 HCV 감염의 치료에 사용하는 방법이 개시된다.

(72) 발명자

데온, 다니엘 에이치.

캐나다 제이4제트 3티2 퀘벡주 브로사르드 에이브 이. 콜롬브 #401-4905

굿, 앤드류 씨.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 하이힐 로드 52

굿리치, 제이슨

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

제임스, 클린트 에이.

캐나다 제이4에이치 2엔4 퀘벡주 롱게일 불러바드 퀸 500

라보이, 리코

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

로페즈, 오마르 디.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

마르텔, 알라인

캐나다 제이5비 1지8 퀘벡주 텔슨 루 모네트 29

민웰, 니콜라스 에이.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

구엔, 반 엔.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

로마인, 제프리 리

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

루디거, 에드워드 에이치.

캐나다 제이4브이 2케이3 퀘벡주 그린필드 파크 세인트 찰스 133

스나이더, 로렌스 비.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

세인트 로렌트, 데니스 알.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

양, 푸캉

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

랭글리, 데이비드 알.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

왕, 간

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

하만, 로렌스 지.

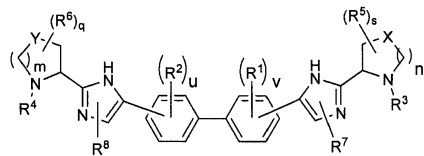
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



식 중,

m 및 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

q 및 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

u 및 v는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ 및 C(R⁵)₂로부터 선택되며;

단 n이 0인 경우, X는 CH₂, CHR⁵ 및 C(R⁵)₂로부터 선택되고;

Y는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁶ 및 C(R⁶)₂로부터 선택되며;

단 m이 0인 경우, Y는 CH₂, CHR⁶ 및 C(R⁶)₂로부터 선택되고;

존재하는 경우, 각각의 R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시카르보닐, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬, -NR^aR^b, (NR^aR^b)C₁₋₆알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐로부터 선택되고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 및 R⁹-C(O)- 및 R⁹-C(S)-로부터 선택되고;

존재하는 경우, 각각의 R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, 할로, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시 및 -NR^aR^b로부터 선택되며, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3- 내지 6-원 고리를 형성할 수 있고, 상기 3- 내지 6-원 고리는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 C₁₋₆알킬 기로 치환되고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알콕시카르보닐, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복시, 할로C₁₋₆알킬, (NR^aR^b)카르보닐 및 트리C₁₋₆알킬실릴C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁹는 독립적으로 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시카르보닐, C₁₋₆알콕시카르보닐C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬카르보닐C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴C₂₋₆알케닐, C₆₋₁₀아릴C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴옥시C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, (C₃₋₇시클로알킬)C₂₋₆알케닐, (C₃₋₇시클로알킬)C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬옥시C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C₂₋₆알케닐, 헤테로시클릴C₁₋₆알콕시, 헤테로시클릴C₁₋₆알킬, 헤테로시클릴옥시C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, -NR^cR^d, (NR^cR^d)C₂₋₆알케닐, (NR^cR^d)C₁₋₆알킬 및 (NR^cR^d)카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤

테로시클릴이고;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{2-6} 알케닐 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_{2-6} 알케닐옥시카르보닐, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{6-10} 아릴카르보닐, C_{6-10} 아릴옥시카르보닐, C_{6-10} 아릴술포닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬카르보닐, $(NR^eR^f)C_{1-6}$ 알킬, $(NR^eR^f)C_{1-6}$ 알킬카르보닐, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^xR^y$ 로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이며, R' 는 C_{1-6} 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되며, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬 및 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐의 알킬 부분은 비치환되거나 또는 1개의 $-NR^eR^f$ 기로 추가 치환되며, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{6-10} 아릴카르보닐, C_{6-10} 아릴옥시카르보닐 및 C_{6-10} 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 비치환되거나 또는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로, 할로 C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 추가 치환되고;

R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{6-10} 아릴, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 비치환된 $(C_{3-7}$ 시클로알킬) C_{1-6} 알킬, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, $(NR^xR^y)C_{1-6}$ 알킬 및 (NR^xR^y) 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고;

R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, 비치환된 C_{6-10} 아릴, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클릴 및 $(NR^{x'}R^{y'})$ 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이며, $R^{x'}$ 및 $R^{y'}$ 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, m 및 n이 각각 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, u 및 v가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

존재하는 경우, 각각의 R^1 및 R^2 가 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $(NR^aR^b)C_{1-6}$ 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, u 및 v가 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

존재하는 경우, R^1 및 R^2 중 하나 또는 둘 다가 할로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, 할로가 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, X 및 Y 중 하나 이상이 S인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, X 및 Y가 각각 S인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, X가 CHR^5 및 $C(R^5)_2$ 로부터 선택되고;

Y가 CH_2 , CHR^6 및 $C(R^6)_2$ 로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르복시, 할로 C_{1-6} 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^7 및 R^8 이 각각 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, q 및 s가 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

존재하는 경우, 각각의 R^5 및 R^6 이 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 할로 및 히드록시로부터 선택되며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3- 내지 6-원 고리를 형성할 수 있고, 상기 3- 내지 6-원 고리는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 C_{1-6} 알킬 기로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, q 및 s가 독립적으로 0 또는 1이고;

존재하는 경우, R^5 및 R^6 중 하나 또는 둘 다가 할로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, 할로가 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, R^3 및 R^4 중 하나 이상이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항에 있어서, R^3 및 R^4 가 각각 $R^9-C(O)-$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

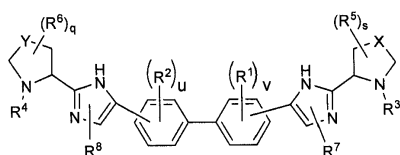
청구항 16

제15항에 있어서, 각각의 R^9 가 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{2-6} 알케닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴옥시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, $(C_{3-7}$ 시클로알킬) C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-NR^cR^d$, $(NR^cR^d)C_{2-6}$ 알케닐, $(NR^cR^d)C_{1-6}$ 알킬 및 (NR^cR^d) 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 II>



식 중,

q 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

u 및 v는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

X는 S, CH_2 , CHR^5 및 $C(R^5)_2$ 로부터 선택되고;

Y는 S, CH_2 , CHR^6 및 $C(R^6)_2$ 로부터 선택되고;

존재하는 경우, 각각의 R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $(NR^aR^b)C_{1-6}$ 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소 및 $R^9-C(O)-$ 로부터 선택되고;

존재하는 경우, 각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 할로 및 히드록시로부터 선택되며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3- 내지 6-원 고리를 형성할 수 있고, 상기 3- 내지 6-원 고리는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 C_{1-6} 알킬 기로 치환되고;

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르복시, 할로 C_{1-6} 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{2-6} 알케닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴옥시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, $(C_{3-7}$ 시클로알킬) C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 히드록시알킬, $-NR^cR^d$, $(NR^cR^d)C_{2-6}$ 알케닐, $(NR^cR^d)C_{1-6}$ 알킬 및 (NR^cR^d) 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{2-6} 알케닐 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_{2-6} 알케닐옥시카르보닐, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{6-10} 아릴카르보닐, C_{6-10} 아릴옥시카르보닐, C_{6-10} 아릴술포닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬카르보닐, $(NR^eR^f)C_{1-6}$ 알킬, $(NR^eR^f)C_{1-6}$ 알킬카르보닐, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^xR^y$ 로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이며, R' 는 C_{1-6} 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되며, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬 및 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐의 알킬 부분은 비치환되거나 또는 1개의 $-NR^eR^f$ 기로 추가 치환되며, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{6-10} 아릴카르보닐, C_{6-10} 아릴옥시카르보닐 및 C_{6-10} 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 비치환되거나 또는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로, 할로 C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 추가 치환되고;

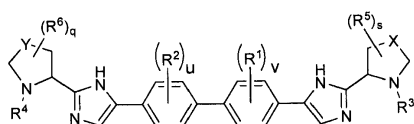
R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{6-10} 아릴, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 비치환된 $(C_{3-7}$ 시클로알킬) C_{1-6} 알킬, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, $(NR^xR^y)C_{1-6}$ 알킬 및 (NR^xR^y) 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고;

R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, 비치환된 C_{6-10} 아릴, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클릴 및 $(NR^{x'}R^{y'})$ 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이며, $R^{x'}$ 및 $R^{y'}$ 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

청구항 18

하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



식 중,

q 및 s 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

u 및 v 는 독립적으로 0 또는 1이고;

X 는 CH_2 , CHR^5 및 $C(R^5)_2$ 로부터 선택되고;

Y는 CH_2 , CHR^6 및 $\text{C}(\text{R}^6)_2$ 로부터 선택되고;

존재하는 경우, R^1 및 R^2 중 하나 또는 둘 다는 할로이며, 여기서 할로는 플루오로이고;

R^3 및 R^4 는 각각 $\text{R}^9\text{-C}(\text{O})\text{-}$ 이고;

존재하는 경우, R^5 및 R^6 중 하나 또는 둘 다는 할로이며, 여기서 할로는 플루오로이고;

각각의 R^9 는 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{2-6} 알케닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴옥시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, $(\text{C}_{3-7}\text{시클로알킬})\text{C}_{2-6}$ 알케닐, $(\text{C}_{3-7}\text{시클로알킬})\text{C}_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴 C_{2-6} 알케닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알콕시, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴옥시 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{C}_{2-6}$ 알케닐, $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{C}_{1-6}$ 알킬 및 $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고;

R^{c} 및 R^{d} 는 독립적으로 수소, C_{2-6} 알케닐옥시카르보닐, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{6-10} 아릴카르보닐, C_{6-10} 아릴옥시카르보닐, C_{6-10} 아릴술포닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬카르보닐, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{C}_{1-6}$ 알킬, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{C}_{1-6}$ 알킬카르보닐, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 카르보닐, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 술포닐, $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ 및 $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ 로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이며, R' 는 C_{1-6} 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되며, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬 및 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐의 알킬 부분은 비치환되거나 또는 1개의 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 기로 추가 치환되며, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{6-10} 아릴카르보닐, C_{6-10} 아릴옥시카르보닐 및 C_{6-10} 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 비치환되거나 또는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로, 할로 C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 추가 치환되고;

R^{e} 및 R^{f} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{6-10} 아릴, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 비치환된 $(\text{C}_{3-7}\text{시클로알킬})\text{C}_{1-6}$ 알킬, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{C}_{1-6}$ 알킬 및 $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})$ 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고;

R^{x} 및 R^{y} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, 비치환된 C_{6-10} 아릴, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클릴 및 $(\text{NR}^{\text{x}'}\text{R}^{\text{y}'})\text{C}_{1-6}$ 알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이며, $\text{R}^{\text{x}'}$ 및 $\text{R}^{\text{y}'}$ 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

청구항 19

디-tert-부틸 (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디(1-피롤리딘카르복실레이트);

tert-부틸 (2S)-2-(4-(3'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

2-((2S)-2-피롤리딘)-4-(3'-(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-바이페닐)-1H-이미다졸;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(2-옥소-1-페닐에탄올);

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(1-옥소-2-페닐-2-프로판올);

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

(1S,1'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-벤조일-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-(페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(1-옥소-3-페닐-2-프로판올);

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-프로피오닐-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-(시클로프로필카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-(시클로프로필아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소에탄아민);

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(1-옥소-2-프로판올);

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(3-메틸-1-옥소-2-부탄올);

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디모르폴린;

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-((3S)-3-플루오로-1-피롤리딘)(페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-((3S)-3-플루오로-1-피롤리딘)(페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N-에틸-N-메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디포름아미드;

1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐))디시클로프로판올;

1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디피페리딘;

1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(4-메틸-4-피페리디놀);

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-옥소-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

N'-N''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-4,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1,1-디메틸우레아);

N',N''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1-메틸우레아);

N',N''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1-에틸우레아);

N',N''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1-시클로펜틸우레아);

2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N-벤질-N-메틸-2-옥소에탄아민);

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N-벤질-N-메틸-1-옥소-2-프로판아민);

1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N-벤질-N,3-디메틸-1-옥소-2-부탄아민);

1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일(2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디(4-피페리디놀);

1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4S)-4-플루오로-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디피페리딘;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4S)-4-플루오로-2,1-피롤리딘디일)))비스(N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4S)-4-플루오로-2,1-피롤리딘디일)))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-4,2-디일((2S)-4,4-디플루오로-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디피페리딘;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-4,2-디일((2S)-4,4-디플루오로-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

1-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4R)-4-히드록시-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

(3R,5S,3'R,5'S)-5,5'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(1-((2R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-3-피롤리딘올);

N,N''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4R)-4-히드록시-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페

닐-2,1-에탄디일)))비스(3-메틸우레아);

N',N''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4R)-4-히드록시-2,1-피롤리딘디일)((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1-에틸우레아);

N',N''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4R)-4-히드록시-2,1-피롤리딘디일)((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1-시클로펜틸우레아);

(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-3-피롤리딘올);

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4S)-4-히드록시-2,1-피롤리딘디일)((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(1-((2R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-3-피롤리딘올);

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디아세트아미드;

디-tert-부틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

(2R,2'R)-N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디테트라히드로-2-푸란카르복스아미드;

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드);

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1-메틸-2-피롤리딘카르복스아미드);

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(2-(3-피리디닐)아세트아미드);

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(2-(디메틸아미노)아세트아미드);

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디(4-모르폴린카르복스아미드);

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(4-메틸-1-피페라진카르복스아미드);

N,N''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(3-(3-피리디닐)우레아);

메틸 ((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(3-메틸-1-옥소-2-부탄아민);

N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-아세트아미도-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)아세트아미드;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

벤질 tert-부틸 (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디(1-피롤리딘카르복실레이트);

tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘;

메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

(1R)-1-(2-클로로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-1-(2-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘;

메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

(1R)-1-(2-클로로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-1-(2-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-글리실-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tert-부톡시카르보닐)글리실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-아세틸-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-프로피오닐-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(시클로프로필카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(시클로프로필아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-히드록시프로판오일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디메틸글리실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-모르폴리닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-아세틸글리실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-메틸-4-피페리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-피리디닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-피리디닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-피리디닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(디메틸카르바모일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-메틸-D-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-메틸-L-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-아세틸-D-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-아세틸-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(메톡시아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-히드록시부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-메틸-1-피페라지닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-히드록시시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-5-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-2-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-히드록시-1-피페리디닐)(페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-테트라졸-5-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-피리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-피리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-이소니코티노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4R)-4-플루오로-1-메틸-L-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-옥사졸-2-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-옥사졸-5-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(옥소)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(테트라히드로-3-푸라닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시)카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디메틸-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-모르폴리닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4S)-4-플루오로-L-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4,4-디플루오로-L-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4R)-4-플루오로-L-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1S,3S,5S)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(2-플루오로페닐)-2-히드록시프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(5-옥소-D-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-히드록시-4-메틸-1-피페리디닐)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

tert-부틸

(4R)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1,3-티아졸리딘-3-카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-벤조일글리실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-메틸-1-피페라지닐)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-페닐-2-티에닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-페닐-1,2,3-티아디아졸-5-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-4-메틸-1-피페리딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(디메틸아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-히드록시페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디메틸-베타-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(히드록시메틸)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3R)-1-벤질-3-피롤리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

tert-부틸 (2S)-2-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)-1-피롤리딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀리닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

tert-부틸 (2R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-페닐-4-이속사졸릴)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-피페리디닐)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-벤조일벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-메톡시페녹시)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

tert-부틸 3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-아세트딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-1-벤질-3-피롤리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-피롤리디닐)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

tert-부틸 (3R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르보닐)-2-피

롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(디메틸아미노)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-벤조일벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(디페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-옥소펜타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-플루오로벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-바이페닐릴카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-벤질벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2E)-3-(4-(디메틸아미노)페닐)-2-프로페노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-티아졸-4-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실)옥시)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(2-티에닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(3-티에닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,2-벤즈이속사졸-3-일(디메틸아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-벤조티오펜-3-일(디메틸아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(1-나프틸)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(3-퀴놀리닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-

4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-메틸-5-이속사졸릴)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(시클로헥실아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-페닐시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(4-클로로페닐)시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-(4-클로로페닐)-2-메틸프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-페닐프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸 아세테이트;

(1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸 아세테이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(4-모르폴리닐메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(1-피페리디닐메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(1-피롤리디닐메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-((디메틸아미노)메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-피리디닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-모르폴리닐)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

메틸 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-모르폴리닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-피롤리디닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-(2-플루오로페닐)-1-옥소-2-프로판올;

(5R)-5-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-피롤리디논;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-4-메틸-4-피페리디놀;

tert-부틸 (4R)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1,3-티아졸리딘-3-카르복실레이트;

tert-부틸 (1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트;

N-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)벤즈아미드;

(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-메틸-1-피페라지닐)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-페닐-2-티에닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-모르폴리닐)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-페닐-1,2,3-티아디아졸-5-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-4-메틸-1-피페리딘카르복실레이트;

3-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)페놀;

3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-3-옥소-1-프로판아민;

(4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)페닐)메탄올;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-인돌-3-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3R)-1-벤질-3-피롤리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

tert-부틸 (2S)-2-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)-1-피롤리딘카르복실레이트;

(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

tert-부틸 (2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트;

tert-부틸 ((1S,3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-피페리디닐)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)페닐)(페닐)메타논;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

tert-부틸 3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-아제티딘카르복실레이트;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3S)-1-벤질-3-피롤리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-피롤리디닐)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

tert-부틸 (2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)페닐)카르바메이트;

tert-부틸 (3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-N,N-디메틸아닐린;

(3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)페닐)(페닐)메타논;

tert-부틸 (시스-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (시스-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(디페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

5-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-5-옥소-2-펜타논;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-플루오로벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-바이페닐틸카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-벤질벤조일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

4-((1E)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-3-옥소-1-프로펜-1-일)-N,N-디메틸아닐린;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-티아졸-4-일카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실)옥시)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

1-(6-클로로-3-피리디닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소에탄아민;

2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-(3-피리디닐)에탄아민;

2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-(2-피리디닐)에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-티에닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-티에닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민;

(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-나프틸아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-5-일아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-벤조티오펜-3-일아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,2-벤즈이속사졸-3-일아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-인돌-3-일아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸;

4-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)모르폴린;

1-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)-4-피페리딘;

1-메틸-4-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페라진;

(1R)-N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 (2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

(2S)-N,N-디메틸-1-옥소-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-프로판아민;

1-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-4-페닐피페리딘;

1-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-4-페닐피페리딘;

1-메틸-4-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페라진;

1-메틸-4-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페라진;

벤질 4-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-1-피페라진카르복실레이트;

벤질 4-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-1-피페라진카르복실레이트;

1-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페라진;

4-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-2-피페라지논;

1-메틸-3-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)우레아;

1-에틸-3-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)우레아;

1-시클로헥틸-3-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)우레아;

1,1-디메틸-3-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)우레아;

1-메틸-4-(2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페라진;

4-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)모르폴린;

(1R)-N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-N-에틸-N-메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1S)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸 아세테이트;

4-메틸-1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-4-피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-플루오로벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

N,N-디메틸-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)아닐린;

5-옥소-5-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-펜타논;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(디페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

1-(3-옥소-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)프로필)피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-메톡시페녹시)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘)카르복실레이트;

4-(4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)페닐)모르폴린;

1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-티아졸-4-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘;

tert-부틸 3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-아제티딘)카르복실레이트;

tert-부틸 (시스-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

tert-부틸 4-메틸-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘)카르복실레이트;

1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3R)-1-벤질-3-피롤리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3S)-1-벤질-3-피롤리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

(1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸 아세테이트;

1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-페닐시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘;

N,N-디메틸-1-(2-(2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)페닐)메탄아민;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-메틸-5-이속사졸릴)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-메틸-1,3-티아졸-4-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

4-(2-(2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)벤질)모르폴린;

1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(1-피롤리디닐메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-아세틸-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘;

1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-티에닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-1-(2-플루오로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸 아세테이트;

(1R)-1-(2-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-페닐시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소에탄아민;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

(1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소에탄아민;

(1R)-1-(2-클로로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-클로로페닐)-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-히드록시-4-메틸-1-피페리디닐)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(에틸카르바모일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

디벤질 (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디(1-피롤리딘카르복실레이트);

벤질 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

(2R)-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)테트라히드로-2-푸란카르복스아미드;

(1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

(2R)-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)테트라히드로-2-푸란카르복스아미드;

N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-4-모르폴린카르복스아미드;

(2S)-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)테트라히드로-2-푸란카르복스아미드;

1-메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-L-프롤린아미드;

1-메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-4-피페리딘카르복스아미드;

N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르복스아미드;

(4R)-4-플루오로-1-메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-L-프롤린아미드;

4-메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-1-피페라진카르복스아미드;

N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)아세트아미드;

(2R)-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)테트라히드로-2-푸란카르복스아미드;

N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)아세트아미드;

1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-4-모르폴린카르복스아미드;

1-메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드;

1-메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-L-프롤린아미드;

N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-2-(3-피리디닐)아세트아미드;

N²,N²-디메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)글리신아미드;

1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-3-(3-피리디닐)우레아;

(1R,1'R)-2,2'-((2,2'-디메틸-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

디메틸 ((2,2'-디메틸-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

(1R,1'R)-2,2'-((2-메틸-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

디메틸 ((2-메틸-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

(1R,1'R)-2,2'-((2-메틸-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(2-옥소-1-페닐에탄올);

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-2'-메틸-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-메틸-4'-(2-((2S)-1-(3-피리디닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-메틸-4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-2,2'-디메틸-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

(1R,1'R)-2,2'-((2-(트리플루오로메틸)-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

(1R,1'R)-2,2'-((2-(트리플루오로메틸)-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

5,5'-(2-(트리플루오로메틸)-4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸);

(1R,1'R)-2,2'-((4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(4R)-1,3-티아졸리딘-4,3-디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

디메틸 ((4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(4R)-1,3-티아졸리딘-4,3-디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

(4R,4'R)-4,4'-((4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(3-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-1,3-티아졸리딘);

(1R,1'R)-2,2'-((4,4'-바이페닐디일)비스((1-메틸-1H-이미다졸-4,2-디일)(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메

틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

(1S,1'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(1-시클로헥실-2-옥소에탄올);

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(4-메틸-1-옥소-2-펜탄올);

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(3-메틸-1-옥소-2-부탄올);

3-부텐-1-일 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((3-부텐-1-일옥시)카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-메틸글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N-메틸-1-옥소-2-프로판아민);

(4S,4'S)-4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일)카르보닐))비스(1,3-옥사지난-2-온);

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-에틸글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-벤질글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-이소부틸글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-sec-부틸글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-이소프로필글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디이소프로필글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(3-옥세타닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(3-옥세타닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐틸)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸

((1S,2R)-2-메톡시-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-트레오닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2R)-2-(5-(4'-(2-((2S,5R)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-5-페닐-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

rel-(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)옥타히드로-1H-인돌-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

메틸 rel-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)옥타히드로-1H-인돌-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

(1R)-N-에틸-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-N-메틸-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(프로필아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-1-프로판아민;

N-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(부틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-1-부탄아민;

에틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

프로필 ((1S)-1-메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(프로폭시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

부틸 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(부톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

(2S)-2-히드록시-N-((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-((2S)-2-히드록시-3-메틸부타노일)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)-3-메틸부탄아민드;

에틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

이소프로필 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((이소프로폭시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

(2S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-히드록시프로판오일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-옥소-2-프로판올;

tert-부틸

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-4-메틸펜타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-3-메틸부틸)메틸카르바메이트;

tert-부틸

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-3-메틸펜타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸부틸)메틸카르바메이트;

tert-부틸

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)메틸카르

바메이트;

tert-부틸 ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸-L-알로이소류실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸부틸)메틸카르바메이트;

(2S)-N, 4-디메틸-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-4-메틸-2-(메틸아미노)펜타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-옥소-2-펜탄아민;

(2S)-N, 3-디메틸-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-(메틸아미노)펜타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-옥소-2-펜탄아민;

(2S)-N, 3-디메틸-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-(메틸아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-옥소-2-부탄아민;

(2S,3R)-N, 3-디메틸-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메틸-2-(메틸아미노)펜타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-옥소-2-펜탄아민;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2,3-디메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1,2-디메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)카르바메이트;

메틸 (2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(((메톡시카르보닐)아미노)(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1,2-디메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-D-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

(3S)-테트라히드로-3-푸라닐 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

테트라히드로-2H-피란-4-일 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

(3R)-테트라히드로-3-푸라닐 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프

로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-아세트아미도-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)아세트아미드;

N-((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-(프로피오닐아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)프로판아미드;

2-메톡시-N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시아세틸)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)아세트아미드;

1-메틸-3-((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메틸카르바모일)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)우레아;

1-에틸-3-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((에틸카르바모일)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)우레아;

N-((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-((메틸술포닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)메탄술포아미드;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((에틸술포닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)에탄술포아미드;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((시클로프로필술포닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)시클로프로판술포아미드;

N-((1S)-1-메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메틸술포닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)메탄술포아미드;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)-2-피리미딘아민;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-아민;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-D-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)-2-피리미딘아민;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-아민;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-아미노-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-디히드로-1,3-티아졸-2-일)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-4-피리미디닐-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-아미노-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(시아노(디메틸)카르바미도일)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-3-피리디닐-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-3-피리디닐-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-2-메톡시-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-3-피리디닐-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)-3-피리딘아민;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-5-피리미디닐-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프

로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(1H-피라졸-1-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(1H-피라졸-1-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-트레오닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(1H-피라졸-1-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((2S)-4-옥소-2-아제티딘)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 (2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-아제티딘)카르복실레이트;

메틸 (2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-아제티딘)카르복실레이트;

메틸 ((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-3-옥소프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-이소프로필-3-옥소프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-벤질-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-3-옥소프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-3-옥소-1-(2-티에닐메틸)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-3-옥소-1-(3-티에닐메틸)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-3-옥소-1-(2-티에닐메틸)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S,3R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

메틸 ((1R)-1-벤질-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-3-옥소프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-(2-플루오로벤질)-3-옥소프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R,3S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,3R)-3-((메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,3R)-3-((메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(2-피리디닐)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-((메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(2-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(2-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(2-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-((메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((트랜스-4-((메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-(디에틸아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-(디에틸아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트;

시스-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-N,N-디에틸시클로헥산아민;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-(디에틸아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((1-벤질-1H-이미다졸-4-일)메틸)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(1,3-티아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(1,3-티아졸-4-일)프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(1,3-티아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(1,3-티아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(3-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(3-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(3-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(3-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R,3S)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)시클로헥틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(4-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(4-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(4-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(4-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-(히드록시(메톡시)포스포릴)-N-(메톡시카르보닐)-L-티로실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-(히드록시(메톡시)포스포릴)-N-(메톡시카르보닐)-L-티로실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1S,2R)-2-(메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R,2S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1S,2R)-2-(메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R,2S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

메틸 ((1R,2S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-(디에틸아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

메틸 ((1R,2S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-아세트아미도-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-(메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(1H-인돌-3-일메틸)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-(메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-(메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(4-(아미노메틸)벤질)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-벤질-N-(메톡시카르보닐)-L-티로실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(0-벤질-N-(메톡시카르보닐)-L-티로실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(4-(벤질옥시)벤질)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(4-(벤질옥시)벤질)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R,2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트;

메틸 ((1R,2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1R,2R)-2-(메톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(4-(히드록시벤질)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-(4-히드록시벤질)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(4-(히드록시벤질)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(4-(아세트아미도메틸)벤질)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(4-(((에틸카르바모일)아미노)메틸)벤질)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1S,2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-0-메틸-L-호모세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-3-메톡시-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-2-메톡시-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-0-메틸-L-호모세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-0-메틸-L-호모세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로

파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2S)-4-옥소-4,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((3R)-4-메틸-1-옥소-1,3-펜탄디일)))비스카르바메이트;

메틸 ((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-(1-((3R)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-3-옥소-1-페닐프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-(1-((3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-3-옥소-1-페닐프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(2-피리디닐)프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(2-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-이미다졸-4-일)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-(1H-이미다졸-4-일메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

(6S,6'S)-6,6'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐))디히드로-2,4(1H,3H)-피리미딘온;

(4S,5R,4'S,5'R)-4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐))비스(5-메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온);

N-(3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-아세트아미도프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-3-옥소프로필)아세트아미드;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((3R)-1-옥소-5-페닐-1,3-펜탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2R)-4-옥소-1-(2-티에닐)-4,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2R)-4-옥소-1-(3-티에닐)-4,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2S)-4-옥소-1-(2-티에닐)-4,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐(1R,2R)-2,1-시클로헥산디일))비스카르바메이트;

디-tert-부틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2S)-4-(디메틸아미노)-1-옥소-1,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐(1R,2S)-2,1-시클로헥산디일))비스카르바메이트;

(3S,3'S)-4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N-1~,N-1~-디메틸-4-옥소-1,3-부탄디아민);

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2R)-4-옥소-1-페닐-4,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐(1R,3S)-3,1-시클로펜탄디일))비스카르바메이트;

메틸 ((1R)-1-벤질-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2S)-4-(디메틸아미노)-1-옥소-1,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-1-옥소-3-페닐-2-프로판아민);

메틸 ((1S)-1-벤질-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐(1R,3S)-3,1-시클로펜탄디일))비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐시스-4,1-시클로헥산디일))비스카르바메이트;

디메틸

(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐트랜스-4,1-시클로헥산디일))비스카르바메이트;

({시스}-4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐))비스(N,N-디에틸시클로헥산아민);

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(1,3-티아졸-4-일)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(1,3-티아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-((1-벤질-1H-이미다졸-4-일)메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐(1S,2S)-2,1-시클로펜탄디일))비스카르바메이트;

메틸 ((1S)-3-메톡시-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-호모세릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S,4R)-4-플루오로-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-플루오로-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S,4R)-4-히드록시-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-히드록시-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S,4R)-4-히드록시-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-히드록시-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4R)-4-히드록시-2,1-피롤리딘디일)((1S)-1-시클로프로필-2-옥소-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-3-피롤리딘올);

메틸 ((1S)-2-((2S,4S)-4-히드록시-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-히드록시-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S,4S)-4-히드록시-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-히드록시-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S,4S)-4-플루오로-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S,4R)-4-플루오로-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-3-메틸부틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S,4S)-4-플루오로-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-플루오로-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-4-플루오로-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-4-플루오로-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S,4R)-4-플루오로-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4R)-4-플루오로-2,1-피롤리딘디일)))비스(N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

3-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((디메틸카르바모일)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)-1,1-디메틸우레아;

3-((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(디메틸카르바모일)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)-1,1-디메틸우레아;

2-플루오로에틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((2-플루오로에톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-에틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-에틸-2-((메톡시카르보닐)아미노)펜타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)부틸)카르바메이트;

1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-4,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2S)-3-메틸-1-옥소-1,2-부탄디일)))디테트라히드로-2(1H)-피리미딘;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-3-메틸부틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-4,2-디일((2S)-4,4-디플루오로-2,1-피롤리딘디일)))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-4,2-디일((2S)-4,4-디플루오로-2,1-피롤리딘디일)))비스(N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

메틸 ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-트레오닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이

미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

rac-(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-4,4-디플루오로-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

메틸 ((1S)-1-(((2R,3S)-3-히드록시-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2R,3S)-3-히드록시-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2R)-3-히드록시-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

에틸 2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

벤질 2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(메틸카르바모일)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

메틸 2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

메틸 2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

메틸 2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

에틸 2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

에틸 2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

벤질 2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

벤질 2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

벤질 2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

벤질 2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라

닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(메틸카르바모일)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-N-메틸-1H-이미다졸-4-카르복사미드;

N-메틸-2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복사미드;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-4-(메틸카르바모일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(4-카르바모일-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실산;

2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실산;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-시클로프로필-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-2-메톡시-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-트레오닐)-2-피롤리디닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

벤질 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

tert-부틸 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-메톡시-3-바

이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

디-tert-부틸 (2S,2'S)-2,2'-((3-플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-4,2-디일))디(1-피롤리딘카르복실레이트);

tert-부틸 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-2,5-디플루오로-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

디-tert-부틸 (2S,2'S)-2,2'-((3,3'-디플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디(1-피롤리딘카르복실레이트);

tert-부틸 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-3,3'-디플루오로-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(3-플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(3-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(3-플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트 트리아세테이트;

tert-부틸 (2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

(1R)-N,N-디에틸-2-((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

5,5'-(4-메톡시-3,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸);

5,5'-(3-플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸) 테트라아세테이트;

5,5'-(2,5-디플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸);

(1R,1'R)-2,2'-((4-메톡시-3,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

디메틸 ((4-메톡시-3,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-

2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3'-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(3-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3'-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3'-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

디메틸 ((3-플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

((1R,1'R)-2,2'-((3-플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3'-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(3-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3'-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(2',5'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

디메틸 ((2,5-디플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

((1R,1'R)-2,2'-((2,5-디플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스

(N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민);

메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-1-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3,3'-디플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3,3'-디플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3,3'-디플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-1-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트 비스(트리플루오로아세트이트);

메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트;

7,7'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일(2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄);

7,7'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일(2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄);

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(N-에틸시클로프로판아민);

에틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

에틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일)카르보닐-1,1-시클로프로판디일))비스카르바메이트;

메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로판노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다

졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1,1-디메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

((2R,2'R)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-1-옥소-2-프로판아민));

((2R,2'R)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디에틸-1-옥소-2-프로판아민));

((2R,2'R)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디에틸-3-메틸-1-옥소-2-부탄아민));

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)(메틸)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)-2-메틸프로필)메틸카르바메이트;

디메틸 ((4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1S)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2R)-1-옥소-1,2-프로판디일)))비스(N-프로필-1-프로판아민);

메틸 ((1S)-2-히드록시-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-히드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S,2R)-2-히드록시-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-히드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S,2S)-2-히드록시-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3S)-3-히드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-D-알라닐)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

((2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-1-옥소-2-프로판아민);

디메틸 ((4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2R)-1-옥소-1,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 ((4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2S)-1-옥소-1,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 ((4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-1-시클로프로필-2-옥소-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 ((4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1S)-1-시클로프로필-2-옥소-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트;

디메틸 ((4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((4S)-5-옥소-1-펜텐-5,4-디일)))비스카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-세릴)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-

5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1-(메톡시메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)펜타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)부틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2R)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2R)-2,1-피롤리딘디일((1R)-1-시클로프로필-2-옥소-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

에틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

에틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

(5S)-5-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)-2-피롤리딘논;

메틸 (1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)시클로프로필)카르바메이트;

메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1,1-디메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-N,N-디에틸-1-옥소-2-프로판아민;

(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-N,N-디에틸-1-옥소-2-프로판아민;

(1R)-N,N-디에틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1,3-옥사졸-2-일)카르보닐)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-피리디닐)카르보닐)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)에탄아민;

(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1-옥소-2-프로판올;

(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1-옥소-2-프로판올;

메틸 (1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)시클로부틸)카르바메이트;

메틸 (1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트;

N-((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1-메틸-2-옥소에틸)-N-프로필-1-프로판아민;

(4S)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온;

(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-N,N-디에틸-3-메틸-1-옥소-2-부탄아민;

N-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-

일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)-N-프로필-1-프로판아민;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

(1R)-N,N-디에틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-모르폴리닐)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트;

(1R)-N,N-디에틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-모르폴리닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에탄아민;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-3-부텐-1-일)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-(메톡시메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)부틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-5-일카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(디에틸아미노)-2-(메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디

닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(디에틸아미노)-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-3-(4-모르폴리닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-(메톡시메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)부틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-3-부텐-1-일)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-시클로프로필-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(에틸(메틸)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(디에틸아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-4-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-0-메틸-L-세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N²,N²-디에틸-D-아스파라지닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2R)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-0-메틸-D-세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-3-메틸-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-3-아미노-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-3-옥소프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-옥사졸-2-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)부틸)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(7-아자바이시클로[2.2.1]헵트-7-일(페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(에틸(메틸)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-(메톡시메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;
- 메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-D-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-히드록시-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-히드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-4-히드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3S)-4-히드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트;

벤질 (3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-4-옥소부타노에이트;

메틸 (3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-4-옥소부타노에이트;

(3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-4-옥소부탄산;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-3-(디메틸아미노)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-3-옥소프로필)카르바메이트;

4,4'-비스(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-바이페닐카르복실산;

4,4'-비스(2-((2S)-1-((2R)-2-시클로프로필-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-바이페닐카르복실산;

4,4'-비스(2-((2S)-1-((2S)-2-시클로프로필-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-바이페닐카르복실산;

4,4'-비스(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-바이페닐카르복실산;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(2'-카르바모일-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(2-(히드록시메틸)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(2-(디메틸아미노)메틸)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

디메틸 ((2-((디메틸아미노)메틸)-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(1S,3S,5S)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3,2-디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-히드록시-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-3-히드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(1S,3S,5S)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3,2-디일((2S)-1-옥소-1,2-부탄디일)))비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(1S,3S,5S)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3,2-디일((1S)-1-시클로프로필-2-옥소-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

메틸

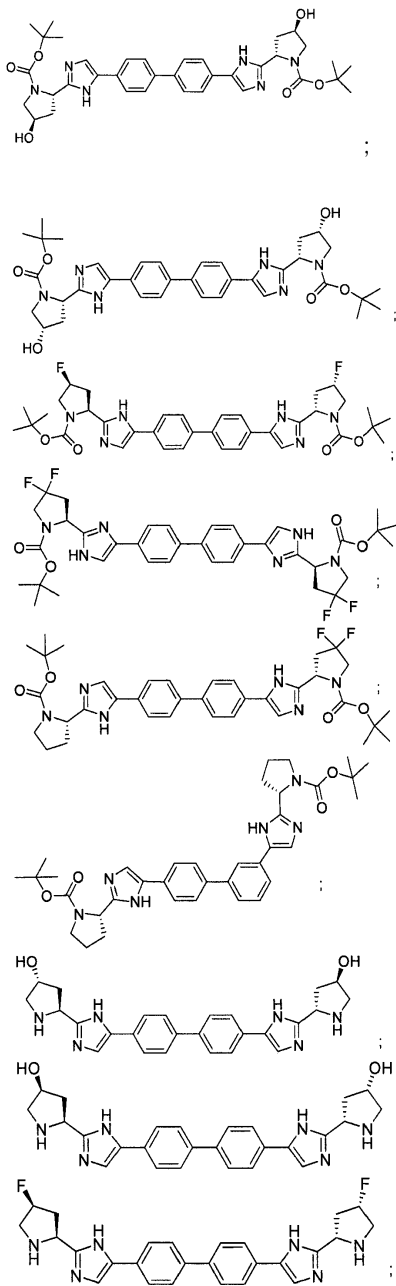
((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트;

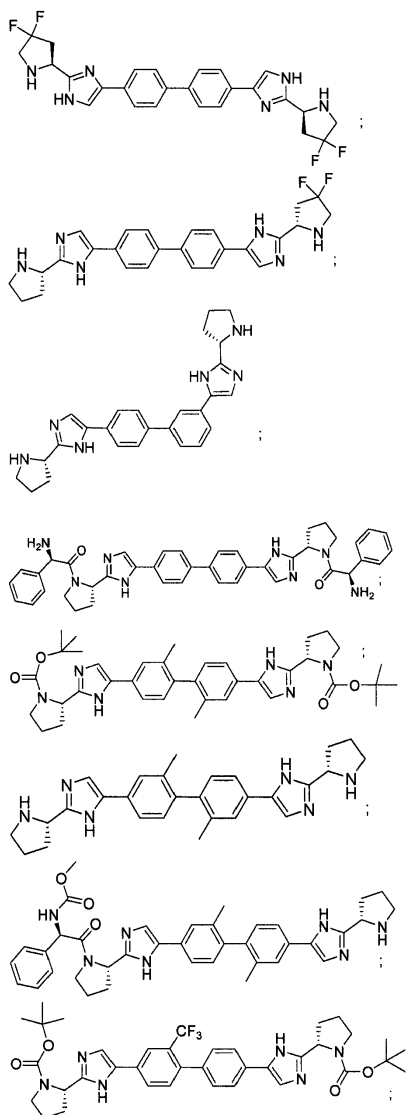
메틸 (2-((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-(((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)-2-옥소에틸)카르바메이트;

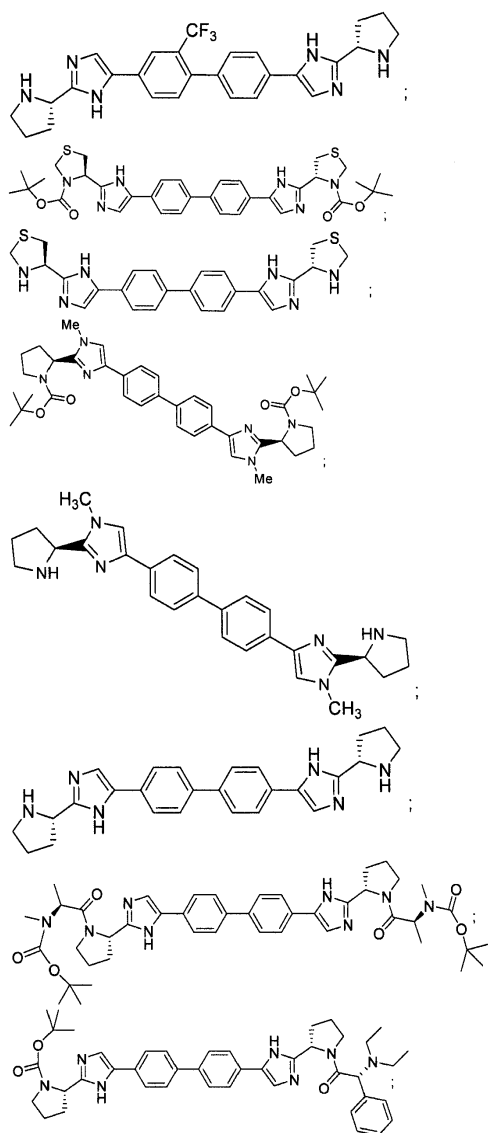
메틸 ((1S)-2-((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트; 및

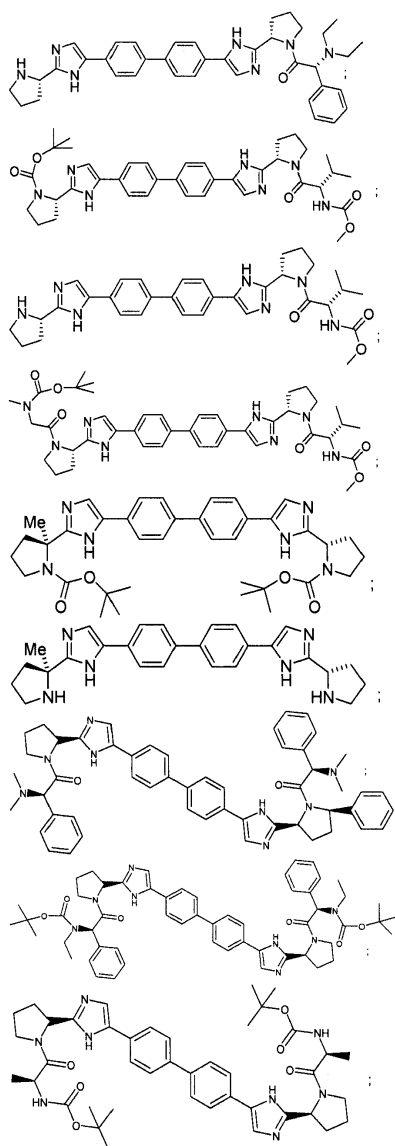
메틸 ((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

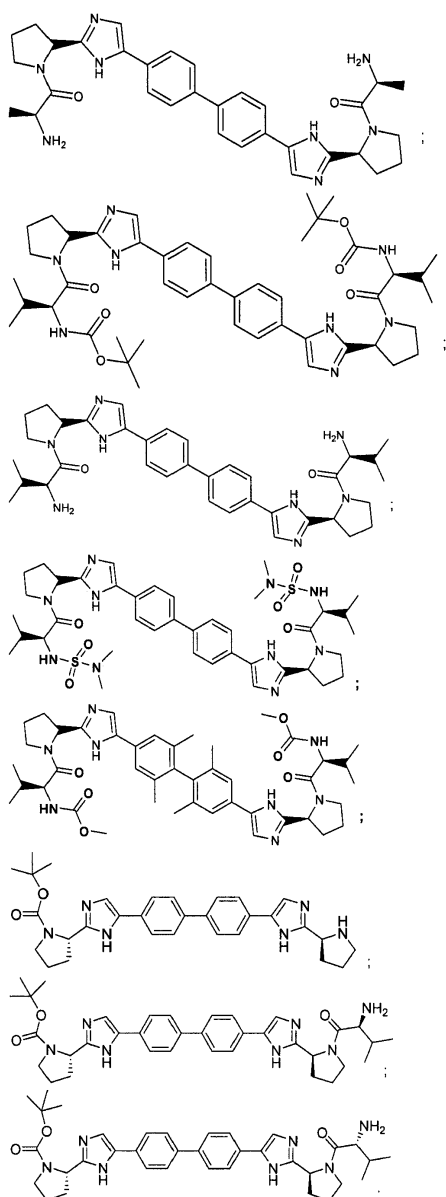
청구항 20

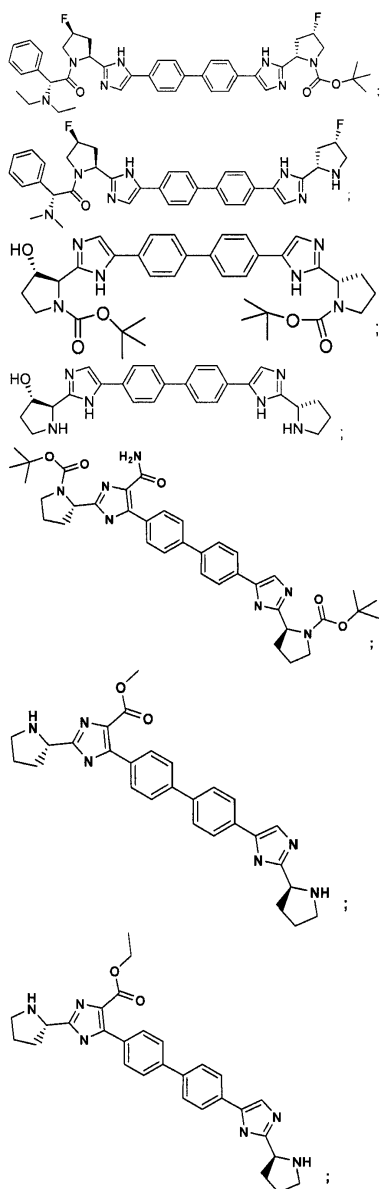


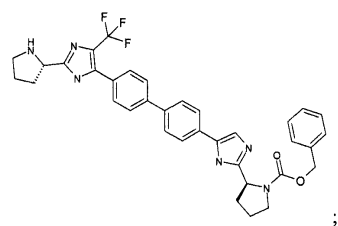
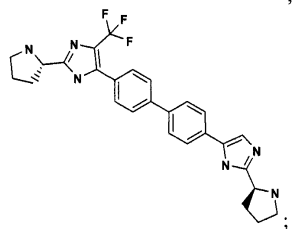
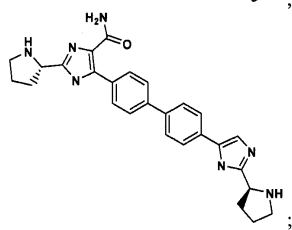
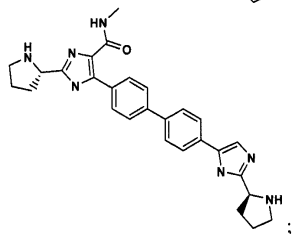
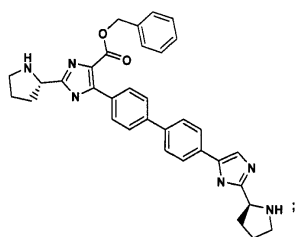


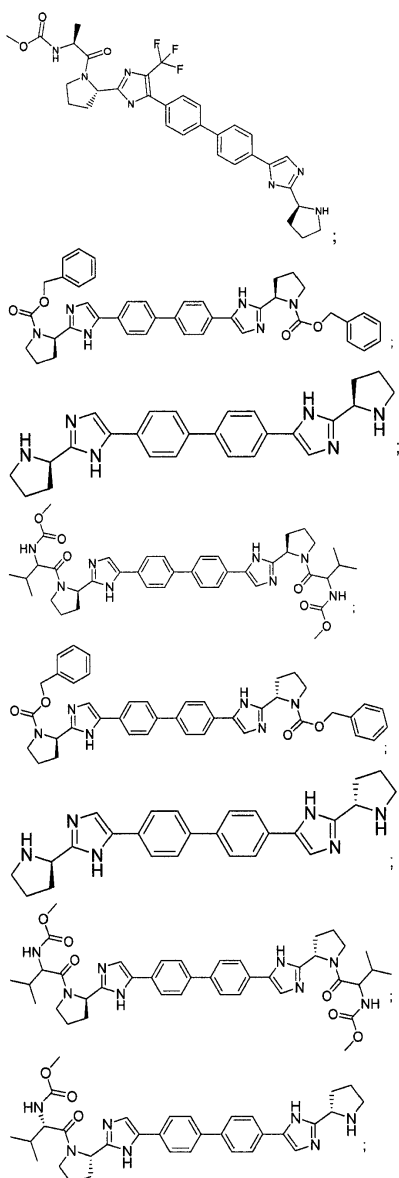


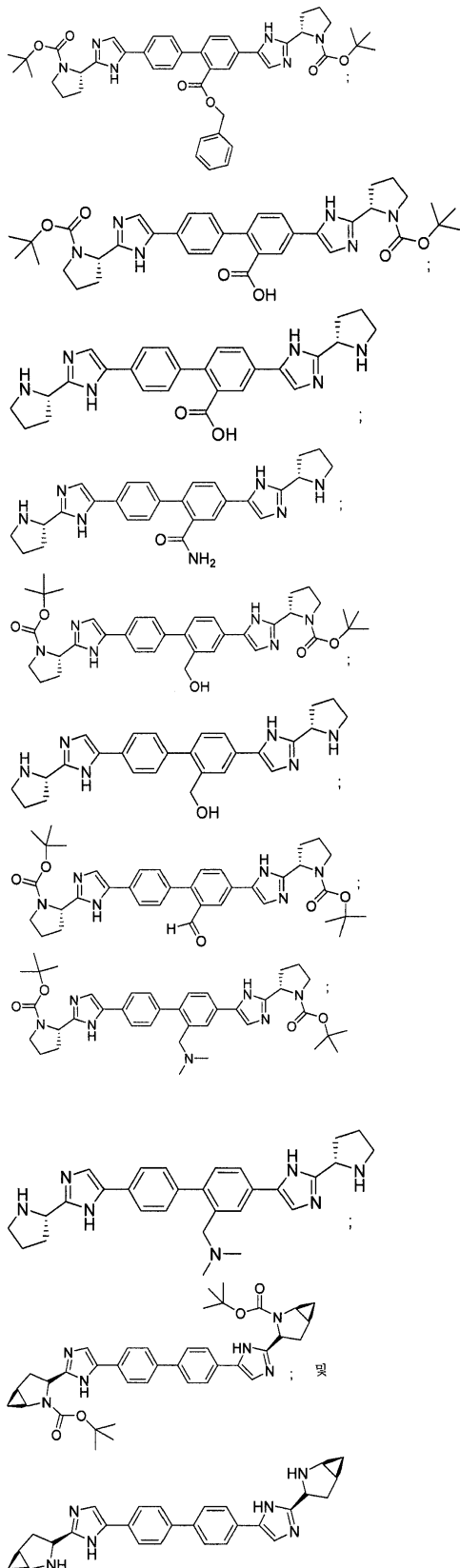












로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
(1R, 1'R)-2, 2'-(4, 4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5, 2-디일(2S)-2, 1-피롤리딘디일))비스(N, N-디메틸-2-옥소-

1-페닐에탄아민);

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;

메틸 ((1S)-2-메틸-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;

(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트; 및

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제21항에 있어서, 염이 디히드로클로라이드 염인 화합물의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

메틸 ((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

((1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

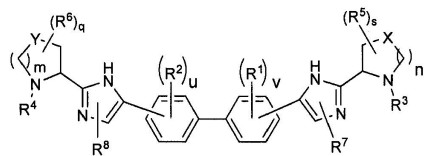
청구항 40

삭제

청구항 41

치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 환자에서 HCV 감염의 치료를 위한 제약 조성물.

<화학식 I>



식 중,

m 및 n은 1이고;

q 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

u 및 v는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

X는 S, CH₂, CHR⁵ 및 C(R⁵)₂로부터 선택되고;

Y는 S, CH₂, CHR⁶ 및 C(R⁶)₂로부터 선택되고;

존재하는 경우, 각각의 R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, (NR^aR^b)C₁₋₆알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐로부터 선택되고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 및 R⁹-C(O)-로부터 선택되고;

존재하는 경우, 각각의 R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, 할로 및 히드록시로부터 선택되며, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 인접한 탄소 원자와 함께 융합된 3- 내지 6-원 고리를 형성할 수 있고;

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알콕시카르보닐, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르복시, 할로C₁₋₆알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐로부터 선택되고;

각각의 R⁹는 독립적으로 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬카르보닐C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴C₂₋₆알케닐, C₆₋₁₀아릴C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴옥시C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, (C₃₋₇시클로알킬)C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬옥시C₁₋₆알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, -NR^cR^d, (NR^cR^d)C₂₋₆알케닐, (NR^cR^d)C₁₋₆알킬 및 (NR^cR^d)카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{2-6} 알케닐 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_{2-6} 알케닐옥시카르보닐, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{6-10} 아릴카르보닐, C_{6-10} 아릴옥시카르보닐, C_{6-10} 아릴술포닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알킬카르보닐, $(NR^eR^f)C_{1-6}$ 알킬, $(NR^eR^f)C_{1-6}$ 알킬카르보닐, (NR^eR^f) 카르보닐, (NR^eR^f) 술포닐, $-C(NCN)OR'$ 및 $-C(NCN)NR^xR^y$ 로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이며, R' 는 C_{1-6} 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되며, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬 및 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐의 알킬 부분은 비치환되거나 또는 1개의 $-NR^eR^f$ 기로 추가 치환되며, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{6-10} 아릴카르보닐, C_{6-10} 아릴옥시카르보닐 및 C_{6-10} 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 비치환되거나 또는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로, 할로 C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 추가 치환되고;

R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{6-10} 아릴, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 비치환된 $(C_{3-7}$ 시클로알킬) C_{1-6} 알킬, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, $(NR^xR^y)C_{1-6}$ 알킬 및 (NR^xR^y) 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고;

R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, 비치환된 C_{6-10} 아릴, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 비치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클릴 및 (NR^xR^y) 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이며, $R^{x'}$ 및 $R^{y'}$ 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

청구항 42

제41항에 있어서, NIM811, 자닥신(Zadaxin), 수부스(Suvus), 액틸론(Actilon) (CPG10101), 베타불린(Batabulin) (T67), ISIS 14803, 수메트렐, GS-9132 (ACH-806), 레보비린(Levovirin), 메리메포딕(Merimepodib) (VX-497), XTL-6865 (XTL-002), 텔라프레비르(Telaprevir) (VX-950, LY-570310), HCV-796, NM-283, GL-59728, GL-60667, 2'C MeA, PSI 6130, R1626, 2'C 메틸 아데노신, JTK-003, 리바비린(Ribavirin), 비라미딘(Viramidine), 헵타자임(Heptazyme), BILN-2061, SCH 503034, 자다짐(Zadazim), 세플린(Ceplene), 셀셉트(Cellcept), 시바시르(Civacir), 알부페론(Albupheron)- α , 인페르젠(Infergen) A, 오메가(Omega) IFN, IFN- β 및 EMZ701, 레비프(Rebif), 로페론(Roferon) A, 인트론(Intron) A, 인트론 A 및 자닥신, 레베티론(Rebetron), 액티문(Actimmune), 인터페론, 인터페론- β , 멀티페론(Multiferon), 웰페론(Wellferon), 옴니페론(Omniferon), 페가시스(Pegasys), 페가시스 및 세플린, 페가시스 및 리바비린, PEG-인트론, PEG-인트론/리바비린, IP-501, IDN-6556, ITMN-191 (R-7227), GL-59728 또는 ANA-971로부터 선택되는 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 추가 화합물 중 1종 이상이 인터페론 또는 리바비린인 제약 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 인터페론이 인터페론 알파 2B, 폐길화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

명세서

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2006년 8월 11자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 제60/836,996호의 이점을 청구한다.

기술분야

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 항바이러스성 화합물에 관한 것이고, 더욱 구체적으로는 C형 간염 바이러스 (HCV)에 의해 코딩되는 NS5A 단백질의 기능을 억제할 수 있는 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 NS5A 단백질의 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0004] HCV는 세계적으로 1억 7천만 명 - 인간 면역결핍 바이러스 제1형에 감염된 숫자의 대략 5배 - 이 감염된 것으로 추산되는 주요 인간 병원체이다. 이들 HCV에 감염된 개체 중 높은 비율에서 간경변 및 간세포암 암종을 비롯한 심각한 진행성 간 질환이 발생한다.

[0005] 현재, 가장 효과적인 HCV 치료법은 40%의 환자에서 지속적인 효능을 이끌어내는 알파-인터페론 및 리바비린의 조합물을 이용하는 것이다. 최근의 임상 결과는 폐길화된 알파-인터페론이 단일요법으로서 비-변성된 알파-인터페론보다 우수함을 증명하였다. 그러나, 폐길화된 알파-인터페론 및 리바비린의 조합물을 포함하는 실험적 치료 계획으로도, 높은 비율의 환자에서 바이러스 부하를 지속적으로 감소시키지는 못했다. 따라서, HCV 감염의 치료에 효과적인 치료제를 개발해야 할 분명하고도 절실한 필요성이 존재한다.

[0006] HCV는 양성 가닥 RNA 바이러스이다. 추정되는 아미노산 서열 및 5' 비-번역 영역에서의 광범위한 유사성의 비교를 바탕으로, HCV는 플라비비리대(Flaviviridae) 과 내의 별개의 속으로 분류된다. 플라비비리대 과의 모든 구성원은 중단되지 않은 단일 오픈 리딩 프레임의 번역을 통해 모든 공지된 바이러스-특이성 단백질을 코딩하는 양성 가닥 RNA 게놈을 함유하는 외피 비리온을 갖는다.

[0007] HCV 게놈 전체에 걸쳐 뉴클레오타이드 및 코딩된 아미노산 서열 내에서 상당한 이종성이 발견된다. 6개 이상의 주요 유전자형이 특성화되어 있고, 50개 초과와 아형이 설명되어 있다. HCV의 주요 유전자형은 세계적으로 그 분포가 상이하며, 발병학 및 치료법에서의 유전자형의 가능한 효과에 대한 다수의 연구에도 불구하고 HCV의 유전적 이종성에 대한 임상적 중요성은 파악되지 못한 채로 남아있다.

[0008] 단일 가닥 HCV RNA 게놈은 대략 9500개 뉴클레오타이드의 길이이고, 약 3000개 아미노산의 단일한 거대 다중단백질을 코딩하는 단일 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 갖는다. 감염된 세포에서, 상기 다중단백질은 세포성 및 바이러스성 프로테아제에 의해 다수의 부위에서 절단되어 구조적 및 비-구조적 (NS) 단백질을 생성한다. HCV의 경우에, 성숙한 비-구조적 단백질 (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B)의 발생은 2개의 바이러스성 프로테아제에 의해 행해진다. 첫 번째 것은 메탈로프로테아제인 것으로 생각되며, NS2-NS3 접합부를 절단하고; 두 번째 것은 NS3의 N-말단 영역 내에 함유된 세린 프로테아제 (본원에서 NS3 프로테아제로도 지칭됨)로서, NS3-NS4A 절단 부위에서는 시스로, 나머지 NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B 부위에 대해서는 트랜스로 NS3의 하류에 있는 이후의 모든 절단을 매개한다. NS4A 단백질은 NS3 프로테아제에 대한 보조인자로서 작용하고, 가능하게는 NS3 및 다른 바이러스성 레플리카제 성분의 막 국지화를 보조하면서 다양한 기능을 수행하는 것으로 보인다. NS4A와 NS3 단백질의 복합체 형성은 모든 부위에서 단백질분해 효율을 증진시키므로 프로세싱 사건에 필수적인 것으로

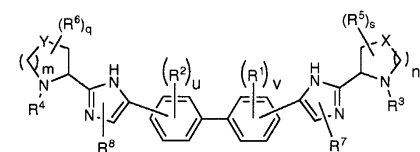
여겨진다. NS3 단백질은 또한 뉴클레오시드 트리포스파타제 및 RNA 헬리카제 활성을 나타낸다. NS5B (본원에서 HCV 폴리머라제로도 지칭됨)는 HCV의 복제에 관여하는 RNA-의존성 RNA 폴리머라제이다.

[0009] HCV 바이러스성 복제를 선택적으로 억제하는, HCV-감염 환자의 치료에 유용한 화합물이 요망된다. 특히, NS5A 단백질의 기능을 억제하는 데 효과적인 화합물이 요망된다. HCV NS5A 단백질은, 예를 들어 문헌 [Tan, S.-L., Katzel, M.G. *Virology* 2001, 284, 1-12]; 및 [Park, K.-J.; Choi, S.-H, *J. Biological Chemistry* 2003]에 기재되어 있다.

발명의 상세한 설명

[0010] 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



[0011]

[0012] 식 중,

[0013] m 및 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0014] q 및 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0015] u 및 v는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0016] X는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ 및 C(R⁵)₂로부터 선택되며;

[0017] 단 n이 0인 경우, X는 CH₂, CHR⁵ 및 C(R⁵)₂로부터 선택되고;

[0018] Y는 O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁶ 및 C(R⁶)₂로부터 선택되며;

[0019] 단 m이 0인 경우, Y는 CH₂, CHR⁶ 및 C(R⁶)₂로부터 선택되고;

[0020] 각각의 R¹ 및 R²는 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, -NR^aR^b, (NR^aR^b)알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐로부터 선택되고;

[0021] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, R⁹-C(O)- 및 R⁹-C(S)-로부터 선택되고;

[0022] 각각의 R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 알콕시, 알킬, 아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시 및 -NR^aR^b로부터 선택되며, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께, 융합된 3- 내지 6-원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 3- 내지 6-원 고리는 1 또는 2개의 알킬기로 임의로 치환되고;

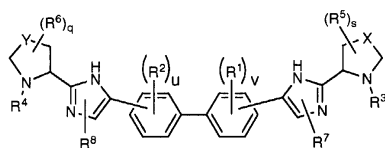
[0023] R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 할로알킬, (NR^aR^b)카르보닐 및 트리알킬실릴알콕시알킬로부터 선택되고;

[0024] 각각의 R⁹은 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 알킬카르보닐알킬, 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬옥시알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알케닐, 헤테로시클릴알콕시, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴옥시알킬, 히드록시알킬, -NR^cR^d, (NR^cR^d)알케닐, (NR^cR^d)알킬 및 (NR^cR^d)카르보닐로부터 선택된다.

[0025] 제1 측면의 제1 실시양태에서, 본 개시내용은 m 및 n이 각각 1인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

- [0026] 제1 측면의 제2 실시양태에서, 본 개시내용은 u 및 v 가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 각각의 R^1 및 R^2 가 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0027] 제1 측면의 제3 실시양태에서, 본 개시내용은 u 및 v 가 각각 독립적으로 0 또는 1이고; 존재하는 경우, R^1 및/또는 R^2 가 할로인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0028] 제1 측면의 제4 실시양태에서, 본 개시내용은 u 및 v 가 각각 독립적으로 0 또는 1이고; 존재하는 경우, R^1 및/또는 R^2 가 할로이며, 여기서 할로는 플루오로인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0029] 제1 측면의 제5 실시양태에서, 본 개시내용은 X 및 Y 중 하나 이상이 S인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0030] 제1 측면의 제6 실시양태에서, 본 개시내용은 X 및 Y 가 각각 S인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0031] 제1 측면의 제7 실시양태에서, 본 개시내용은 X 가 CHR^5 및 $C(R^5)_2$ 로부터 선택되고; Y 가 CH_2 , CHR^6 및 $C(R^6)_2$ 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0032] 제1 측면의 제8 실시양태에서, 본 개시내용은 R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 할로알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0033] 제1 측면의 제9 실시양태에서, 본 개시내용은 R^7 및 R^8 이 각각 수소인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0034] 제1 측면의 제10 실시양태에서, 본 개시내용은 q 및 s 가 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 각각의 R^5 및 R^6 이 독립적으로 알킬, 아릴, 할로 및 히드록시로부터 선택되며, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께, 융합된 3- 내지 6-원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 3- 내지 6-원 고리는 1 또는 2개의 알킬기로 임의로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0035] 제1 측면의 제11 실시양태에서, 본 개시내용은 q 및 s 가 독립적으로 0 또는 1이고; 존재하는 경우, R^5 및/또는 R^6 이 각각 할로인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0036] 제1 측면의 제12 실시양태에서, 본 개시내용은 q 및 s 가 독립적으로 0 또는 1이고; 존재하는 경우, R^5 및/또는 R^6 이 각각 할로이며, 여기서 할로는 플루오로인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0037] 제1 측면의 제13 실시양태에서, 본 개시내용은 R^3 및 R^4 중 하나 이상이 수소인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0038] 제1 측면의 제14 실시양태에서, 본 개시내용은 R^3 및 R^4 가 각각 $R^9-C(O)-$ 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0039] 제1 측면의 제15 실시양태에서, 본 개시내용은 각각의 R^9 가 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 알킬카르보닐알킬, 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬옥시알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드록시알킬, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) 알케닐, (NR^cR^d) 알킬 및 (NR^cR^d) 카르보닐로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0040] 제2 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 II



[0041]

[0042] 식 중,

[0043] q 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0044] u 및 v는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0045] X는 S, CH₂, CHR⁵ 및 C(R⁵)₂로부터 선택되고;

[0046] Y는 S, CH₂, CHR⁶ 및 C(R⁶)₂로부터 선택되고;

[0047] 각각의 R¹ 및 R²는 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 포르밀, 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, (NR^aR^b)알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐로부터 선택되고;

[0048] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 및 R⁹-C(O)-로부터 선택되고;

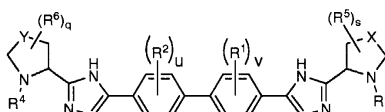
[0049] 각각의 R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 알킬, 아릴, 할로 및 히드록시로부터 선택되며, 여기서 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께, 융합된 3- 내지 6-원 고리를 임의로 형성할 수 있고, 3- 내지 6-원 고리는 1 또는 2개의 알킬기로 임의로 치환되고;

[0050] R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴알콕시카르보닐, 카르복시, 할로알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐로부터 선택되고;

[0051] 각각의 R⁹는 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 알킬카르보닐알킬, 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬옥시알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드록시알킬, -NR^cR^d, (NR^cR^d)알케닐, (NR^cR^d)알킬 및 (NR^cR^d)카르보닐로부터 선택된다.

[0052] 제3 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 III



[0053]

[0054] 식 중,

[0055] q 및 s는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0056] u 및 v는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0057] X는 CH₂, CHR⁵ 및 C(R⁵)₂로부터 선택되고;

[0058] Y는 CH₂, CHR⁶ 및 C(R⁶)₂로부터 선택되고;

[0059] 존재하는 경우, R¹ 및/또는 R²는 할로이며, 여기서 할로는 플루오로이고;

[0060] R³ 및 R⁴는 각각 R⁹-C(O)-이고;

- [0061] 존재하는 경우, R^5 및/또는 R^6 은 할로이며, 여기서 할로는 플루오로이고;
- [0062] 각각의 R^9 는 독립적으로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 알킬카르보닐알킬, 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴옥시알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알케닐, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬옥시알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알케닐, 헤테로시클릴알콕시, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴옥시알킬, 히드록시알킬, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) 알케닐, (NR^cR^d) 알킬 및 (NR^cR^d) 카르보닐로부터 선택된다.
- [0063] 제4 측면에서, 본 개시내용은 하기로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:
- [0064] 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- [0065] (1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민));
- [0066] 메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트;
- [0067] 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- [0068] 메틸 ((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트;
- [0069] 메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트;
- [0070] 메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트;
- [0071] 메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트;
- [0072] 디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트;
- [0073] (1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민;
- [0074] 메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트; 및
- [0075] 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트.
- [0076] 제5 측면의 제1 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 디히드로클로라이드 염이다.
- [0077] 제6 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0078] 제6 측면의 제1 실시양태에서, 조성물은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 추가로 포함한다. 제2 실시양태에서, 추가 화합물 중 1종 이상은 인터페론 또는 리바비린이다. 제3 실시양태에서, 인터페론은 인터페론 알파 2B, 게질화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택된다.
- [0079] 제6 측면의 제4 실시양태에서, 조성물은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 추가로 포함하며, 여기서 추가 화합물 중 1종 이상은 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 제1형 보조 T 세포 반응의 발생을 증진

시키는 화합물, 간섭 RNA, 안티-센스 RNA, 이미퀴모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데히드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택된다.

[0080] 제6 측면의 제5 실시양태에서, 조성물은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 추가로 포함하며, 여기서 추가 화합물 중 1종 이상은 HCV 감염의 치료를 위해 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 진입, HCV 조립, HCV 방출, HCV NS5A 단백질 및 IMPDH로부터 선택되는 표적의 기능을 억제하는 데 효과적이다.

[0081] 제7 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 HCV 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0082] 제7 측면의 제1 실시양태에서, 방법은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염보다 전에, 후에, 또는 그와 동시에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 제2 실시양태에서, 추가 화합물 중 1종 이상은 인터페론 또는 리바비린이다. 제3 실시양태에서, 인터페론은 인터페론 알파 2B, 폐결화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택된다.

[0083] 제4 실시양태에서, 방법은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염보다 전에, 후에, 또는 그와 동시에 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 추가 화합물 중 1종 이상은 인터루킨 2, 인터루킨 6, 인터루킨 12, 제1형 보조 T 세포 반응의 발생을 증진시키는 화합물, 간섭 RNA, 안티-센스 RNA, 이미퀴모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데히드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택된다.

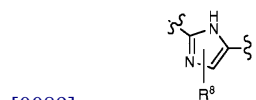
[0084] 제5 실시양태에서, 방법은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염보다 전에, 후에, 또는 그와 동시에 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 추가 화합물 중 1종 이상은 HCV 감염의 치료를 위해 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 진입, HCV 조립, HCV 방출, HCV NS5A 단백질, 및 IMPDH로부터 선택되는 표적의 기능을 억제하는 데 효과적이다.

[0085] 본 개시내용의 다른 실시양태는 본원에 개시된 둘 이상의 실시양태 및/또는 측면의 적절한 조합을 포함할 수 있다.

[0086] 개시내용의 또 다른 실시양태 및 측면은 이하에 제공된 기재에 따라 명확해질 것이다.

[0087] 본 개시내용의 화합물은 또한 호변이성질체로서 존재하고; 그러므로 본 개시내용은 또한 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0088] 본원에서 본 개시내용의 기재는 화학 결합의 법칙 및 원칙과 일치하는 것으로 해석되어야 한다. 일부 경우, 임의의 주어진 위치에 치환기를 수용시키기 위해서 수소 원자를 제거하는 것이 필요할 수도 있다. 예를 들어, 이하에 나타난 구조에서,



[0090] R^8 은 이미다졸 고리의 탄소 원자에 부착될 수 있거나, 다르게는 R^8 은 질소 고리 상의 수소 원자를 대체하여 N-치환 이미다졸을 형성할 수 있다.

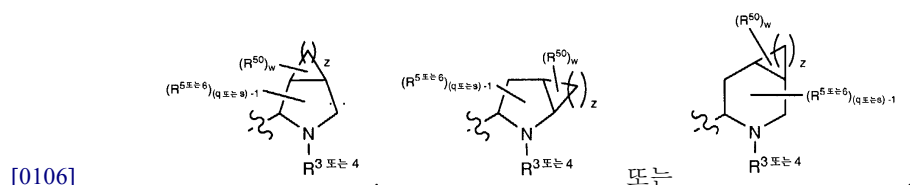
[0091] 본 개시내용에 의해 포함되는 화합물은 약제로서 사용하기에 적절하게 안정한 것임을 이해하여야 한다.

[0092] 분자 내 특정 위치에서의 임의의 치환기 또는 가변기 (예를 들어, R^1 , R^2 , R^5 , R^6 등)의 정의는 그 분자 내 다른 위치에서의 정의에 대해 독립적인 것으로 의도된다. 예를 들어, u가 2인 경우, 2개의 각각의 R^1 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0093] 명세서에서 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 참고 문헌은 그 전체로서 본원에 참고로 포함된다. 불일치되는 사항이 있는 경우, 정의를 비롯하여 본 개시내용이 우선한다.

[0094] 본 명세서에 사용된 하기 용어는 지시된 바와 같은 의미를 갖는다.

- [0095] 본원에 사용된 단수 형태는 문맥상 명확하게 달리 지시되지 않는 한 복수 형태를 포함한다.
- [0096] 달리 언급되지 않는 한, 본 개시내용의 모든 아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴기는 그들 각각의 정의에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 예를 들어, 아릴알킬기의 아릴 부분은 용어 "아릴"의 정의에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0097] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 6개 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭한다.
- [0098] 본원에 사용된 용어 "알케닐옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 알케닐기를 지칭한다.
- [0099] 본원에 사용된 용어 "알케닐옥시카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 알케닐옥시기를 지칭한다.
- [0100] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.
- [0101] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬"은 1, 2 또는 3개의 알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0102] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 알콕시알킬기를 지칭한다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 알콕시기를 지칭한다.
- [0104] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐알킬"은 1, 2 또는 3개의 알콕시카르보닐기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0105] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 기를 지칭한다. 본 개시내용의 화합물에서, m 및/또는 n이 1 또는 2인 경우; X 및/또는 Y는 각각 CHR^5 및/또는 CHR^6 이고, R^5 및/또는 R^6 은 알킬이며, 각각의 알킬은 인접한 탄소 원자와 함께, 융합된 3- 내지 6-원 고리를 임의로 형성하여 이하에 나타낸 구조 중 하나를 제공할 수 있다:



- [0107] 식 중, z는 1, 2, 3 또는 4이고, w는 0, 1 또는 2이고, R^{50} 은 알킬이다. w가 2인 경우, 2개의 R^{50} 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0108] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐알킬"은 1, 2 또는 3개의 알킬카르보닐기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 알킬카르보닐기를 지칭한다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "알킬술폰"은 황 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 "알킬술폰"은 술폰기를 통해 모 분자 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 페닐기, 또는 고리 중 하나 또는 둘 다가 페닐기인 바이시클릭 융합 고리계를 지칭한다. 바이시클릭 융합 고리계는 4- 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리에 융합된 페닐기로 이루어진다. 본 개시내용의 아릴기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착될 수 있다. 아릴기의 대표적인 예에는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라히드로나프틸이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다. 본 개시내용의 아릴기는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 제2 아릴기, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) 알킬, 옥소 및 $-P(O)OR_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고; 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 제2 아릴기, 아릴알킬의 아릴

부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의로 추가 치환된다.

- [0114] 본원에 사용된 용어 "아릴알케닐"은 1, 2 또는 3개의 아릴기로 치환된 알케닐기를 지칭한다.
- [0115] 본원에 사용된 용어 "아릴알콕시"는 알콕시기를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0116] 본원에 사용된 용어 "아릴알콕시알킬"은 1, 2 또는 3개의 아릴알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0117] 본원에 사용된 용어 "아릴알콕시알킬카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴알콕시알킬기를 지칭한다.
- [0118] 본원에 사용된 용어 "아릴알콕시카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴알콕시기를 지칭한다.
- [0119] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 아릴알킬의 알킬 부분은 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시 및 $-NR^d$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 기로 임의로 추가 치환되며, 여기서 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^x$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가 치환된다.
- [0120] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴알킬기를 지칭한다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 "아릴카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0123] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시알킬"은 1, 2 또는 3개의 아릴옥시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴옥시기를 지칭한다.
- [0125] 본원에 사용된 용어 "아릴술포닐"은 술포닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0126] 본원에 사용된 용어 "Cap" 및 "cap"은 말단 질소-함유 고리, 즉 화합물 1e의 피롤리딘 고리의 질소 원자 상에 위치한 기를 지칭한다. "Cap" 또는 "cap"은 "Cap-51" 또는 "LS-19에서 확인된 Cap-51 단편"과 같이, 말단 질소-함유 고리에 기를 부가하는 데 사용되는 시약 또는 최종 생성물 내의 단편을 지칭할 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0127] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 $-C(O)-$ 를 지칭한다.
- [0128] 본원에 사용된 용어 "카르복시"는 $-CO_2H$ 를 지칭한다.
- [0129] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0130] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노시클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다. 시클로알킬기의 대표적인 예에는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다. 본 개시내용의 시클로알킬기는 알콕시, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로 및 $-NR^x$ 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 아릴 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 추가 치환된다.
- [0131] 본원에 사용된 용어 "(시클로알킬)알케닐"은 1, 2 또는 3개의 시클로알킬기로 치환된 알케닐기를 지칭한다.
- [0132] 본원에 사용된 용어 "(시클로알킬)알킬"은 1, 2 또는 3개의 시클로알킬기로 치환된 알킬기를 지칭한다. (시클로알킬)알킬의 알킬 부분은 히드록시 및 $-NR^d$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의로 추가 치환된다.
- [0133] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 시클로알킬기를 지칭한다.

- [0134] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬옥시알킬"은 1, 2 또는 3개의 시클로알킬옥시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0135] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬술포닐"은 술포닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 시클로알킬기를 지칭한다.
- [0136] 본원에 사용된 용어 "포르밀"은 -CHO를 지칭한다.
- [0137] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0138] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 할로알킬기를 지칭한다.
- [0139] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 할로알콕시기를 지칭한다.
- [0140] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 할로젠 원자에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0141] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 지칭한다. 4-원 고리는 0개의 이중 결합을 갖고, 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 헤테로시클릴 고리가 다른 모노시클릭 헤테로시클릴기, 또는 4 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리에 융합된 바이시클릭기; 뿐만 아니라 브릿지로 연결된 바이시클릭기, 예컨대 7-아자바이시클로[2.2.1]헵트-7-일, 2-아자바이시클로[2.2.2]옥-2-틸 및 2-아자바이시클로[2.2.2]옥-3-틸을 포함한다. 본 개시내용의 헤테로시클릴기는 기 내의 임의의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴기의 예에는 벤조티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 티오모르폴리닐, 7-아자바이시클로[2.2.1]헵트-7-일, 2-아자바이시클로[2.2.2]옥-2-틸 및 2-아자바이시클로[2.2.2]옥-3-틸이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다. 본 개시내용의 헤테로시클릴기는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴기, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 비치환되고, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분, 아릴카르보닐의 아릴 부분, 제2 헤테로시클릴기, 및 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 추가 치환된다.
- [0142] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알케닐"은 1, 2 또는 3개의 헤테로시클릴기로 치환된 알케닐기를 지칭한다.
- [0143] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알콕시"는 알콕시기를 통해 모 분자 부분에 부착된 헤테로시클릴기를 지칭한다.
- [0144] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알콕시카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 헤테로시클릴알콕시기를 지칭한다.
- [0145] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 헤테로시클릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 헤테로시클릴알킬의 알킬 부분은 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^cR^d$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 기로 임의로 추가 치환되며, 여기서 아릴은 알콕시, 알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및 $-NR^xR^y$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가 치환된다.
- [0146] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알킬카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 헤테로시클릴알킬기를 지칭한다.
- [0147] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 헤테로시클릴기를 지칭한다.
- [0148] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 헤테로시클릴기를 지칭한다.
- [0149] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴옥시알킬"은 1, 2 또는 3개의 헤테로시클릴옥시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

다.

- [0150] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴옥시카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 헤테로시클릴옥시기를 지칭한다.
- [0151] 본원에 사용된 용어 "히드록시"는 -OH를 지칭한다.
- [0152] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 1, 2 또는 3개의 히드록시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0153] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 히드록시알킬기를 지칭한다.
- [0154] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 -NO₂를 지칭한다.
- [0155] 본원에 사용된 용어 "-NR^aR^b"는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 2개의 기 R^a 및 R^b를 지칭한다. R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, 알케닐 및 알킬로부터 선택된다.
- [0156] 본원에 사용된 용어 "(NR^aR^b)알킬"은 1, 2 또는 3개의 -NR^aR^b기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0157] 본원에 사용된 용어 "(NR^aR^b)카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 -NR^aR^b기를 지칭한다.
- [0158] 본원에 사용된 용어 "-NR^cR^d"는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 2개의 기 R^c 및 R^d를 지칭한다. R^c 및 R^d는 독립적으로 수소, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 아릴, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴술포닐, 시클로알킬, 시클로알킬술포닐, 포르밀, 할로알콕시카르보닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 히드록시알킬카르보닐, (NR^eR^f)알킬, (NR^eR^f)알킬카르보닐, (NR^eR^f)카르보닐, (NR^eR^f)술포닐, -C(NCN)OR' 및 -C(NCN)NR^xR^y로부터 선택되며, 여기서 R'는 알킬 및 비치환된 페닐로부터 선택되고, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴알킬 및 헤테로시클릴알킬카르보닐의 알킬 부분은 1개의 -NR^eR^f기로 임의로 추가 치환되고; 아릴, 및 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬, 아릴알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 아릴술포닐의 아릴 부분, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알콕시카르보닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐 및 헤테로시클릴옥시카르보닐의 헤테로시클릴 부분은 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 추가 치환된다.
- [0159] 본원에 사용된 용어 "(NR^cR^d)알케닐"은 1, 2 또는 3개의 -NR^cR^d기로 치환된 알케닐기를 지칭한다.
- [0160] 본원에 사용된 용어 "(NR^cR^d)알킬"은 1, 2 또는 3개의 -NR^cR^d기로 치환된 알킬기를 지칭한다. (NR^cR^d)알킬의 알킬 부분은 알콕시, 알콕시알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬술포닐, 아릴알콕시알킬카르보닐, 카르복시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시 및 (NR^eR^f)카르보닐로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 기로 임의로 추가 치환되며; 여기서 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 추가 치환된다.
- [0161] 본원에 사용된 용어 "(NR^cR^d)카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 -NR^cR^d기를 지칭한다.
- [0162] 본원에 사용된 용어 "-NR^eR^f"는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 2개의 기 R^e 및 R^f를 지칭한다. R^e 및 R^f는 독립적으로 수소, 알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 (시클로알킬)알킬, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 헤테로시클릴알킬, (NR^xR^y)알킬 및 (NR^xR^y)카르보닐로부터 선택된다.
- [0163] 본원에 사용된 용어 "(NR^eR^f)알킬"은 1, 2 또는 3개의 -NR^eR^f기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0164] 본원에 사용된 용어 "(NR^eR^f)알킬카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 (NR^eR^f)알킬기를 지칭한다.

- [0165] 본원에 사용된 용어 " (NR^eR^f) 카르보닐"은 카르보닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 $-NR^eR^f$ 기를 지칭한다.
- [0166] 본원에 사용된 용어 " (NR^eR^f) 술포닐"은 술포닐기를 통해 모 분자 부분에 부착된 $-NR^eR^f$ 기를 지칭한다.
- [0167] 본원에 사용된 용어 " $-NR^{x'}R^{y'}$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 2개의 기 $R^{x'}$ 및 $R^{y'}$ 를 지칭한다. $R^{x'}$ 및 $R^{y'}$ 는 독립적으로 수소, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴알콕시카르보닐, 비치환된 아릴알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클릴 및 $(NR^{x'}R^{y'})$ 카르보닐로부터 선택되며, 여기서 $R^{x'}$ 및 $R^{y'}$ 는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택된다.
- [0168] 본원에 사용된 용어 " $(NR^{x'}R^{y'})$ 알킬"은 1, 2 또는 3개의 $-NR^{x'}R^{y'}$ 기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0169] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 $=O$ 를 지칭한다.
- [0170] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 $-SO_2-$ 를 지칭한다.
- [0171] 본원에 사용된 용어 "트리알킬실릴"은 $-SiR_3$ 을 지칭하며, 여기서 R은 알킬이다. R기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0172] 본원에 사용된 용어 "트리알킬실릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 트리알킬실릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0173] 본원에 사용된 용어 "트리알킬실릴알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 트리알킬실릴알킬기를 지칭한다.
- [0174] 본원에 사용된 용어 "트리알킬실릴알콕시알킬"은 1, 2 또는 3개의 트리알킬실릴알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0175] 비대칭 중심이 본 개시내용의 화합물에 존재한다. 이들 비대칭 중심은 키랄 탄소 원자 주위의 치환기 입체구조에 따라 기호 "R" 또는 "S"로 표시된다. 본 개시내용은 NS5A를 억제하는 능력을 보유한 모든 입체화학적 이성질체 형태 또는 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별적인 입체이성질체는 키랄 중심을 함유하는 시판중인 출발 물질로부터 합성하여 제조하거나, 거울상이성질체 생성물의 혼합물의 제조에 이어, 분리, 예컨대 부분입체이성질체의 혼합물로의 전환에 이은 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 또는 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서의 거울상이성질체 직접 분리에 의해 제조할 수 있다. 특정 입체화학의 출발 물질은 시판중이거나, 당업계에 공지된 기술에 의해 제조 및 분해될 수 있다.
- [0176] 본 개시내용의 특정 화합물은 또한 분리될 수 있는 상이하고 안정한 입체구조 형태로 존재할 수 있다. 비대칭 단일 결합에 대한 제한적인 회전에 기인한, 예를 들어 입체 장애 또는 고리 긴장으로 인한 비틀림 비대칭은 상이한 형태이성질체의 분리를 허용할 수 있다. 본 개시내용은 상기 화합물의 각 형태이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0177] 용어 "본 개시내용의 화합물" 및 등가의 표현은 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 염을 포함하는 의미이다. 유사하게, 중간체에 대한 언급은 문맥상 허용되는 경우에 그의 염을 포함하는 의미이다.
- [0178] 본 개시내용의 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이점/위험 비율에 상응하도록, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 또는 기타 문제점이나 합병증 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적절하고, 그 목적인 용도에 대해 효과적인, 수용성 또는 지용성, 또는 수분산성 또는 지분산성인 본 개시내용의 화합물의 염 또는 쌍극성 이온 형태를 나타낸다. 염은 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 제조할 수 있거나, 적절한 질소 원자와 적절한 산을 반응시킴으로써 별도로 제조할 수 있다. 대표적인 산 부가 염에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 바이솔페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트; 디글루코네이트, 디히드로브로마이드, 디히드로클로라이드, 디히드로요오다이드, 글리세로포스페이트, 헤미솔페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레이트, 메시틸렌술포네이트, 메탄술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼솔페이트, 3-페닐프로프리오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트,

타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카르보네이트, 파라-톨루엔술포네이트 및 운데카노에이트가 포함된다. 제약상 허용되는 부가 염을 형성하는 데 사용할 수 있는 산의 예에는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산이 포함된다.

[0179] 염기성 부가 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 카르복시기를 적절한 염기, 예컨대 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트, 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 제약상 허용되는 염의 양이온에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄, 뿐만 아니라 무독성 4차 아민 양이온, 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민이 포함된다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민에는 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진이 포함된다.

[0180] 치료법에 사용하기 위해 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염을 미정제 화합물로서 투여하는 것이 가능한 경우, 활성 성분을 제약 조성물로서 제공하는 것이 가능하다. 따라서, 개시내용은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 본원에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 환자에 대한 의미 있는 이점, 예를 들어 바이러스 부하의 감소를 나타내기에 충분한 각 활성 성분의 총량을 지칭한다. 단독으로 투여되는 개별적인 활성 성분에는 적용되는 경우, 상기 용어는 그 활성 성분 단독의 양을 지칭한다. 조합물에 적용되는 경우, 상기 용어는 조합하여 투여되거나, 연속적으로 투여되거나, 동시에 투여되거나 하는 것에 상관없이, 치료 효과를 나타내는 활성 성분의 합한 양을 지칭한다. 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 상기 기재된 바와 같다. 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이고 그것에 대한 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 허용되는 것이어야 한다. 본 개시내용의 또 다른 측면에 따르면, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 혼합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법이 또한 제공된다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이점/위험 비율에 상응하도록, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 또는 기타 문제점이나 합병증 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적절하고, 그 목적인 용도에 대해 효과적인 상기 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0181] 제약 조성물은 단위 투여량당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 본 개시내용의 화합물의, 1일당 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 250 밀리그램 ("mg/kg"), 바람직하게는 약 0.05 내지 약 100 mg/kg의 투여량 수준이 HCV 매개 질환의 예방 및 치료를 위한 단일요법에서 전형적이다. 전형적으로, 본 개시내용의 제약 조성물은 1일당 약 1 내지 약 5회, 다르게는 연속 주입으로서 투여될 것이다. 이러한 투여는 장기 또는 단기 치료법으로 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료할 증상, 증상의 중증도, 투여 시간, 투여 경로, 사용된 화합물의 배출률, 치료의 지속기간, 및 환자의 연령, 성별, 체중 및 상태에 따라 달라질 것이다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의, 본원에서 상기 언급된 바와 같은 1일 투여량 또는 하위-투여량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다. 치료는 화합물의 최적 투여량보다 실질적으로 적은 투여량으로 시작할 수 있다. 그 후, 주어진 상황 하에 최적의 효과에 도달할 때까지 투여량을 소량씩 증가시킨다. 통상적으로는, 일반적으로 임의의 해롭거나 유해한 부작용을 야기하지 않고 항바이러스적으로 효과적인 결과를 가져오는 농도 수준으로 화합물을 투여하는 것이 가장 바람직하다.

[0182] 본 개시내용의 조성물이 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상의 추가 치료제 또는 예방제의 조합물을 포함하는 경우, 화합물 및 추가 작용제는 보통, 단일요법 계획에서 통상적으로 투여되는 투여량의 약 10 내지 150%, 더욱 바람직하게는 약 10 내지 80%의 투여량 수준으로 존재한다.

[0183] 제약 조성물은 임의의 적절한 투여 경로, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질, 또는 비경구 (피하, 피내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 수막강내, 병변내, 정맥내, 또는 진피내 주사 또는 주입) 경로에 의한 투여에 적합하게 제조될 수 있다. 이러한 제제는 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 활성 물질과 담체(들) 또는 부형제(들)를 회합시킴으로써 제조될 수 있다. 경구 투여 또는 주사에 의한 투여가 바람직하다.

[0184] 경구 투여에 적합화된 제약 조성물은 별개의 단위, 예컨대 캡슐제 또는 정제; 산제 또는 입제; 수성 또는 비-수

성 액체 중의 액체 또는 현탁액제; 식용 발포제 또는 휘프(whip); 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 에멀전으로 제공될 수 있다.

[0185] 예를 들어, 정제 또는 캡슐제 형태로 경구 투여하기 위해서, 활성 약물 성분을 제약상 허용되는 무독성의 경구용 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합할 수 있다. 산제는 화합물을 적절하게 미세한 크기로 분쇄하고, 유사하게 분쇄한 제약상 담체, 예컨대 식용 탄수화물, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 혼합함으로써 제조된다. 풍미제, 보존제, 분산제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0186] 캡슐제는 상기 기재된 바와 같이 분말 혼합물을 제조하고, 성형된 젤라틴 외피에 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 분말 혼합물에 교질 실리카, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 고체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 활택제 및 윤활제를 첨가할 수 있다. 캡슐제를 복용했을 때 약제의 이용성을 증진시키기 위해서, 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨과 같은 붕해제 또는 가용화제를 또한 첨가할 수 있다.

[0187] 또한, 바람직하거나 필요한 경우, 적절한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제를 혼합물에 또한 혼입시킬 수 있다. 적절한 결합제에는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 등이 포함된다. 상기 투여 형태에 사용되는 윤활제에는 올레인산나트륨, 염화나트륨 등이 포함된다. 붕해제에는, 제한 없이, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 베토나이트, 크산탄 검 등이 포함된다. 정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 입자화하거나 슬러그화하고, 윤활제 및 붕해제를 첨가하고, 정제로 압착함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 적절하게 분쇄된 화합물을 상기 기재된 바와 같은 회석제 또는 기제, 및 임의로는 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용액 지연제, 예컨대 파라핀, 재흡수 촉진제, 예컨대 4차 염 및/또는 흡수제, 예컨대 베토나이트, 카올린, 또는 인산이칼슘과 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 결합제, 예컨대 시럽, 전분 페이스트, 아라비아 고무, 또는 셀룰로스 또는 중합체 물질의 용액에 의해 습윤시키고, 스크린에 통과시킴으로써 입자화될 수 있다. 입자화에 대한 방법으로, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킬 수 있는데, 그 결과로 불완전하게 형성된 슬러그가 입자로 부수어진다. 정제 형성 다이에 접촉되는 것을 방지하기 위해, 스테아르산, 스테아레이트 염, 활석 또는 광유를 첨가함으로써 입자를 윤활시킬 수 있다. 그 다음, 윤활된 혼합물을 정제로 압착한다. 본 개시내용의 혼합물을 또한 불활성의 자유 유동 담체와 조합하여, 입자화 또는 슬러그화 단계를 거치지 않고 직접 정제로 압착할 수도 있다. 셀락의 밀봉 코팅, 당 또는 중합체 물질의 코팅, 및 왁스의 광택 코팅으로 이루어지는 투명 또는 불투명 보호 코팅이 제공될 수 있다. 다른 단위 투여형과 구별하기 위해서 이들 코팅에 염료를 첨가할 수 있다.

[0188] 액제, 시럽제 및 엘릭시르제와 같은 경구 유동액은 주어진 양에 소정량의 화합물이 함유되어 있는 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽제는 적절하게 가미한 수용액에 화합물을 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 엘릭시르제는 무독성 비히클의 사용을 통해 제조된다. 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡시화 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 풍미 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일 또는 천연 감미료, 또는 사카린 또는 기타 인공 감미료 등을 또한 첨가할 수 있다.

[0189] 적절하다면, 경구 투여용 투여 단위 제제는 마이크로캡슐화될 수 있다. 제제는 또한, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 이에 매립함으로써 방출을 연장 또는 지속하도록 제조될 수 있다.

[0190] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 리포솜, 대형 단층 리포솜 및 다층 리포솜의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0191] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 모노클로날 항체를 화합물 분자가 커플링된 개별적인 담체로 사용함으로써 전달될 수도 있다. 화합물은 또한 표적화 가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 팔리토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신이 포함될 수 있다. 또한, 화합물은 약물의 조절된 방출을 달성하기에 유용한 생물분해성 중합체의 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴릴락톤 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교-결합된 또는 양쪽 친매성의 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

[0192] 비경구 투여에 적합화된 제약 조성물은 연장된 기간 동안 수용자의 상피에 밀접하게 접촉된 채로 유지되는 것이 의도된 별개의 패치로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 문헌 [Pharmaceutical Research 1986, 3(6), 318]에 일반적으로 기재된 바와 같이 이온도입법에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.

- [0193] 국소 투여에 적합화된 제약 조성물은 연고, 크림, 현탁물, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제제화될 수 있다.
- [0194] 직장 투여에 적합화된 제약 조성물은 좌제 또는 관장제로서 제공될 수 있다.
- [0195] 담체가 고체인 비강 투여에 적합화된 제약 조성물은 코로 들어쉬는 방식으로, 즉 코에 밀착시켜 유지한 분말 용기로부터 쿠틀링을 통해 빠르게 흡입함으로써 투여되는, 예를 들어 20 내지 500 마이크로미터 범위의 입자 크기를 갖는 거친 분말을 포함한다. 비강 스프레이 또는 비강 점적액으로서 투여하기 위한, 담체가 액체인 적절한 제제는 활성 성분의 수용액 또는 지용액을 포함한다.
- [0196] 흡입에 의한 투여에 적합화된 제약 조성물은 다양한 유형의 정량식 가압 에어로졸, 분무기 또는 취입기에 의해 생성될 수 있는 미세한 입자 분말 또는 안개를 포함한다.
- [0197] 질 투여에 적합화된 제약 조성물은 질좌제, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제제로서 제공될 수 있다.
- [0198] 비경구 투여에 적합화된 제약 조성물은 항산화제, 완충제, 세균 발육 억제제, 및 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 살균 주사액제; 및 현탁액제 및 농화제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 살균 현탁액제를 포함한다. 제제는 단위-투여 또는 반복-투여 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 살균 액체 담체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 되는 동결건조 상태로 저장될 수 있다. 살균 산제, 입제 및 정제로부터 즉석 주사액제 및 현탁액제를 제공할 수도 있다.
- [0199] 제제는 상기에 구체적으로 언급된 성분 외에, 해당 제제의 유형과 관련된 분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있음을 이해하여야 하는데, 예를 들어 경구 투여에 적절한 것은 풍미제를 포함할 수 있다.
- [0200] 용어 "환자"에는 인간 및 다른 포유류가 모두 포함된다.
- [0201] 용어 "치료"는 (i) 질환, 장애 및/또는 증상에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 걸린 것으로 진단되지는 않은 환자에서 상기 질환, 장애 또는 증상이 발생하는 것을 방지하는 것; (ii) 질환, 장애 또는 증상을 억제하는 것, 즉 그것의 진행을 저지하는 것; 및 (iii) 질환, 장애 또는 증상을 경감시키는 것, 즉 질환, 장애 및/또는 증상의 감퇴를 야기하는 것을 지칭한다.
- [0202] 본 개시내용의 화합물은 또한 시클로스포린, 예를 들어 시클로스포린 A와 함께 투여될 수 있다. 시클로스포린 A는 임상 실험에서 HCV에 대해 활성인 것으로 나타나 있다 (*Hepatology* 2003, 38, 1282; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, 313, 42; *J. Gastroenterol.* 2003, 38, 567).
- [0203] 하기 표 1은 본 개시내용의 화합물과 함께 투여될 수 있는 화합물의 일부 실례를 제시한 것이다. 본 개시내용의 화합물은 병용 요법에서 다른 항-HCV 활성 화합물과 공동으로 또는 별개로, 또는 조성물 내에 화합물들을 조합함으로써 투여될 수 있다.

표 1

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
NIM811		시클로필린 억제제	노바티스(Novartis)
자닥신(Zadaxin)		면역조절제	싸이클론(Sciclone)
수부스(Suvus)		메틸렌 블루	바이오엔비전(Bioenvision)
액틸론(Actilon) (CPG10101)		TLR9 효능제	콜리(Coley)
베타불린(Batabulin) (T67)	항암	β -튜블린 억제제	캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재의 툴라릭 인크.(Tularik Inc.)
ISIS 14803	항바이러스성	안티센스	캘리포니아주 칼스배드 소재의 아이시스 파머수티컬즈 인크.(ISIS Pharmaceuticals Inc.)/뉴욕주 뉴욕 소재의 엘란 파머수티컬즈 인크.(Elan Pharmaceuticals Inc.)

수메트렐	항바이러스성	항바이러스성	펜실베이니아주 채즈 포트 소재의 엔도 파머수티컬즈 홀딩스 인크.(Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.)
GS-9132 (ACH-806)	항바이러스성	HCV 억제제	아킬리온(Achillion)/길레아드(Gilead)
WO-2005047288 (2005년 5월 26일)로부터의 피라졸로피리미딘 화합물 및 염	항바이러스성	HCV 억제제	애로우 테라퓨틱스 리미티드(Arrow Therapeutics Ltd.)
레보비린(Levovirin)	항바이러스성	IMPDH 억제제	캘리포니아주 코스타 메사 소재의 리바팜 인크.(Ribapharm Inc.)
메리메포딤(Merimepodib) (VX-497)	항바이러스성	IMPDH 억제제	매사추세츠주 캠브리지 소재의 버텍스 파머수티컬즈 인크.(Vertex Pharmaceuticals Inc.)

[0205]

XTL-6865 (XTL-002)	항바이러스성	모노클로날 항체	이스라엘 레호보트 소재의 엑스티엘 바이오파머수티컬즈 리미티드(XTL Biopharmaceuticals Ltd.)
텔라프레비르(Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	항바이러스성	NS3 세린 프로테아제 억제제	매사추세츠주 캠브리지 소재의 버텍스 파머수티컬즈 인크./인디애나주 인디애나폴리스 소재의 일라이 릴리 앤 컴퍼니 인크.(Eli Lilly and Co. Inc.)
HCV-796	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	와이어쓰(Wyeth)/바이로파머(Viropharma)
NM-283	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	아이데닉스(Idenix)/노바티스
GL-59728	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	진 랩스(Gene Labs)/노바티스
GL-60667	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	진 랩스/노바티스
2'C MeA	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	길레아드
PSI 6130	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	로슈(Roche)
R1626	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	로슈
2'C 메틸 아데노신	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	머크(Merck)
JTK-003	항바이러스성	RdRp 억제제	일본 도쿄도 소재의 재팬 타바코 인크.(Japan Tobacco Inc.)
레보비린	항바이러스성	리바비린	캘리포니아주 코스타 메사 소재의 아이씨엔 ICN 파머수티컬즈(ICN Pharmaceuticals)
리바비린(Ribavirin)	항바이러스성	리바비린	뉴저지주 케널워쓰 소재의 셰링-플라우 코포레이션(Schering-Plough Corporation)

[0206]

비라미딘(Viramidine)	항바이러스성	리바비린 전구약물	캘리포니아주 코스타 메사 소재의 리바팜 인크.
헵타자임(Heptazyme)	항바이러스성	리보자임	콜로라도주 보울더 소재의 리보자임 파머수티컬즈 인크.(Ribozyme Pharmaceuticals Inc.)
BILN-2061	항바이러스성	세린 프로테아제 억제제	독일 잉겔하임 소재의 보링거 잉겔하임 파마 카케(Boehringer Ingelheim Pharma KG)
SCH 503034	항바이러스성	세린 프로테아제 억제제	쉐링-플라우
자다짐(Zadazim)	면역조절제	면역조절제	캘리포니아주 샌마티오 소재의 싸이클론 파머수티컬즈 인크.(SciClone Pharmaceuticals Inc.)
세플린(Ceplene)	면역조절제	면역조절제	캘리포니아주 샌디에고 소재의 맥심 파머수티컬즈 인크.(Maxim Pharmaceuticals Inc.)
셀셉트(CellCept)	면역억제제	HCV IgG 면역억제제	스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드(F. Hoffmann-La Roche LTD)
시바시르(Civacir)	면역억제제	HCV IgG 면역억제제	플로리다주 보카 레이턴 소재의 나비 바이오파머수티컬즈 인크.(Nabi Biopharmaceuticals Inc.)
알부페론(Albuferon)- α	인터페론	알부민 IFN- α 2b	메릴랜드주 락빌 소재의 휴먼 지놈 사이언시즈 인크.(Human Genome Sciences Inc.)

[0207]

인페르겐(Infergen) A	인터페론	IFN 알파콘-1	캘리포니아주 브리즈번 소재의 인터뮴 파머수티컬즈 인크.(InterMune Pharmaceuticals Inc.)
오메가(Omega) IFN	인터페론	IFN- ω	인타르시아 테라퓨틱스(Intarcia Therapeutics)
IFN- β 및 EMZ701	인터페론	IFN- β 및 EMZ701	캐나다 온타리오주 소재의 트랜지션 테라퓨틱스 인크.(Transition Therapeutics Inc.)
레비프(Rebif)	인터페론	IFN- β 1a	스위스 제네바 소재의 세로노(Serono)
로페론(Roferon) A	인터페론	IFN- α 2a	스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드
인트론(Intron) A	인터페론	IFN- α 2b	뉴저지주 케닐워쓰 소재의 쉐링-플라우 코포레이션
인트론 A 및 자탁신	인터페론	IFN- α 2b/ α 1-티모신	메릴랜드주 베데스다 소재의 리제넬렉스 바이오파머수티컬즈 인크.(RegeneRx Biopharmaceuticals Inc.)/캘리포니아주 샌마티오 소재의 싸이클론 파머수티컬즈 인크.
레벤투론(Rebetron)	인터페론	IFN- α 2b/리바비린	뉴저지주 케닐워쓰 소재의 쉐링-플라우 코포레이션
액티뮴(Actimmune)	인터페론	INF- γ	캘리포니아주 브리즈번 소재의 인터뮴 인크.
인터페론- β	인터페론	인터페론- β-1a	세로노

멀티페론(Multiferon)	인터페론	장기 지속성 IFN	비라젠(Viragen)/발렌티스(Valentis)
웰페론(Wellferon)	인터페론	림프아구성 N-αn1	영국 엑스브리지 소재의 글락소스미스클라인 피엘씨(GlaxoSmithKline plc)
옵니페론(Omniferon)	인터페론	천연 IFN-α	플로리다주 플랜테이션 소재의 비라젠 인크.

[0208]

페가시스(Pegasys)	인터페론	페길화된 IFN-α2a	스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드
페가시스 및 세폴린	인터페론	페길화된 IFN-α2a/면역조절제	캘리포니아주 샌디에고 소재의 맥심 파머수티컬즈 인크.
페가시스 및 리바비린	인터페론	페길화된 IFN-α2a/리바비린	스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드
PEG-인트론	인터페론	페길화된 IFN-α2b	뉴저지주 케닐워쓰 소재의 웨링-플라우 코포레이션
PEG-인트론/리바비린	인터페론	페길화된 IFN-α2b/리바비린	뉴저지주 케닐워쓰 소재의 웨링-플라우 코포레이션
IP-501	간 보호	항섬유증	매사추세츠주 렉싱턴 소재의 인디버스 파머수티컬즈 인크.(Indevus Pharmaceuticals Inc.)
IDN-6556	간 보호	카스파제 억제제	캘리포니아주 샌디에고 소재의 이둔 파머수티컬즈 인크.(Idun Pharmaceuticals Inc.)
ITMN-191 (R-7227)	항바이러스성	세린 프로테아제 억제제	캘리포니아주 브리즈번 소재의 인터문 파머수티컬즈 인크.
GL-59728	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	진랩스
ANA-971	항바이러스성	TLR-7 효능제	아나디스(Anadys)

[0209]

본 개시내용의 화합물은 또한 실험실 시약으로도 사용할 수 있다. 화합물은 바이러스 복제 분석법의 고안, 동물 분석 시스템의 정당성 확인 및 HCV 질환 기작에 대한 지식을 추가로 강화하기 위한 구조 생물학 연구에 대한 조사 도구를 제공하는 데 도움이 될 수 있다. 추가로, 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어 경쟁적 억제에 의해, 다른 항바이러스성 화합물의 결합 부위를 입증하거나 결정하는 데 유용하다.

[0210]

본 개시내용의 화합물은 또한 물질의 바이러스 오염을 치료하거나 예방하는 데 사용할 수 있고, 따라서 예를 들어 혈액, 조직, 수술 기구 및 의류, 실험실 기구 및 의류, 및 채혈 또는 수혈 장치 및 물질과 접촉하는 실험실 직원 또는 병원 직원 또는 환자의 바이러스 감염의 위험을 낮출 수 있다.

[0211]

본 개시내용은, 합성 과정, 또는 인간 또는 동물 신체내 (생체내)에서 발생하는 과정 또는 시험관내에서 발생하는 과정을 비롯한 대상적 과정에 의해 제조되는 경우 화학식 I을 갖는 화합물을 포함하도록 의도된다.

[0212]

특히 하기에 이어질 예시적 반응식 및 실시예를 비롯한 본 출원에 사용된 약어들은 당업자에게 공지되어 있다. 사용된 일부 약어들은 다음과 같다: HATU = 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트; Boc 또는 BOC = tert-부톡시카르보닐; NBS = N-브로모숙신이미드; tBu 또는 t-Bu = tert-부틸; SEM = -(트리메틸실릴)에톡시메틸; DMSO = 디메틸설폭시드; MeOH = 메탄올; TFA = 트리플루오로아세트산; RT = 실온 또는 체류 시간 (문맥에서 결정함); t_R = 체류 시간; EDCI = 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 히드로클로라이드; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; THF = 테트라히드로퓨란; DBU = 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔; t-Bu; DEA = 디에틸아민; HMDS = 헥사메틸디실라지드; DMF = N,N-디메틸포름아미드; Bzl = 벤질; EtOH = 에탄올; iPrOH 또는 i-PrOH = 이소프로판올; Me₂S =

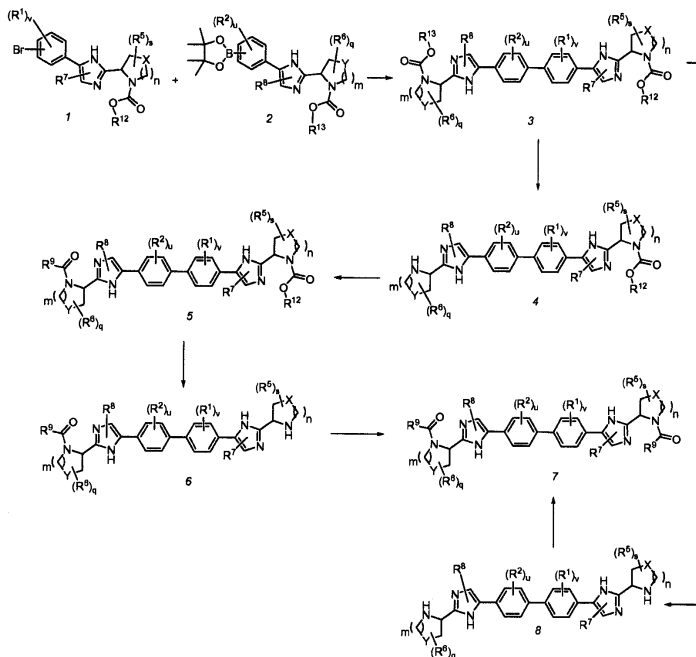
디메틸술파이드; Et₃N 또는 TEA = 트리에틸아민; Ph = 페닐; OAc = 아세테이트; EtOAc = 에틸 아세테이트; dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; iPr₂EtN 또는 DIPEA = 디이소프로필에틸아민; Cbz = 카르보벤질옥시; n-BuLi = n-부틸리튬; ACN = 아세토니트릴; h 또는 hr = 시간; m 또는 min = 분; s = 초; LiHMDS = 리튬 헥사메틸디실라지드; DIBAL = 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드; TBDMSCl = tert-부틸디메틸실릴 클로라이드; Me = 메틸; ca. = 약; OAc = 아세테이트; iPr = 이소프로필; Et = 에틸; Bn = 벤질; 및 HOAT = 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸.

[0213] 특히 하기에 이어질 예시적 반응식 및 실시예를 비롯한 본 발명에 사용된 약어들은 당업자에게 공지되어 있다. 사용된 일부 약어들은 하기와 같다:

[0214] 본 개시내용의 화합물 및 과정들은 본 개시내용의 화합물을 제조할 수 있는 방법들을 설명하는 하기 합성 반응식과 연계하여 보다 잘 이해될 것이다. 출발 물질은 시중에서 얻을 수 있거나, 또는 당업자에게 공지된 잘 확립된 문헌 방법에 의해 제조할 수 있다. 상기 정의된 화합물이 하기 나타난 합성에서 적절한 반응물 및 작용제의 치환에 의해 합성될 수 있다는 것은 당업자에게 쉽게 명백할 것이다. 또한, 선택적 보호 및 탈보호 단계, 뿐만 아니라 그 단계들 자체의 순위는 하기 합성을 성공적으로 완료하기 위한 변수들의 성질에 따라, 순위를 변화하여 수행될 수 있다는 것도 당업자에게 쉽게 명백할 것이다. 변수들은 달리 하기에 명시되지 않는다면 상기 정의된 바와 같다.

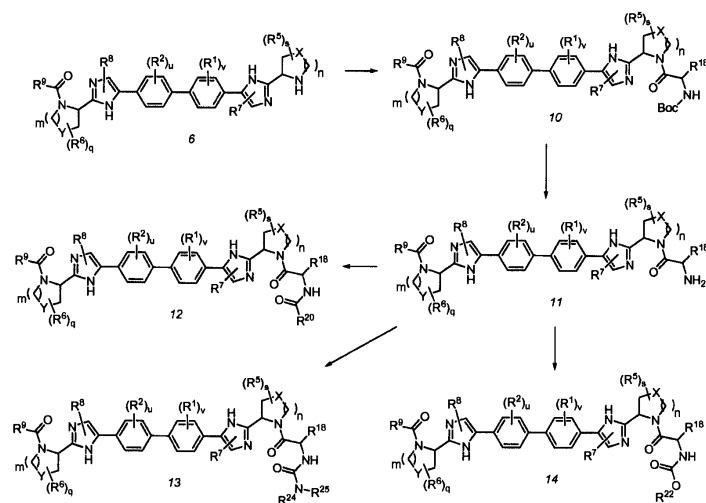
[0215] 반응식 1: 대칭 또는 비대칭 바이페닐

[0216] 아릴 할라이드 (1) 및 보론산 에스테르 (2)를 표준 스즈키-미야우라 커플링 조건을 사용하여 커플링시켜 바이아릴 (3)을 제조한다 (문헌 [Angew Chem. Int. Ed. Engl 2001, 40, 4544]). (2)의 보론산 유사체가 에스테르 대신에 사용될 수 있음을 주목해야 한다. 피롤리딘 잔기의 모노-탈보호는 R¹² 및 R¹³이 상이한 경우 달성할 수 있다. R¹² = 벤질, 및 R¹³ = t-부틸인 경우, 가수소분해 조건으로 처리하여 (4)를 제조한다. 예를 들어, 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트의 존재하에 Pd/C 촉매를 사용할 수 있다. (4)의 아실화는 표준 아실화 조건 하에 달성할 수 있다. 이 경우, 커플링 시약, 예컨대 아민 염기, 예컨대 후니그(Hunig's) 염기를 갖는 HATU를 사용할 수 있다. 별법으로, (4)를 이소시아네이트 또는 카르바모일 클로라이드와 반응시켜 R⁹가 아민인 화학식 (5)의 화합물을 제공할 수 있다. (5)의 추가적인 탈보호는 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산으로 처리하여 달성할 수 있다. (4)에서 (5)로의 전환에 사용된 것과 유사한 표준 조건을, (6)으로부터 (7)을 제조하는 데 사용할 수 있다. R¹² = R¹³ = t-Bu인 또 다른 실시양태에서, (8)로의 직접 전환은 (3)을 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산으로 처리하여 달성할 수 있다. (8)에서 (7)로의 전환은 (4)로부터 (5) 또는 (6)으로부터 (7)을 제조하는 데 사용된 방법과 유사한 방식으로 달성한다. 그러나, 이 경우에서, (7)의 cap은 동일할 것이다.



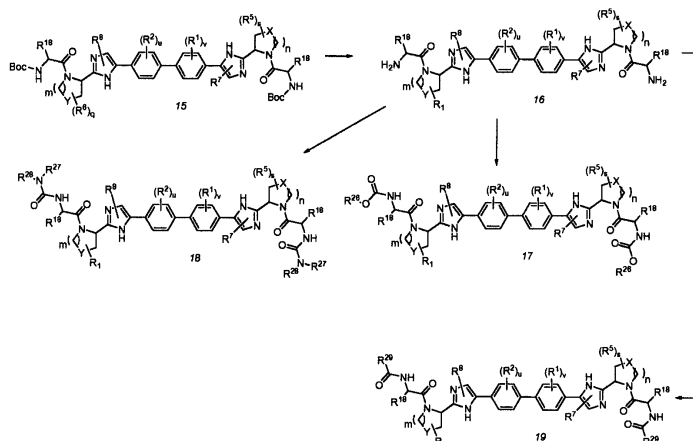
반응식 2: 비대칭적으로 캡핑된(Capped) 바이페닐

(반응식 1로부터의) (6)에서 (10)으로의 전환은 표준 아미드 커플링 조건, 예컨대 아민 염기, 예컨대 후니그 염기를 갖는 HATU를 사용하여 수행할 수 있다. 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산을 사용하여 탈보호를 달성하여 (11)을 제공할 수 있다. 이어서, 화합물 (11)을 산 클로라이드, 이소시아네이트 또는 카르바모일 클로라이드, 또는 클로로포르메이트를 각각 사용하여 (12), (13) 또는 (14)로 전환시킬 수 있다.



반응식 3: 대칭 Cap 정교화된 바이페닐

화합물 (15) ((15) = 각 R^9 가 $-CH(NHBoc)R^{18}$ 인 (7) (반응식 1))는 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산으로 처리하여 (16)으로 전환시킬 수 있다. 화합물 (17), (18) 및 (19)는 (16)을 적절한 클로로포르메이트, 이소시아네이트 또는 카르바모일 클로라이드, 또는 산 클로라이드로 각각 처리하여 (16)으로부터 제조할 수 있다.



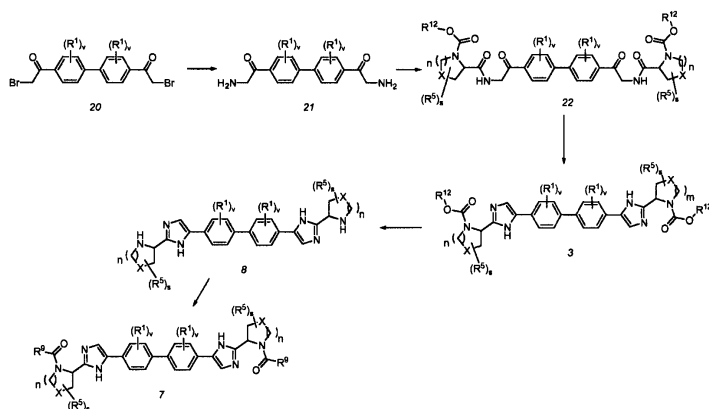
[0223]

[0224]

[0225]

반응식 4: 대칭 바이페닐

대칭 바이페닐 유사체 (분자의 양쪽 절반이 등가인 화합식 (7)의 화합물)는 브로모케톤 (20)으로부터 출발하여 합성할 수 있다. 친핵체, 예컨대 아지드, 프탈이미드 또는 바람직하게는 나트륨 디포르밀아미드 (문헌 [Yinglin and Hongwen, Synthesis 1990, 122])로의 변위에 의해 아민화시키고, 이어서 탈보호시켜 (21)을 제공한다. 표준 아민화 조건, 예컨대 적절하게 보호된 아미노산을 갖는 후니그 염기 및 HATU 하에 축합시켜 (22)를 제공한다. 열 또는 마이크로웨이브 조건 하에 암모늄 아세테이트와 가열하여 (3)을 형성하고, 이는 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산 ($R^{12} = R^{13} = t\text{-Bu}$)으로, 또는 수소 기체 및 전이 금속 촉매, 예컨대 Pd/C ($R^{12} = R^{13} = \text{벤질}$)로의 가수소분해에 의해 탈보호시킬 수 있다. 아실화는 (21)에서 (22)로의 전환과 유사한 방식으로 카르복실산 ($R^9\text{CO}_2\text{H}$)을 사용하여 수행할 수 있다. 우레아 형성은 적절한 이소시아네이트 ($R^9 = R^{24,25}\text{N}$; $R^{25} = \text{H}$) 또는 카르바모일 클로라이드 ($R^9 = R^{24,25}\text{N}$; R^{25} 는 수소는 아님)로 처리하여 달성할 수 있다.



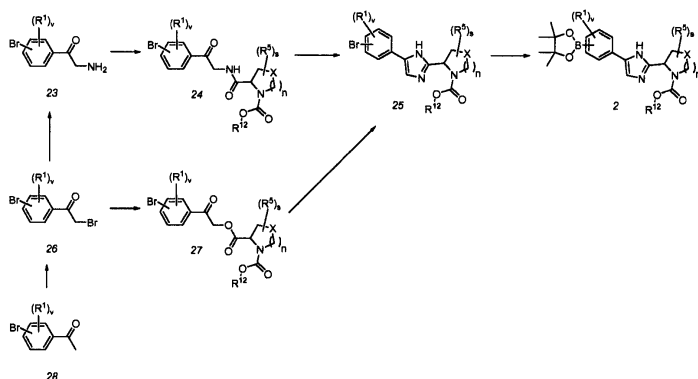
[0226]

[0227]

[0228]

반응식 5: 출발 물질 (25) 및 (2)

반응식 5는 반응식 1 내지 4에 도시된 합성 서열에 대해 요구되는 일부 출발 물질의 제조를 설명한다. 핵심 중간체 (25) (반응식 1의 (1)과 유사)는 열 또는 마이크로웨이브 조건 하에 암모늄 아세테이트와 가열하여 케토-아미드 (24) 또는 케토-에스테르 (27)로부터 제조한다. 케토-아미드 (24)는 표준 아미드 형성 조건 하에 적절한 시클릭 또는 비시클릭(acyclic) 아미노산과 축합하여 (23)으로부터 제조할 수 있다. 브로마이드 (26)은 친핵체, 예컨대 아지드, 프탈이미드 또는 나트륨 디포르밀아미드 (문헌 [Synthesis 1990, 122])로 처리하고, 이어서 탈보호시켜 (23)을 유도할 수 있다. 브로마이드 (26)은 또한 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트 또는 나트륨 비카르보네이트의 존재하에 적절한 시클릭 또는 비시클릭 N-보호된 아미노산과 반응시켜 (27)로 전환시킬 수 있다. (28)을 브로모늄 이온 공급원, 예컨대 브롬, NBS 또는 CBr_4 로 브로마화시켜 (26)의 형성을 유도한다. 브로마이드 (25)는 문헌 [Journal of Organic Chemistry 1995, 60, 7508]에 기재된 방법, 또는 그의 변형에 따라 팔라듐 촉매 하에 비스-피나칼로티디보론으로 처리하여 보론산 에스테르 (2)로 전환시킬 수 있다.



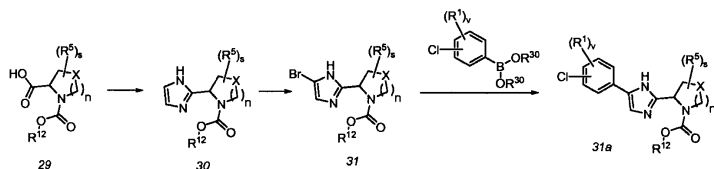
[0229]

[0230]

반응식 6: 출발 물질 (31a)

[0231]

또 다른 실시양태에서, 출발 물질, 예컨대 31a (반응식 5의 (25) 및 반응식 1의 (1)과 유사)는 브로모이미다졸 유도체 (31)을 스즈키-유형 커플링 조건 하에 다양한 클로로-치환된 아릴 보론산과 반응시켜 제조할 수 있고, 이는 표준 방법론에 의해 제조하거나 (예를 들어, 문헌 [Organic Letters 2006, 8, 305] 및 그의 인용 문헌) 또는 시중에서 구입할 수 있다. 브로모이미다졸 (31)은 브로모늄 이온 공급원, 예컨대 브롬, CBr_4 또는 N-브로모숙신이미드로 브롬화시켜 얻을 수 있다. 이미다졸 (30)은 암모늄 히드록시드의 메탄올 용액 중 글리옥살과 반응시켜 적절하게 치환된 N-보호된 아미노산으로부터 제조할 수 있다.



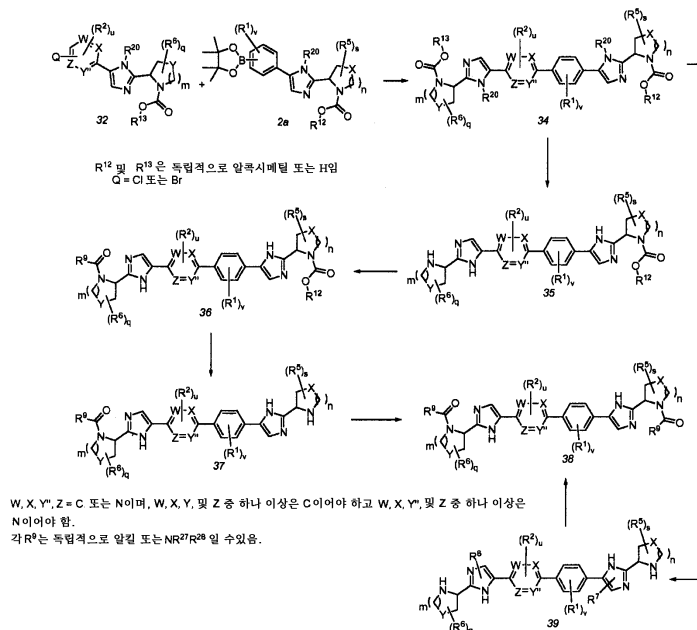
[0232]

[0233]

반응식 7: 헤테로아릴

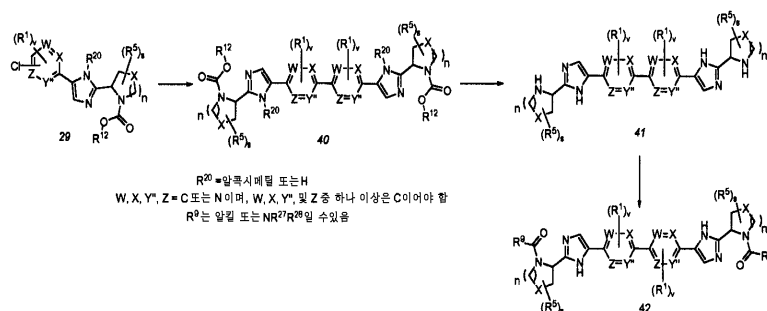
[0234]

본 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 아릴 할라이드 (32)는 스즈키-미야우라 팔라듐 촉매된 조건 하에 커플링시켜 헤테로아릴 유도체 (34)를 형성할 수 있다. 화합물 (34)는 수소 및 전이 금속 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐 (R^{13} = 벤질)을 사용한 가수소분해 조건으로 처리하여 (35)로 정교화할 수 있다. (35)의 아실화는, 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에 적절한 산 클로라이드 (R^9COCl)를 사용하여, 표준 커플링 시약, 예컨대 HATU의 존재하에 적절하게 치환된 카르복실산 ($\text{R}^9\text{CO}_2\text{H}$)을 사용하여, 또는 이소시아네이트 ($\text{R}^9 = \text{R}^{27}\text{R}^{28}\text{N}-$; $\text{R}^{28} = \text{H}$ 인 R^{27}NCO) 또는 카르바모일 클로라이드 ($\text{R}^9 = \text{R}^{27}\text{R}^{28}\text{N}$ -인 $\text{R}^{27}\text{R}^{28}\text{NCOCl}$)를 사용하여 달성할 수 있다. 화합물 (37)은 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산으로 처리하여 (36) ($\text{R}^{12} = \text{t-Bu}$)으로부터 제조할 수 있다. (38)을 얻기 위한 (37)의 생성된 아민의 아실화는 (35)에서 (36)으로의 변환에서와 같이 달성할 수 있다. $\text{R}^{12} = \text{R}^{13}$ 인 경우에, (34)는 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산 ($\text{R}^{12} = \text{R}^{13} = \text{t-Bu}$)으로 처리하여, 또는 수소 및 전이 금속 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐 ($\text{R}^{12} = \text{R}^{13} = \text{벤질}$)을 사용한 가수소분해 조건을 이용하여 (39)로 바로 변환시킬 수 있다. (39)의 아실화는 (35)에서 (36)으로의 변환에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 달성할 수 있다.



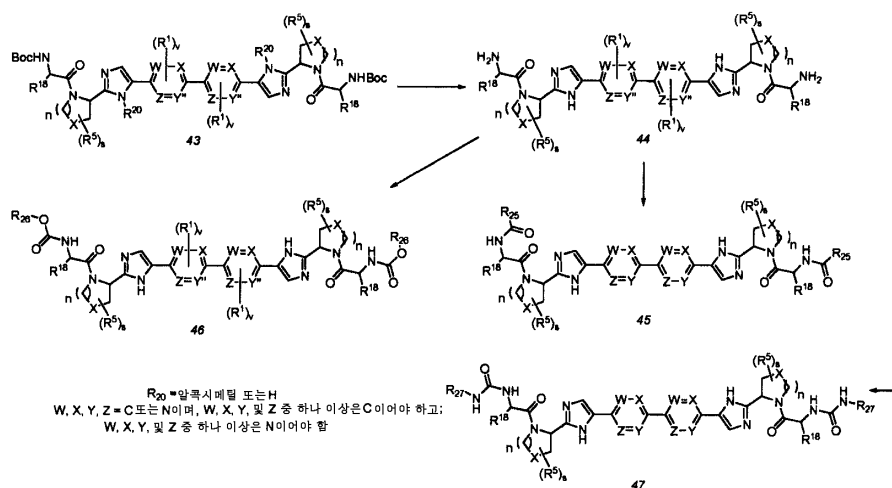
반응식 8

헤테로아릴 클로라이드 (29)는 승온에서 테트라키스(디메틸아미노)에틸렌의 존재하에 팔라듐 공급원, 예컨대 디클로로비스(벤조니트릴) 팔라듐으로 처리하여 대칭 유사체 (40)으로 전환시킬 수 있다. (40)에서 발견된 SEM 에테르 및 Boc 카르바메이트의 제거는 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산으로 처리하여 한 단계로 달성하여 (41)을 제공할 수 있다. (42)로의 전환은 반응식 7의 (38)에서 (39)로의 전환에 사용된 조건과 유사한 방식으로 달성할 수 있다.



반응식 9: 대칭 Cap 치환된 헤테로아릴

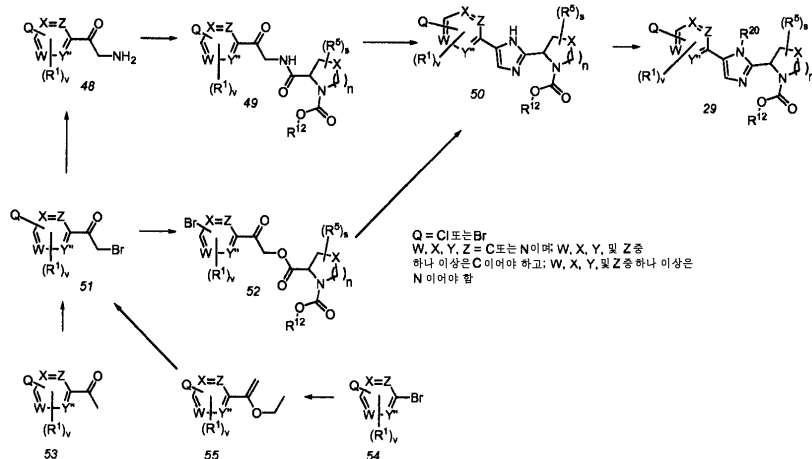
화합물 (43) ($R_{23} = -CH(NHBoc)R_{24}$ 인 (42)와 유사)은 반응식 3에 기재된 것과 유사한 방법론을 통해 (45), (46) 및 (47)로 정교화시킬 수 있다. R_{20} = 알콕시메틸 (즉, SEM)인 경우에, 제거는 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산을 사용하여 Boc 카르바메이트의 제거 ((43)에서 (44)와 비교)와 동시에 달성할 수 있다.



[0241]

[0242] 반응식 10: 출발 물질 (29)

[0243] 헥테로아릴 브로마이드 (54)는 팔라듐 공급원, 예컨대 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II)의 존재하에 비닐 스타난, 예컨대 트리부틸(1-에톡시비닐)틴과 반응시켜 (55)를 제공할 수 있고, 이는 후속적으로 브로모늄 이온 공급원, 예컨대 N-브로모숙신이미드, CBr₄ 또는 브롬으로 처리하여 브로모케톤 (51)로 변환시킬 수 있다. 별법으로, 케토-치환된 헥테로아릴 브로마이드 (53)은 브로모늄 이온 공급원, 예컨대 브롬, CBr₄ 또는 N-브로모숙신이미드로 처리하여 (51)로 바로 전환시킬 수 있다. 브로마이드 (51)은 나트륨 아지드, 칼륨 프탈이미드 또는 나트륨 디포르밀아미드 (문헌 [Synthesis 1990 122])를 첨가하고, 이어서 탈보호시켜 아미노케톤 (48)로 전환시킬 수 있다. 이후에, 아미노케톤 (48)은 표준 아미드 형성 조건 (즉; 커플링 시약, 예컨대 순한 염기, 예컨대 후니그 염기의 존재하의 HATU) 하에 적절하게 치환된 아미노산과 커플링시켜 (49)를 제공할 수 있다. 이후에, 화합물 (49)는 열 또는 마이크로웨이브 조건 하에 암모늄 아세테이트와 반응시켜 이미다졸 (50)으로 더 변환시킬 수 있다. 별법으로, (51)은 염기, 예컨대 나트륨 비카르보네이트 또는 칼륨 카르보네이트의 존재하에 적절하게 치환된 아미노산과 직접 반응시켜 (52)를 제공할 수 있고, 이는 나아가 열 또는 마이크로웨이브 조건 하에 암모늄 아세테이트와 반응시켜 (50)을 제공할 수 있다. 이미다졸 (50)은 먼저 강염기, 예컨대 나트륨 하이드라이드로 탈양성자화시킨 후에, 적절한 알콕시메틸 할라이드, 예컨대 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드로 처리하여 알콕실메틸기로 보호시킬 수 있다.

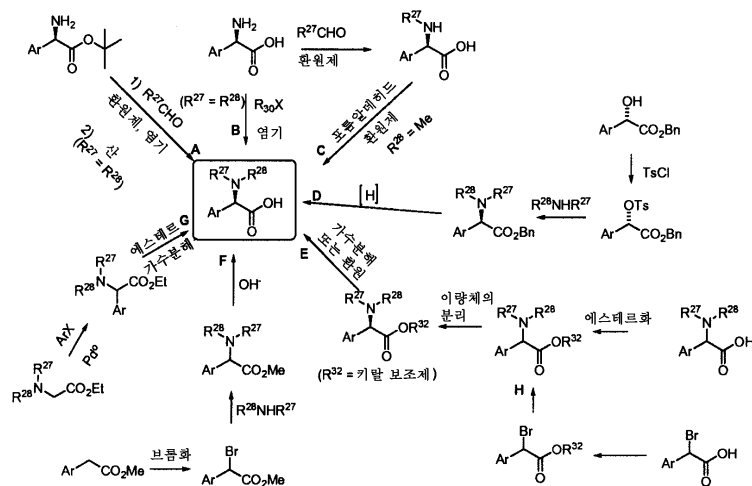


[0244]

[0245] 반응식 11: 치환된 페닐글리신 유도체

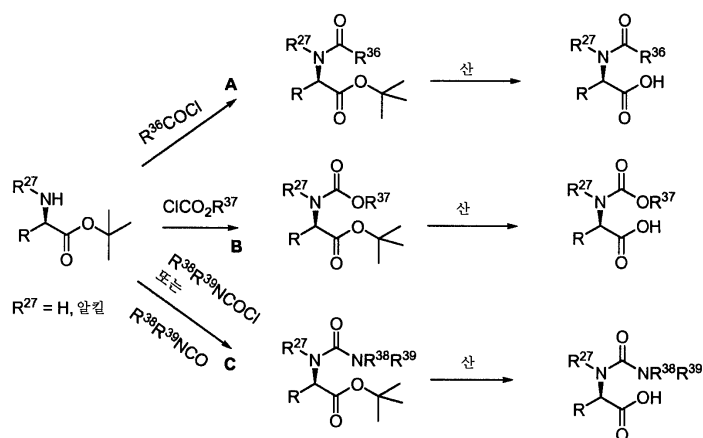
[0246] 치환된 페닐글리신 유도체는 하기에 나타낸 수많은 방법에 의해 제조할 수 있다. 페닐글리신 t-부틸 에스테르는 적절한 알데히드 및 환원제, 예컨대 산성 매질 중 나트륨 시아노보로하이드라이드를 사용하여 환원성 알킬화시킬 수 있다 (경로 A). t-부틸 에스테르의 가수분해는 강산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산을 사용하여 달성할 수 있다. 별법으로, 페닐글리신은 알킬 할라이드, 예컨대 에틸 요오다이드 및 염기, 예컨대 나트륨 비카르보네이트 또는 칼륨 카르보네이트를 사용하여 알킬화시킬 수 있다 (경로 B). 경로 C는 경로 A에서와 같은 페닐글리신의 환원성 알킬화, 이어서 환원제 및 산의 존재하에 변형 알데히드, 예컨대 포름알데히드를 사용

한 2차 환원성 알킬화를 도시한다. 경로 D는 상응하는 만델산 유사체를 통한 치환된 페닐글리신의 합성을 도시한다. 2차 알콜의 유능한 이탈기로의 전환은 p-톨루엔술포닐 클로라이드를 사용하여 달성할 수 있다. 적절한 아민을 사용한 토실레이트기의 변위, 이후의 벤질 에스테르의 환원성 제거는 치환된 페닐글리신 유도체를 제공할 수 있다. 경로 E에서, 라세미체 치환된 페닐글리신 유도체는 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 보조제, 예컨대 (+)-1-페닐에탄올, (-)-1-페닐에탄올, 에반 옥사졸리딘, 또는 거울상이성질체적으로 순수한 판토락톤 (이에 제한되지 않음)으로의 에스테르화에 의해 분해한다. 부분입체이성질체들의 분리는 크로마토그래피 (실리카 겔, HPLC, 결정화 등), 이후에 키랄 보조제를 제거하여 달성함으로써 거울상이성질체적으로 순수한 페닐글리신 유도체를 제공한다. 경로 H는 경로 E와 교차하는 합성 서열을 도시하는데, 여기서 상기 언급한 키랄 보조제는 아민 첨가 전에 위치한다. 별법으로, 아릴아세트산의 에스테르는 브로모늄 이온 공급원, 예컨대 브롬, N-브로모숙신이미드 또는 CBr_4 를 사용하여 브로마화시킬 수 있다. 생성된 벤질산 브로마이드는 3급 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 후니그 염기의 존재하에 다양한 일- 또는 이치환된 아민을 사용하여 대체시킬 수 있다. 저온에서 리튬 히드록시드 또는 승온에서 6 N HCl로의 처리를 통해 메틸 에스테르를 가수분해시켜 치환된 페닐글리신 유도체를 제공한다. 또 다른 방법은 경로 G에 나타나 있다. 글리신 유사체는 팔라듐 (0) 공급원, 예컨대 팔라듐 비스(트리부틸포스핀) 및 염기, 예컨대 칼륨 포스페이트의 존재하에 다양한 아릴 할라이드를 사용하여 유도체화시킬 수 있다. 이후에, 생성된 에스테르는 염기 또는 산으로 처리하여 가수분해시킬 수 있다. 페닐글리신 유도체를 제조하기 위한 잘 알려진 여타 방법들이 당업계에 존재하고 본 기재내용의 목적 화합물을 제공하기 위해 보정될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 또한, 최종 페닐글리신 유도체가 분취용 HPLC를 통해 98% ee가 넘는 거울상이성질체 순도로 정제될 수 있다는 것도 이해해야 한다.



반응식 12: 아실화된 아미노산 유도체

본 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 아실화된 페닐글리신 유도체는 하기 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 카르복실산이 쉽게 제거되는 에스테르로 보호된 경우의 페닐글리신 유도체는, 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에 산 클로라이드를 사용하여 아실화시켜 상응하는 아미드를 제공할 수 있다 (경로 A). 경로 B는 적절한 클로로포르메이트를 사용한 출발 페닐글리신 유도체의 아실화를 도시하고, 경로 C는 적절한 이소시아네이트 또는 카르바모일 클로라이드와의 반응을 나타낸다. 경로 A 내지 C에서 나타난 세가지 중간체 각각은 당업계에 공지된 방법에 의해 탈보호시킬 수 있다 (즉, 강염기, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산을 사용한 t-부틸 에스테르의 처리).



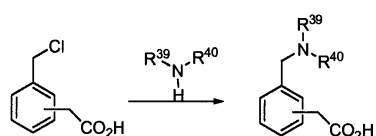
[0250]

[0251]

반응식 13

[0252]

아미노-치환된 페닐아세트산은 클로로메틸페닐아세트산을 과량의 아민으로 처리하여 제조할 수 있다.



[0253]

[0254]

화합물 분석 조건

[0255]

순도 평가 및 저분해능 질량 분석을 워터스 마이크로매스(Waters Micromass) ZQ MS 시스템과 연결된 시마주(Shimadzu) LC 시스템 상에서 수행하였다. 체류 시간은 기계 간에 약간 변화될 수 있다는 것을 주목해야 한다. 체류 시간 (RT)을 측정하는 데 이용되는 LC 조건은 다음과 같다:

[0256]

조건 1

[0257]

컬럼 = 페노메넥스-루나(Phenomenex-Luna) 3.0 X 50 mm S10

[0258]

시작 %B = 0

[0259]

최종 %B = 100

[0260]

구배 시간 = 2분

[0261]

중지 시간 = 3분

[0262]

유속 = 4 mL/분

[0263]

파장 = 220 nm

[0264]

용매 A = 10% 메탄올/90% H_2O 중 0.1% TFA

[0265]

용매 B = 90% 메탄올/10% H_2O 중 0.1% TFA

[0266]

조건 2

[0267]

컬럼 = 페노메넥스-루나 4.6 X 50 mm S10

[0268]

시작 %B = 0

[0269]

최종 %B = 100

[0270]

구배 시간 = 2분

[0271]

중지 시간 = 3분

[0272]

유속 = 5 mL/분

[0273]

파장 = 220 nm

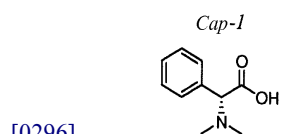
- [0274] 용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O 중 0.1% TFA
- [0275] 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O 중 0.1% TFA
- [0276] 조건 3
- [0277] 컬럼 = HPLC 엑스테라(XTERRA) C18 3.0 x 50 mm S7
- [0278] 시작 %B = 0
- [0279] 최종 %B = 100
- [0280] 구배 시간 = 3분
- [0281] 중지 시간 = 4분
- [0282] 유속 = 4 mL/분
- [0283] 파장 = 220 nm

- [0284] 용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O 중 0.1% TFA
- [0285] 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O 중 0.1% TFA

- [0286] 조건 M1
- [0287] 컬럼: 루나 4.6 X 50 mm S10
- [0288] 시작 %B = 0
- [0289] 최종 %B = 100
- [0290] 구배 시간 = 3분
- [0291] 중지 시간 = 4분
- [0292] 유속 = 4 mL/분

- [0293] 용매 A: = 95% H₂O : 5% CH₃CN, 10 mm 암모늄 아세테이트
- [0294] 용매 B: = 5% H₂O : 95% CH₃CN; 10 mm 암모늄 아세테이트

- [0295] 일반적인 cap의 합성



- [0297] 메탄올 (10 mL) 중 10% Pd/C (2.0 g)의 현탁액을 (R)-2-페닐글리신 (10 g, 66.2 mmol), 포름알데히드 (물 중 37 중량% 33 mL), 1 N HCl (30 mL) 및 메탄올 (30 mL)의 혼합물에 첨가하고, H₂ (60 psi)에 3시간 동안 노출시켰다. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트[®])를 통해 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 조질의 물질을 이소프로판올로부터 재결정화시켜 Cap-1의 HCl 염을 백색 침상체로서 수득하였다 (4.0 g). 선풍도: -117.1° [c = 9.95 mg/mL (H₂O 중); λ = 589 nm].

¹H NMR

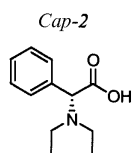
(DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.43-7.34 (m, 5H), 4.14 (s, 1H), 2.43 (s, 6H);

LC (조건 1): RT = 0.25; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂에 대한 분석적 계산값: 180.10;

측정값 180.17; HRMS: [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂에 대한 분석적 계산값: 180.1025; 측정값

180.1017.

- [0298]



[0299]

[0300]

NaBH₃CN (6.22 g, 94 mmol)을 수 분에 걸쳐 조금씩 (R)-2-페닐글리신 (6.02 g, 39.8 mmol) 및 MeOH (100 mL)의 냉각된 (얼음/물) 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 아세트알데히드 (10 mL)를 10분에 걸쳐 적가하고, 동일하게 냉각된 온도에서 45분 동안, 그리고 주위 온도에서 약 6.5시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 다시 얼음-물 조로 냉각시키고, 물 (3 mL)로 처리한 후에, 혼합물의 pH가 약 1.5 내지 2.0이 될 때까지 약 45분에 걸쳐 진한 HCl을 적가하여 켄칭하였다. 냉각조를 제거하고, 혼합물의 pH가 약 1.5 내지 2.0을 유지하도록 진한 HCl을 첨가하면서 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 여과시켜 백색 현탁액을 제거하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 조질의 물질을 에탄올로부터 재결정화시켜 Cap-2의 HCl 염을 빛나는 백색 고체로서 두번의 수집물로 수득하였다 (수집물-1: 4.16 g; 수집물-2: 2.19 g).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 10.44 (1.00, br s, 1H), 7.66

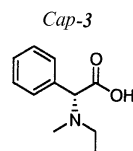
(m, 2H), 7.51 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.15 (br m, 2H), 2.98 (br m, 2H), 1.20 (app br s,

6H). 수집물-1: [α]²⁵ -102.21° (c = 0.357, H₂O); 수집물-2: [α]²⁵ -99.7° (c = 0.357, H₂O).

LC (조건 1): RT = 0.43분; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₂H₁₈NO₂에 대한 분석적 계산값:

208.13; 측정값 208.26

[0301]



[0302]

[0303]

아세트알데히드 (5.0 mL, 89.1 mmol), 및 메탄올/H₂O (4 mL/1 mL) 중 10% Pd/C (720 mg)의 현탁액을 (R)-2-페닐글리신 (3.096 g, 20.48 mmol), 1 N HCl (30 mL) 및 메탄올 (40 mL)의 냉각된 (약 15°C) 혼합물에 차례로 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 H₂ 벌룬(balloon) 하에 17시간 동안 교반하였다. 추가의 아세트알데히드 (10 mL, 178.2 mmol)를 첨가하고, H₂ 대기 하에 24시간 동안 교반을 계속하였다 [주의: H₂의 공급은 반응 전반에 걸쳐 필요시 계속 공급함]. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 조질의 물질을 이소프로판올로부터 재결정화시켜 (R)-2-(에틸아미노)-2-페닐아세트산의 HCl 염을 빛나는 백색 고체로서 수득하였다 (2.846 g).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 14.15 (br s, 1H), 9.55 (br

s, 2H), 7.55-7.48 (m, 5H), 2.88 (br m, 1H), 2.73 (br m, 1H), 1.20 (app t, J = 7.2, 3H).

LC (조건 1): RT = 0.39분; >95 % 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂에 대한

분석적 계산값: 180.10; 측정값 180.18.

[0304]

[0305]

메탄올/H₂O (3 mL/1 mL) 중 10% Pd/C (536 mg)의 현탁액을 (R)-2-(에틸아미노)-2-페닐아세트산/HCl (1.492 g, 6.918 mmol), 포름알데히드 (물 중 37 중량% 20 mL), 1 N HCl (20 mL) 및 메탄올 (23 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 벌룬 하에 약 72시간 동안 교반하고, 여기서 H₂ 공급은 필요시 계속 공급하였다. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 조질의 물질을 이소프로판올 (50 mL)로부터 재결정화시켜 Cap-3의 HCl 염을 백색 고체로서 수득하였다 (985 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400

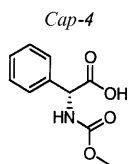
MHz): δ 10.48 (br s, 1H), 7.59-7.51 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 3.08 (app br s, 2H), 2.65

(br s, 3H), 1.24 (br m, 3H). LC (조건 1): RT = 0.39분; >95 % 균등 지수;

LC/MS: [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₂에 대한 분석적 계산값: 194.12; 측정값 194.18; HRMS:

[M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₂에 대한 분석적 계산값: 194.1180; 측정값 194.1181.

[0306]



[0307]

[0308] ClCO_2Me (3.2 mL, 41.4 mmol)를 (R)-tert-부틸 2-아미노-2-페닐아세테이트/HCl (9.877 g, 40.52 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (14.2 mL, 81.52 mmol)의 냉각된 (얼음/물) THF (410 mL) 반응액에 6분에 걸쳐 적가하고, 유사한 온도에서 5.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 물 (100 mL)과 에틸 아세테이트 (200 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 1 N HCl (25 mL) 및 NaHCO_3 포화 용액 (30 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 무색 오일을 헥산으로 연화처리하고, 여과시키고, 헥산 (100 mL)으로 세척하여 (R)-tert-부틸 2-(메톡시카르보닐아미노)-2-페닐아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다 (7.7 g).

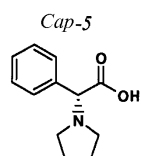
^1H NMR (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): 7.98 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 5.09 (d, $J = 8$, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). LC (조건 1): RT = 1.53 분; ~90% 균등 지수; LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 288.12; 측정값 288.15.

[0309]

[0310] TFA (16 mL)를 상기 생성물의 냉각된 (얼음/물) CH_2Cl_2 (160 mL) 용액에 7분에 걸쳐 적가하고, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 탈보호가 여전히 완료되지 않았기 때문에, 추가의 TFA (1.0 mL)를 첨가하고, 추가 2시간 동안 교반을 계속하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 생성된 오일 잔류물을 디에틸 에테르 (15 mL) 및 헥산 (12 mL)으로 처리하여 침전물을 제공하였다. 침전물을 여과시키고, 디에틸 에테르/헥산 (약 1:3 비; 30 mL)으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 Cap-4를 숨틸모양의 백색 고체로서 수득하였다 (5.57 g). 선광도: -176.9° [$c = 3.7$ mg/mL (H_2O 중); $\lambda = 589$ nm].

^1H NMR (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): δ 12.84 (br s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 5.14 (d, $J = 8.3$, 1H), 3.55 (s, 3H). LC (조건 1): RT = 1.01분; >95% 균등 지수; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 210.08; 측정값 210.17; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 210.0766; 측정값 210.0756.

[0311]

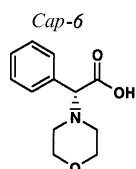


[0312]

[0313] 에탄올 (40 mL) 중 (R)-2-페닐글리신 (1.0 g, 6.62 mmol), 1,4-디브로모부탄 (1.57 g, 7.27 mmol) 및 Na_2CO_3 (2.10 g, 19.8 mmol)의 혼합물을 100°C 에서 21시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에탄올 중에 용해시키고, 1 N HCl으로 pH 3 내지 4로 산성화시키고, 휘발성 성분을 진공에서 제거하였다. 생성된 조질의 물질을 역상 HPLC (물/메탄올/TFA)로 정제하여 Cap-5의 TFA 염을 반점성 백색 발포체로서 수득하였다 (1.0 g).

^1H NMR (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$, 500 MHz) δ 10.68 (br s, 1H), 7.51 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.34 (app br s, 2H), 3.05 (app br s, 2H), 1.95 (app br s, 4H); RT = 0.30 분 (조건 1); >98% 균등 지수; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 206.12; 측정값 206.25.

[0314]



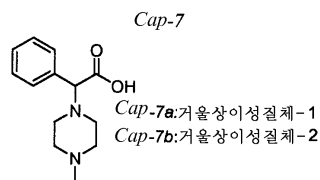
[0315]

[0316] Cap-6의 TFA 염을 Cap-5의 제조 방법을 사용하여 (R)-2-페닐글리신 및 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄으로부터 합성하였다.

¹H

NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5, 500 MHz) δ 12.20 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 3.78 (app br s, 4H), 3.08 (app br s, 2H), 2.81 (app br s, 2H); RT = 0.32 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₃에 대한 분석적 계산값: 222.11; 측정값 222.20; HRMS: [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₃에 대한 분석적 계산값: 222.1130; 측정값 222.1121.

[0317]



[0318]

[0319] p-톨루엔술포닐 클로라이드 (8.65 g, 45.4 mmol)의 CH₂Cl₂ (200 mL) 용액을 -5℃ 내지 0℃로 온도를 유지하면서 (S)-벤질 2-히드록시-2-페닐아세테이트 (10.0 g, 41.3 mmol), 트리에틸아민 (5.75 mL, 41.3 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.504 g, 4.13 mmol)의 냉각된 (-5℃) CH₂Cl₂ (200 mL) 용액에 적가하였다. 반응물을 0℃에서 9 시간 동안 교반한 후에, 냉동기 (-25℃)에서 14시간 동안 저장하였다. 이를 주위 온도로 해동하고, 물 (200 mL), 1 N HCl (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켜 벤질 2-페닐-2-(토실옥시)아세테이트를 점성 오일로서 수득하였다 (이는 방치시 고화됨) (16.5 g). 생성물의 키랄 일체성은 체크하지 않고, 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5, 500 MHz) δ 7.78 (d, J = 8.6, 2H), 7.43-7.29 (m, 10H), 7.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.16 (d, J = 12.5, 1H), 5.10 (d, J = 12.5, 1H), 2.39 (s, 3H). RT = 3.00 (조건 3); >90% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₂H₂₀NaO₅S에 대한 분석적 계산값: 419.09; 측정값 419.04.

[0320]

[0321] 벤질 2-페닐-2-(토실옥시)아세테이트 (6.0 g, 15.1 mmol), 1-메틸피페라진 (3.36 mL, 30.3 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (13.2 mL, 75.8 mmol)의 THF (75 mL) 용액을 65℃에서 7시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 휘발성 성분을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)로 정제하여 벤질 2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-페닐아세테이트를 오렌지-갈색 점성 오일로서 수득하였다 (4.56 g). 키랄 HPLC 분석 (키랄셀(Chiralcel) OD-H)에서 샘플이 38.2 대 58.7 비율의 거울상이성질체들의 혼합물이라는 것이 나타났다. 거울상이성질체들의 분리는 하기와 같이 수행하였다: 생성물을 에탄올/헵탄 (1:1) 120 mL 중에 용해시키고, 75 mL/분에서 85:15 헵탄/에탄올로 용리시키는 키랄 HPLC 컬럼 (키랄셀 OJ, 5 cm ID x 50 cm L, 20 μm) 상에서 주입하고 (5 mL/주입), 220 nm에서 모니터링하였다. 거울상이성질체-1 (1.474 g) 및 거울상이성질체-2 (2.2149 g)를 점성 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26, 500 MHz) 7.44-7.40 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.13 (d, J = 12.5, 1H), 5.08 (d, J = 12.5, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.65-2.38 (app br s, 8H), 2.25 (s, 3H). RT = 2.10 (조건 3); >98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₀H₂₅N₂O₂에 대한 분석적 계산값: 325.19; 측정값 325.20.

[0322]

[0323] 벤질 2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-페닐아세테이트 (1.0 g, 3.1 mmol)의 어떤 거울상이성질체의 메탄올 (10 mL) 용액을 메탄올 (5.0 mL) 중 10% Pd/C (120 mg)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주의깊게 모니터링하면서 50분 미만 동안 수소 벌룬에 노출시켰다. 반응의 완료 직후에, 촉매를 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켜 페닐아세트산으로 오염된 Cap-7을 황갈색 발포체로서 수득하였다 (867.6 mg; 질량은 이론적 수율보다 높음). 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

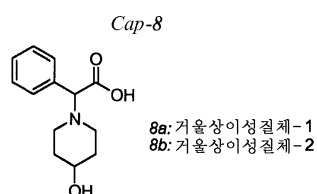
¹H NMR

(DMSO-d₆, δ = 2.5, 500 MHz) δ 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 3H), 3.92 (s, 1H), 2.63-2.48 (app. bs, 2H), 2.48-2.32 (m, 6H), 2.19 (s, 3H); RT = 0.31 (조건 2); >90% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂에 대한 분석적 계산값: 235.14; 측정값 235.15; HRMS: [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂에 대한 분석적 계산값: 235.1447; 측정값 235.1440.

[0324]

[0325]

Cap-8 및 Cap-9의 합성을 SN₂ 치환 단계에 대한 적절한 아민 (즉, Cap-8에 대해 4-히드록시피페리딘 및 Cap-9에 대해 (S)-3-플루오로피롤리딘)을 사용하고 하기 기재된 바와 같은 개별 입체이성질체 중간체의 분리에 대한 변형된 조건을 사용하여 Cap-7의 합성에 따라 수행한다.



[0326]

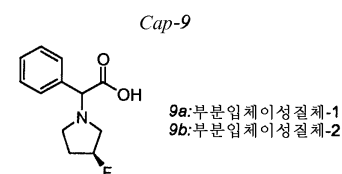
[0327]

중간체 벤질 2-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-페닐 아세테이트의 거울상이성질체 분리를 하기 조건을 이용하여 수행하였다: 화합물 (500 mg)을 에탄올/헵탄 (5 mL/45 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 10 mL/분에서 80:20 헵탄/에탄올로 용리시키는 키랄 HPLC 컬럼 (키랄셀 OJ, 2 cm ID x 25 cm L, 10 μm) 상에 주입하고 (5 mL/주입), 220 nm에서 모니터링하여 거울상이성질체-1 186.3 mg 및 거울상이성질체-2 209.1 mg을 밝은-황색 점성 오일로서 수득하였다. 이들 벤질 에스테르를 Cap-7의 제조에 따라 가수소분해시켜 Cap-8을 생성하였다:

¹H NMR (DMSO-d₆, δ =

2.5, 500 MHz) 7.40 (d, J = 7, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 3.78 (s 1H), 3.46 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.42 (m, 2H). RT = 0.28 (조건 2); >98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃에 대한 분석적 계산값: 236.13; 측정값 236.07; HRMS: [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃에 대한 분석적 계산값: 236.1287; 측정값 236.1283.

[0328]



[0329]

[0330]

중간체 벤질 2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-페닐아세테이트의 부분입체이성질체 분리를 하기 조건을 이용하여 수행하였다: 에스테르 (220 mg)를 10 bar 압력, 70 mL/분 유속 및 35℃ 온도에서 0.1% TFA를 함유하는 95% CO₂/5% 메탄올로 용리시키는 키랄 HPLC 컬럼 (키랄셀 OJ-H, 0.46 cm ID x 25 cm L, 5 μm) 상에서 분리시켰다. 개별 입체이성질체에 대한 HPLC 용리액을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL) 중에 용해시키고, 수성 매질 (물 10 mL + NaHCO₃ 포화 용액 1 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켜 분획물-1 92.5 mg 및 분획물-2 59.6 mg을 수득하였다. 이들 벤질 에스테르를 Cap-7의 제조에 따라 가수소분해시켜 Cap 9a 및 9b를 제조하였다.

[0331]

Cap-9a (부분입체이성질체-1; 샘플은 H₂O/메탄올/TFA 용매를 사용한 역상 HPLC 상에서의 정제 결과인 TFA 염 입):

¹H NMR

(DMSO-d₆, δ = 2.5, 400 MHz) 7.55-7.48 (m, 5H), 5.38 (m의 d, J = 53.7, 1H), 5.09 (br s, 1H), 3.84-2.82 (br m, 4H), 2.31-2.09 (m, 2H). RT = 0.42 (조건 1); >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₂H₁₃FNO₂에 대한 분석적 계산값: 224.11; 측정값 224.14;

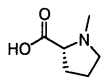
[0332]

[0333] Cap-9b (부분입체이성질체-2):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$, 400 MHz) 7.43-7.21 (m, 5H), 5.19 (d of m, $J = 55.9$, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.95-2.43 (m, 4H), 2.19-1.78 (m, 2H). RT = 0.44 (조건 1); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 224.11; 측정값 224.14.

[0334]

Cap-10



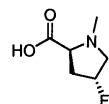
[0335]

[0336] 메탄올 (15 mL) 중 D-프롤린 (2.0 g, 17 mmol) 및 포름알데히드 (물 중 37 중량% 2.0 mL)의 용액에 메탄올 (5 mL) 중 10% Pd/C (500 mg)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 수소 별론 하에 23시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트[®])를 통해 여과시키고, 진공에서 농축시켜 Cap-10을 회백색 고체로서 수득하였다 (2.15 g).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$, 500 MHz) 3.42 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.4$, 6.1, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H). RT = 0.28 (조건 2); >98% 균등 지수; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 130.09; 측정값 129.96.

[0337]

Cap-11



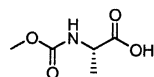
[0338]

[0339] 메탄올 (20 mL) 중 (2S,4R)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산 (0.50 g, 3.8 mmol), 포름알데히드 (물 중 37 중량% 0.5 mL), 12 N HCl (0.25 mL) 및 10% Pd/C (50 mg)의 혼합물을 수소 별론 하에 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트[®])를 통해 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 이소프로판올로부터 재결정화시켜 Cap-11의 HCl 염을 백색 고체로서 수득하였다 (337.7 mg).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$, 500 MHz) 5.39 (d m, $J = 53.7$, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (ddd, $J = 31.5$, 13.5, 4.5, 1H), 3.33 (dd, $J = 25.6$, 13.4, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H). RT = 0.28 (조건 2); >98% 균등 지수; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{FNO}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 148.08; 측정값 148.06.

[0340]

Cap-12

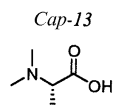


[0341]

[0342] L-알라닌 (2.0 g, 22.5 mmol)을 10% 탄산나트륨 수용액 (50 mL) 중에 용해시키고, 메틸 클로로포르메이트 (4.0 mL)의 THF (50 mL) 용액을 상기 수용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 조건 하에 4.5시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 백색 고체를 물 중에 용해시키고, 1 N HCl로 pH 약 2 내지 3으로 산성화시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켜 무색 오일을 수득하였다 (2.58 g). 이 물질 500 mg을 역상 HPLC (H_2O /메탄올/TFA)로 정제하여 Cap-12를 무색 오일로서 150 mg 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$, 500 MHz) 7.44 (d, $J = 7.3$, 0.8H), 7.10 (br s, 0.2H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.3$, 3H).

[0343]



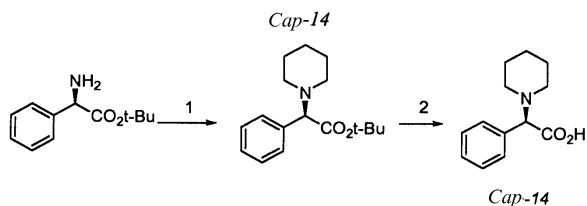
[0344]

[0345]

메탄올 (30 mL) 중 L-알라닌 (2.5 g, 28 mmol), 포름알데히드 (8.4 g, 37 중량%), 1 N HCl (30 mL) 및 10% Pd/C (500 mg)의 혼합물을 수소 대기 (50 psi) 하에 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켜 Cap-13의 HCl 염을 오일 (진공 하에 방치시 고화됨)로서 수득하였다 (4.4 g; 질량은 이론적 수율보다 높음). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5, 500 MHz) δ 12.1 (br s, 1H), 4.06 (q, J = 7.4, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.46 (d, J = 7.3, 3H).

[0346]



[0347]

[0348]

단계 1: (R)-(-)-D-페닐글리신 tert-부틸 에스테르 (3.00 g, 12.3 mmol), NaBH₃CN (0.773 g, 12.3 mmol), KOH (0.690 g, 12.3 mmol) 및 아세트산 (0.352 mL, 6.15 mmol)의 혼합물을 메탄올 중에서 0°C에서 교반하였다. 이 혼합물에 글루타르산 디알데히드 (2.23 mL, 12.3 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 그대로 교반하고 주위 온도로 가온하고, 동일한 온도에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 용매를 후속적으로 제거하고, 잔류물을 10% 수성 NaOH 및 에틸 아세테이트로 분배하였다. 유기상을 분리시키고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 농축 건조시켜 투명한 오일을 수득하였다. 이 물질을 역상 분취용 HPLC (프라임스피어(Primesphere) C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA)로 정제하여 중간체 에스테르 (2.70 g, 56%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.44 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.87 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.82 (d, J = 1.82 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H). LC/MS: C₁₇H₂₅NO₂에 대한 분석적 계산값: 275; 측정값: 276 (M+H)⁺.

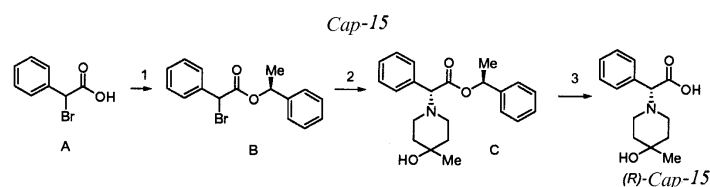
[0349]

[0350]

단계 2: 디클로로메탄 (10 mL) 중 중간체 에스테르 (1.12 g, 2.88 mmol)의 교반된 용액에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 후에, 이를 농축 건조시켜 밝은 황색 오일을 얻었다. 오일을 역상 분취용 HPLC (프라임스피어 C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA)를 사용하여 정제하였다. 적절한 분획물들을 합하고, 진공에서 농축 건조시켰다. 이후에, 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, MCX LP 추출 카트리지를 (2 x 6 g)에 적용시켰다. 카트리지를 메탄올 (40 mL)로 세정한 후에, 목적 화합물을 메탄올 (50 mL) 중 2 M 암모니아를 사용하여 용리시켰다. 생성물을 함유한 분획물들을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 물 중에 용해시켰다. 이 용액을 동결건조시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (0.492 g, 78%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.50 (s, 5H), 5.13 (s, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H). LC/MS: C₁₃H₁₇NO₂에 대한 분석적 계산값: 219; 측정값: 220 (M+H)⁺.

[0351]



[0352]

[0353]

단계 1: (S)-1-페닐에틸 2-브로모-2-페닐아세테이트: 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중 α-브로모페닐아세트산 (10.75 g, 0.050 mol), (S)-(-)-1-페닐에탄올 (7.94 g, 0.065 mol) 및 DMAP (0.61 g, 5.0 mmol)의 혼합물에 고

체 EDCI (12.46 g, 0.065 mol)를 한번에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 Ar 하에 18시간 동안 교반한 후에, 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 세척하고 (H₂O x 2, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시켜 얻은 황색 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂/헥산-에틸 아세테이트, 4:1)로 정제하여 표제 화합물 (11.64 g, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.17 (m, 10H), 5.95 (q, *J* = 6.6 Hz, 0.5H), 5.94 (q, *J* = 6.6 Hz, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H), 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H).

[0354]

[0355]

단계 2: (S)-1-페닐에틸 (R)-2-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)-2-페닐아세테이트: THF (8 mL) 중 (S)-1-페닐에틸 2-브로모-2-페닐아세테이트 (0.464 g, 1.45 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.61 mL, 4.35 mmol), 이어서 테트라부틸암모늄 요오다이드 (0.215 g, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후에, THF (2 mL) 중 4-메틸-4-히드록시피페리딘 (0.251 g, 2.18 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 이를 55 내지 60℃ (오일조 온도)에서 4시간 동안 가열하였다. 이후에, 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석시키고, 세척하고 (H₂O x 2, 염수), 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-60% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 먼저 표제 화합물의 (S,R)-이성질체 (0.306 g, 60%)를 백색 고체로서, 이어서 상응하는 (S,S)-이성질체 (0.120 g, 23%)를 또한 백색 고체로서 수득하였다.

[0356]

(S,R)-이성질체:

¹HNMR (CD₃OD) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 5.85 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.56-2.45 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H). LCMS: C₂₂H₂₇NO₃에 대한 분석적 계산값: 353; 측정값: 354 (M+H)⁺.

[0357]

[0358]

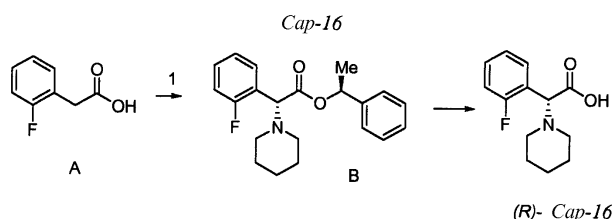
(S,S)-이성질체:

¹HNMR (CD₃OD) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.85 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.51 (dt, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H). LCMS: C₂₂H₂₇NO₃에 대한 분석적 계산값: 353; 측정값: 354 (M+H)⁺.

[0359]

[0360]

단계 3: (R)-2-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)-2-페닐아세트산: 디클로로메탄 (3 mL) 중 (S)-1-페닐에틸 (R)-2-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)-2-페닐아세테이트 (0.185 g, 0.52 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성물질을 후속적으로 진공에서 제거하고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC (프라이프스피어 C-18, 20 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 얻은 청색 고체로서 수득하였다 (0.128 g, 98%). LCMS: C₁₄H₁₉NO₃에 대한 분석적 계산값: 249; 측정값: 250 (M+H)⁺.



[0361]

[0362]

단계 1: (S)-1-페닐에틸 2-(2-플루오로페닐)아세테이트: CH₂Cl₂ (100 mL) 중 2-플루오로페닐아세트산 (5.45 g, 35.4 mmol), (S)-1-페닐에탄올 (5.62 g, 46.0 mmol), EDCI (8.82 g, 46.0 mmol) 및 DMAP (0.561 g, 4.60 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이후에, 용매를 농축시키고, 잔류물을 H₂O-에틸 아세테이트로 분배하였다. 상들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2x)로 역추출하였다. 합한 유기상을 세척하고 (H₂O, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피

(바이오티지(Biotage) / 0-20% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (8.38 g, 92%).

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.32 - 7.23 (m, 7H), 7.10-7.04 (m, 2), 5.85 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0363]

단계 2; (R)-((S)-1-페닐에틸) 2-(2-플루오로페닐)-2-(피페리딘-1-일)아세테이트: 0℃에서 THF (1200 mL) 중 (S)-1-페닐에틸 2-(2-플루오로페닐)아세테이트 (5.00 g, 19.4 mmol)의 용액에 DBU (6.19 g, 40.7 mmol)를 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하면서 실온으로 가온하였다. 이후에, 용액을 -78℃로 냉각시키고, THF (100 mL) 중 CBr₄ (13.5 g, 40.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -10℃로 가온하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 토크하고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2x)로 역 추출하고, 합한 유기상을 세척하고 (H₂O, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물에 피페리딘 (5.73 mL, 58.1 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이후에, 휘발성물질을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오티지 / 0-30% 디에틸 에테르-헥산)로 정제하여 반응하지 않은 출발 물질 (2.53 g, 51%)과 함께 부분입체이성질체들의 순수한 혼합물 (¹HNMR에 의해 2:1 비)을 황색 오일로서 얻었다 (2.07 g, 31%). 부분입체이성질체 혼합물을 추가 크로마토그래피 (바이오티지 / 0-10% 디에틸 에테르-톨루엔)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.737 g, 11%).

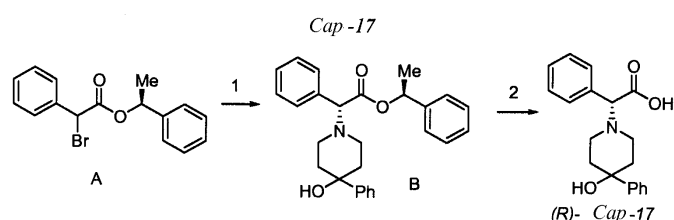
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (ddd, *J* = 9.4, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 1), 7.23 - 7.23 (m, 4H), 7.02 - 7.23 (m, 4H), 5.86 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.39 - 2.45 (m, 4H), 1.52 - 1.58 (m, 4H), 1.40 - 1.42 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS: C₂₁H₂₄FNO₂에 대한 분석적 계산값: 341; 측정값: 342 (M+H)⁺.

[0365]

단계 3; (R)-2-(2-플루오로페닐)-2-(피페리딘-1-일)아세트산: 에탄올 (30 mL) 중 (R)-((S)-1-페닐에틸) 2-(2-플루오로페닐)-2-(피페리딘-1-일)아세테이트 (0.737 g, 2.16 mmol) 및 20% Pd(OH)₂/C (0.070 g)의 혼합물을 실온 및 대기압 (H₂ 벌룬)에서 2시간 동안 수소화시켰다. 용액을 Ar으로 퍼징하고, 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 이로써 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다 (0.503 g, 98%).

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (ddd, *J* = 9.1, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 4H), 1.84 (br s, 4H), 1.62 (br s, 2H). LCMS: C₁₃H₁₆FNO₂에 대한 분석적 계산값: 237; 측정값: 238 (M+H)⁺.

[0367]



[0368]

단계 1; (S)-1-페닐에틸 (R)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-2-페닐아세테이트: THF (25 mL) 중 (S)-1-페닐에틸 2-브로모-2-페닐아세테이트 (1.50 g, 4.70 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1.31 mL, 9.42 mmol), 이어서 테트라부틸암모늄 요오다이드 (0.347 g, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후에, THF (5 mL) 중 4-페닐-4-히드록시피페리딘 (1.00 g, 5.64 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반한 후에, 이를 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석시키고, 세척하고 (H₂O x 2, 염수), 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (0-60% 에틸 아세테이트-헥산) 상에서 정제하여 부분입체이성질체들의 대략 2:1 혼합물 (¹HNMR에 의해 판단)을 얻었다. 이들 이성질체의 분리를 초임계 유체 크로마토그래피 (키랄셀 OJ-H, 30 x 250 mm; 35℃에서 CO₂ 중 20% 에탄올)를 사용하여 수행하여, 먼저 표제 화합물의 (R)-이성질체 (0.534 g, 27%)를 황색 오일로서, 이어서 상응하는 (S)-이성질체 (0.271 g, 14%)를 또한 황색 오일로서 수득하였다.

[0369]

[0370] (S,R)-이성질체:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.47 (m, 4H), 7.44-7.25 (m, 10H), 7.25-7.17 (m, 1H), 5.88 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64 (dt, $J = 11.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.40 (dt, $J = 11.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.20 (dt, $J = 12.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J = 12.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ 에 대한 분석적 계산값 : 415; 측정값 : 416 (M+H) $^+$;

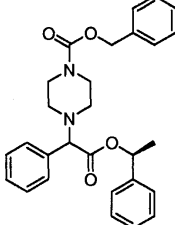
[0371]

[0372] (S,S)-이성질체:

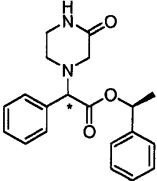
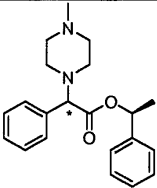
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2H), 5.88 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.68 (dt, $J = 11.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.42 (dt, $J = 11.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.25 (dt, $J = 12.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.12 (dt, $J = 12.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 13.6, 3.0$ Hz, 1H), 1.64 (dd, $J = 13.6, 3.0$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ 에 대한 분석적 계산값 : 415; 측정값 : 416 (M+H) $^+$.

[0373]

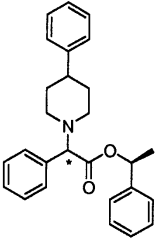
[0374] 하기 에스테르를 Cap-17의 합성에서의 단계 1을 이용하여 유사한 방식으로 제조하였다.

중간체-17a		부분입체이성질체1: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (d, $J=6.41$ Hz, 3H) 2.23 - 2.51 (m, 4H) 3.35 (s, 4H) 4.25 (s, 1H) 5.05 (s, 2H) 5.82 (d, $J=6.71$ Hz, 1H) 7.15 - 7.52 (m, 15H). LCMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$에 대한 분석적 계산값: 458.55; 측정값 : 459.44 (M+H)$^+$.

[0375]

		부분입체이성질체2: ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.45 (d, J=6.71 Hz, 3H) 2.27 - 2.44 (m, 4H) 3.39 (s, 4H) 4.23 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 5.83 (d, J=6.71 Hz, 1H) 7.12 (dd, J=6.41, 3.05 Hz, 2H) 7.19 - 7.27 (m, 3H) 7.27 - 7.44 (m, 10H). LCMS: C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 458.55; 측정값: 459.44 (M+H) ⁺ .
중간체 -17b		부분입체이성질체 1: RT = 11.76 분 (조건 II); LCMS: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 338.4 측정값: 339.39 (M+H) ⁺ ; 부분입체이성질체 2: RT = 10.05 분 (조건 II); LCMS: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 338.4; 측정값: 339.39 (M+H) ⁺ .
중간체 -17c		부분입체이성질체 1: T _R = 4.55 분 (조건 I); LCMS: C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 338.44 측정값: 339.45 (M+H) ⁺ ; 부분입체이성질체 2: T _R = 6.00 분 (조건 I); LCMS: C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 338.44 측정값: 339.45 (M+H) ⁺ .

[0376]

중간체 -17d		부분입체이성질체 1: RT = 7.19 분 (조건 I); LCMS: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 399.52 측정값: 400.48 (M+H) ⁺ ; 부분입체이성질체 2: RT = 9.76 분 (조건 I); LCMS: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 399.52 측정값: 400.48 (M+H) ⁺ .

[0377]

[0378] 중간체 17b 내지 17d에 대한 체류 시간을 측정하기 위한 키랄 SFC 조건

[0379] 조건 1

[0380] 컬럼: 키랄팩(Chiralpak) AD-H 컬럼, 4.6 X 250 mm, 5 μm

[0381] 용매: 90% CO₂ - 10% 메탄올 (0.1% DEA 함유)

[0382] 온도: 35℃

[0383] 압력: 150 bar

[0384] 유속: 2.0 mL/분

[0385] 220 nm에서 UV 모니터링

[0386] 주입: 1.0 mg/3 mL 메탄올

[0387] 조건 2

[0388] 컬럼: 키랄셀 OD-H 컬럼, 4.6 X 250 mm, 5 μ m

[0389] 용매: 90% CO₂ - 10% 메탄올 (0.1% DEA 함유)

[0390] 온도: 35°C

[0391] 압력: 150 bar

[0392] 유속: 2.0 mL/분

[0393] 220 nm에서 UV 모니터링

[0394] 주입: 1.0 mg/mL 메탄올

[0395] Cap-17, 단계 2; (R)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-2-페닐아세트산: 디클로로메탄 (5 mL) 중 (S)-1-페닐에틸 (R)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-2-페닐아세테이트 (0.350 g, 0.84 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성물질을 후속적으로 진공에서 제거하고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC (프라임스피어 C-18, 20 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 백색 고체로서 수득하였다 (0.230 g, 88%). LCMS: C₁₉H₂₁NO₃에 대한 분석적 계산값: 311; 측정값: 312 (M+H)⁺.

[0396] 하기 카르복실산들을 유사한 방식으로 제조하였다:

Cap-17a		RT = 2.21 (조건 II); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.20 - 2.35 (m, 2H) 2.34 - 2.47 (m, 2H) 3.37 (s, 4H) 3.71 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 7.06 - 7.53 (m, 10H). LCMS: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 354.40; 측정값 : 355.38 (M+H) ⁺ .
Cap-17b		RT = 0.27 (조건 III); LCMS: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 에 대한 분석적 계산값 234.25; 측정값 : 235.22 (M+H) ⁺ .
Cap-17c		RT = 0.48 (조건 II); LCMS: C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 234.29; 측정값 : 235.31 (M+H) ⁺ .
Cap-17d		RT = 2.21 (조건 I); LCMS: C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값 295.38; 측정값 : 296.33 (M+H) ⁺ .

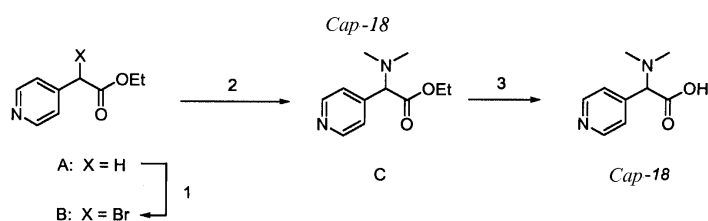
[0397]

[0398] Cap 17a 내지 17d에 대한 체류 시간을 측정하기 위한 LCMS 조건

[0399] 조건 1

[0400] 컬럼: 페노메넥스-루나 4.6 X 50 mm S10

- [0401] 시작 % B = 0
- [0402] 최종 % B = 100
- [0403] 구배 시간 = 4분
- [0404] 유속 = 4 mL/분
- [0405] 파장 = 220
- [0406] 용매 A = 10% 메탄올 - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0407] 용매 B = 90% 메탄올 - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0408] 조건 2
- [0409] 컬럼: 워터스-선파이어(Waters-Sunfire) 4.6 X 50 mm S5
- [0410] 시작 % B = 0
- [0411] 최종 % B = 100
- [0412] 구배 시간 = 2분
- [0413] 유속 = 4 mL/분
- [0414] 파장 = 220
- [0415] 용매 A = 10% 메탄올 - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0416] 용매 B = 90% 메탄올 - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0417] 조건 3
- [0418] 컬럼: 페노메넥스 10 μ 3.0 X 50 mm
- [0419] 시작 % B = 0
- [0420] 최종 % B = 100
- [0421] 구배 시간 = 2분
- [0422] 유속 = 4 mL/분
- [0423] 파장 = 220
- [0424] 용매 A = 10% 메탄올 - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0425] 용매 B = 90% 메탄올 - 10% H₂O - 0.1% TFA



[0426]

[0427]

단계 1: (R,S)-에틸 2-(4-피리딜)-2-브로모아세테이트: 0°C에서 아르곤 하에 무수 THF (150 mL) 중 에틸 4-피리딜아세테이트 (1.00 g, 6.05 mmol)의 용액에 DBU (0.99 mL, 6.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분에 걸쳐 가온한 후에, 이를 -78°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 CBr₄ (2.21 g, 6.66 mmol)를 첨가하고, -78°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 이후에, 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 킨칭하고, 상들을 분리시켰다. 유기상을 세척하고 (염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 황색 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂ / 헥산-에틸 아세테이트, 1:1)로 바로 정제하여 표제 화합물 (1.40 g, 95%)을

어느정도 불안정한 황색 오일로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (dd, J
= 4.6, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H),
1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 242, 244; 측정값 :
243, 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

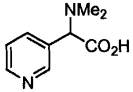
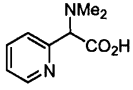
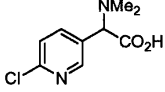
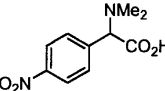
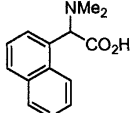
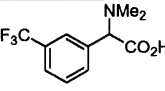
단계 2; (R,S)-에틸 2-(4-피리딜)-2-(N,N-디메틸아미노)아세테이트: DMF (10 mL) 중 (R,S)-에틸 2-(4-피리딜)-
2-브로모아세테이트 (1.40 g, 8.48 mmol)의 용액에 실온에서 디메틸아민 (THF 중 2 M, 8.5 mL, 17.0 mmol)을
첨가하였다. 반응의 완료 후에 (tlc에 의해 판단), 휘발성물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마
토그래피 (바이오티지, 40+M SiO_2 컬럼; 50%-100% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 표제 화합물 (0.539 g,
31%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, J = 6.0
Hz, 2H), 7.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.22 (t, J
= 7.0 Hz). LCMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 208; 측정값 : 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

단계 3; (R,S)-2-(4-피리딜)-2-(N,N-디메틸아미노)아세트산: THF-메탄올- H_2O (1:1:1, 6 mL)의 혼합물 중 (R,S)-
에틸 2-(4-피리딜)-2-(N,N-디메틸아미노)아세테이트 (0.200 g, 0.960 mmol)의 용액에 분말화된 LiOH (0.120 g,
4.99 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 교반한 후에, 이를 1 N HCl을 사용하여 pH 6으로 산성
화시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트로 세척한 후에, 이를 동결건조시켜 표제 화합물의 디히드로클로라이드를
황색 고체로서 수득하였다 (LiCl 함유). 생성물을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H),
3.56 (s, 1H), 2.21 (s, 6H).

하기 실시예를 실시예 4에 기재된 방법을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다;

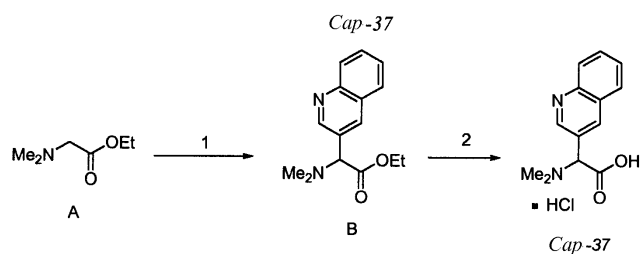
Cap-19		LCMS: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 180; 측정값 : 181 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Cap-20		LCMS: 이온화되지 않음. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.84 (app t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (app t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.60 (s, 6H).
Cap-21		LCMS: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 214, 216; 측정값 : 215, 217 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Cap-22		LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 224; 측정값 : 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Cap-23		LCMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 247; 측정값 : 248 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Cap-24		LCMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ 에 대한 분석적 계산값 : 247; 측정값 : 248 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Cap-25		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 247; 측정값: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-26		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 247; 측정값: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-27		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 247; 측정값: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-28		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 213, 215; 측정값: 214, 217 (M+H) ⁺ .
Cap-29		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 213, 215; 측정값: 214, 217 (M+H) ⁺ .
Cap-30		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 213, 215; 측정값: 214, 217 (M+H) ⁺ .
Cap-31		LCMS: C ₈ H ₁₁ N ₂ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 200; 측정값: 201 (M+H) ⁺ .
Cap-32		LCMS: C ₈ H ₁₁ NO ₂ S에 대한 분석적 계산값: 185; 측정값: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-33		LCMS: C ₈ H ₁₁ NO ₂ S에 대한 분석적 계산값: 185; 측정값: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-34		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 220; 측정값: 221 (M+H) ⁺ .
Cap-35		LCMS: C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S에 대한 분석적 계산값: 235; 측정값: 236 (M+H) ⁺ .

[0435]

Cap-36		LCMS: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 250; 측정값: 251 (M+H) ⁺ .

[0436]



[0437]

[0438]

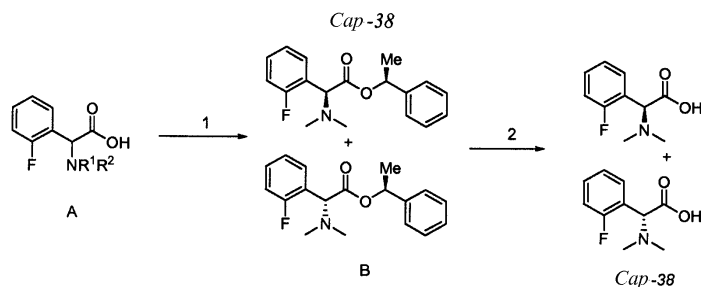
단계 1; (R,S)-에틸 2-(퀴놀린-3-일)-2-(N,N-디메틸아미노)-아세테이트: 에틸 N,N-디메틸아미노아세테이트 (0.462 g, 3.54 mmol), K₃PO₄ (1.90 g, 8.95 mmol), Pd(t-Bu₃P)₂ (0.090 g, 0.176 mmol) 및 톨루엔 (10 mL)의 혼합물을 Ar 버블 스트림으로 15분 동안 탈기하였다. 이후에, 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하고, 이어서 이를 실온으로 냉각시키고, H₂O에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하고, 합한 유기상을 세척하고 (H₂O, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (프라이스피어 C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-5 mM NH₄OAc)로 먼저 정제한 후에 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂ / 헥산-에틸 아세테이트, 1:1)로 정제하여 표제 화합물 (0.128 g, 17%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.77 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). LCMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 258; 측정값: 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0439]

[0440]

단계 2; (R,S) 2-(퀴놀린-3-일)-2-(N,N-디메틸아미노)아세트산: (R,S)-에틸 2-(퀴놀린-3-일)-2-(N,N-디메틸아미노)아세테이트 (0.122 g, 0.472 mmol) 및 6 M HCl (3 mL)의 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물 (0.169 g, >100%)의 디히드로클로라이드를 밝은 황색 발포체로서 수득하였다. 정제하지 않은 물질을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. LCMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 230; 측정값: 231 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



[0441]

[0442]

단계 1; (R)-((S)-1-페닐에틸) 2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세테이트 및 (S)-((S)-1-페닐에틸) 2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세테이트: CH_2Cl_2 (40 mL) 중 (RS)-2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세트산 (2.60 g, 13.19 mmol), DMAP (0.209 g, 1.71 mmol) 및 (S)-1-페닐에탄올 (2.09 g, 17.15 mmol)의 혼합물에 EDCI (3.29 g, 17.15 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이후에, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트- H_2O 로 분배하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2x)로 역추출하고, 합한 유기상을 세척하고 (H_2O , 염수), 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오티지 / 0-50% 디에틸 에테르-헥산)로 정제하였다. 이후에, 생성된 순수한 부분입체 이성질체 혼합물을 역상 분취용 HPLC (프라이스피어 C-18, 30 x 100 mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA)에 의해 분리시켜 먼저 (S)-1-페닐에틸 (R)-2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세테이트 (0.501 g, 13%)를, 이어서 (S)-1-페닐에틸 (S)-2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세테이트 (0.727 g, 18%)를 모두 그들의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0443]

(S,R)-이성질체:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.55-7.60 (ddd, $J = 9.4, 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H), 6.04 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.84 (s, 6H), 1.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LCMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 301; 측정값: 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

[0444]

[0445]

(S,S)-이성질체:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.63 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 6H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 2H), 6.02 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.54 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LCMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 301; 측정값: 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

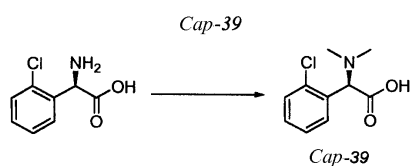
[0446]

[0447]

단계 2; (R)-2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세트산: 에탄올 (30 mL) 중 (R)-((S)-1-페닐에틸) 2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세테이트 TFA 염 (1.25 g, 3.01 mmol) 및 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.125 g)의 혼합물을 실온 및 대기 압력 (H_2 벌룬)에서 4시간 동안 수소화시켰다. 이후에, 용액을 Ar으로 퍼징하고, 규조토 (셀라이트[®])를 통해 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 이로써 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다 (0.503 g, 98%).

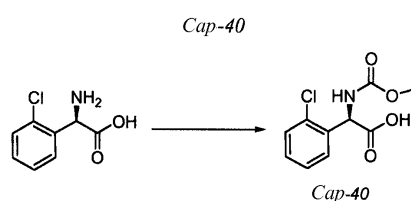
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53-7.63 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.86 (s, 6H). LCMS: C₁₀H₁₂FNO₂에 대한 분석적 계산값: 197; 측정값: 198 (M+H)⁺.

S-이성질체는 유사한 방식으로 (S)-((S)-1-페닐에틸) 2-(디메틸아미노)-2-(2-플루오로페닐)아세트이트 TFA 염으로부터 얻을 수 있다.



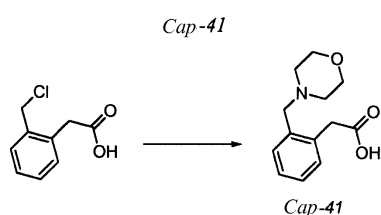
(R)-(2-클로로페닐)글리신 (0.300 g, 1.62 mmol), 포름알데히드 (35% 수용액, 0.80 mL, 3.23 mmol) 및 20% Pd(OH)₂/C (0.050 g)의 혼합물을 실온 및 대기 압력 (H₂ 벌룬)에서 4시간 동안 수소화하였다. 이후에, 용액을 Ar으로 퍼징하고, 규조토 (셀라이트[®])를 통해 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (프라이스피어 C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (R)-2-(디메틸아미노)-2-(2-클로로페닐)아세트산의 TFA 염을 무색 오일로서 수득하였다 (0.290 g, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.59-7.65 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.87 (s, 6H). LCMS: C₁₀H₁₂ClNO₂에 대한 분석적 계산값: 213, 215; 측정값: 214, 216 (M+H)⁺.



H₂O (5.5 mL) 중 (R)-(2-클로로페닐)글리신 (1.00 g, 5.38 mmol) 및 NaOH (0.862 g, 21.6 mmol)의 얼음-냉각된 용액에 메틸 클로로포르메이트 (1.00 mL, 13.5 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 이를 진한 HCl (2.5 mL)을 첨가하여 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하고, 합한 유기상을 세척하고 (H₂O, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (R)-2-(메톡시 카르보닐아미노)-2-(2-클로로페닐)아세트산을 황색-오렌지색 발포체로서 수득하였다 (1.31 g, 96%).

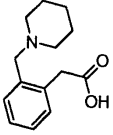
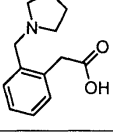
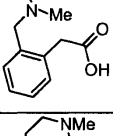
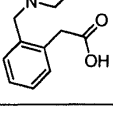
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 – 7.43 (m, 2H), 7.29 – 7.31 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.65 (s, 3H). LCMS: C₁₀H₁₀ClNO₄에 대한 분석적 계산값: 243, 245; 측정값: 244, 246 (M+H)⁺.



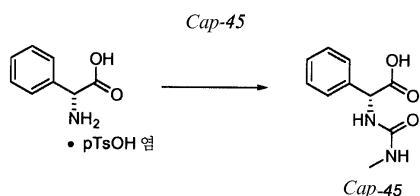
THF (20 mL) 중 2-(2-(클로로메틸)페닐)아세트산 (2.00 g, 10.8 mmol)의 현탁액에 모르폴린 (1.89 g, 21.7 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, H₂O (2x)로 추출하였다. 수성상을 동결건조시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오티지 / 0-10% 메탄올-CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물 2-(2-(모르폴리노메틸)페닐)아세트산을 무색 고체로서 수득하였다 (2.22 g, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.37-7.44 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (br s, 4H). LCMS: C₁₃H₁₇NO₃에 대한 분석적 계산값: 235; 측정값: 236 (M+H)⁺.

[0459] 하기 실시예를 Cap-41에 대해 기재된 방법을 사용하여 유사하게 제조하였다:

Cap-42		LCMS: C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 233; 측정값 : 234 (M+H) ⁺ .
Cap-43		LCMS: C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 219; 측정값 : 220 (M+H) ⁺ .
Cap-44		LCMS: C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 193; 측정값 : 194 (M+H) ⁺ .
Cap-45		LCMS: C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 248; 측정값 : 249 (M+H) ⁺ .

[0460]



[0461]

[0462] HMDS (1.85 mL, 8.77 mmol)를 CH₂Cl₂ (10 mL) 중 (R)-2-아미노-2-페닐아세트산 p-톨루엔술포네이트 (2.83 g, 8.77 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 이소시아네이트 (0.5 g, 8.77 mmol)를 30분 동안 교반을 계속하면서 한번에 첨가하였다. 반응물을 H₂O (5 mL)를 첨가하여 켄칭하고, 생성된 침전물을 여과시키고, H₂O 및 n-헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. (R)-2-(3-메틸우레이도)-2-페닐아세트산 (1.5 g; 82%)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0463]

[0464] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.54 (d, J=4.88 Hz, 3H) 5.17 (d, J=7.93 Hz, 1H) 5.95 (q, J=4.48 Hz, 1H) 6.66 (d, J=7.93 Hz, 1H) 7.26 - 7.38 (m, 5H) 12.67 (s, 1H). LCMS: C₁₀H₁₂N₂O₃에 대한 분석적 계산값 208.08 측정값 209.121 (M+H)⁺ ;

[0465]

[0466] HPLC 페노메넥스 C-18 3.0 × 46 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 1.38 min, 90% 균등 지수.

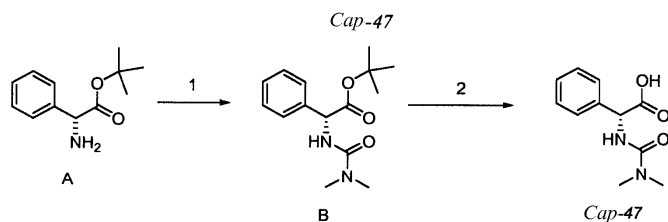
[0467]

[0468] Cap-45에 기재된 방법에 따라 목적 생성물을 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (t, J=7.17 Hz, 3H) 2.94 - 3.05 (m, 2H) 5.17 (d, J=7.93 Hz, 1H) 6.05 (t, J=5.19 Hz, 1H) 6.60 (d, J=7.63 Hz, 1H) 7.26 - 7.38 (m, 5H) 12.68 (s, 1H). LCMS: C₁₁H₁₄N₂O₃에 대한 분석적 계산값 222.10 측정값 209.121 (M+H)⁺.

HPLC 엑스테라 C-18 3.0×506 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2%

H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 0.87 min, 90% 균등 지수.



[0469]

[0470]

단계 1; (R)-tert-부틸 2-(3,3-디메틸우레이도)-2-페닐아세테이트: DMF (40 mL) 중 (R)-tert-부틸-2-아미노-2-페닐아세테이트 (1.0 g, 4.10 mmol) 및 후니그 염기 (1.79 mL, 10.25 mmol)의 교반된 용액에 디메틸카르바모일 클로라이드 (0.38 mL, 4.18 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 이후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기 층을 H₂O, 1 N 수성 HCl 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 백색 고체로서 (R)-tert-부틸 2-(3,3-디메틸우레이도)-2-페닐아세테이트를 얻었으며 (0.86 g; 75%), 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9H) 2.82 (s, 6H) 5.17 (d, J=7.63 Hz, 1H)

6.55 (d, J=7.32 Hz, 1H) 7.24 - 7.41 (m, 5H). LCMS: C₁₅H₂₂N₂O₃에 대한 분석적 계산값

278.16 측정값 279.23 (M+H)⁺;

[0471]

[0472]

HPLC 페노메넥스 LUNA C-18 4.6×50 mm, 4분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 2.26 min, 97% 균등 지수.

[0473]

단계 2; (R)-2-(3,3-디메틸우레이도)-2-페닐아세트산: CH₂Cl₂ (250 mL) 중 ((R)-tert-부틸 2-(3,3-디메틸우레이도)-2-페닐아세테이트 (0.86 g, 3.10 mmol)의 교반된 용액에 TFA (15 mL)를 적가하고, 얻어진 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후 목적 생성물을 EtOAc:헥산 (5:20)의 혼합물로 용액 외부로 침전시키고, 여과 제거하고, 감압 하에 건조시켰다. 백색 고체로서 (R)-2-(3,3-디메틸우레이도)-2-페닐아세트산을 단리시켰으며, 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

2.82 (s, 6H) 5.22 (d, J=7.32 Hz, 1H) 6.58 (d, J=7.32 Hz, 1H) 7.28 (t, J=7.17 Hz, 1H)

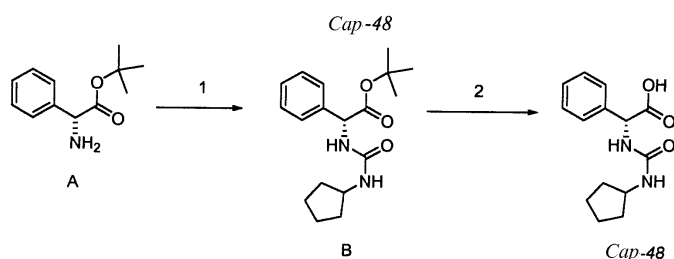
7.33 (t, J=7.32 Hz, 2H) 7.38 - 7.43 (m, 2H) 12.65 (s, 1H). LCMS: C₁₁H₁₄N₂O₃에

대한 분석적 계산값: 222.24; 측정값: 223.21 (M+H)⁺.

[0474]

[0475]

HPLC 엑스텔라 C-18 3.0×50 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 0.75 min, 93% 균등 지수.



[0476]

[0477]

단계 1; (R)-tert-부틸 2-(3-시클로펜틸우레이도)-2-페닐아세테이트: DMF (15 mL) 중 (R)-2-아미노-2-페닐아세트산 히드록로라이드 (1.0 g, 4.10 mmol) 및 후니그 염기 (1.0 mL, 6.15 mmol)의 교반된 용액에 시클로펜틸 이소시아나이드 (0.46 mL, 4.10 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 이후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기 층을 H₂O 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 불투명한 오일로서 (R)-tert-부틸 2-(3-시클로펜틸우레이도)-2-페닐아세테이트 (1.32 g; 100%)를 얻었으며, 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃Cl-D) δ ppm 1.50 - 1.57 (m, 2H) 1.58 - 1.66 (m, 2H) 1.87 - 1.97 (m, 2H)

3.89 - 3.98 (m, 1H) 5.37 (s, 1H) 7.26 - 7.38 (m, 5H). LCMS: C₁₈H₂₆N₂O₃에 대한

분석적 계산값 318.19 측정값 319.21 (M+H)⁺;

[0478]

[0479] HPLC 엑스테라 C-18 3.0×50 mm, 4분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 2.82 min, 96% 균등 지수.

[0480]

단계 2; (R)-2-(3-시클로펜틸우레이도)-2-페닐아세트산: CH₂Cl₂ (25 mL) 중 (R)-tert-부틸 2-(3-시클로펜틸우레이도)-2-페닐아세테이트 (1.31 g, 4.10 mmol)의 교반된 용액에 TFA (4 mL) 및 트리에틸실란 (1.64 mL; 10.3 mmol)을 적가하고, 얻어진 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 감압 하에 제거하고, 조질의 생성물을 에틸 아세테이트/펜탄에서 재결정화시켜, 백색 고체로서 (R)-2-(3-시클로펜틸우레이도)-2-페닐아세트산을 수득하였다 (0.69 g, 64%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 1.17 - 1.35 (m, 2H) 1.42 - 1.52 (m, 2H) 1.53 - 1.64 (m, 2H) 1.67 - 1.80 (m, 2H)

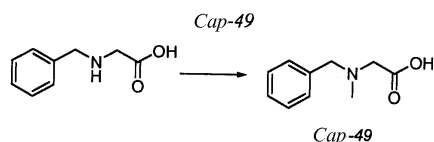
3.75 - 3.89 (m, 1H) 5.17 (d, J=7.93 Hz, 1H) 6.12 (d, J=7.32 Hz, 1H) 6.48 (d, J=7.93

Hz, 1H) 7.24 - 7.40 (m, 5H) 12.73 (s, 1H). LCMS: C₁₄H₁₈N₂O₃에 대한 분석적 계산값

262.31; 측정값 : 263.15 (M+H)⁺.

[0481]

[0482] HPLC 엑스테라 C-18 3.0×50 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.24 min, 100% 균등 지수.



[0483]

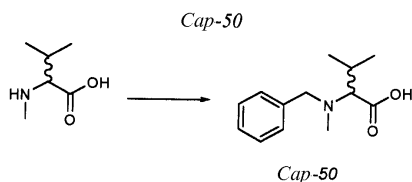
[0484] 포름산 (91 mL) 중 2-(벤질아미노)아세트산 (2.0 g, 12.1 mmol)의 교반된 용액에 포름알데히드 (6.94 mL, 93.2 mmol)를 첨가하였다. 70℃에서 5시간 이후, 반응 혼합물을 감압 하에 20 mL로 농축시키고, 백색 고체가 침전되었다. 여과에 이어서, 모액을 수집하고, 감압 하에 추가로 농축시켜, 조질의 생성물을 제공하였다. 역상 분취용 HPLC (엑스테라 30×100 mm, 220 nm에서 검출, 유속 35 mL/분, 8분에 걸쳐 0 → 35% B; A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA)에 의해 정제하여, 무색 왁스로서 표제 화합물 2-(벤질(메틸)-아미노)아세트산을 그의 TFA 염으로서 제공하였다 (723 mg, 33%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.75 (s, 3H) 4.04 (s, 2H)

4.34 (s, 2H) 7.29 - 7.68 (m, 5H). LCMS: C₁₀H₁₃NO₂에 대한 분석적 계산값 179.22;

측정값 : 180.20 (M+H)⁺.

[0485]

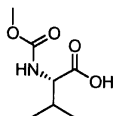


[0486]

[0487] 물 (30 mL) 중 3-메틸-2-(메틸아미노)부탄산 (0.50 g, 3.81 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃ (2.63 g, 19.1 mmol) 및 벤질 클로라이드 (1.32 g, 11.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL×2)로 추출하였으며, 수성 층을 감압 하에 농축시켜, 조질의 생성물을 제공하였으며, 이를 역상 분취용 HPLC (엑스테라 30×100 mm, 220 nm에서 검출, 유속 40 mL/분, 6분에 걸쳐 20 → 80% B; A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA)에 의해 정제하여, 무색 왁스로서 2-(벤질(메틸)아미노)-3-메틸부탄산, TFA 염 (126 mg, 19%)을 제공하였다.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.98 (d, 3H) 1.07 (d, 3H) 2.33 - 2.48 (m, 1H) 2.54 - 2.78 (m, 3H) 3.69 (s, 1H) 4.24 (s, 2H) 7.29 - 7.65 (m, 5H).
LCMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 에 대한 분석적 계산값 221.30; 측정값 : 222.28 (M+H) $^+$.

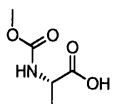
Cap-51



Na_2CO_3 (1.83 g, 17.2 mmol)을 L-발린 (3.9 g, 33.29 mmol)의 NaOH (1 M/ H_2O 33 mL, 33 mmol) 용액에 첨가하고, 얻어진 용액을 빙수조로 냉각시켰다. 메틸 클로로포르메이트 (2.8 mL, 36.1 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였으며, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3.25시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르 (50 mL, 3 $\times$)로 세척하고, 수성 상을 빙수조로 냉각시키고, 진한 HCl로 pH 1 내지 2의 영역으로 산성화시키고, CH_2Cl_2 (50 mL, 3 $\times$)로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서 Cap-51을 수득하였다 (6 g).

우성 회전이성질체에 대한 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): 12.54 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6, 1H), 3.84 (dd, J = 8.4, 6.0, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.87 (m, 6H). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 에 대한 분석적 계산값 176.0923; 측정값 176.0922

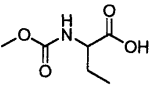
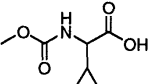
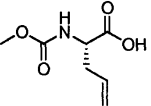
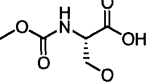
Cap-52



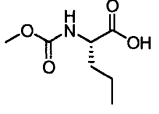
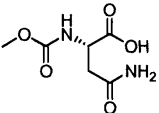
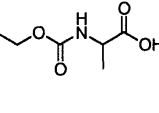
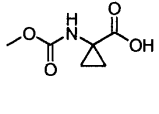
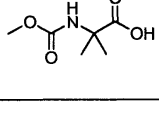
Cap-51의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 L-알라닌으로부터 Cap-52를 합성하였다. 특성분석 목적을 위해, 조질의 물질의 일부를 역상 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$)에 의해 정제하여, 무색 점성 오일로서 Cap-52를 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): 12.49 (br s, 1H), 7.43 (d, J = 7.3, 0.88H), 7.09 (app br s, 0.12H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, J = 7.3, 3H).

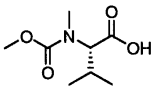
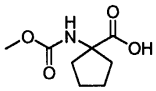
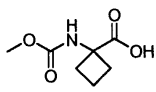
존재하는 경우 명시된 변형법과 함께 Cap-51의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 적절한 출발 물질로부터 Cap-53 내지 Cap-64를 제조하였다.

Cap	구조	데이터
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.51 (br s, 1H), 7.4 (d, J = 7.9, 0.9H), 7.06 (app s, 0.1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 0.88 (d, J = 7.3, 3H). RT = 0.77 분 (조건 2); LC/MS: [M+Na] ⁺ C ₆ H ₁₁ NNaO ₄ 에 대한 분석적 계산값: 184.06; 측정값 184.07. HRMS [M+Na] ⁺ C ₆ H ₁₁ NNaO ₄ 에 대한 분석적 계산값: 184.0586; 측정값 184.0592.
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.48 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6, 0.9H), 7.25 (app s, 0.1H), 3.52 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 1H), 0.39-0.35 (m, 1H), 0.31-0.21 (m, 1H). HRMS [M+H] ⁺ C ₇ H ₁₂ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값: 174.0766; 측정값 174.0771
Cap-55		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2, 0.9H), 7.07 (app s, 0.1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.10 (d, J = 17.1, 1H), 5.04 (d, J = 10.4, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H).
Cap-56		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.75 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3, 0.9H), 6.96 (app s, 0.1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

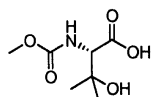
[0496]

Cap-57		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.7, 0.08H), 7.40 (d, J = 7.9, 0.76H), 7.19 (d, J = 8.2, 0.07H), 7.07 (d, J = 6.7, 0.09H), 4.21-4.12 (m, 0.08H), 4.06-3.97 (m, 0.07H), 3.96-3.80 (m, 0.85H), 3.53 (s, 3H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4, 3H). LC (조건 2): RT = 1.39 LC/MS: [M+H] ⁺ C ₇ H ₁₄ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 176.09; 측정값 176.06.
Cap-58		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.63 (bs, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 15.5, 5.4, 1H), 2.43 (dd, J = 15.6, 8.0, 1H). RT = 0.16 분 (조건 2); LC/MS: [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₁ N ₂ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 191.07; 측정값 191.14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.49 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 7.3, 0.89H), 7.04 (br s, 0.11H), 4.00-3.95 (m, 3H), 1.24 (d, J = 7.3, 3H), 1.15 (t, J = 7.2, 3H). HRMS: [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값: 162.0766; 측정값 162.0771.
Cap-60		조질의 물질을 역상 HPLC (H ₂ O/MeOH/TFA)로 정제하여 무색의 점성 오일을 수득하였고, 이는 고진공에 노출시 백색 고체로 결정화되었다. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.38 (br s, 1H), 7.74 (s, 0.82H), 7.48 (s, 0.18H), 3.54/3.51 (2개의 s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). HRMS: [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₀ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 160.0610; 측정값 160.0604.
Cap-61		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.27 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS: [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 162.0766; 측정값 162.0765.

[0497]

Cap-62		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.74 (br s, 1H), 4.21 (d, J = 10.3, 0.6H), 4.05 (d, J = 10.0, 0.4H), 3.62/3.60 (2개의 s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.3, 3H), 0.81 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS: [M-H] ⁻ C ₈ H ₁₄ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값: 188.09; 측정값 188.05.
Cap-63		[주의: 반응은 일반적인 절차에 대해 명시된 것보다 더 긴 시간 동안 수행됨] ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.21 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H). LC/MS: [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₄ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 188.09; 측정값 188.19.
Cap-64		[주의: 반응은 일반적인 절차에 대해 명시된 것보다 더 긴 시간 동안 수행됨] ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.35 (br s, 1H), 7.77 (s, 0.82H), 7.56/7.52 (중첩 br s, 0.18H), 3.50 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H).

Cap-65



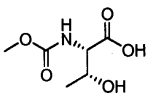
메틸 클로로포르메이트 (0.65 mL, 8.39 mmol)를 Na₂CO₃ (0.449 g, 4.23 mmol), NaOH (1 M/H₂O 8.2 mL, 8.2 mmol) 및 (S)-3-히드록시-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (1.04 g, 7.81 mmol)의 냉각된 (빙수) 혼합물에 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 교반하고, 이후 냉각조를 제거하고, 추가로 3.75시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 세척하고, 수성 상을 빙수조로 냉각시키고, 진한 HCl로 pH 1 내지 2 영역으로 산성화시켰다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH/CH₂Cl₂ (15 mL)의 2:1 혼합물에 용해시키고, 여과하였으며, 여액을 회전증발시켜, 반점성 발포체로서 Cap-65를 수득하였다 (1.236 g).

¹H NMR

(DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 6.94 (d, J = 8.5, 0.9 H), 6.53 (br s, 0.1H), 3.89 (d, J = 8.8, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

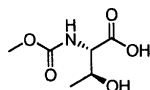
Cap-65의 합성에 대해 기재된 절차를 사용하여 상업적으로 이용가능한 적절한 출발 물질로부터 Cap-66 및 Cap-67을 제조하였다.

Cap-66



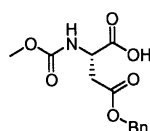
¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.58 (br s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3, 0.13H), 6.81 (d, J = 8.8, 0.67H), 4.10-4.02 (m, 1.15H), 3.91 (dd, J = 9.1, 3.5, 0.85H), 3.56 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2, 3H). [주의: 오직 NH의 우성 신호만 명시됨]

Cap-67



¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.51 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4, 0.75H), 7.12 (br d, J = 0.4, 0.05H), 6.86 (br s, 0.08H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.3, 3H). [주의: 오직 NH의 우성 신호만 명시됨]

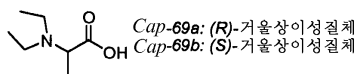
Cap-68



메틸 클로로포르메이트 (0.38 ml, 4.9 mmol)를 1 N NaOH (aq) (9.0 ml, 9.0 mmol), 1 M NaHCO₃ (aq) (9.0 ml, 9.0 mol), L-아스파르트산 β-벤질 에스테르 (1.0 g, 4.5 mmol) 및 디옥산 (9 ml)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 조건에서 3시간 동안 교반하고, 이후 에틸 아세테이트 (50 ml, 3×)로 세척하였다. 수성 층을 12 N HCl로 pH 약 1 내지 2로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3×50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 밝은 황색 오일로서 Cap-68을 수득하였다 (1.37 g; 질량은 이론 수율을 넘고, 생성물은 추가 정제 없이 사용함).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.88 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 5.13 (d, J = 12.8, 1H), 5.10 (d, J = 12.9, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 16.2, 5.5, 1H), 2.71 (dd, J = 16.2, 8.3, 1H). LC (조건 2): RT = 1.90 분; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₃H₁₆NO₆에 대한 분석적 계산값 282.10; 측정값 282.12.

Cap-69a 및 -69b

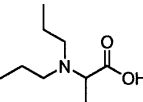
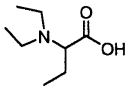
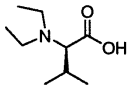
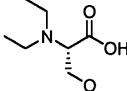
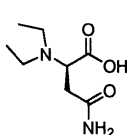
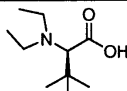


NaCNBH₃ (2.416 g, 36.5 mmol)을 배치내의 알라닌 (1.338 g, 15.0 mmol)의 냉각된 (약 15℃) 물 (17 mL)/MeOH (10 mL) 용액에 첨가하였다. 수분 이후, 아세트알데히드 (4.0 mL, 71.3 mmol)를 4분에 걸쳐 적가하고, 냉각조를 제거하였으며, 반응 혼합물을 주위 조건에서 6시간 동안 교반하였다. 추가의 아세트알데히드 (4.0 mL)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. pH가 약 1.5에 이를 때까지 진한 HCl을 반응 혼합물에 서서히 첨가하고, 얻어진 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 가열하였다. 대부분의 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 도웁스(Dowex®) 50WX8-100 이온 교환 수지 (컬럼을 물로 세척하고, 화합물을 NH₄OH 18 ml 및 물 282 ml로부터 제조된 묽은 NH₄OH로 용리시킴)로 정제하여, 회백색 약한 흡습성 고체로서 Cap-69 (2.0 g)를 수득하였다.

¹H

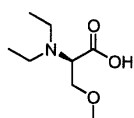
NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.44 (q, J = 7.1, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.1, 3H), 1.13 (t, J = 7.3, 6H).

[0513] 적절한 출발 물질을 사용하여 Cap-69의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 Cap-70 내지 Cap-74를 제조하였다.

Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.42 (q, J = 7.1, 1H), 2.68-2.60 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H), 0.85 (t, J = 7.5, 6H). LC/MS: [M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 174.15; 측정값 174.13.
Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 3.18-3.14 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.76- 2.68 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2, 6H), 0.91 (t, J = 7.3, 3H). LC/MS: [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₈ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 160.13; 측정값 160.06.
Cap-72		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 2.77-2.66 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.94- 1.85 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.1, 6H), 0.91 (d, J = 6.5, 3H), 0.85 (d, J = 6.5, 3H). LC/MS: [M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값: 174.15; 측정값 174.15.
Cap-73		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.5 (br s, 1H), 3.77 (dd, J = 10.8, 4.1, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.2, 6H).
Cap-74		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.54 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.81 (t, J = 6.6, k, 1H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.63 (dd, J = 15.6, 7.0, 1H), 2.36 (dd, J = 15.4, 6.3, 1H), 1.09 (t, J = 7.2, 6H). RT = 0.125 분 (조건 2); LC/MS: [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 189.12; 측정값 189.13.
Cap-74x		LC/MS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₂₂ NO ₂ 에 대한 분석적 계산값 188.17; 측정값 188.21

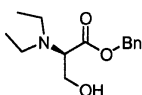
[0514]

Cap-75



[0515]

Cap-75, 단계 α



[0516]

[0517] NaBH₃CN (1.6 g, 25.5 mmol)을 H-D-Ser-OBzl HCl (2.0 g, 8.6 mmol)의 냉각된 (빙수조) 물 (25 ml)/메탄올 (15 ml) 용액에 첨가하였다. 아세트알데히드 (1.5 ml, 12.5 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하고, 냉각조를 제거하였으며, 반응 혼합물을 주위 조건에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 12 N HCl로 조심스럽게 퀀칭시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 역상 HPLC (MeOH/H₂O/TFA)에 의해 정제하여, 무색 점성 오일로서 (R)-벤질 2-(디에틸아미노)-3-히드록시프로파노에이트의 TFA 염을 수득하였다 (1.9 g).

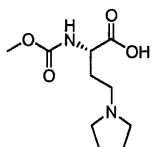
[0518]

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.73 (br s, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 5.32 (d, J = 12.2, 1H), 5.27 (d, J = 12.5, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.43-3.21 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.2, 6H). LC/MS (조건 2): RT = 1.38 분; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₄H₂₂NO₃에 대한 분석적 계산값 : 252.16; 측정값 252.19.

[0519] Cap-75

[0520] NaH (0.0727 g, 1.82 mmol, 60%)를 상기 제조된 TFA 염 (R)-벤질 2-(디에틸아미노)-3-히드록시프로판오에이트 (0.3019 g, 0.8264 mmol)의 냉각된 (빙수) THF (3.0 mL) 용액에 첨가하였으며, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (56 μ L, 0.90 mmol)를 첨가하고, 조를 주위 조건으로 해동시키면서 18시간 동안 계속 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭시키고, MeOH 미리-컨디셔닝한 MCX (6 g) 카트리지에 로딩하고, 메탄올로 세척하고, 이어서 화합물을 2N NH₃/메탄올로 용리시켰다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하여 황색 반고체로서 (R)-2-(디에틸아미노)-3-히드록시프로판산으로 오염된 Cap-75를 수득하였다 (100 mg). 생성물을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

Cap-76



[0521]

[0522] NaCNBH₃ (1.60 g, 24.2 mmol)을 배치에서 (S)-4-아미노-2-(tert-부톡시카르보닐아미노) 부탄산 (2.17 g, 9.94 mmol)의 냉각된 (약 15°C) 물/MeOH (각각 12 mL) 용액에 첨가하였다. 수 분 이후 아세트알데히드 (2.7 mL, 48.1 mmol)를 2분에 걸쳐 적가하였으며, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 주위 조건에서 3.5시간 동안 교반하였다. 추가의 아세트알데히드 (2.7 mL, 48.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20.5시간 동안 교반하였다. 대부분의 MeOH 성분을 진공 하에 제거하였으며, 나머지 혼합물을 pH가 약 1.0에 도달할 때까지 진한 HCl로 처리하고, 이후 40°C에서 2시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 4 M HCl/디옥산 (20 mL)으로 처리하고, 주위 조건에서 7.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 도웁스 ® 50WX8-100 이온 교환 수지 (컬럼을 물로 세척하고, 화합물을 NH₄OH 18 ml 및 물 282 ml로부터 제조된 묽은 NH₄OH로 용리시킴)로 정제하여, 회백색 고체로서 중간체 (S)-2-아미노-4-(디에틸아미노)부탄산을 수득하였다 (1.73 g).

[0523] 메틸 클로로포르메이트 (0.36 mL, 4.65 mmol)를 Na₂CO₃ (0.243 g, 2.29 mmol), NaOH (1 M/H₂O 4.6 mL, 4.6 mmol) 및 상기 생성물 (802.4 mg)의 냉각된 (빙수) 혼합물에 11분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 55분 동안 교반하고, 이후 냉각조를 제거하고, 추가로 5.25시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 동일한 부피의 물로 희석시키고, CH₂Cl₂ (30 mL, 2×)로 세척하였으며, 수성 상을 빙수조로 냉각시키고, 진한 HCl로 2의 pH 영역으로 산성화시켰다. 이후, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 조질의 물질을 MCX 수지 (6.0 g; 컬럼을 물로 세척하고, 샘플을 2.0 M NH₃/MeOH로 용리시킴)로 유리 염기화시켜, 회백색 고체로서 불순한 Cap-76을 수득하였다 (704 mg).

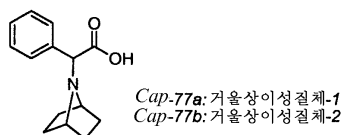
¹H NMR

(MeOH-d₄, δ = 3.29 ppm, 400 MHz): δ 3.99 (dd, J = 7.5, 4.7, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 6H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3, 6H).

LC/MS: [M+H]⁺ C₁₀H₂₁N₂O₄에 대한 분석적 계산값 : 233.15; 측정값 233.24.

[0524]

Cap-77a 및 -77b



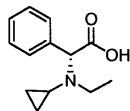
[0525]

[0526] SN₂ 치환 단계에 대해 7-아자비시클로[2.2.1]헵탄을 사용하고, 하기 조건을 사용하여 중간체 벤질 2-(7-아자비시클로[2.2.1]헵탄-7-일)-2-페닐아세테이트의 거울상이성질체 분리를 수행하여 Cap-7에 기재된 절차에 따라 Cap-77의 합성을 수행하였다: 중간체 (303.7 mg)를 에탄올에 용해시켰으며, 얻어진 용액을 70 mL/분 속도 및 35 °C 온도에서 90% CO₂-10% EtOH로 용리시켜 키랄 HPLC 컬럼 (키랄셀 AD-H 컬럼, 30×250 mm, 5 μ m)에 주입하여 거울상이성질체-1 124.5 mg 및 거울상이성질체-2 133.8 mg을 제공하였다. 이들 벤질 에스테르를 Cap-7의 제조

에 따라 가수소분해하여 Cap-77을 제공하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 7.55 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.54 (app br s, 2H), 2.08-1.88 (m, 4 H), 1.57-1.46 (m, 4H). LC (조건 1): RT = 0.67 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ 에 대한 분석적 계산값 : 232.13; 측정값 232.18. HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ 에 대한 분석적 계산값 : 232.1338; 측정값 232.1340.

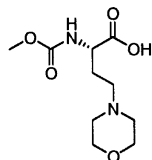
Cap-78



NaCNBH_3 (0.5828 g, 9.27 mmol)을 MeOH (10 mL) 중 (R)-2-(에틸아미노)-2-페닐아세트산 (Cap-3의 합성에서의 중간체; 0.9923 mg, 4.60 mmol) 및 (1-에톡시시클로프로폭시)트리메틸실란 (1.640 g, 9.40 mmol)의 HCl 염의 혼합물에 첨가하고, 반균질 혼합물을 오일조로 50℃에서 20시간 동안 가열하였다. 추가의 (1-에톡시시클로프로폭시)트리메틸실란 (150 mg, 0.86 mmol) 및 NaCNBH_3 (52 mg, 0.827 mmol)을 첨가하였으며, 반응 혼합물을 추가 3.5시간 동안 가열하였다. 이후, 이를 주위 온도로 냉각시키고, 진한 HCl로 약 2의 pH 영역으로 산성화시켰으며, 혼합물을 여과하고, 여액을 회전증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 i-PrOH (6 mL)에 용해시키고, 가열하여 용해를 수행하였으며, 비-용해된 부분을 여과 제거하고, 여액을 진공 하에 농축시켰다. 약 1/3의 얻어진 조질의 물질을 역상 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$)로 정제시켜, 무색 점성 오일로서 Cap-78의 TFA 염을 수득하였다 (353 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz; D_2O 교환 후): δ 7.56-7.49 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.06 (app br s, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.3, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.83-0.44 (m, 3H). LC (조건 1): RT = 0.64 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 에 대한 분석적 계산값 : 220.13; 측정값 220.21. HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 에 대한 분석적 계산값 220.1338; 측정값 220.1343.

Cap-79

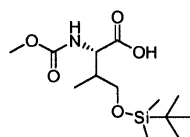


반응 혼합물이 청색 색조를 달성할 때까지 오존을 Cap-55 (369 mg, 2.13 mmol)의 냉각된 (-78℃) CH_2Cl_2 (5.0 mL) 용액을 통해 약 50분 동안 버블링하였다. Me_2S (10 피펫 방울)를 첨가하였으며, 반응 혼합물을 35분 동안 교반하였다. -78℃ 조를 -10℃ 조로 대체하고, 추가로 30분 동안 계속 교반하고, 이후 휘발성 성분을 진공 하에 제거하여, 무색 점성 오일을 수득하였다.

NaBH_3CN (149 mg, 2.25 mmol)을 상기 조질의 물질 및 모르폴린 (500 μL , 5.72 mmol)의 MeOH (5.0 mL) 용액에 첨가하였으며, 상기 혼합물을 주위 조건에서 4시간 동안 교반하였다. 이를 빙수 온도로 냉각시키고, 진한 HCl로 처리하여 그의 pH가 약 2.0이 되었으며, 이후 2.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 MCX 수지 (MeOH 세척; 2.0 N NH_3/MeOH 용리액) 및 역상 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$)의 조합에 의해 정제하여, 알려지지 않은 양의 모르폴린을 함유하는 Cap-79를 수득하였다.

모르폴린 오염물질을 소비하기 위해, 상기 물질을 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해시키고, Et_3N (0.27 mL, 1.94 mmol), 이어서 아세트산 무수물 (0.10 mL, 1.06 mmol)로 처리하고, 주위 조건에서 18시간 동안 교반하였다. THF (1.0 mL) 및 H_2O (0.5 mL)를 첨가하고, 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 얻어진 잔류물을 MCX 수지 (MeOH 세척; 2.0 N NH_3/MeOH 용리액)를 통해 통과시켜, 갈색 점성 오일로서 불순한 Cap-79를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

Cap-80a 및 -80b



Cap-80a: S/S-부분입체이성질체
Cap-80b: S/R-부분입체이성질체

[0535]

[0536]

SOCl_2 (6.60 mL, 90.5 mmol)를 (S)-3-아미노-4-(벤질옥시)-4-옥소부탄산 (10.04 g, 44.98 mmol) 및 MeOH (300 mL)의 냉각된 (빙수) 혼합물에 15분에 걸쳐 적가하였으며, 상기 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 주위 조건에서 29시간 동안 교반하였다. 대부분의 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (150 mL) 및 포화 NaHCO_3 용액 사이에 조심스럽게 분배하였다. 수성 상을 EtOAc (150 mL, 2×)로 추출하였으며, 합쳐진 유기 상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 무색 오일로서 (S)-1-벤질 4-메틸 2-아미노숙시네이트를 수득하였다 (9.706 g).

[0537]

^1H NMR (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.72 (app t, $J = 6.6$, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.68 (dd, $J = 15.9$, 6.3, 1H), 2.58 (dd, $J = 15.9$, 6.8, 1H), 1.96 (s, 2H). LC (조건 1): RT = 0.90 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 238.11; 측정값 238.22.

[0538]

$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (6.06 g, 18.3 mmol)를 (S)-1-벤질 4-메틸 2-아미노숙시네이트 (4.50 g, 19.0 mmol), 9-브로모-9-페닐-9H-플루오렌 (6.44 g, 20.0 mmol) 및 Et_3N (3.0 mL, 21.5 mmol)의 CH_2Cl_2 (80 mL) 용액에 1분에 걸쳐 첨가하였으며, 균질한 혼합물을 주위 조건에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였으며, 여액을 MgSO_4 로 처리하고, 다시 여과하였으며, 최종 여액을 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 바이오티지 정제 (350 g 실리카 겔, CH_2Cl_2 용리액)하여, 고점성인 무색 오일로서 (S)-1-벤질 4-메틸 2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)숙시네이트를 수득하였다 (7.93 g).

[0539]

^1H
NMR (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): δ 7.82 (m, 2H), 7.39-7.13 (m, 16H), 4.71 (d, $J = 12.4$, 1H), 4.51 (d, $J = 12.6$, 1H), 3.78 (d, $J = 9.1$, NH), 3.50 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H, 용매와 부분적으로 중첩). LC (조건 1): RT = 2.16 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 478.20; 측정값 478.19.

[0540]

LiHMDS (1.0 M/THF 9.2 mL, 9.2 mmol)를 (S)-1-벤질 4-메틸 2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)숙시네이트 (3.907 g, 8.18 mmol)의 냉각된 (-78°C) THF (50 mL) 용액에 10분에 걸쳐 적가하고, 약 1시간 동안 교반하였다. MeI (0.57 mL, 9.2 mmol)를 8분에 걸쳐 혼합물에 적가하고, 냉각조를 실온으로 해동시키면서 16.5시간 동안 계속 교반하였다. 포화 NH_4Cl 용액 (5 mL)으로 켄칭시킨 이후, 대부분의 유기 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (100 mL) 및 물 (40 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 하에 농축시켰으며, 얻어진 조질의 물질을 바이오티지 (350 g 실리카 겔; 25% EtOAc/헥산)로 정제하여, 약 1.0:0.65 비 (^1H NMR)의 1-벤질 4-메틸 3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)숙시네이트의 2S/3S 및 2S/3R 부분입체이성질체 혼합물 3.65 g을 수득하였다. 우세한 이성질체의 입체화합은 이 시점에서 결정되지 않았으며, 상기 혼합물을 분리 없이 다음 단계에 제공하였다.

[0541]

부분적 ^1H NMR 데이터 (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): 주 부분입체이성질체, δ 4.39 (d, $J = 12.3$, CH_2 의 1H), 3.33 (s, 3H, H_2O 시그널과 중첩), 3.50 (d, $J = 10.9$, NH), 1.13 (d, $J = 7.1$, 3H); 부 부분입체이성질체, δ 4.27 (d, $J = 12.3$, CH_2 의 1H), 3.76 (d, $J = 10.9$, NH), 3.64 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 7.0$, 3H). LC (조건 1): RT = 2.19 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 492.22; 측정값 492.15.

[0542]

다이소부틸알루미늄 하이드라이드 (헥산 중 1.0 M 20.57 mL, 20.57 mmol)를 상기 제조된 (2S)-1-벤질 4-메틸 3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)숙시네이트 (3.37 g, 6.86 mmol)의 냉각된 (-78°C) THF (120 mL) 용액에 10분에 걸쳐 적가하고, -78°C 에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각조로부터 제거하고, 교반

하면서 약 1 M $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (250 mL)에 재빨리 붓고, 혼합물을 에테르 (100 mL, 2×)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 물질의 실리카 겔 메쉬를 제조하고, 크로마토그래피 (25% EtOAc/헥산; 중력 용리액(gravity elution))하여, 무색 점성 오일로서 벤질알콜로 오염된 (2S,3S)-벤질 4-히드록시-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트 및 불순물로서 (2S,3R) 입체이성질체를 함유하는 (2S,3R)-벤질 4-히드록시-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트 1.1 g을 수득하였다. 후자 샘플을 다시 동일한 컬럼 크로마토그래피 정제하여, 백색 발포체로서 정제된 물질 750 mg을 수득하였다. [주의: (2S,3S) 이성질체는 상기 조건 하에 (2S,3R) 이성질체 이전에 용리함].

(2S, 3S) 이성질체: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz):

7.81 (m, 2H), 7.39-7.08 (m, 16H), 4.67 (d, $J = 12.3$, 1H), 4.43 (d, $J = 12.4$, 1H), 4.21 (app t, $J = 5.2$, OH), 3.22 (d, $J = 10.1$, NH), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), ~2.5 (m, 1H, 용매시그널과 중첩), 1.58 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.8$, 3H). LC (조건 1): RT = 2.00 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ 에 대한 분석적 계산값 : 464.45; 측정값 464.22. (2S, 3R) 이성질체: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): 7.81 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.63 (d, $J = 12.1$, 1H), 4.50 (app t, $J = 4.9$, 1H), 4.32 (d, $J = 12.1$, 1H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 9.0$, 8.3, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.57 (d, $J = 6.8$, 3H). LC (조건 1): RT = 1.92 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ 에 대한 분석적 계산값 : 464.45; 측정값 464.52.

[0543]

[0544]

DIBAL-환원 생성물의 대응하는 입체화학 지정(assignment)을, 하기 프로토콜을 사용하여 각 이성질체로부터 제조된 락톤 유도체에 대해 수행되는 NOE 연구를 기초로 만들었다: LiHMDS (1.0 M/THF 50 μL , 0.05 mmol)를 (2S,3S)-벤질 4-히드록시-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트 (62.7 mg, 0.135 mmol)의 냉각 (빙수)된 THF (2.0 mL) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 유사한 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (30 mL), 물 (20 mL) 및 포화 NH_4Cl 수용액 (1 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 얻어진 조질의 물질을 바이오티지 정제 (40 g 실리카 겔; 10-15% EtOAc/헥산)하여, 고체의 무색 필름으로서 (3S,4S)-4-메틸-3-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)디히드로푸란-2(3H)-온을 수득하였다 (28.1 mg). 유사하게, (2S,3R)-벤질 4-히드록시-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트를 (3S,4R)-4-메틸-3-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)디히드로푸란-2(3H)-온으로 정교화시켰다.

(3S,4S)-락톤 이성질체: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta =$

2.5 ppm, 400 MHz), 7.83 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.46-7.17 (m, 11H), 4.14 (app t, $J = 8.3$, 1H), 3.60 (d, $J = 5.8$, NH), 3.45 (app t, $J = 9.2$, 1H), ~2.47 (m, 1H, 용매시그널과 중첩), 2.16 (m, 1H), 0.27 (d, $J = 6.6$, 3H). LC (조건 1): RT = 1.98 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ 에 대한 분석적 계산값 : 378.15; 측정값 378.42. (3S,4R)-락톤 이성질체: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz), 7.89 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.85 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.46-7.20 (m, 11H), 3.95 (dd, $J = 9.1$, 4.8, 1H), 3.76 (d, $J = 8.8$, 1H), 2.96 (d, $J = 3.0$, NH), 2.92 (dd, $J = 6.8$, 3, NCH), 1.55 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 7.0$, 3H). LC (조건 1): RT = 2.03 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ 에 대한 분석적 계산값 : 378.15; 측정값 378.49.

[0545]

[0546]

TBDMS-Cl (48 mg, 0.312 mmol), 이어서 이미다졸 (28.8 mg, 0.423 mmol)을 (2S,3S)-벤질 4-히드록시-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트 (119.5 mg, 0.258 mmol)의 CH_2Cl_2 (3 mL) 용액에 첨가하고, 혼합물을 주위 조건에서 14.25시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (30 mL)로 희석시키고, 물 (15 mL)로 세척하였으며, 유기 층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 바이오티지 (40 g 실리카 겔; 5% EtOAc/헥산)로 정제하여, 무색 점성의 오일로서 TBDMS계 불순물로 오염된 (2S,3S)-벤질 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트를 수득하였다 (124.4 mg). 유사하게, (2S,3R)-벤질 4-히드록시-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트를 (2S,3R)-벤질 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트로 정교화시켰다.

(2S,3S)
- 실릴 에테르 이성질체: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz), 7.82 (d, $J = 4.1$, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0$, 1H), 7.38-7.07 (m, 16 H), 4.70 (d, $J = 12.4$, 1H), 4.42 (d, $J = 12.3$, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.56 (dd, $J = 10.1$, 5.5, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.8$, 3H), 0.70 (s, 9H), -0.13 (s, 3H), -0.16 (s, 3H). LC (조건 1, 수행 시간이 4분으로 확장됨): RT = 3.26 분; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값 : 578.31; 측정값 578.40. (2S,3R)- 실릴 에테르 이성질체: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz), 7.82 (d, $J = 3.0$, 1H), 7.80 (d, $J = 3.1$, 1H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.66 (d, $J = 12.4$, 1H), 4.39 (d, $J = 12.4$, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.9$, 5.6, 1H), 3.45 (d, $J = 9.5$, 1H), 3.41 (dd, $J = 10$, 6.2, 1H), 2.55 (dd, $J = 9.5$, 7.3, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.61 (d, $J = 7.1$, 3H), -0.06 (s, 3H), -0.08 (s, 3H).

[0547]

[0548]

수소 별분을 EtOAc (16 mL) 중 (2S,3S)-벤질 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트 (836 mg, 1.447 mmol) 및 10% Pd/C (213 mg)의 혼합물에 부착하고, 혼합물을 실온에서 약 21시간 동안 교반하였으며, 여기서 별분을 필요한 만큼 H_2 로 재충전시켰다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 규조토 패드 (셀라이트-545[®])를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc (200 mL), EtOAc/MeOH (1:1 혼합물, 200 mL) 및 MeOH (750 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기 상을 농축시키고, 얻어진 조질의 물질로부터 실리카 겔 메쉬를 제조하였으며, 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/i-PrOH/ H_2O 8:2:1 혼합물)하여, 백색 플러피(fluffy) 고체로서 (2S,3S)-2-아미노-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부탄산을 수득하였다 (325 mg). 유사하게, (2S,3R)-벤질 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸-2-(9-페닐-9H-플루오렌-9-일아미노)부타노에이트를 (2S,3R)-2-아미노-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부탄산으로 정교화시켰다.

(2S,3S)-아미노산 이성질체: $^1\text{H NMR}$ (메탄올- d_4 , $\delta = 3.29$ ppm, 400 MHz), 3.76 (dd, $J = 10.5$, 5.2, 1H), 3.73 (d, $J = 3.0$, 1H), 3.67 (dd, $J = 10.5$, 7.0, 1H), 2.37 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 7.0$, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값 : 248.17; 측정값 248.44. (2S,3R)-아미노산 이성질체: $^1\text{H NMR}$ (메탄올- d_4 , $\delta = 3.29$ ppm, 400 MHz), 3.76-3.75 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 4.1$, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 7.3$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값 : 248.17; 측정값 248.44.

[0549]

[0550]

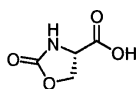
물 (1 mL) 및 NaOH (1.0 M/ H_2O 0.18 mL, 0.18 mmol)를 (2S,3S)-2-아미노-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부탄산 (41.9 mg, 0.169 mmol) 및 Na_2CO_3 (11.9 mg, 0.112 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 약 1분 동안 초음파처리하여, 반응물의 용해를 수행하였다. 이후, 혼합물을 빙수조로 냉각시키고, 메틸 클로로포르메이트 (0.02 mL, 0.259 mmol)를 30초에 걸쳐 첨가하고, 유사한 온도에서 40분 동안, 이후 주위 온도에서 2.7시간 동안 격렬한 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, 빙수조로 냉각시키고, 1.0 N HCl 수용액 (약 0.23 mL)으로 적가 처리하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 추가로 희석시키고, CH_2Cl_2 (15 mL, 2 $\times$)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 희백색 고체로서 Cap-80a를 수득하였다. 유사하게, (2S,3R)-2-아미노-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-메틸부탄산을 Cap-80b로 정교화시켰다.

Cap-80a: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz), 12.57 (br s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$, 0.3H), 7.19 (d, $J = 8.8$, 0.7H), 4.44 (dd, $J = 8.1$, 4.6, 0.3H), 4.23 (dd, $J = 8.7$, 4.4, 0.7H), 3.56/3.53 (2개의 s, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), ~0.84 (d, 0.9H, t-Bu 시그널과 중첩), 0.79 (d, $J = 7$, 2.1H), 0.02/0.01/0.00 (3개의 중첩 s, 6H). LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값 : 328.16; 측정값 328.46. Cap-80b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = 7.24$ ppm, 400 MHz), 6.00 (br d, $J = 6.8$, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.1$, 3.1, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.5$, 3.0, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 10.6$, 4.8, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 7.1$, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값 328.16; 측정값 328.53.

[0551]

[0552] 조질의 생성물을 추가 정제 없이 이용하였다.

Cap-81

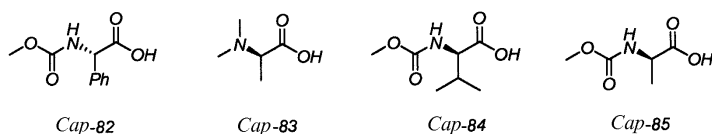


[0553]

[0554] 문헌 [Falb et al. Synthetic Communications 1993, 23, 2839]에 기재된 프로토콜에 따라 제조하였다.

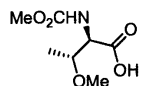
[0555] Cap-82 내지 Cap-85

[0556] Cap-51에 대해 기재된 절차에 따라 적절한 출발 물질로부터 Cap-82 내지 Cap-85를 합성하였다. 샘플은 그의 거울상이성질체 (즉, 각각 Cap-4, Cap-13, Cap-51 및 Cap-52)의 스펙트럼과 유사한 스펙트럼 프로파일을 나타내었다.



[0557]

Cap-86

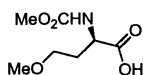


[0558]

[0559] H₂O (15 mL) 중 0-메틸-L-트레오닌 (3.0 g, 22.55 mmol), NaOH (0.902 g, 22.55 mmol)의 혼합물에 ClCO₂Me (1.74 mL, 22.55 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 12시간 동안 교반하고, 1 N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 수성 상을 EtOAc (2×250 mL) 및 CH₂Cl₂ 중 10% MeOH (250 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기 상을 진공 하에 농축시켜, 무색 오일 (4.18 g, 97%)을 수득하였으며, 이는 후속 단계에서 사용하기에 충분한 순도였다.

[0560] ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (s, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.7 Hz, 3H). LCMS: C₇H₁₃NO₅에 대한 분석적 계산값: 191; 측정값: 190 (M-H)⁺.

Cap-87

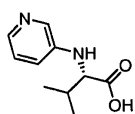


[0561]

[0562] H₂O (15 mL) 중 L-호모세린 (2.0 g, 9.79 mmol), Na₂CO₃ (2.08 g, 19.59 mmol)의 혼합물에 ClCO₂Me (0.76 mL, 9.79 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 48시간 동안 교반하고, 1 N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 수성 상을 EtOAc (2×250 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기 상을 진공 하에 농축시켜, 무색 고체 (0.719 g, 28%)를 수득하였으며, 이는 후속 단계에서 사용하기에 충분한 순도였다.

[0563] ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.23 (dd, J = 4.5, 9.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 2H), 2.08 - 2.14 (m, 1H), 1.82 - 1.89 (m, 1H). LCMS: C₇H₁₃NO₅에 대한 분석적 계산값: 191; 측정값: 192 (M+H)⁺.

Cap-88



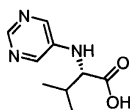
[0564]

[0565] DMSO (10 mL) 중 L-발린 (1.0 g, 8.54 mmol), 3-브로모피리딘 (1.8 mL, 18.7 mmol), K₂CO₃ (2.45 g, 17.7 mmol) 및 CuI (169 mg, 0.887 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로

냉각시키고, H₂O (약 150 mL)에 붓고, EtOAc (×2)로 세척하였다. 유기 층을 소량의 H₂O로 추출하고, 합쳐진 수성 상을 6 N HCl로 pH 약 2로 산성화시켰다. 부피를 약 1/3으로 감소시키고, 양이온 교환 수지 (스트라타 (Strata)) 20 g을 첨가하였다. 슬러리를 20분 동안 방치시키고, 양이온 교환 수지 (스트라타) 패드 (약 25 g)에 로딩하였다. 패드를 H₂O (200 mL), MeOH (200 mL) 및 이후 NH₃ (MeOH 중 3 M, 2×200 mL)으로 세척하였다. 적절한 분획물을 진공 하에 농축시켰으며, 잔류물 (약 1.1 g)을 H₂O에 용해시키고, 동결시키고, 동결건조시켰다. 발포체로서 표제 화합물을 얻었다 (1.02 g, 62%).

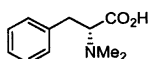
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, br, 1H), 7.68 – 7.71 (m, 1H), 7.01 (s, br, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (s, br, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.04 – 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS: C₁₀H₁₄N₂O₂에 대한 분석적 계산값 194; 측정값 195 (M+H)⁺.

Cap-89



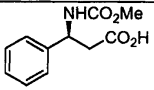
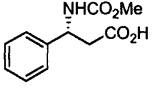
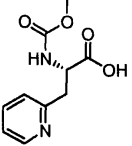
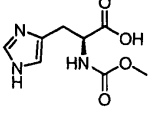
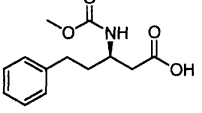
DMSO (10 mL) 중 L-발린 (1.0 g, 8.54 mmol), 5-브로모피리미딘 (4.03 g, 17.0 mmol), K₂CO₃ (2.40 g, 17.4 mmol) 및 CuI (179 mg, 0.94 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (약 150 mL)에 붓고, EtOAc (×2)로 세척하였다. 유기 층을 소량의 H₂O로 추출하고, 합쳐진 수성 상을 6 N HCl로 pH 약 2로 산성화시켰다. 부피를 약 1/3로 감소시키고, 양이온 교환 수지 (스트라타) 20 g을 첨가하였다. 슬러리를 20분 동안 방치시키고, 양이온 교환 수지 (스트라타) 패드 (약 25 g)에 로딩하였다. 패드를 H₂O (200 mL), MeOH (200 mL) 및 이후 NH₃ (MeOH 중 3 M, 2×200 mL)으로 세척하였다. 적절한 분획물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물 (약 1.1 g)을 H₂O에 용해시키고, 동결시키고, 동결건조시켰다. 발포체로서 표제 화합물을 얻었다 (1.02 g, 62%). ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD)은 혼합물이 발린을 함유한다는 것을 나타내었으며, 순도는 추정할 수 없었다. 물질을 후속 반응에서 그대로 사용하였다. LCMS: C₉H₁₃N₃O₂에 대한 분석적 계산값: 195; 측정값: 196 (M+H)⁺.

Cap-90

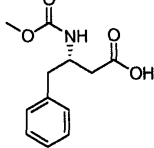
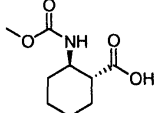
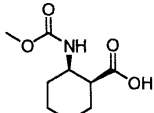
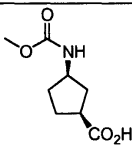
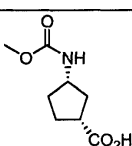
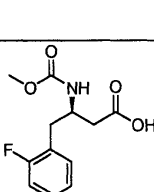


Cap-1의 제조에 대해 기재된 방법에 따라 Cap-90을 제조하였다. 조질의 물질을 후속 단계에서 그대로 사용하였다. LCMS: C₁₁H₁₅N₃O₂에 대한 분석적 계산값: 193; 측정값: 192 (M-H)⁻.

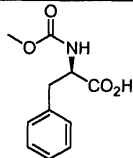
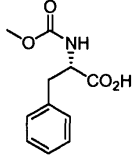
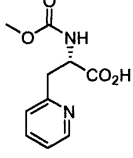
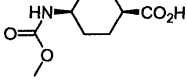
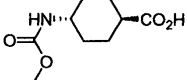
[0571] 실시예 51의 방법에 따라 하기 Cap을 제조하였다.

Cap	구조	LCMS
Cap-91		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 223; 측정값 : 222 (M-H) ⁻ .
Cap-92		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 223; 측정값 : 222 (M-H) ⁻ .
Cap-93		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 224; 측정값 : 225 (M+H) ⁺ .
Cap-94		LCMS: C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 213; 측정값 : 214 (M+H) ⁺ .
Cap-95		LCMS: C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 251; 측정값 : 250 (M-H) ⁻ .

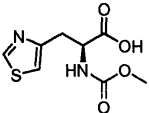
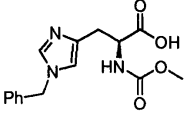
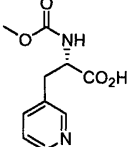
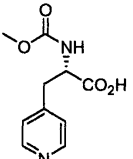
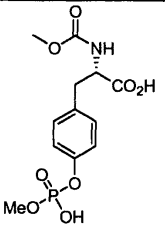
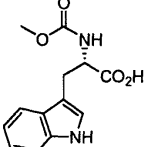
[0572]

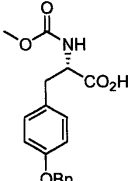
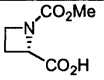
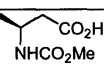
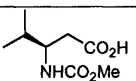
Cap-96		LCMS: C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 237; 측정값 : 236 (M-H) ⁻ .
Cap-97		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 201; 측정값 : 200 (M-H) ⁻ .
Cap-98		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 201; 측정값 : 202 (M+H) ⁺ .
Cap-99		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H).
Cap-99a		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H).
Cap-100		LCMS: C ₁₂ H ₁₄ NO ₄ F에 대한 분석적 계산값 : 255; 측정값 : 256 (M+H) ⁺ .

[0573]

Cap-101		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 223; 측정값 : 222 (M-H) ⁻ .
Cap-102		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 223; 측정값 : 222 (M-H) ⁻ .
Cap-103		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 224; 측정값 : 225 (M+H) ⁺ .
Cap-104		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.50 – 3.53 (m, 1H), 2.66 – 2.69 및 2.44 – 2.49 (m, 1H), 1.91 – 2.01 (m, 2H), 1.62 – 1.74 (m, 4H), 1.51 – 1.62 (m, 2H).
Cap-105		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.33 – 3.35 (m, 1H, 용매에 의해 부분적 으로 가려짐), 2.37 – 2.41 및 2.16 – 2.23 (m, 1H), 1.94 – 2.01 (m, 4H), 1.43 – 1.53 (m, 2H), 1.17 – 1.29 (m, 2H).
Cap-106		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.38 – 2.41 (m, 1H), 2.28 – 2.31 (m, 2H), 1.79 – 1.89 (m, 2H), 1.74 (app, ddd J = 3.5, 12.5, 15.9 Hz, 2H), 1.46 (app

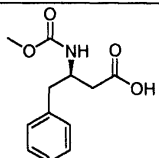
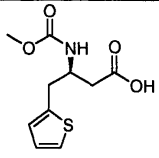
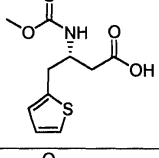
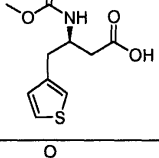
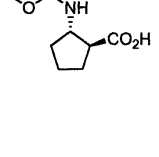
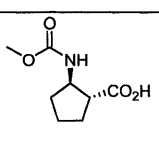
[0574]

		dt $J = 4.0, 12.9$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H).
Cap-107		LCMS: $C_8H_{10}N_2O_4S$ 에 대한 분석적 계산값: 230; 측정값: 231 (M+H) ⁺ .
Cap-108		LCMS: $C_{15}H_{17}N_3O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 303; 측정값: 304 (M+H) ⁺ .
Cap-109		LCMS: $C_{10}H_{12}N_2O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 224; 측정값: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-110		LCMS: $C_{10}H_{12}N_2O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 224; 측정값: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-111		LCMS: $C_{12}H_{16}NO_8P$ 에 대한 분석적 계산값: 333; 측정값: 334 (M+H) ⁺ .
Cap-112		LCMS: $C_{13}H_{14}N_2O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 262; 측정값: 263 (M+H) ⁺ .

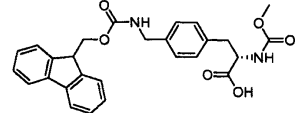
Cap-113		LCMS: $C_{18}H_{19}NO_5$ 에 대한 분석적 계산값: 329; 측정값: 330 (M+H) ⁺ .
Cap-114		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.82 – 4.84 (m, 1H), 4.00 – 4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (s, br, 2H)
Cap-115		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.13 (s, br, 1H), 4.13 (s, br, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H).
Cap-116		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.74 – 3.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 – 2.61 (m, 2H), 1.88 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

[0577] Cap-117 내지 Cap-123

[0578] Cap-117 내지 Cap-123의 제조에 대하여, Boc 아미노산은 상업적으로 이용가능하며, CH₂Cl₂ 중 25% TFA로 처리하여 탈보호시켰다. LCMS에 의해 판단된 것으로서 반응이 완료된 이후, 용매를 진공 하에 제거하고, Cap-51에 대한 절차에 따라 상응하는 아미노산의 TFA 염을 메틸 클로로포르메이트로 카르바모일화하였다.

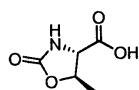
Cap	구조	LCMS
Cap-117		LCMS: C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ S에 대한 분석적 계산값 : 237; 측정값 : 238 (M+H) ⁺ .
Cap-118		LCMS: C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S에 대한 분석적 계산값 : 243; 측정값 : 244 (M+H) ⁺ .
Cap-119		LCMS: C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S에 대한 분석적 계산값 : 243; 측정값 : 244 (M+H) ⁺ .
Cap-120		LCMS: C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S에 대한 분석적 계산값 : 243; 측정값 : 244 (M+H) ⁺ .
Cap-121		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.06 – 4.16 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 2.82 및 2.66 (s, br, 1H), 1.86 – 2.10 (m, 3H), 1.64 – 1.76 (m, 2H), 1.44 – 1.53 (m, 1H).
Cap-122		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.28 및 5.12 (s, br, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.64 – 2.74 (m, 1H), 1.86 – 2.12 (m, 3H), 1.67 – 1.74 (m, 2H), 1.39 – 1.54 (m, 1H).

[0579]

Cap-123		LCMS: C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 474; 측정값 : 475 (M+H) ⁺ .

[0580]

[0581] Cap-124. (4S,5R)-5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-4-카르복실산의 제조



Cap-124

[0582]

[0583] Cap-51에 대한 절차에 따라 L-트레오닌 tert-부틸 에스테르의 히드로클로라이드 염을 카르바모일화하였다. 조질의 반응 혼합물을 1 N HCl로 pH 약 1로 산성화시키고, 상기 혼합물을 EtOAc (2×50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 진공 하에 농축시켜, 정지시 고화되는 무색을 얻었다. 수성 층을 진공 하에 농축시키고, 얻어진

생성물 및 무기 염의 혼합물을 EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1:1:0.1)로 연화처리하고, 이후 유기 상을 진공 하에 농축시켜, 무색 오일을 얻었으며, 이는 LCMS에 의해 목적 생성물로 나타났다. 두 수집물 모두를 합하여 고체 0.52 g을 얻었다.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.60 (m, 1H),

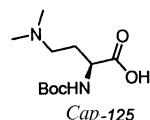
4.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS: C₃H₇NO₄에 대한 분석적

계산값 : 145; 측정값 : 146 (M+H)⁺.

[0584]

[0585]

Cap-125. (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-(디메틸아미노)부탄산의 제조.



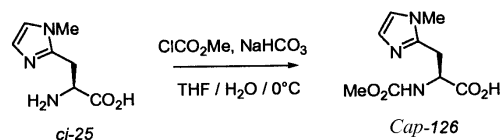
[0586]

[0587]

Cap-1의 제조에 대한 절차에 따라 Cap-125를 제조하였다. 조질의 생성물을 후속 반응에서 그대로 사용하였다. LCMS: C₁₁H₂₂N₂O₄에 대한 분석적 계산값: 246; 측정값: 247 (M+H)⁺.

[0588]

(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판산 (Cap-126)의 제조.



[0589]

[0590]

이 절차는 Cap-51 제조에 사용된 절차의 변형이다. THF (10 mL) 및 H₂O (10 mL) 중 (S)-2-아미노-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판산 (0.80 g, 4.70 mmol)의 0°C에서의 현탁액에 NaHCO₃ (0.88 g, 10.5 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 ClCO₂Me (0.40 mL, 5.20 mmol)로 처리하고, 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 약 2시간 동안 교반한 이후, LCMS는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타내었다. 반응물을 6 N HCl로 pH 2로 산성화시켰다.

[0591]

용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 중 20% MeOH 20 mL에 현탁시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜, 밝은 황색 발포체를 얻었다 (1.21 g). LCMS 및 ¹H NMR은 물질이 메틸 에스테르 및 목적 생성물의 9:1 혼합물임을 나타내었다. 이 물질을 THF (10 mL) 및 H₂O (10 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, LiOH (249.1 mg, 10.4 mmol)를 첨가하였다. 약 1시간 교반한 이후, LCMS는 에스테르가 남아있지 않음을 나타내었다. 이에 따라, 혼합물을 6 N HCl로 산성화시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. LCMS 및 ¹H NMR에서 에스테르의 부재를 확인하였다. 무기 염으로 오염된 HCl 염으로서 표제 화합물을 얻었다 (1.91 g, >100%). 상기 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 그대로 사용하였다.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.84, (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 5.0, 9.1 Hz,

1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 4.5, 15.6 Hz, 1H, 용매에 의해 부분적

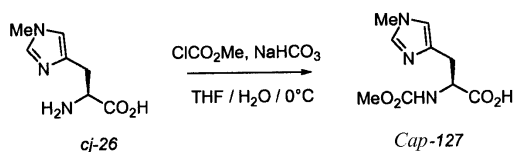
으로 가려짐), 3.12 (dd, *J* = 9.0, 15.6 Hz, 1H).

LCMS: C₁₇H₁₅NO₂에 대한 분석적 계산값 : 392; 측정값 : 393 (M+H)⁺.

[0592]

[0593]

(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로판산 (Cap-127)의 제조.



[0594]

[0595]

(S)-2-아미노-3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로판산 (1.11 g, 6.56 mmol), NaHCO₃ (1.21 g, 14.4 mmol) 및 ClCO₂Me (0.56 mL, 7.28 mmol)로부터 출발하여 상기 Cap-126에 대한 방법에 따라 Cap-127을 제조하였다. 무기 염으로 오염된 HCl 염 (1.79 g, >100%)으로서 표제 화합물을 얻었다. LCMS 및 ¹H NMR은 약 5%의 메틸 에스테

르의 존재를 나타내었다. 조질의 혼합물을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

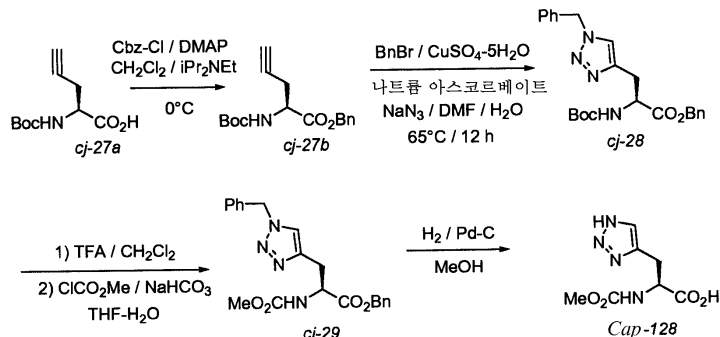
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (dd, *J* = 5.0, 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (m, 1H).

LCMS: C₁₇H₁₅NO₂에 대한 분석적 계산값 : 392; 측정값 : 393 (M+H)⁺.

[0596]

[0597]

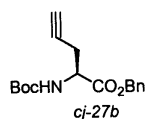
(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판산 (Cap-128)의 제조.



[0598]

[0599]

단계 1. (S)-벤질 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜트-4-이노에이트 (cj-27b)의 제조.



[0600]

[0601]

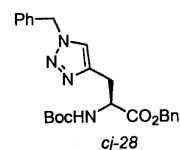
CH₂Cl₂ (100 mL) 중 cj-27a (1.01 g, 4.74 mmol), DMAP (58 mg, 0.475 mmol) 및 iPr₂NEt (1.7 mL, 9.8 mmol)의 0°C에서의 용액에 Cbz-Cl (0.68 mL, 4.83 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0°C에서 4시간 동안 교반하고, 세척하고 (1 N KHSO₄, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (TLC 6:1 hex:EtOAc)에 의해 정제하여, 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다 (1.30 g, 91%).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 5H), 5.35 (d, br, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.53 (m, 1H), 2.68 – 2.81 (m, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). LCMS: C₁₇H₂₁NO₄에 대한 분석적 계산값 : 303; 측정값 : 304 (M+H)⁺.

[0602]

[0603]

단계 2. (S)-벤질 3-(1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판오에이트 (cj-28)의 제조.



[0604]

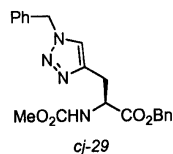
[0605]

DMF-H₂O (5 mL, 4:1) 중 (S)-벤질 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜트-4-이노에이트 (0.50 g, 1.65 mmol), 나트륨 아스코르베이트 (0.036 g, 0.18 mmol), CuSO₄·5H₂O (0.022 g, 0.09 mmol) 및 NaN₃ (0.13 g, 2.1 mmol)의 실온에서의 혼합물에 BnBr (0.24 mL, 2.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 65°C로 가온시켰다. 5시간 이후, LCMS는 낮은 전환을 나타내었다. 추가 부분의 NaN₃ (100 mg)을 첨가하고, 12시간 동안 계속 가열하였다. 반응물을 EtOAc 및 H₂O에 붓고, 진탕시켰다. 층들을 분리시키고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하고, 합쳐진 유기 상을 세척하고 (H₂O×3, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 (바이오티지, 40+M CH₂Cl₂ 중 0-5% MeOH; TLC CH₂Cl₂ 중 3% MeOH)에 의해 정제하여, 정지시 고화되는 밝은 황색 오일을 수득하였다 (748.3 mg, 104%). NMR 데이터는 목적 생성물과 일치하였으나, DMF의 존재를 시사한다. 물질을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (s, 1H), 7.27 – 7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 1.0, 5.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 5.3, 14.7 Hz), 2.96 (dd, *J* = 9.1, 14.7 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H).
LCMS: C₂₄H₂₈N₄O₄에 대한 분석적 계산값: 436; 측정값: 437 (M+H)⁺.

[0606]

단계 2. (S)-벤질 3-(1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로판노에이트 (cj-29)의 제조.



[0608]

[0609]

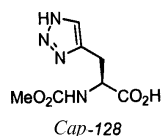
CH₂Cl₂ 중 (S)-벤질 3-(1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판노에이트 (0.52 g, 1.15 mmol)의 용액에 TFA (4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 정치시 고화되는 무색 오일을 얻었다. 이 물질을 THF-H₂O에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 고체 NaHCO₃ (0.25 g, 3.00 mmol), 이어서 ClCO₂Me (0.25 mL, 3.25 mmol)를 첨가하였다. 1.5시간 동안 교반한 이후, 혼합물을 6 N HCl로 pH 약 2로 산성화시키고, 이후 H₂O-EtOAc에 부었다. 층들을 분리시키고, 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 세척하고 (H₂O, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 펌프에서 정치시 고화되는 무색 오일 (505.8 mg, 111%, NMR은 바람직하지 않은 불순물의 존재를 시사함)을 얻었다. 상기 물질을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.37 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 5.6, 14.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 9.6, 14.7 Hz, 1H). LCMS: C₂₁H₂₂N₄O₄에 대한 분석적 계산값: 394; 측정값: 395 (M+H)⁺.

[0610]

[0611]

단계 3. (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판산 (Cap-128)의 제조.



[0612]

[0613]

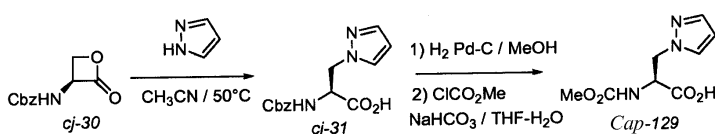
(S)-벤질 3-(1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로판노에이트 (502 mg, 1.11 mmol)를 12시간 동안 대기압에서 MeOH (5 mL) 중 Pd-C (82 mg)의 존재 하에 수소화시켰다. 혼합물을 규조토 (셀라이트[®])를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 무색 검으로서 (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판산 (266 mg, 111%)을 얻었으며, 이는 약 10%의 메틸 에스테르로 오염되어 있었다. 상기 물질을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.24 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 4.8 Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 9.9, 15.0 Hz, 1H). LCMS: C₇H₁₀N₄O₄에 대한 분석적 계산값: 214; 측정값: 215 (M+H)⁺.

[0614]

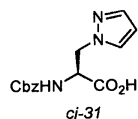
[0615]

(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 (Cap-129)의 제조.



[0616]

[0617] 단계 1. (S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 (cj-31)의 제조.



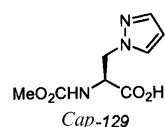
[0618]

[0619] CH₃CN (12 mL) 중 (S)-벤질 2-옥소옥세탄-3-일카르바메이트 (0.67 g, 3.03 mmol) 및 피라졸 (0.22 g, 3.29 mmol)의 현탁액을 50℃에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 밤새 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과하여, (S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산을 수득하였다 (330.1 mg). 여액을 진공 하에 농축시키고, 이후 소량의 CH₃CN (약 4 mL)으로 연화처리하여, 제2 수집물을 수득하였다 (43.5 mg). 총 수율 370.4 mg (44%). 융점 165.5-168℃. lit m.p. 168.5-169.5; 문헌 [Vederas et al. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105].

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.48 (s, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.34 (m, 5H), 6.23 (m, 1H), 5.05 (d, 12.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.59 – 4.66 (m, 2H), 4.42 – 4.49 (m, 1H). LCMS: C₁₄H₁₅N₃O₄에 대한 분석적 계산값 : 289; 측정값 : 290 (M+H)⁺.

[0620]

[0621] 단계 2. (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 (Cap-129)의 제조.



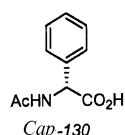
[0622]

[0623] (S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(1H-피라졸-1-일)프로판산 (0.20 g, 0.70 mmol)을 2시간 동안 대기압에서 MeOH (5 mL) 중 Pd-C (45 mg)의 존재 하에 수소화하였다. 생성물은 MeOH에서 불용성인 것으로 나타났으며, 이에 따라 rxn 혼합물을 H₂O 5 mL 및 6 N HCl 수 방울로 희석시켰다. 균질한 용액을 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과시키고, MeOH를 진공 하에 제거하였다. 나머지 용액을 동결시키고, 동결건조시켜, 황색 발포체를 얻었다 (188.9 mg). 이 물질을 THF-H₂O (1:1, 10 mL)에 현탁시키고, 이후 0℃로 냉각시켰다. 상기 냉 혼합물에 NaHCO₃ (146.0 mg, 1.74 mmol)을 조심스럽게 첨가하였다 (CO₂의 방출). 기체 방출이 중지된 이후 (약 15분), ClCO₂Me (0.06 mL, 0.78 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 6 N HCl로 pH 약 2로 산성화시키고, EtOAc에 부었다. 층들을 분리시키고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다 (×5). 합쳐진 유기 층을 세척하고 (염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 무색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (117.8 mg, 79%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.19 (app t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 3.0, 12.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H). LCMS: C₈H₁₁N₃O₄에 대한 분석적 계산값 : 213; 측정값 : 214 (M+H)⁺.

[0624]

[0625] Cap-130. N-아세틸-(R)-페닐글리신



[0626]

[0627] 문헌 [Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. Tetrahedron, 1987, 43(10), 2285]에서 주어진 절차와 유사하게, 상업적으로 이용가능한 (R)-페닐글리신의 아실화에 의해 Cap-130을 제조하였다.

실시예

[0628]

본 개시내용은 그의 범주를 제한하려고 하지 않는 특정 실시양태와 관련하여 기재할 것이다. 반면, 본 개시내용은 특허청구범위의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 변형, 변경 및 등가물을 포함한다. 이에 따라, 특정 실시

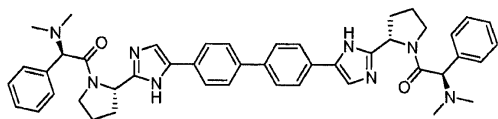
양태를 포함하는 하기 실시예는 본 개시내용의 한 실시를 예시하며, 하기 실시예는 특정 실시양태의 예시 목적이요, 그의 절차 및 구성 측면의 가장 유용하고 쉽게 이해되는 설명이라고 여겨지는 것을 제공하기 위해 제시된다는 것이 이해된다.

- [0629] 달리 언급하지 않는다면, 용액 백분율은 부피에 대한 중량 관계를 표현하며, 용액 비는 부피에 대한 부피 관계를 표현한다. 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 브루커 300, 400 또는 500 MHz 분광계 중 하나로 기록하였으며, 화학적 이동 (δ)은 백만 당 부로 보고되었다. 스틸(Still)의 플래쉬 크로마토그래피 기법에 따라 실리카 겔 (SiO_2)에서 플래쉬 크로마토그래피를 수행하였다 (문헌 [J. Org. Chem. 1978, 43, 2923]).
- [0630] 워터스 마이크로메스 ZQ MS 시스템과 연결된 시마주 LC 시스템에서 순도 평가 및 저 분해능 질량 분석을 수행하였다. 체류 시간은 기계 사이에 약간 달라질 수 있음을 주목하여야 한다. 체류 시간 (RT) 측정에 사용된 LC 조건은 아래와 같다.
- [0631] 조건 1
- [0632] 컬럼 = 페노메넥스-루나 3.0×50 mm S10
- [0633] 시작 %B = 0
- [0634] 최종 %B = 100
- [0635] 구매 시간 = 2 min
- [0636] 중지 시간 = 3 min
- [0637] 유속 = 4 mL/min
- [0638] 파장 = 220 nm
- [0639] 용매 A = 10% 메탄올/90% H_2O 중 0.1% TFA
- [0640] 용매 B = 90% 메탄올/10% H_2O 중 0.1% TFA
- [0641] 조건 2
- [0642] 컬럼 = 페노메넥스-루나 4.6×50 mm S10
- [0643] 시작 %B = 0
- [0644] 최종 %B = 100
- [0645] 구매 시간 = 2 min
- [0646] 중지 시간 = 3 min
- [0647] 유속 = 5 mL/min
- [0648] 파장 = 220 nm
- [0649] 용매 A = 10% 메탄올/90% H_2O 중 0.1% TFA
- [0650] 용매 B = 90% 메탄올/10% H_2O 중 0.1% TFA
- [0651] 조건 3
- [0652] 컬럼 = HPLC 엑스테라 C18 3.0×50 mm S7
- [0653] 시작 %B = 0
- [0654] 최종 %B = 100
- [0655] 구매 시간 = 3 min
- [0656] 중지 시간 = 4 min
- [0657] 유속 = 4 mL/min

- [0658] 파장 = 220 nm
- [0659] 용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O 중 0.1% TFA
- [0660] 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O 중 0.1% TFA
- [0661] 방법 A: LCMS - 엑스테라 MS C-18 3.0×50 mm, 30.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트.
- [0662] 방법 B: HPLC - 엑스테라 C-18 4.6×50 mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA.
- [0663] 방법 C: HPLC - YMC C-18 4.6×50 mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.2% H₃PO₄, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.2% H₃PO₄.
- [0664] 방법 D: HPLC - 페노메엑스 C-18 4.6×150 mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.2% H₃PO₄, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.2% H₃PO₄.
- [0665] 방법 E: LCMS - 제미니(Gemini) C-18 4.6×50 mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트.
- [0666] 방법 F: LCMS - 루나 C-18 3.0×50 mm, 7.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트.

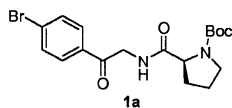
[0667] 실시예 1

[0668] (1*R*, 1'*R*)-2, 2'-(4, 4'-바이페닐디일비스(1*H*-이미다졸-5, 2-디일(2*S*)-2, 1-피롤리딘디일))비스(*N,N*-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)



[0669]

[0670] 실시예 1, 단계 a



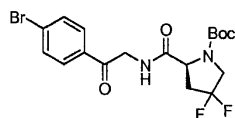
[0671]

[0672] *N,N*-디이소프로필에틸아민 (18 mL, 103.3 mmol)을 15분에 걸쳐 *N*-Boc-L-프롤린 (7.139 g, 33.17 mmol), HATU (13.324 g, 35.04 mmol), 2-아미노-1-(4-브로모페닐)에타논의 HCl 염 (8.127 g, 32.44 mmol), 및 DMF (105 mL)의 균질한 혼합물에 적가하고, 주위 조건에서 55분 동안 교반하였다. 대부분의 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL) 및 물 (200 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 물 (200 mL) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 상기 잔류물로부터 실리카 겔 메쉬를 제조하였으며, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 50-60% 에틸 아세테이트/헥산) 하여, 백색 고체로서 케토아미드 1a를 제공하였다 (12.8 g).

[0673] ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 8.25-8.14 (m, 1H), 7.92 (br d, *J* = 8.0, 2H), 7.75 (br d, *J* = 8.6, 2H), 4.61 (dd, *J* = 18.3, 5.7, 1H), 4.53 (dd, *J* = 18.1, 5.6, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.40/1.34 (two app br s, 9H). LC (조건 1): RT = 1.70 min; LC/MS: [M+Na]⁺ C₁₈H₂₃BrN₂NaO₄에 대한 분석적 계산값: 433.07; 측정값 433.09.

[0673]

[0674] 적절하게 치환된 아미노산 및 아릴 브로마이드 이성질체를 도입하여, 유사한 화합물, 예컨대 중간체 1-1a 내지 1-5a를 제조할 수 있다.



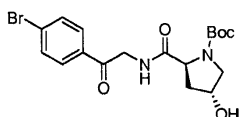
1-1a

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35/1.40 (two br s, 9H), 2.27-2.42 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 1H), 3.62-3.89 (m, 2H), 4.36-4.50 (m, 1H), 4.51-4.60 (m, 1H), 4.62-4.73 (m, 1H), 7.75 (d, *J*=8.24 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*=7.63 Hz, 2H), 8.31-8.49 (m, 1H).

[0675]

[0676]

HPLC 엑스테라 C-18 4.6×30 mm, 4분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.59분, 99% 균등 지수. LCMS: C₁₈H₂₁BrF₂N₂O₄에 대한 분석적 계산값: 446.06; 측정값: 445.43 (M-H)⁻.



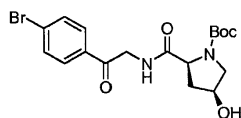
1-2a

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm (8.25 1H, s), 7.91 (2H, d, *J*=8.24Hz), 7.75 (2H, d, *J*=8.24 Hz), 4.98 (1H, s), 4.59-4.63 (1H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.37 (1H, s), 3.23-3.28 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.88 (1H, s), 1.38 (3H, s), 1.33 (6H, s).

[0677]

[0678]

LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA 이동상, RT = 3.34분, C₁₈H₂₃BrN₂O₅에 대한 분석적 계산값 427.30; 측정값 428.08 (M+H)⁺.



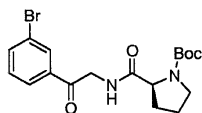
1-3a

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.30 (1H, s) 7.93-7.96 (2H, m) 7.76 (2H d, *J*=8.24 Hz) 5.13 (1H, s) 4.66-4.71 (1H, m) 4.52-4.55 (1H, m) 4.17 (1H, m) 3.51 (1H, s) 3.16-3.19 (1H, m) 2.36 (1H, m) 1.78 (1H, s) 1.40 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).

[0679]

[0680]

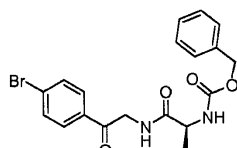
LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, RT = 3.69분, C₁₈H₂₃BrN₂O₅에 대한 분석적 계산값 427.30; 측정값 428.16 (M+H)⁺.



1-4a

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29-1.47 (m, 9H), 1.67-1.90 (m, 3H), 2.00-2.20 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.57 (q, 2H), 7.51 (t, *J*=7.78 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=7.93, 1.22 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=7.63 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.15-8.29 (m, 1H). LC/MS (M+Na)⁺ = 433.12/435.12.

[0681]

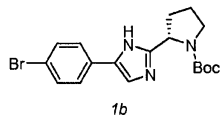


1-5a

[0682]

[0683] LCMS 조건: 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피. RT = 1.93 min; LRMS: C₁₉H₁₈BrN₂O₄에 대한 분석적 계산값 418.05; 측정값: 419.07 (M+H)⁺.

[0684] 실시예 1, 단계 b



[0685]

[0686] 크실렌 (155 mL) 중 케토아미드 1a (12.8 g, 31.12 mmol) 및 NH₄OAc (12.0 g, 155.7 mmol)의 혼합물을 140℃에서 2시간 동안 밀봉된 튜브에서 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 조심스럽게 분배시켰으며, 2상계의 진탕 이후 수성 상의 pH를 약간 염기성으로 만들도록 충분한 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수성 층을 추가의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 물질을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜, 밝은 황색의 조밀한 고체로서 이미다졸 1b의 2개 수집물을 제공하였다. 모액을 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 30% 에틸 아세테이트/헥산) 하여, 추가 이미다졸 1b 2.23 g을 제공하였다.

¹H NMR (DMSO-

d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.17/11.92/11.86 (m, 1H), 7.72-7.46/7.28 (m, 5H), 4.86-4.70 (m, 1H), 3.52 (app br s, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.30-1.75 (m, 4H), 1.40/1.15

(app br s, 9H). LC (조건 1): RT = 1.71 min; >98% 균등 지수 ; LC/MS:

[M+H]⁺ C₁₈H₂₃BrN₃O₂에 대한 분석적 계산값 : 392.10; 측정값 391.96; HRMS:

[M+H]⁺ C₁₈H₂₃BrN₃O₂에 대한 분석적 계산값 : 392.0974; 측정값 392.0959

[0687]

[0688] 하기 언급된 키랄 HPLC 조건을 사용하여 1b의 2개 샘플의 광학 순도를 평가하였다 (합쳐진 수집물에 대한 ee >99%; 플래쉬 크로마토그래피로부터의 샘플에 대한 ee = 96.7%);

[0689] 컬럼: 키랄팩 AD, 10 μm, 4.6×50 mm

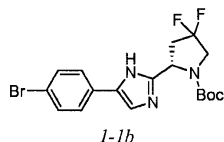
[0690] 용매: 2% 에탄올/헵탄 (등용매)

[0691] 유속: 1 mL/min

[0692] 파장: 220 또는 254 nm 중 하나

[0693] 상대적 체류 시간: 2.83 min (R), 5.34 min (S)

[0694] 적절한 케토아미드의 도입에 의해 유사한 화합물, 예컨대 중간체 1-1b 내지 1-4b를 제조할 수 있다.



[0695]

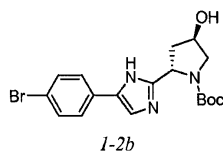
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17/1.40 (two br s, 9H), 2.50-2.74 (m,

J=25.64 Hz, 1H), 2.84-3.07 (m, 1H), 3.88 (d, J=10.07 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 7.50 (d,

J=8.55 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.55 Hz, 2H), 12.10 (s, 1H).

[0696]

[0697] HPLC 엑스테라 C-18 4.6×30 mm, 4분에 걸쳐 0 → 100%, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.59분, 99% 균등 지수; LCMS: C₁₈H₂₀BrF₂N₃O₂에 대한 분석적 계산값: 428.27; 측정값: 428.02 (M)⁺.

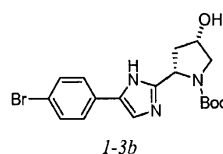


¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.89-11.99 (1H, m), 7.68 (2H, d, *J*=8.54 Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.48 (2H, d, *J*=8.54 Hz), 4.80 (1H, m), 4.33 (1H, s), 3.51-3.60 (1H, m), 3.34 (1H, d, *J*=10.99 Hz), 2.14 (1H, s), 1.97-2.05 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.10 (6H, s);

[0698]

LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, (RT = 3.23 min), C₁₈H₂₂BrN₃O₃에 대한 분석적 계산값 408.30; 측정값 409.12 (M+H)⁺.

[0699]

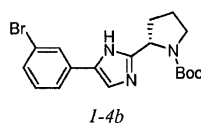


¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.06-12.24 (1H, m), 7.58-7.69 (5H, m), 4.84-4.95 (1H, m), 4.34 (1H, s), 3.61 (1H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 2.52 (1H, s), 1.92-2.20 (1H, m), 1.43 (3H, s), 1.22 (6H, s);

[0700]

LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, (RT = 3.41 min), C₁₈H₂₂BrN₃O₃에 대한 분석적 계산값 408.30; 측정값 409.15 (M+H)⁺.

[0701]



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98-1.51 (m, 9H), 1.82-2.12 (m, 3H), 2.31-2.48 (m, 1H), 3.30-3.51 (m, 1H), 3.52-3.66 (m, 1H), 4.88-5.16 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=7.93 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=7.93 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.93 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=28.38 Hz, 1H), 14.65 (s, 1H). LC/MS (M+H)⁺ = 391.96/393.96.

[0702]

상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라 추가의 이미다졸 유사체를 제조하였다.

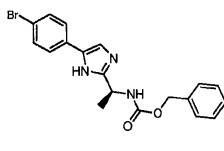
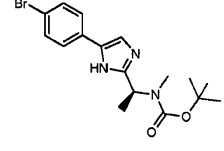
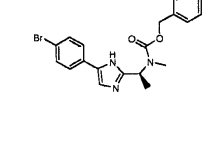
[0703]

LC 조건: 조건 1: 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

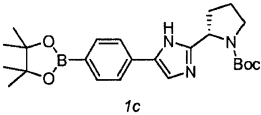
[0704]

조건 2: 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

[0705]

실시예	구조식	데이터
1-5b		RT = 1.70 min (조건 2, 98%); LRMS: C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 399.05; 측정값: 400.08 (M+H) ⁺ .
1-6b		RT = 1.64 min (조건 2, 98%); LRMS: C ₁₇ H ₂₂ N ₃ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 379.09 ; 측정값: 380.06 (M+H) ⁺ .
1-7b		RT = 2.28 min (95%); LRMS: C ₂₀ H ₂₁ Br N ₃ O ₂ 에 대한 분석적 계산값; 414.08; 측정값: 414.08 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₂₀ H ₂₁ Br N ₃ O ₂ 에 대한 분석적 계산값; 414.0817; 측정값: 414.0798 (M+H) ⁺ .

실시예 1, 단계 c

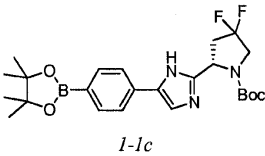


Pd(Ph₃P)₄ (469 mg, 0.406 mmol)를 브로마이드 1b (4.008 g, 10.22 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (5.422 g, 21.35 mmol), 칼륨 아세테이트 (2.573 g, 26.21 mmol) 및 1,4-디옥산 (80 mL)의 혼합물을 함유하는 가압 튜브에 첨가하였다. 반응 플라스크를 질소로 퍼징하고, 캡핑하고, 80℃에서 16.5시간 동안 오일조로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켰다. 조질의 물질을 CH₂Cl₂ (150 mL) 및 수성 매질 (50 mL 물 + 10 mL 포화 NaHCO₃ 용액) 사이에 조심스럽게 분배시켰다. 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하고, 합쳐진 유기 상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (샘플을 용리 용매와 함께 로딩함; 20-35% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여, 회백색의 조밀한 고체로서 피나콜로 오염된 보로네이트 1c를 제공하였으며; 1c 대 피나콜의 상대적 몰 비는 약 10:1 (¹H NMR)이었다. 고압에의 노출 약 2.5 일 이후 샘플은 3.925 g으로 칭량되었다.

¹H NMR

(DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.22/11.94/ 11.87 (m, 1H), 7.79-7.50/ 7.34-7.27 (m, 5H), 4.86-4.70 (m, 1H), 3.52 (app br s, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.27-1.77 (m, 4H), 1.45-1.10 (m, 21H). LC (조건 1): RT = 1.64 min; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₄H₃₃BN₃O₄에 대한 분석적 계산값 : 440.27; 측정값 440.23.

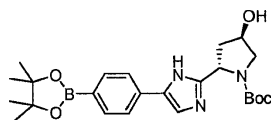
적절한 아릴 브로마이드를 도입하여, 유사한 화합물, 예컨대 중간체 1-1c 내지 1-4c를 제조할 수 있다.



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.16 (s, 8H), 1.29 (s, 13H), 2.51-2.72 (m, 1H), 2.84-3.03 (m, 1H), 3.79-4.00 (m, 2H), 4.88-5.21 (m, 1H), 7.62 (d, J=7.93 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.93 Hz, 2H), 12.11/12.40 (two br s, 1H).

HPLC 제미니 C-18 4.6×50 mm, 4분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 95% 물, 5% 아세토니트릴, 0.1

% NH₄OAc, B = 5% 물, 95% 아세토니트릴, 0.1% NH₄OAc, RT = 1.62분, 99% 균등 지수. LCMS: C₃₄H₃₂BF₂N₃O₄에 대한 분석적 계산값: 475.34; 측정값: 474.78 (M-H)⁻.



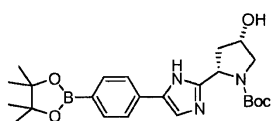
1-2c

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.97 (1H, m), 7.62-7.75 (5H, m), 5.05 (1H d, J=3.36 Hz), 4.82 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.58 (1H, m), 2.389 (1H, s), 2.17 (1 H, m), 1.38 (3H, s), 1.30 (12H, s), 1.1 (6H, s);

[0714]

LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, RT = 3.63분, C₂₄H₃₄BN₃O₅에 대한 분석적 계산값 455.30; 측정값 456.31 (M+H)⁺.

[0715]



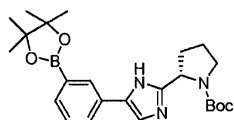
1-3c

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.05-12.24 (1H, m), 7.61-7.73 (5H, m), 4.83-5.01 (1H, m), 4.33 (1H, s), 3.54-3.63 (1H, m), 3.39-3.80 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 1.98-2.01 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.34 (12H, s), 1.21 (6H, s);

[0716]

LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, RT = 3.64분, C₂₄H₃₄BN₃O₅에 대한 분석적 계산값 455.30; 측정값 456.30 (M+H)⁺.

[0717]



1-4c

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02-1.54 (m, 21H), 1.75-2.07 (m, 3H), 2.09-2.33 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 4.69-4.94 (m, 1H), 7.33 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.41-7.57 (m, 2H), 7.84 (d, J=7.32 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.62-12.07 (m, 1H). LC/MS (M+H)⁺ = 440.32.

[0718]

추가 보론산 에스테르: 1-5c 내지 1-10c에 대한 조건

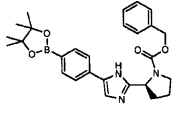
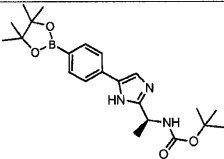
[0719]

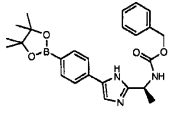
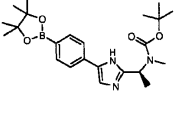
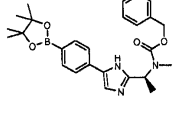
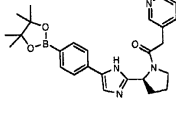
LCMS 조건: 조건 1: 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

[0720]

조건 2: 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

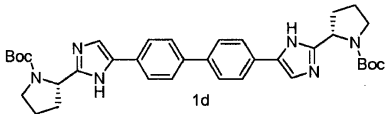
[0721]

1-5c		RT = 1.84 min (조건 2); LCMS: C ₂₇ H ₃₂ BN ₃ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 473 ; 측정값: 474 (M+H) ⁺ .
1-6c		RT = 1.84 min (조건 2); LCMS: C ₂₂ H ₃₂ BN ₃ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 413 ; 측정값: 414 (M+H) ⁺ .

1-7c		RT = 1.85 min (조건 2); LRMS: C ₂₅ H ₃₁ BN ₃ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 448 ; 측정값: 448 (M+H) ⁺ .
1-8c		RT = 2.49 (76%, 보론산 에스테르) 및 1.81 (21.4%, 보론산); LCMS: C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₄ B 에 대한 분석적 계산값 428.27 측정값: 428.27 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₄ B 에 대한 분석적 계산값 428.2721; 측정값: 428.2716 (M+H) ⁺ .
1-9c		RT = 2.54 (74.2%, 보론산 에스테르) 및 1.93 (25.8%, 보론산); LRMS: C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₄ B 에 대한 분석적 계산값 462.26; 측정값: 462.25 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₄ B 에 대한 분석적 계산값 462.2564 ; 측정값: 462.2570 (M+H) ⁺ .
1-10c		RT = 1.91 (64.5 %, 보론산 에스테르) 및 1.02 (33.8 %, 보론산); LRMS: C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃ ¹⁰ B 에 대한 분석적 계산값 458.26 측정값: 458.28 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃ ¹⁰ B 에 대한 분석적 계산값 458.2604; 측정값: 458.2617 (M+H) ⁺ .

실시예 1, 단계 d

디-tert-부틸 (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디(1-피롤리딘카르복실레이트)

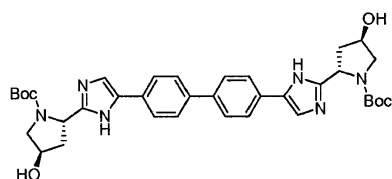


Pd(Ph₃P)₄ (59.9 mg, 0.0518 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (12 mL) 및 물 (4 mL) 중 브로마이드 1b (576.1 mg, 1.469 mmol), 보로네이트 1c (621.8 mg, 1.415 mmol), NaHCO₃ (400.4 mg, 4.766 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 세정하고, 80℃에서 5.75시간 동안 오일조로 가열하였으며, 이후 휘발성 성분을 진공 하

에 제거하였다. 잔류물을 20% 메탄올/CHCl₃ (60 mL) 및 물 (30 mL) 사이에 분배시키고, 수성 상을 20% 메탄올/CHCl₃ (30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질로부터 실리카 겔 메쉬를 제조하였으며, 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트) 하여, 회백색 고체로서 Ph₃P=O로 오염된 이량체 1d를 제공하였다 (563 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.21-12.16/11.95-11.78 (m, 2H), 7.85-7.48/ 7.32-7.25 (m, 10H), 4.90-4.71 (m, 2H), 3.60-3.32 (m, 4H), 2.30-1.79 (m, 8H), 1.46-1.10 (m, 18H). LC (조건 1b): RT = 1.77 min; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₆H₄₅BN₆O₄에 대한 분석적 계산값: 625.35; 측정값 625.48.

추가적 대칭성 유사체를 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

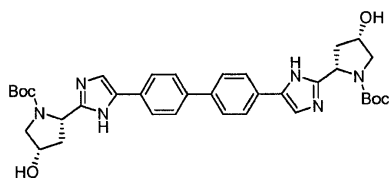


1-1d

중간체 1-2c 및 1-2b를 사용하여 실시예 1-1d를 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.94-12.22 (2H, m) 7.53-7.82 (10H, m) 4.82-4.92 (2 H, m) 4.34-4.43 (2 H, m) 3.55-3.64 (2 H, m) 3.36 (2 H, d, J=11.29 Hz) 2.12-2.22 (2 H, m) 2.02-2.11 (2 H, m) 1.40 (6 H, s) 1.14 (12 H, s);

LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, RT = 3.32 min, 분석적 계산값 656.79; 측정값 657.40 (M+H)⁺. 공칭/LRMS - (M+H)⁺ 657.42, (M-H)⁻ 655.28.

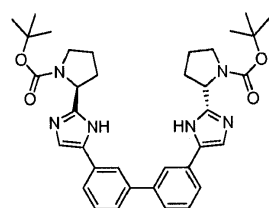


1-2d

중간체 1-3b 및 1-3c로부터 실시예 1-2d를 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.00-12.20 (2H, m) 7.56-7.76 (10H, m) 4.90 (1H, s) 4.82 (1H, s) 4.25-4.34 (2H, m) 3.56 (2H, s) 3.34-3.47 (2H, m) 1.97-2.13 (4H, m) 1.39 (9H, m) 1.20 (9H, s);

LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA; RT = 3.35 min, 분석적 계산값 656.79; 측정값 657.30 (M+H)⁺.

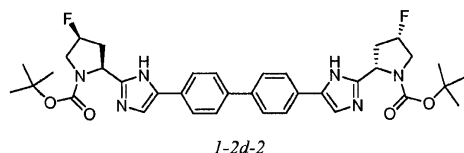


1-2d-1

[0739] *tert*-부틸 (2*S*)-2-(4-(3'-(2-((2*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘)-1*H*-이미다졸-5-일)-3-바이페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카복실레이트

[0740] 중간체 1-4c 및 1-4b를 사용하여 실시예 1-2d-1을 제조하였다.

[0741] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09-1.51 (m, 18H), 1.84-2.15 (m, 6H), 2.34-2.50 (m, 2H), 3.35-3.52 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 2H), 5.08 (d, *J*=5.49 Hz, 2H), 7.68 (t, *J*=7.78 Hz, 2H), 7.78-7.92 (m, 4H), 8.11-8.30 (m, 4H), 14.81 (s, 2H). LC/MS (*M*+*H*)⁺ = 625.48.

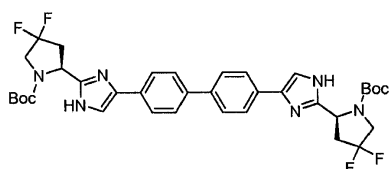


[0742]

[0743] 고체로서 디올 1-1d (0.15 g, 0.23 mmol)을 -78℃로 냉각된 CH₂Cl₂ 1.0 mL 중 비스(2-메톡시에틸) 아미노술퍼 트리플루오라이드 (0.1 mL, 0.51 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이후 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액에 붓고, 버블링이 중단될 때까지 교반하였다. 층을 분리시키고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 1회 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜, 황색 오일을 얻었다. 상기 오일을 CH₂Cl₂ 및 펜탄으로 연화처리하여, 황갈색 고체로서 목적 생성물을 제공하였다 (0.092 g, 61%).

[0744] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.76-11.94 (2H, m), 7.77 - 7.85 (4 H, m), 7.66 - 7.72 (4 H, m), 7.60 - 7.66 (2 H, m, *J*=11.60 Hz), 5.39 (1 H, s), 5.28 (1 H, s), 5.03 (2 H, s), 3.66 - 3.79 (4 H, m), 2.61 - 2.70 (2 H, m), 2.28 - 2.38 (2 H, m), 1.42 (10 H, s), 1.24 (8 H, s).

[0745] LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, (*t*_R = 3.58 min), C₃₆H₄₂F₂N₆O₄에 대한 분석적 계산값 660.70; 측정값 661.68 (*M*+*H*)⁺.



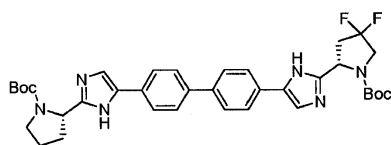
[0746]

[0747] 1b 및 1c에서 1d의 제조에서와 동일한 방식으로 1-1b 및 1-1c로부터 제조하였다.

[0748] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18/1.40 (two br. s., 18H), 2.53 - 2.75 (m, *J*=25.94 Hz, 2H), 2.86 - 3.06 (m, 2H), 3.78 - 4.02 (m, 4H), 5.04 (br s, 2H), 7.17 - 8.24 (m, 10H), 12.07/12.37 (two br. s., 2H);

[0749] HPLC 엑스테라 C-18 3.0×50 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100%, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.31 min, 99% 균등 지수. LCMS: C₃₆H₄₀F₄N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 696.73; 측정값: 967.64 (*M*+*H*)⁺.

[0750] 반대대칭 화합물, 예컨대 중간체 1-3d 및 1-4d를 동일한 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 1d의 제조에 대해 상기 기재된 것과 동일한 방법에서의 1-1c와 1b와의 반응은 1-3d를 제공하였다. 유사하게, 1d의 제조에 대해 상기 기재된 것과 동일한 방법에서의 1-4c와 1b와의 반응은 1-4d를 제공하였다.



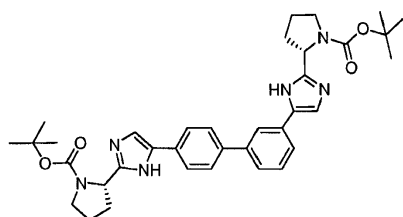
1-3d

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40/1.18 (two br s, 18H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.28-2.46 (m, 2H), 2.68-2.87 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.82-4.10 (m, 2H), 4.92-5.11 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 7.79-8.00 (m, 8H), 8.03-8.25 (m, 2H), 13.77-15.16 (m, 2H);

[0751]

HPLC 엑스테라 C-18 3.0×50 mm, 4분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.22분, 99% 균등 지수. LCMS: C₃₆H₄₂F₂N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 660.75; 측정값: 661.98 (M+H)⁺.

[0752]



1-4d

[0753]

1b 및 1c에서 1d의 제조와 유사한 방식으로 1-4c 및 1b로부터 실시예 1-4d를 제조하였다.

[0754]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 - 1.60 (m, 18 H)
1.75 - 2.11 (m, J=73.24 Hz, 6 H) 2.12 - 2.32 (m, 2 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 3.56 (s, 2 H) 4.63 - 5.02 (m, 2 H) 6.98 - 8.28 (m, 10 H) 11.67 - 12.33 (m, 2 H);

[0755]

LC 조건: 페노메넥스 루나 3.0×5.0 mm S10, 용매 A - 10% MeOH/90%H₂O 중 0.1% TFA, 용매 B - 90% MeOH/10% H₂O 중 0.1% TFA, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 중지 시간 = 3 min, 유속 = 4 ml/min, 파장 = 220 nm, LC/MS (M+H)⁺ = 625.32. 체류 시간 = 1.438 min

[0756]

추가 바이페닐 유사체를 유사하게 제조하였다.

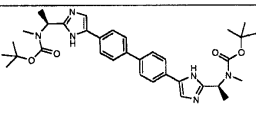
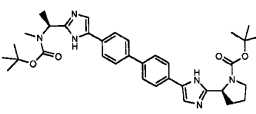
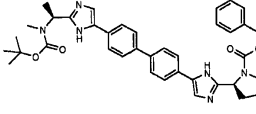
[0757]

실시예 1-5d 내지 1-7d에 대한 LC 조건: 조건 1: 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

[0758]

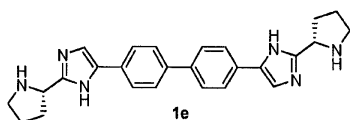
조건 2: 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

[0759]

실시예	화합물 명칭	구조식	특성 분석 데이터
1-5d	디-tert-부틸(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(1S)-1,1-에탄디일))비스(메틸 카르바메이트)	 1-8c 및 1-6b로부터 제조됨	RT = 1.64 min (>95%) 조건 2; LCMS: C ₃₄ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 601.35; 측정값: 601.48 (M+H) ⁺ ; LRMS: C ₃₄ H ₄₄ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 600.34; 측정값: 601.32 (M+H) ⁺ .
1-6d	tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에틸)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-5-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 1-8c 및 1b로부터 제조됨	RT = 1.63 min (>95%); 조건 2; LCMS: C ₃₅ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 613.34; 측정값: 613.56 (M+H) ⁺ ; LRMS: C ₃₅ H ₄₄ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 612.34; 측정값: 613.33 (M+H) ⁺ .
1-7d	벤질 (2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에틸)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-5-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 1-6b 및 1-5c로부터 제조됨	RT = 1.65 min (>95%); 조건 2; LCMS: C ₃₈ H ₄₃ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 647.33; 측정값: 647.44 (M+H) ⁺ ; LRMS: C ₃₈ H ₄₂ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 646.33; 측정값: 647.34 (M+H) ⁺ .

실시예 1, 단계 e

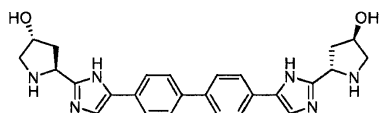
5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸)



카르바메이트 1d (560 mg) 및 25% TFA/CH₂Cl₂ (9.0 mL)의 혼합물을 주위 조건에서 3.2시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, MCX 컬럼 (메탄올 세척; 2.0 M NH₃/메탄올 용리)을 사용하여 얻어진 물질을 유리 염기화하여, 탁한 황색 고체로서 피롤리딘 1e를 제공하였다 (340 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 11.83 (br s, 2H), 7.80 (d, J = 8.1, 4H), 7.66 (d, J = 8.3, 4H), 7.46 (br s, 2H), 4.16 (app t, J = 7.2, 2H), 2.99-2.69 (m, 6H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.94-1.66 (m, 6H). LC (조건 1): RT = 1.27 min; > 98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₆H₂₉N₆에 대한 분석적 계산값 : 425.25; 측정값 425.25; HRMS: [M+H]⁺ C₂₆H₂₉N₆에 대한 분석적 계산값: 425.2454; 측정값 425.2448

[0766] 유사한 방식으로 추가의 유사체, 예컨대 1-1e 내지 1-4e를 제조할 수 있다.



• 4 HCl

1-1e

[0767]

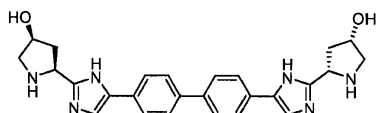
[0768] 디옥산 3 mL 중 1-1d (3R,3'R,5S,5'S)-tert-부틸 5,5'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(3-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트)의 용액에 디옥산 중 4.0 M HCl 용액 0.8 mL를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 황갈색 고체를 진공 하에 건조시켜, 1-1e (3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-3-올테트라히드로클로라이드를 얻었다 (0.55 g, 100% 수율). 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.33 (s, 2H), 9.85 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 8.01 (d, J=8.24 Hz, 4H), 7.88 (d, J=8.24 Hz, 4H), 5.14 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.23 (d, J=11.29 Hz, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.44 (dd, J=13.43, 6.71 Hz, 2H);

[0769]

[0770] LCMS - 워터스-선파이어 C-18 4.6×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, RT = 1.35 min, 분석적 계산값 456.30; 측정값 457.25 (M+H)⁺; 공칭/LRMS - (M+H)⁺ 457.35.



• 4 HCl

1-2e

[0771]

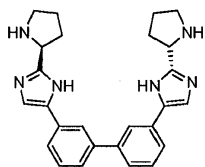
[0772] 1-1e의 제조에 대해 기재된 방법과 유사한 방식으로 실시예 1-2e를 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.32 (1 H, s) 8.01 (2 H,

s) 7.97 (4 H, d, J=8.24 Hz) 7.86 (4 H, d, J=8.24 Hz) 5.01-5.10 (2 H, m) 4.52-4.60 (2 H, m) 3.36-3.45 (2 H, m) 3.25 (2 H, s) 2.60-2.68 (2 H, m) 2.40-2.48 (2 H, m);

[0773]

[0774] LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, RT = 2.10 min., 분석적 계산값 456.30; 측정값 457.22 (M+H)⁺



1-2e-1

[0775]

[0776] 2-((2S)-2-피롤리딘-4-(3'-(2-((2S)-2-피롤리딘-1H-이미다졸-5-일)-3-바이페닐-1H-이미다졸

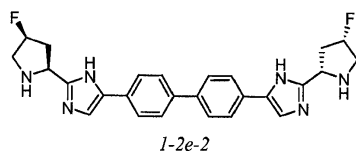
[0777] 1-1e의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 1-2d-1로부터 실시예 1-2e-1을 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.74-2.44 (m, 12H), 4.83

(s, 2H), 7.37-7.72 (m, 4H), 7.74-8.03 (m, 4H), 8.10 (s, 2H), 9.14 (s, 2H), 9.81 (s, 2H).

LC/MS (M+H)⁺ = 425.30.

[0778]

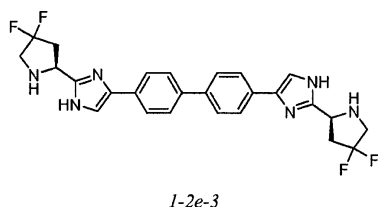


[0779]

[0780] 디옥산 1 mL 중 1-2d-2 (0.084 g, 0.13 mmol)의 용액에 디옥산 중 4.0 M HCl 용액 0.5 mL를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 황갈색 고체를 진공 하에 건조시켜, 1-2e-2를 얻었다 (0.077 g, 100% 수율). 상기 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0781]

[0782] LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, (t_R = 2.22 min.), $C_{26}H_{26}F_2N_6$ 에 대한 분석적 계산값 460.53; 측정값 461.37 (M+H)⁺.



[0783]

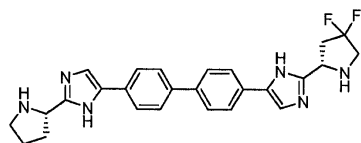
[0784] 1-1d에서 1-1e의 제조에서와 동일한 방식으로 1-2d-3으로부터 제조하였다.

[0785]

[0786] HPLC 엑스테라 C-18 3.0×50 mm, 4분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H_3PO_4 , B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H_3PO_4 , RT = 1.66분, 92% 균등 지수. LCMS: $C_{26}H_{24}F_4N_6$ 에 대한 분석적 계산값: 496.50; 측정값: 495.53 (M-H)⁻.

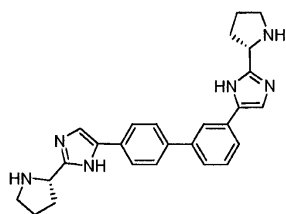
[0787]

유사한 반대대칭 화합물, 예컨대 중간체 1-3e 및 1-4e를 동일한 방법에 의해 제조할 수 있다.



[0788]

[0789] HPLC 엑스테라 C-18 3.0×50 mm, 4분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H_3PO_4 , B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H_3PO_4 , RT = 0.8622분, 99% 균등 지수; LCMS: $C_{26}H_{26}F_2N_6$ 에 대한 분석적 계산값: 460.52; 측정값: 461.45 (M+H)⁺.



1-4e

1-1d에서 1-1e의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 실시예 1-4e를 1-4d로부터 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 - 2.13 (m, 2 H) 2.12 - 2.31 (m, 2 H) 2.36 - 2.60 (m, 4 H) 3.29 - 3.55 (m, 4 H) 5.00 (s, 2 H) 7.35 - 8.50 (m, 10 H) 9.76 (s, 2 H) 10.12 - 10.45 (m, 2 H).

LC 조건: 페노메넥스 루나 3.0×5.0 mm S10, 용매 A - 10% MeOH/90% H_2O 중 0.1% TFA, 용매 B - 90% MeOH/10% H_2O 중 0.1% TFA, 2분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B, 중지 시간 = 3 min., 유속 = 4 ml/min, 파장 = 220 nm, LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 425.28$. 체류 시간 = 0.942 min.

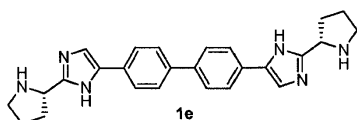
추가적 유사체를 유사하게 제조하였다.

실시예	화합물 명칭	구조식	데이터
1-5e		 1-6d로부터 제조됨	RT = 1.37 min; LCMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6$ 에 대한 분석적 계산값 412; 측정값: 413 $(\text{M}+\text{H})^+$.
1-6e		 1-7d로부터 제조됨	RT = 1.43 min; LCMS: $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값 547; 측정값: 547 $(\text{M}+\text{H})^+$.
1-7e		 1-5d로부터 제조됨	RT = 1.12 min; LRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6$ 에 대한 분석적 계산값 400.24; 측정값: 401.22 $(\text{M}+\text{H})^+$.

1-5e 내지 1-7e에 대한 LC 조건: 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 2분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

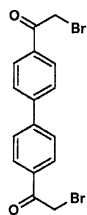
실시예 1, 단계 e의 또 다른 합성

5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸)



1e

[0800] 실시예 A-1e-1



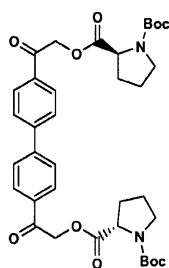
[0801]

[0802] 질소 라인, 오버헤드 교반기 및 열전쌍이 장착된 1 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 1,1'-(바이페닐-4,4'-디일)디에 타는 20 g (83.9 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 200 mL 및 브롬 8.7 mL (27.1 g, 169.3 mmol, 2.02 equiv)를 충전하였다. 혼합물을 주위 조건 하에 약 20시간 동안 질소 하에 교반하였다. 얻어진 슬러리에 CH_2Cl_2 200 mL를 충전하고, 진공 증류를 통해 약 150 mL로 농축시켰다. 이후, 슬러리를 200 mL의 표적 부피로의 진공 증류를 통해 THF로 용매 교환하였다. 슬러리를 1시간에 걸쳐 20 내지 25℃로 냉각시키고, 추가 시간 동안 20 내지 25℃에서 교반하였다. 회백색 결정질 고체를 여과하고, CH_2Cl_2 150 mL로 세척하였다. 생성물을 60℃에서 진공 하에 건조시켜, 목적 생성물 27.4 g (69.2 mmol, 82%)을 제공하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.85 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 4H), 4.26 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.0, 145.1, 133.8, 129.9, 127.9, 30.8; IR (KBr, cm^{-1}) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199; $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: C, 48.52; H, 3.05; Br, 40.34. 측정값: C, 48.53; H, 3.03; Br, 40.53. HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{O}_2$ 에 대한 계산값(M + H; DCI^+): 394.9282. 측정값: 394.9292. 융점 224-226 °C.

[0803]

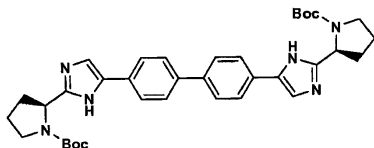
[0804] 실시예 A-1e-2



[0805]

[0806] 질소 라인, 열전쌍 및 오버헤드 교반기가 장착된 500 mL 재킷 플라스크에 실시예 A-1e-1 20 g (50.5 mmol, 1 equiv), 1-(tert-부톡시카르보닐)-L-프롤린 22.8 g (105.9 mol, 2.10 equiv) 및 아세트니트릴 200 mL를 충전하였다. 슬러리를 20℃로 냉각시키고, 이어서 DIPEA 18.2 mL (13.5 g, 104.4 mmol, 2.07 equiv)를 첨가하였다. 슬러리를 25℃로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 투명 유기 용액을 3×100 mL 13 중량% 수성 NaCl로 세척하였다. 아세트니트릴이 0.5 부피% 미만인 될 때까지 풍부한 아세트니트릴 용액을 진공 증류에 의해 톨루엔 (표적 부피 = 215 mL)으로 용매 교환하였다.

[0807] 실시예 A-1e-3



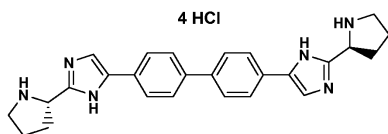
[0808]

[0809] 상기 실시예 A-1e-2의 톨루엔 용액에 암모늄 아세테이트 78 g (1.011 mol, 20 equiv)을 충전하고, 95 내지 100℃로 가열하였다. 혼합물을 95 내지 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 완료 이후, 혼합물을 70 내지 80℃로 냉각시키고, 아세트산 7 mL, n-부탄올 40 mL 및 5 부피% 수성 아세트산 80 mL를 충전하였다. 온도를 50℃ 초과로 유지시키면서 얻어진 2상 용액을 분할하였다. 온도를 50℃ 초과로 유지시키면서 풍부한 유기 상에 5 부피% 수성 아세트산 80 mL, 아세트산 30 mL 및 n-부탄올 20 mL를 충전하였다. 온도를 50℃ 초과로 유지시키면서 얻어진 2상 용액을 분할하고, 풍부한 유기 상을 추가의 5 부피% 수성 아세트산 80 mL로 세척하였다.

이후, 풍부한 유기상을 215 mL의 표적 부피로의 진공 증류에 의해 톨루엔으로 용매 교환하였다. 온도를 60℃ 초과로 유지시키면서 MeOH 64 mL를 충전하였다. 얻어진 슬러리를 70 내지 75℃로 가열하고, 1시간 동안 숙성시켰다. 슬러리를 1시간에 걸쳐 20 내지 25℃로 냉각시키고, 이 온도에서 추가 시간 동안 숙성시켰다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 10:3 톨루엔:MeOH 200 mL로 세척하였다. 생성물을 70℃에서 진공 하에 건조시켜, 목적 생성물 19.8 g (31.7 mmol, 63%)을 유발하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00-11.00 (s, 2H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.60-7.30 (s, 2H), 4.92-4.72 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.49-3.28 (m, 2H), 2.39-2.1 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 6H), 1.60-1.33 (s, 8H), 1.33-1.07 (s, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154.1, 153.8, 137.5, 126.6, 125.0, 78.9, 78.5, 55.6, 55.0, 47.0, 46.7, 33.7, 32.2, 28.5, 28.2, 24.2, 23.5; IR (KBr, cm⁻¹) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125; HRMS C₃₆H₄₅N₆O₄에 대한 계산값 (M + H; ESI⁺): 측정값 625.3502. 융점 190-195 °C (분해).

실시예 A-1e-4

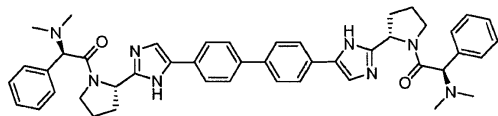


질소 라인 및 오버헤드 교반기가 장착된 250 ml 반응기에 실시예 A-1e-3 (40.01 mmol, 1 equiv), 이어서 메탄올 250 mL 및 6 M 수성 염화수소 32.85 mL (400.1 mmol, 10 equiv)를 충전하였다. 온도를 50℃로 상승시키고, 50℃에서 5시간 동안 진탕시켰다. 얻어진 슬러리를 20 내지 25℃로 냉각시키고, 약 18시간 동안 진탕을 유지시켰다. 슬러리를 여과하여 고체를 수득하였으며, 이를 90% 메탄올/물 (V/V) 100 mL 및 메탄올 2×100 mL로 연속적으로 세척하였다. 습윤 케이크를 50℃에서 밤새 진공 오븐에서 건조시켜, 목적 생성물 18.12 g (31.8 mmol, 79.4%)을 얻었다.

실시예 A-1e-4의 재결정화

질소 라인 및 오버헤드 교반기가 장착된 250 ml 반응기에 조질의 실시예 A-1e-4 17.8 g, 이어서 메탄올 72 mL를 충전하였다. 얻어진 슬러리를 50℃에서 4시간 동안 진탕시키고, 20 내지 25℃로 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 1시간 동안 진탕을 유지시켰다. 슬러리를 여과하여 결정질 고체를 수득하였으며, 이를 메탄올 60 mL로 세척하였다. 얻어진 습윤 케이크를 50℃에서 4일 동안 진공 오븐에서 건조시켜, 목적 생성물 14.7 g (25.7 mmol, 82.6%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.5-10.25 (br, 2H), 10.1-9.75 (br, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.4, 4H), 7.92 (d, J = 8.5, 4H), 5.06 (m, 2H), 3.5-3.35 (m, 4H), 2.6-2.3 (m, 4H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.6, 142.5, 139.3, 128.1, 127.5, 126.1, 116.9, 53.2, 45.8, 29.8, 24.3; IR (KBr, cm⁻¹) 3429, 2627, 1636, 1567, 1493, 1428, 1028. C₂₆H₃₂N₆Cl₄에 대한 분석적 계산값: C, 54.75; H, 5.65; Cl, 24.86; 1.9% 물로 조절됨: C, 53.71; H, 5.76; N, 14.46; Cl, 24.39. 측정값: C, 53.74; H, 5.72; N, 14.50; Cl, 24.49; KF = 1.9. 융점 240 °C (분해)



실시예 1

(1*R*, 1'*R*)-2, 2'-(4, 4'-바이페닐디일비스(1*H*-이미다졸-5, 2-디일(2*S*)-2, 1-피롤리딘디일))비스(*N,N*-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)

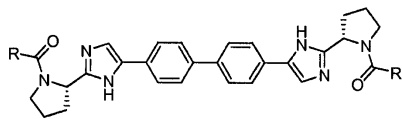
HATU (44.6 mg, 0.117 mmol)를 DMF (1.5 mL) 중 피롤리딘 1e (22.9 mg, 0.054 mmol), 디이소프로필에틸아민 (45 μL, 0.259 mmol) 및 Cap-1 (28.1 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주위 조건에서 90분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 먼저 MCX (메탄올 세척; 2.0 M NH₃/메탄올 용리),

이어서 역상 HPLC 시스템 (H₂O/메탄올/TFA)에 의해 잔류물을 정제하여, 회백색 발포체로서 실시예 1의 TFA 염을 제공하였다 (44.1 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ= 2.5 ppm, 400 MHz): δ 10.25 (br s, 2H), 8.20-7.10 (m, 20H), 5.79-5.12 (m, 4H), 4.05-2.98 (m, 4H), 2.98-2.62 (m, 6H), 2.50-1.70 (m, 14H),

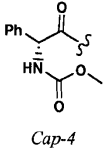
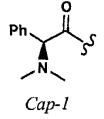
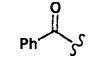
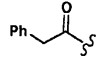
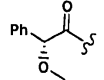
[주: 이미다졸 NH의 시그날은 화학적 이동을 할당하기에 너무 광대역이었음] LC (조건 1): RT = 1.40 min; >98 % 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₆H₅₁N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 747.41; 측정값 747.58

실시예 2 내지 24-4d

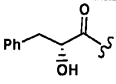
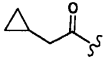
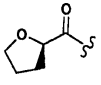


실시예 1에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 Cap-1을 각각의 산으로 대체하여 TFA 염으로서 실시예 2 내지 24-4h를 제조하였다. 하기 표에서 번호 없는 Cap은 시판된다.

실시예	화합물 명칭		RT (LC-조건); % 균등 지수; MS 데이터
2	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(2-옥소-1-페닐에탄올)		1.55 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 693.32; 측정값 693.46; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 693.3189; 측정값 693.3182
3	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(1-옥소-2-페닐-2-프로판올)		1.77 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.35; 측정값 721.52; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.3502; 측정값 721.3515

4	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트	 Cap-4	1.64 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₄₇ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 807.36; 측정값 807.58
5	(1S,1'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)	 Cap-1 의 거울상이성질체	1.33 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₁ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 747.41; 측정값 747.64; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₁ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 747.4135; 측정값 747.4103
6	5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-벤조일-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸)		1.65 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₃₇ N ₆ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 633.30; 측정값 633.51
7	5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-(페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸)		1.71 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₆ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 661.33; 측정값 661.53; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₆ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 661.3291; 측정값 661.3300
8	5,5'-(4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸)		1.63 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.35; 측정값 721.59; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.3502; 측정값 721.3536

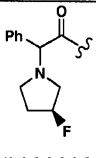
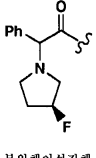
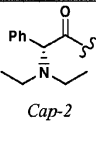
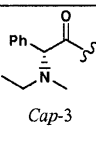
[0827]

9	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'- 바이페닐디일)비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일))비스(1- 옥소-3-페닐-2-프로판올)		1.71 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.35; 측정값 721.58; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.3502; 측정값 721.3497
10	5,5'-(4,4'- 바이페닐디일)비스(2-((2S)- 1-프로피오닐-2- 피롤리딘))-1H-이미다졸)		1.47 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₂ H ₃₇ N ₆ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 537.30; 측정값 537.40; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₂ H ₃₇ N ₆ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 537.2978; 측정값 537.2952
11	5,5'-(4,4'- 바이페닐디일)비스(2-((2S)- 1-(시클로프로필카르보닐)- 2-피롤리딘))-1H-이미다졸)		1.48 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₄ H ₃₇ N ₆ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 561.30; 측정값 561.44
12	5,5'-(4,4'- 바이페닐디일)비스(2-((2S)- 1-(시클로프로필아세틸)-2- 피롤리딘))-1H-이미다졸)		1.57 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₁ N ₆ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 589.33; 측정값 589.48; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₁ N ₆ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 589.3291; 측정값 589.3268
13	5,5'-(4,4'- 바이페닐디일)비스(2-((2S)- 1-((2R)-테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2- 피롤리딘))-1H-이미다졸)		1.44 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₁ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 621.32; 측정값 621.52; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₁ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적

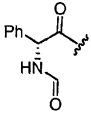
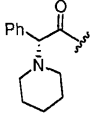
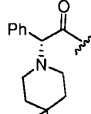
[0828]

			계산값 : 621.3189; 측정값 621.3191
14	2,2'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일)) 비스(N,N-디메틸-2- 옥소에탄아민)		1.27 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₄ H ₄₃ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 595.35; 측정값 595.54; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₄ H ₄₃ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 595.3509; 측정값 595.3503
15	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일))비스(1- 옥소-2-프로판올)		1.36 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₂ H ₃₇ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 569.29; 측정값 569.44; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₂ H ₃₇ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 569.2876; 측정값 569.2872
16	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일))비스(3- 메틸-1-옥소-2-부탄올)		1.51 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 625.35; 측정값 625.50; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₅ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 625.3502; 측정값 625.3517
17	5,5'-(4,4'- 바이페닐디일)비스(2-((2S)- 1-((2R)-2-페닐-2-(1- 피롤리딘)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸)		1.13 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₃₅ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 799.45; 측정값 799.67
18	4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스 (1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1-피롤리딘디일 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-		1.11 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₃₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 831.44; 측정값

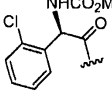
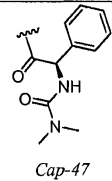
[0829]

	에탄디일))디모르폴린	Cap-6	831.71
19	5,5'-(4,4'-바이페닐디일) 비스(2-((2S)-1-(((3S)-3- 플루오로-1-피롤리디닐) (페닐)아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸)	 부분임제이성전체-1 Cap-9a	1.17 min (조건 1); 97%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₃ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 835.43; 측정값 835.51; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₃ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 835.4260; 측정값 835.4261
20	5,5'-(4,4'-바이페닐디일) 비스(2-((2S)-1-(((3S)-3- 플루오로-1-피롤리디닐) (페닐)아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸)	 부분임제이성전체-2 Cap-9b	1.03 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₃ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 835.43; 측정값 835.51; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₃ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 835.4260; 측정값 835.4266
21	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일))비스 (N,N-디에틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민)	 Cap-2	1.13 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 803.48; 측정값 803.56; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 803.4761; 측정값 803.4728
22	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일))비스(N- 에틸-N-메틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민)	 Cap-3	1.10 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₈ H ₅₅ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 775.45; 측정값 775.52; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 775.4448; 측정값 775.4456

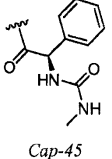
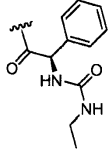
[0830]

23	N,N'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일((1R)-2- 옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))디포름아미드		1.22 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 747.34; 측정값 747.38
24	1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일카르보닐)) 디시클로프로판올		1.77 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₄ H ₃₇ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 593.29; 측정값 593.16
24-1	1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일((1R)-2- 옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))디피페리딘	 Cap-14	¹ HNMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.18 (m, 0.4H), 11.96 (m, 0.4H), 11.79 (m, 1.2H), 7.84-7.70 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 4H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 2H), 5.51-5.48 (m, 0.5H), 5.01- 4.98 (m, 1.5H), 4.29 (m, 1.5H), 4.16 (m, 0.5H), 3.98 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 8H), 2.14-1.82 (m, 8H), 1.47-1.31 (m, 12H); LCMS: C ₅₂ H ₅₈ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 826; 측정값: 827 (M+H) ⁺ .
24-2	1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)-2-옥소- 1-페닐-2,1-에탄디일)))비스 (4-메틸-4-피페리딘올)	 Cap-15	¹ HNMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.02 (br s, 1H), 11.82 (br s, 1H), 7.90-7.79 (m, 4H), 7.79-7.65 (m, 5H), 7.55 (br s, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39-7.25 (m, 3H),

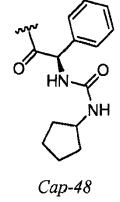
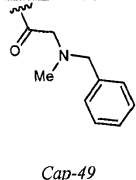
[0831]

			7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.15-4.96 (m, 2H), 4.31-3.96 (m, 6H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 9H), 1.35-1.20 (m, 5H), 1.09 (s, 2H), 1.05 (s, 4H); LCMS: $C_{54}H_{62}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 886; 측정값: 887 (M+H) ⁺ .
24-3	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)-1-(2- 클로로페닐)-2-옥소-2,1- 에탄디일)))비스카르바메이트		LCMS: $C_{46}H_{44}Cl_2N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 : 874; 측정값: 875 (M+H) ⁺ .
24-4a	N',N'''-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-4,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)-2-옥소- 1-페닐-2,1-에탄디일)))비스 (1,1-디메틸우레아)	 <i>Cap-47</i>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.89-2.00 (m, $J=17.09, 7.02$ Hz, 4H), 2.06-2.13 (m, $J=14.95, 3.97$ Hz, 3H), 2.24-2.33 (m, $J=8.70, 6.56$ Hz, 2H), 2.79- 2.84 (m, 12H), 3.29 (q, 2H), 3.95-4.03 (m, 3H), 5.26 (dd, $J=8.55, 2.14$ Hz, 3H), 5.52 (d, $J=5.80$ Hz, 3H), 6.72 (d, $J=6.10$ Hz, 3H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.39 (t, $J=7.17$ Hz, 4H), 7.46 (d, $J=7.02$ Hz, 3H), 7.92 (s, 8H), 8.12 (s, 2H); HPLC XTERRA C-18 4.6 ×

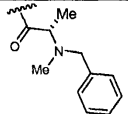
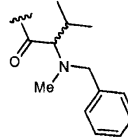
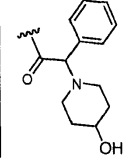
[0832]

			30 mm, 4분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 2.13 min, 96% 균등 지수; LCMS: C₄₈H₅₃N₁₀O₄에 대한 분석적 계산값: 832.42; 측정값: 833.43 (M+H)⁺; HRMS: C₄₈H₅₄N₁₀O₄에 대한 분석적 계산값 833.4251; 측정값: 833.4267 (M+H)⁺.
24-4b	N',N'''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1-메틸우레아)	 Cap-45	RT = 4.45 min (제미니 C-18 4.6 x 50mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10mm 암모늄 아세테이트); LCMS: C₄₆H₄₈N₁₀O₄에 대한 분석적 계산값 804.95; 측정값: 805.41 (M+H)⁺; HRMS: C₄₆H₄₉N₁₀O₄에 대한 분석적 계산값 805.3938; 측정값: 805.3929 (M+H)⁺.
24-4c	N',N'''-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(1-에틸우레아)	 Cap-46	RT = 4.20 min (제미니 C-18 4.6 x 50mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10mm 암모늄 아세테이트, B = 95%

[0833]

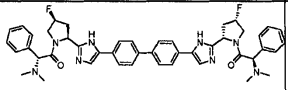
			아세트니트릴, 5% 물, 10mm 암모늄 아세테이트);LCMS: C ₄₈ H ₅₂ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 833.00; 측정값: 833.48 (M+H) ⁺ .
24-4d	N',N'''-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)-2-옥소- 1-페닐-2,1-에탄디일)))비스 (1-시클로펜틸우레아)	 Cap-48	RT = 4.92 min (제미니 C-18 4.6 x 50mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10mm 암모늄 아세테이트); LCMS: C ₅₄ H ₆₀ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 912.49; 측정값: 913.68 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₅₄ H ₆₁ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 913.4877; 측정값: 913.4899 (M+H) ⁺ .
24-4e	2,2'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일))비스(N-벤질- N-메틸-2-옥소에탄아민)	 Cap-49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 1.97-2.43 (m, 8H), 2.64-2.91 (m, 6H), 3.45-3.63 (m, 2H), 3.62-3.76 (m, 2H), 4.14 (dd, 4H), 4.22-4.45 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 7.28-7.65 (m, 10H), 7.90 (s, 8H), 8.06 (s, 2H), 14.62 (s, 2H); HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B , 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B =

[0834]

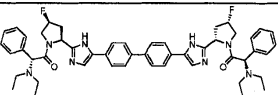
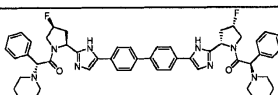
			10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산. RT = 3.06 min; LCMS: C ₄₆ H ₅₀ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 746.96; 측정값: 747.41 (M+H) ⁺ .
24-4f	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일))비스(N-벤질- N-메틸-1-옥소-2- 프로판아민)		RT = 2.95 min (99%); HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B , 1분 유지 시간, , A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산 , B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산 ; LCMS: C ₄₈ H ₅₄ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 775.02; 측정값: 775.45 (M+H) ⁺ .
24-4g	1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일))비스(N-벤질- N,3-디메틸-1-옥소-2- 부탄아민)	 <i>Cap-50</i>	RT = 3.86 min (100%); HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B , 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산 , B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산 ; LCMS: C ₅₂ H ₆₂ N ₈ O ₂ . 에 대한 분석적 계산값 831.13; 측정값: 831.51 (M+H) ⁺ .
24-4h	1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일(2-옥소-1- 페닐-2,1-에탄디일)))디(4- 피페리딘올)	 <i>Cap-8</i>	RT = 2.86 min (100%); HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B , 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산 , B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산 ; LCMS: C ₅₂ H ₅₈ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 859.09; 측정값: 859.45 (M+H) ⁺ .

[0835]

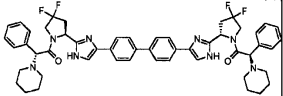
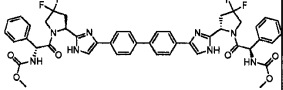
[0836] 실시예 24-5 내지 24-18

실시예	화합물 명칭	구조식	데이터
24-5	1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 5,2-디일((2S,4S)- 4-플루오로-2,1- 피롤리딘디일) ((1R)-2-옥소-1- 페닐-2,1- 에탄디일))) 디피페리딘	 1-2e-2 및 Cap-1로부터	제미니 C-18 4.6 x 50mm, 10.0분에 걸쳐 0 →100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10mm 암모늄 아세테이트 , B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10mm 암모늄 아세테이트 (RT=4.163 min); 명목상/LRMS – C ₄₆ H ₄₈ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 782.93; 측정값 783.40 (M+H) ⁺ ; 정확한/HRMS – C ₄₆ H ₄₉ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 계산값 783.3946; 783.3934 (M+H) ⁺ .

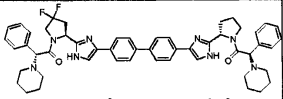
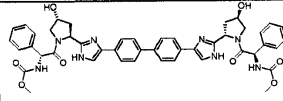
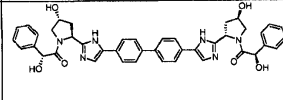
[0837]

24-6	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4S)-4-플루오로-2,1-피롤리딘디일)))비스(N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)	 1-2e-2 및 Cap-2로부터	제미니 C-18 4.6 x 50mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10mm 암모늄 아세테이트 (RT = 3.76 min); LCMS: C₅₀H₅₆F₂N₈O₂에 대한 분석적 계산값 839.04; 측정값: 839.49 (M+H)⁺; HRMS C₅₀H₅₇F₂N₈O₂에 대한 분석적 계산값 839.4572; 측정값: 839.4590 (M+H)⁺.
24-7	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4S)-4-플루오로-2,1-피롤리딘디일)))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)	 1-2e-2 및 Cap-14로부터	제미니 C-18 4.6 x 50mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10mm 암모늄 아세테이트

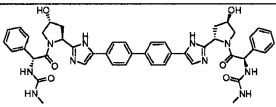
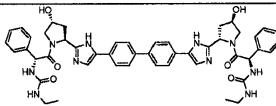
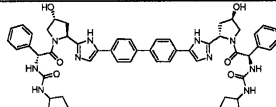
[0838]

			, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10mm 암모늄 아세테이트. RT = 3.99 min; LCMS: C₅₂H₅₆F₂N₈O₂에 대한 분석적 계산값 863.06; 측정값: 863.47 (M+H)⁺; HRMS:C₅₂H₅₇F₂N₈O₂ 에 대한 분석적 계산값 863.4572; 측정값: 863.4553 (M+H)⁺.
24-8	1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 4,2-디일((2S)- 4,4-디플루오로- 2,1-피롤리딘디일) ((1R)-2-옥소-1- 페닐-2,1- 에탄디일))) 디피페리딘	 1-2e-3 및 Cap-14로부터	RT = 1.64 min, 방법 B; LCMS: C₅₂H₅₄F₄N₈O₆에 대한 분석적 계산값 : 898.43; 측정값: 899.46 (M+H)⁺; HRMS: C₅₂H₅₅F₄N₈O₆ 에 대한 분석적 계산값 899.4384; 측정값: 899.4380 (M+H)⁺.
24-9	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 4,2-디일((2S)- 4,4-디플루오로- 2,1-피롤리딘디일) ((1R)-2-옥소-1- 페닐-2,1- 에탄디일)))	 1-2e-3 및 Cap-4로부터	RT = 2.62 min, 방법 C; LCMS: C₄₆H₄₂F₄N₈O₆ 에 대한 분석적 계산값 : 878.88; 측정값: 879.81 (M+H)⁺; HRMS:C₄₆H₄₃F₄N₈O₆ 에 대한 분석적 계산값

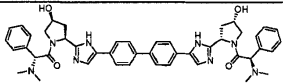
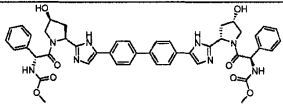
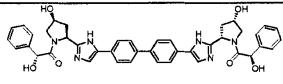
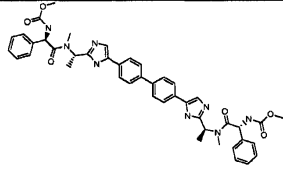
[0839]

	비스카르바메이트		879.33242; 측정값: 879.3273 (M+H) ⁺ .
24-10	1-((1R)-2- ((2S)-2-(4-(4'- (2-((2S)-4,4- 디플루오로-1- ((2R)-2-페닐-2- (1-피페리디닐) 아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-4-일)- 4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소-1-페닐에틸) 피페리딘	 1-3e 및 Cap-14로부터	RT = 1.54 min, 방법 B; LCMS: C ₅₂ H ₅₆ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 862.45; 측정값: 863.46 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₅₂ H ₅₇ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 863.4573; 측정값: 863.4572 (M+H) ⁺ .
24-11	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 5,2-디일((2S,4R)- 4-히드록시-2,1- 피롤리딘디일) ((1R)-2-옥소-1- 페닐-2,1- 에탄디일))) 비스카르바메이트	 1-1e 및 Cap-4로부터	RT = 8.54 min, 방법 A; LCMS: C ₄₆ H ₄₆ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값 838.93 ; 측정값: 839.41 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₄₆ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값 839.9300; 측정값: 839.3527 (M+H) ⁺ .
24-12	(3R,5S,3'R,5'S)- 5,5'-(4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 5,2-디일))비스(1- ((2R)-2-히드록시- 2-페닐아세틸)-	 1-1e 및 만넨산 으로부터	RT = 6.92 min, 방법 A; LCMS: C ₄₂ H ₄₀ N ₆ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 724.81; 측정값: 725.43 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₄₂ H ₄₁ N ₆ O ₆

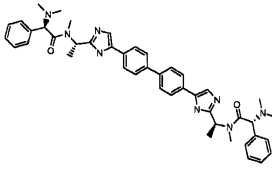
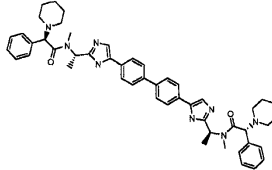
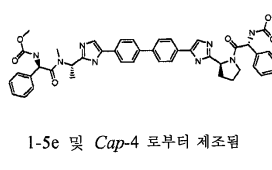
[0840]

	3-피롤리딘을)		에 대한 분석적 계산값 725.3087; 측정값: 725.3088 (M+H) ⁺ .
24-13	N',N''-(4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 5,2-디일((2S,4R)- 4-히드록시-2,1- 피롤리딘디일) ((1R)-2-옥소-1- 페닐-2,1- 에탄디일)))비스 (3-메틸우레아)	 1-1e 및 Cap-45로부터 제조됨	RT = 3.80 min, 방법 C; LCMS: C ₄₆ H ₄₈ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 836.95; 측정값: 837.52 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₄₆ H ₄₉ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 837.3836; 측정값: 837.3809 (M+H) ⁺ .
24-14	N',N'''-(4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 5,2-디일((2S,4R)- 4-히드록시-2,1- 피롤리딘디일) ((1R)-2-옥소-1- 페닐-2,1- 에탄디일)))비스(1- 에틸우레아)	 1-1e 및 Cap-46으로부터 제조됨	RT = 4.39 min, 방법 C; LRMS: C ₄₈ H ₅₂ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 865.003; 측정값: 865.56 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₄₈ H ₅₃ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 865.4149; 측정값: 865.4139 (M+H) ⁺ .
24-15	N',N'''-(4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 5,2-디일((2S,4R)- 4-히드록시-2,1- 피롤리딘디일) ((1R)-2-옥소-1- 페닐-2,1- 에탄디일)))비스(1- 시클로펜틸우레아)	 1-1e 및 Cap-48로부터 제조됨	RT = 4.88 min, 방법 B; LRMS: C ₅₄ H ₆₀ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 944.13; 측정값: 945.65 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₅₄ H ₆₁ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 945.4775; 측정값: 945.4769 (M+H) ⁺ .

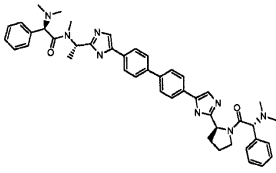
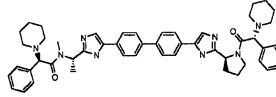
[0841]

24-16	(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-바이페닐다이일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-3-피롤리딘을)	 1-2e 및 Cap-1로부터 제조됨	RT = 3.66 min, 방법 D; LRMS: C₄₆H₅₀N₈O₄에 대한 분석적 계산값 778.39 측정값: 779.39 (M+H)⁺; HRMS: C₄₆H₅₁N₈O₄에 대한 분석적 계산값 779.4033; 측정값: 779.4021 (M+H)⁺.
24-17	디메틸(4,4'-바이페닐다이일비스(1H-이미다졸-5,2-디일((2S,4S)-4-히드록시-2,1-피롤리딘디일)((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트	 1-2e 및 Cap-4로부터 제조됨	RT = 5.75 min, 방법 C; LRMS: C₄₆H₄₆N₈O₈에 대한 분석적 계산값 838.93; 측정값: 839.44 (M+H)⁺; HRMS: C₄₆H₄₇N₈O₈에 대한 분석적 계산값 839.3517 측정값: 839.3519 (M+H)⁺.
24-18	(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-바이페닐다이일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(1-((2R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-3-피롤리딘을)	 1-2e 및 만델산으로부터	RT = 4.41 min, 방법 D; LRMS: C₄₂H₄₀N₈O₆에 대한 분석적 계산값 724.81; 측정값: 725.13 (M+H)⁺.
24-18-1	디메틸(4,4'-바이페닐다이일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(1S)-1,1-에탄디일(메틸이미노)((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-	 1-7e 및 Cap-4로부터	RT = 1.55 min¹; LRMS: C₄₄H₄₆N₈O₆에 대한 분석적 계산값 782.35; 측정값: 783.37 (M+H)⁺; HRMS: C₄₄H₄₇N₈O₆

[0842]

	에탄디일)) 비스카르바메이트		에 대한 분석적 계산값 783.3619 측정값: 783.3630 (M+H) ⁺ .
24-18-2	(2R,2'R)-N,N'- (4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 5,2-디일(1S)- 1,1-에탄디일)) 비스(2- (디메틸아미노)- N-메틸-2- 페닐아세트아미드)	 1-7e 및 Cap-1로부터	RT = 1.16 min ¹ ; LRMS: C ₄₄ H ₅₀ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 722.41; 측정값: 723.41 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₄₄ H ₅₁ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 723.4135 측정값: 723.4152 (M+H) ⁺ .
24-18-3	(2R,2'R)-N,N'- (4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸- 5,2-디일(1S)- 1,1-에탄디일))비스 (N-메틸-2-페닐- 2-(1-피페리디닐) 아세트아미드)	 1-7e 및 Cap-14로부터	RT = 1.28 min ¹ ; LRMS: C ₅₀ H ₅₈ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 802.47; 측정값: 803.50 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₅₀ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 803.4761 측정값: 803.4778 (M+H) ⁺ .
24-18-4	메틸 ((1R)-2- ((2S)-2-(5-(4'- (2-((1S)-1- (((2R)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-2- 페닐아세틸)(메틸) 아미노)에틸)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1-	 1-5e 및 Cap-4로부터 제조됨	RT = 1.53 min ¹ ; LRMS: C ₄₅ H ₄₆ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 794.35; 측정값: 795.39 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₄₅ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 795.3619 측정값: 795.3616 (M+H) ⁺ .

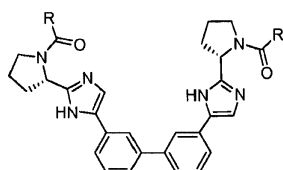
[0843]

	피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸) 카르바메이트		
24-18-5	(2R)-2-((디메틸아미노)- N-((1S)-1-(5-((4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)에틸)-N-메틸- 2- 페닐아세트아미드	 1-5c 및 Cap-1로부터 제조됨	RT = 1.21 ¹ ; LRMS: C ₄₅ H ₅₀ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 734.41; 측정값: 735.46 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₄₅ H ₅₁ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 735.4135 측정값: 735.4136 (M+H) ⁺ .
24-18-6	(2R)-N-메틸-2- 페닐-N-((1S)-1- (5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2-페닐- 2-(1-피롤리디닐) 아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)에틸)-2-(1- 피롤리디닐) 아세트아미드	 1-5e 및 Cap-14로부터 제조됨	RT = 1.30 ¹ ; LRMS: C ₅₁ H ₅₈ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 814.47; 측정값: 815.48 (M+H) ⁺ ; HRMS: C ₅₁ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 815.4761 측정값: 815.4744 (M+H) ⁺ .

[0844]

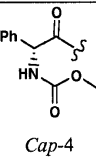
[0845] ¹ 24-18-1 내지 24-18-6에 대한 LC 조건: 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

[0846] 실시예 24-19 내지 24-20



[0847]

[0848] 실시예 1에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 1-2e-1 및 각각의 산으로부터 TFA 염으로서 실시예 24-19 및 24-20을 제조하였다.

실시예	화합물 명칭		데이터
24-19	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(4-(3'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-3-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸) 카르바메이트	 Cap-4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.82-1.97 (m, 2H), 1.97-2.17 (m, 4H), 2.18-2.37 (m, 2H), 3.18 (d, J=9.77 Hz, 2H), 3.44-3.58 (m, 6H), 3.79-4.04 (m, 2H), 5.09-5.46 (m, 2H), 5.45-5.84 (m, 2H), 6.97-7.49 (m, 10H), 7.61-7.74 (m, 4H), 7.75-7.93 (m, 4H), 8.10-8.32 (m, 4H), 14.48 (app br s, 2H); RT = 1.34 min; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 807.36; 측정값 807.40
24-20	(1R)-2-((2S)-2-(4-(3'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-3-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민	 Cap-1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.71-2.32 (m, 8H), 3.33-3.68 (m, 2H), 3.89-4.16 (m, J=2.75 Hz, 2H), 4.96 (app br s, 12H), 5.26 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.03-7.78 (m, 12H), 7.84 (s, 4H), 8.07-8.43 (m, 4H), 9.90-10.87 (m, 2H); RT = 1.10 min; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₁ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 747.41; 측정값 747.45

[0849]

[0850] 24-19 및 24-20에 대한 LC 조건:

[0851] 컬럼 = 페노메넥스-루나 3.0×50 mm S10

[0852] 시작 %B = 0

[0853] 최종 %B = 100

[0854] 구매 시간 = 2 min

[0855] 중지 시간 = 3 min

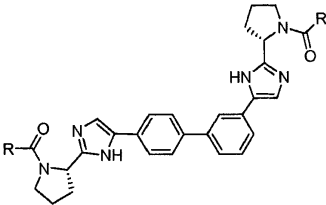
[0856] 유속 = 4 mL/min

[0857] 파장 = 220 nm

[0858] 용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O 중 0.1% TFA

[0859] 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O 중 0.1% TFA

[0860] 실시예 24-21 내지 24-22



[0861]

[0862] 실시예 1에 대해 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 1-4e 및 각각의 카르복실산으로부터 TFA 염으로서 실시예 24-21 및 24-22를 제조하였다.

실시예	화합물 명칭		데이터
24-21	메틸 ((1R)-2-((2R)-2-(4-(3'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.73-2.37 (m, 8H), 3.13 (s, 2H), 3.36-4.29 (m, 8H), 5.26 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.99-8.61 (m, 22H), 14.51 (s, 2H); RT = 1.33min; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 807.36; 측정값 807.58
24-22	((1R)-2-((2R)-2-(4-(3'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.84-2.32 (m, 8H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.92-4.08 (m, 2H), 4.43 (app br s, 12H), 5.16-5.37 (m, 2H), 5.39-5.58 (m, 2H), 7.16-8.24 (m, 20H), 9.60-10.46 (m, 2H); RT = 1.08 min; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₁ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 747.41; 측정값 747.45

[0863]

[0864] 24-21 및 24-22에 대한 LC 조건:

[0865] 컬럼 = 페노메넥스-루나 3.0×50 mm S10

[0866] 시작 %B = 0

[0867] 최종 %B = 100

[0868] 구배 시간 = 2 min

[0869] 중지 시간 = 3 min

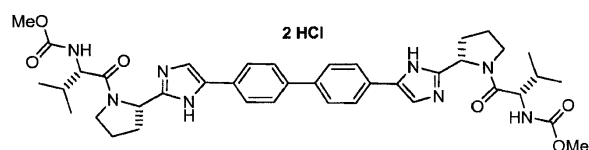
[0870] 유속 = 4 mL/min

[0871] 파장 = 220 nm

[0872] 용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O 중 0.1% TFA

[0873] 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O 중 0.1% TFA

[0874] 실시예 24-23



[0875]

[0876] 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트

[0877] 교반 바가 장착된 50 mL 플라스크에 아세트니트릴 2.5 mL, 히드록시 벤조트리아졸 히드레이트 0.344 g (2.25 mmol, 2.5 equiv), N-(메톡시카르보닐)-L-발린 0.374 g (2.13 mmol, 2.4 equiv), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 0.400 g (2.09 mmol, 2.4 equiv) 및 추가의 아세트니트릴 2.5 mL을 순서대로 충전하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 1시간 동안 진탕시키고, 실시예 A-1e-4 0.501 g (0.88 mmol, 1 equiv)을 충전하였다. 슬러리를 약 0℃로 냉각시키고, 온도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 디이소프로필에틸아민 0.45 g (3.48 mmol, 4 equiv)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 3시간에 걸쳐 15℃로 서서히 가열하고, 15℃에서 16시간 동안 유지시켰다. 온도를 20℃로 증가시키고, 3.25시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액에 13 중량% 수성 NaCl 3.3 g을 충전하고, 1시간 동안 50℃로 가열하였다. 20℃로 냉각시킨 이후, 이소프로필 아세테이트 2.5 mL를 첨가하였다. 풍부한 유기 상을 13 중량% NaCl을 함유하는 0.5 N NaOH 용액 2×6.9 g, 이어서 13 중량% 수성 NaCl 3.3 g으로 세척하였다. 이후, 혼합물을 10 mL의 표적 부피로의 진공 증류에 의해 이소프로필 아세테이트로 용매 교환하였다. 얻어진 흐린 용액을 20℃로 냉각시키고, 0.45 μm 필터를 통해 여과하였다. 이후, 투명 용액을 3 mL의 표적 부피로의 진공 증류에 의해 에탄올로 용매 교환하였다. 에탄올 중 1.21 M HCl 1.67 mL (2.02 mmol, 2.3 equiv)를 첨가하였다. 이후, 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 2:1 아세톤:에탄올 2.5 mL로 세척하였다. 고체를 50℃에서 진공 오븐에서 건조시켜, 목적 생성물 0.550 g을 얻었다 (0.68 mmol, 77 %).

[0878] 실시예 24-23의 재결정화

[0879] 상기 생성물 0.520 g을 메탄올 3.65 mL에 용해시켜 상기 제조된 실시예 24-23의 용액을 제조하였다. 이후, 용액에 타입 3 쿠노 제타 (Cuno Zeta) 루즈 (loose) 탄소 0.078 g을 충전시키고, 0.25시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 여과하고, 메탄올 6 mL로 세척하였다. 생성물 풍부한 용액을 진공 증류에 의해 2.6 mL로 농축시켰다. 아세톤 7.8 mL를 첨가하고, 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 2:1 아세톤:에탄올 2.5 mL로 세척하고, 70℃에서 진공 오븐에서 건조시켜, 백색 결정으로서 목적 생성물 0.406 g (57.0%)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): 8.02 (d, *J*=8.34 Hz, 4 H), 7.97 (s, 2 H), 7.86 (d, *J*=8.34 Hz, 4 H), 6.75 (s, 2 H), 5.27 (t, *J*=6.44 Hz, 2 H), 4.17 (t, *J*=6.95 Hz, 2 H), 3.97 - 4.11 (m, 2 H), 3.74 - 3.90 (m, 2 H), 3.57 (s, 6 H), 2.32 - 2.46 (m, 2 H), 2.09 - 2.31 (m, 6 H), 1.91 - 2.07 (m, 2 H), 0.88 (d, *J*=6.57 Hz, 6 H), 0.79 (d, *J*=6.32 Hz, 6 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.9, 156.9, 149.3, 139.1, 131.7, 127.1, 126.5, 125.9, 115.0, 57.9, 52.8, 51.5, 47.2, 31.1, 28.9, 24.9, 19.6, 17.7; IR (순수, cm⁻¹): 3385, 2971, 2873, 2669, 1731, 1650. C₄₀H₅₂N₈O₆Cl₂에 대한 분석적 계산값: C, 59.18; H, 6.45; N, 13.80; Cl, 8.73. 측정값: C, 59.98; H, 6.80; N, 13.68; Cl, 8.77. 용점 267 °C (분해).

[0880]

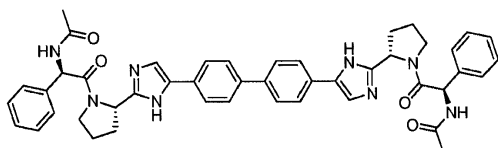
NIST 기타 적합한 표준으로 보정된 2θ로의 방사 모세관(spinning capillary)을 갖는 회절계로 수집된 고품질 패턴 (CuK α)을 기초로 실온에서의 특징적인 회절 피크 위치 (2θ° ± 0.1)는 10.3, 12.4, 12.8, 13.3, 13.6, 15.5, 20.3, 21.2, 22.4, 22.7, 23.7과 같다.

[0882]

실시예 25

[0883]

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1*H*-이미다졸-5,2-디일(2*S*)-2,1-피롤리딘디일((1*R*)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디아세트아미드



[0884]

[0885]

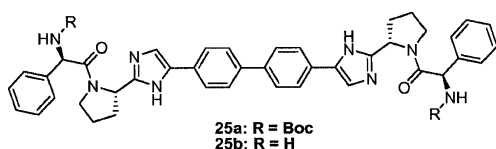
실시예 25, 단계 a:

[0886]

di-*tert*-부틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1*H*-이미다졸-5,2-디일(2*S*)-2,1-피롤리딘디일((1*R*)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트 및

[0887]

실시예 25 단계 b:



[0888]

[0889]

HATU (96.2 mg, 0.253 mmol)를 DMF (3.0 mL) 중 피롤리딘 1e (52.6 mg, 0.124 mmol), 디이소프로필에틸아민 (100 μL, 0.57 mmol) 및 Boc-D-Phg-OH (69 mg, 0.275 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25분 동안 교반하고, 이후 메탄올로 희석시키고, 역상 HPLC 시스템 (H₂O/메탄올/TFA)에 의해 정제하였다. HPLC 용리액을 과량의 CH₃OH 중 2.0 M/NH₃으로 중화시키고, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 포화 NaHCO₃ 사이에 조심스럽게 분배시켰다. 수성 상을 추가의 CH₂Cl₂ (2×)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 반고체 오일의 필름으로서 25a를 제공하였다 (78.8 mg).

LC (조건 1): RT = 1.99 min; >98% 균등 지수. LC/MS: [M+H]⁺ C₅₂H₅₉N₈O₆에 대한 분석적 계산값 : 891.46; 측정값 891.55.

[0890]

[0891]

1e의 제조에 대해 기재된 절차에 따라 카르바메이트 25a를 아민 25b로 전환시켰다.

LC (조건 1): RT = 1.44 min; 97% 균등 지수
LC/MS: [M+H]⁺ C₄₂H₄₃N₈O₂에 대한 분석적 계산값 : 691.35; 측정값 691.32

[0892]

[0893]

실시예 25

[0894]

N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1*H*-이미다졸-5,2-디일(2*S*)-2,1-피롤리딘디일((1*R*)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))디아세트아미드

[0895]

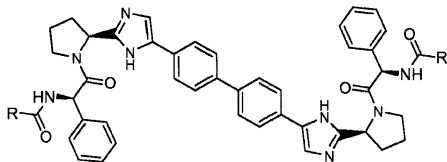
아세트산 무수물 (20 μL, 0.21 mmol)을 25b (29 mg, 0.042 mmol) 및 트리ethyl아민 (30 μL, 0.22 mmol)의 DMF

(1.5 mL) 용액에 첨가하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 NH₃/메탄올 (2 M, 1 mL)로 처리하고, 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC 시스템 (H₂O/메탄올/TFA)에 의해 정제하여, 백색 발포체로서 실시예 25의 TFA 염을 제공하였다 (28.1 mg).

LC

(조건1): RT = 1.61 min; >98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₆H₄₇N₈O₄에 대한 분석적 계산값 : 775.37; 측정값 775.40; HRMS:[M+H]⁺ C₄₆H₄₇N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 775.3720; 측정값 775.3723

실시예 25-1 내지 25-5



1e에서 실시예 1의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 표준 아미드 형성 조건을 사용하여 25b 및 적절한 카르복실산으로부터 실시예 25-1 내지 25-5를 제조하였다. 25b, 및 적절한 카르바모일 클로라이드 또는 이소시아네이트로부터 실시예 25-6 내지 25-8을 제조하였다.

실시예 번호	화합물 명칭	R	RT (LC-조건); % 균등 지수 ; MS 데이터
25-1	(2R,2'R)-N,N'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일((1R)- 2-옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일))) 디테트라히드로-2- 푸란카르복스아미드		RT = 5.68 min ; HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간 , A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산 ; LCMS: C ₅₂ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 887.06; 측정값: 887.58 (M+H) ⁺
25-2	N,N'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일((1R)- 2-옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스(1-메틸- 1H-이미다졸-5- 카르복스아미드)		RT = 3.54 min ; HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간 , A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산 ; LCMS: C ₅₂ H ₅₀ N ₁₂ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 907.06; 측정값: 907.42 (M+H) ⁺
25-3	(2S,2'S)-N,N'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일((1R)-2- 옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스(1-메틸- 2-피롤리딘카르복스아미드)		RT = 3.1 min ; HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간 , A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₅₄ H ₆₀ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 913.14; 측정값: 913.54 (M+H) ⁺

25-4	N,N'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일((1R)- 2-옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스(2-(3- 피리디닐)아세트아미드)		RT = 3.37 min ; HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간 , A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산 ; LCMS: C ₅₆ H ₅₂ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 929.10 측정값: 929.42 (M+H) ⁺
25-5	N,N'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일((1R)- 2-옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스(2-(디메틸아미노) 아세트아미드) (선호되지 않는 명칭)		RT = 7.07 min ; HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간 , A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산 ; LCMS: C ₅₀ H ₅₆ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 861.07 측정값: 859.69 (M+H) ⁺
25-6	N,N'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일((1R)-2- 옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))디(4- 모르폴린카르복사미드)		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.86-2.18 (m, 6H), 2.23-2.39 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 8H), 3.40- 3.61 (m, 8H), 3.90-4.19 (m, 4H), 5.27 (dd, J=8.09, 3.51 Hz, 2H), 5.37-5.63 (m, 2H), 6.92-7.11 (m, 3H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.44-7.56 (m, 4H), 7.83-8.04 (m, 8H), 8.15 (s, 2H), 14.29 (s, 2H); HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간 , A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산, RT = 6.01 min ; LCMS: C ₅₂ H ₅₆ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 917.09; 측정값:

[0901]

			917.72 (M+H) ⁺
25-7	N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(4-메틸-1-피페라진카르복사미드)		RT = 3.74 min ; HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₅₄ H ₆₂ N ₁₂ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 943.17; 측정값: 943.84 (M+H) ⁺
25-8	N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(3-(3-피리디닐)우레아)		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.79-2.17 (m, 6H), 2.29 (d, J=9.77 Hz, 2H), 3.06-3.39 (m, 2H), 3.72-4.14 (m, 2H), 5.27 (dd, J=8.24, 2.75 Hz, 2H), 5.66 (d, J=7.02 Hz, 2H), 7.26-7.65 (m, 12H), 7.82-8.11 (m, 12H), 8.17 (s, 2H), 8.23-8.45 (m, 2H), 8.61-8.97 (m, 2H), 9.38 (s, 2H), 14.51 (s, 2H); HPLC Xterra 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산, RT = 4.05 min ; LCMS: C ₅₄ H ₅₀ N ₁₂ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 931.08; 측정값: 931.78 (M+H) ⁺ .

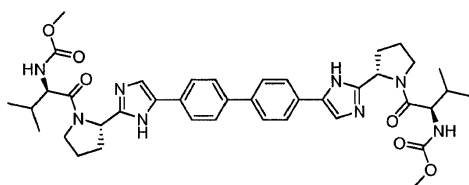
[0902]

[0903]

실시예 26

[0904]

메틸 ((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트



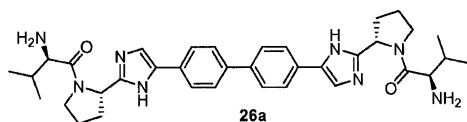
[0905]

[0906]

실시예 26, 단계 a

[0907]

(2R,2'R)-1,1'-((4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일)))비스(3-메틸-1-옥소-2-부탄아민)



[0908]

[0909]

디아민 25b의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 피롤리딘 1e 및 BOC-D-Val-OH로부터 시작하여 디아민 26a를 제조하였다.

[0910]

실시예 26

[0911]

메틸 ((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트

[0912]

메틸 클로로포르메이트 (18 μL, 0.23 mmol)를 디아민 26a (30 mg, 0.048 mmol) 및 트리에틸아민 (30 μL,

0.22 mmol)의 THF (1.5 mL) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 조건에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 NH₃/메탄올 (2 M, 2 mL)로 처리하고, 15분 동안 주위 조건에서 교반하였다. 모든 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 조질의 생성물을 역상 분취용-HPLC (H₂O/메탄올/TFA)에 의해 정제하여, 백색 고체로서 실시예 26의 TFA 염을 제공하였다 (13.6 mg).

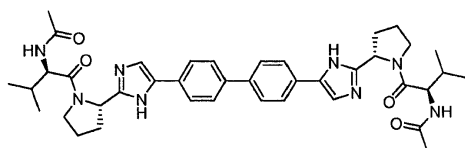
LC (조건2): RT = 2.00 min; >98% 균등 지수;

LC/MS: [M+H]⁺ C₄₀H₅₁N₈O₆에 대한 분석적 계산값 : 739.39; 측정값 739.67; HRMS:

[M+H]⁺ C₄₀H₅₁N₈O₆에 대한 분석적 계산값 : 739.3932; 측정값 739.3966.

실시예 27

N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-아세트아미도-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)아세트아미드



실시예 25의 제조에서 기재된 방법에 따라 디아민 26a를 실시예 27 (TFA 염)로 전환시켰다.

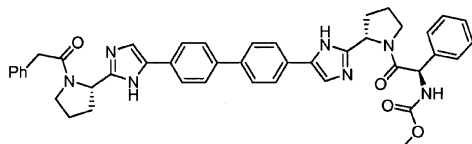
LC (조건2): RT = 1.93 min; >98%

균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₀H₅₁N₈O₄에 대한 분석적 계산값 : 707.40; 측정값 707.59;

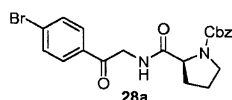
HRMS: [M+H]⁺ C₄₀H₅₁N₈O₄에 대한 분석적 계산값 : 707.4033; 측정값 707.4054.

실시예 28

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트



실시예 28, 단계 a



HATU (19.868 g, 52.25 mmol)를 DMF (156 mL) 중 N-Cbz-L-프롤린 (12.436 g, 49.89 mmol) 및 2-아미노-1-(4-브로모페닐) 에탄논의 HCl 염 (12.157 g, 48.53 mmol)의 균질한 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 빙수조에서 낮추고, 그 후 즉시 N,N-디이소프로필에틸아민 (27 mL, 155 mmol)을 13분에 걸쳐 적가하였다. 염기 첨가가 완료된 이후, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 추가로 50분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였으며, 물 (125 mL)을 얻어진 조질의 고체에 첨가하고, 약 1시간 동안 교반하였다. 회백색 고체를 여과하고, 충분한 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서 케토아미드 28a를 제공하였다 (20.68 g).

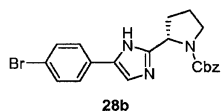
¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5

ppm, 400 MHz): δ 8.30 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.5, 2H), 7.38-7.25 (m, 5H), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 2H), 2.23-2.05 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H); LC (조건 1): RT = 1.65 min; 98%

균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₁H₂₂BrN₂O₄에 대한 분석적 계산값 : 445.08;

측정값 445.31.

[0926] 실시예 28, 단계 b



[0927]

[0928] 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (샘플을 용리 용매와 함께 로딩함; 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하는 것을 제외하고는, 카르바메이트 1b의 합성에 대해 기재된 절차에 따라서 케토아미드 28a (10.723g, 24.08 mmol)를 28b로 전환시켰다. 회백색 발포체로서 브로마이드 28b를 회수하였다 (7.622 g).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ

12.23/12.04/11.97 (m, 1H), 7.73-6.96 (m, 10H), 5.11-4.85 (m, 3H), 3.61 (m, 1H),

3.45 (m, 1H), 2.33-1.84 (m, 4H). LC (조건1): RT = 1.42 min; >95% 균등 지수

; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₁H₂₁BrN₃O₂에 대한 분석적 계산값 : 426.08; 측정값 426.31;

HRMS: [M+H]⁺ C₂₁H₂₁BrN₃O₂에 대한 분석적 계산값 : 426.0817; 측정값: 426.0829.

[0929]

[0930] 하기 키랄 HPLC 방법을 사용하여 28b의 광학 순도를 평가하였으며, 99%의 ee가 관측되었다.

[0931] 컬럼: 키랄팩 AD, 10 μm, 4.6×50 mm

[0932] 용매: 20% 에탄올/헥산 (등용매)

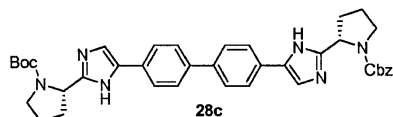
[0933] 유속: 1 mL/min

[0934] 파장: 254 nm

[0935] 상대적 체류 시간: 1.82 min (R), 5.23 min (S)

[0936] 실시예 28, 단계 c

[0937] 벤질 *tert*-부틸 (2*S*, 2'*S*)-2, 2'-(4, 4'-바이페닐다이일비스(1*H*-이미다졸-5, 2-다이일))디(1-피롤리딘카르복실레이트)



[0938]

[0939] Pd(Ph₃P)₄ (711.4 mg, 0.616 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (144 mL) 및 물 (48 mL) 중 보로네이트 에스테르 1c (7.582 g, 약 17 mmol), 브로마이드 28b (7.62 g, 17.87 mmol), NaHCO₃ (4.779 g, 56.89 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 퍼징하고, 80℃에서 15.5시간 동안 오일조로 가열하고, 이후 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 물 사이에 분배시키고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (샘플을 실리카 겔 매시로서 로딩함; 용리액으로서 에틸 아세테이트를 사용함) 하여, 회백색 발포체로서 Ph₃PO 불순물을 함유하는 바이페닐 28c를 제공하였다 (7.5 g).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm,

400 MHz): δ 12.24-12.19 (m, 0.36H), 12.00-11.82 (m, 1.64H), 7.85-6.98 (15H),

5.12-4.74 (4H), 3.68-3.34(4H), 2.34-1.79 (8H), 1.41/1.17 (two br s, 9H); LC

(조건1): RT = 1.41 min; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₉H₄₃N₆O₄에 대한 분석적 계산값 :

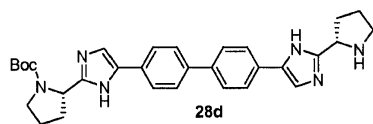
659.34; 측정값 659.52; HRMS: [M+H]⁺ C₃₉H₄₃N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 659.3346;

측정값 659.3374.

[0940]

[0941] 실시예 28, 단계 d

[0942] *tert*-부틸 (2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-2-피롤리딘)1*H*-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)1*H*-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트



[0943]

[0944]

K₂CO₃ (187.8 mg, 1.36 mmol)을 촉매 (10% Pd/C; 205.3 mg), 카르바메이트 28c (1.018 g, 약 1.5 mmol), 메탄올 (20 mL) 및 3 피펫-방울의 물의 혼합물에 첨가하였다. H₂ 벌룬을 부착하고, 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 이후, 추가의 촉매 (10% Pd/C, 100.8 mg) 및 K₂CO₃ (101.8 mg, 0.738 mmol)을 첨가하고, 3.5시간 동안 계속 교반하였다. 수소화 과정 동안, H₂ 벌룬을 3회 간격으로 교환하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드 (셀라이트® 521)를 통해 여과하고, 여액을 진공 하에 제거하였다. 얻어진 조질의 물질을 짧은 컬럼을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 메쉬로서 샘플을 로딩함; 용리액으로서 0-20% 메탄올/CH₂Cl₂를 사용함) 하여, 밝은 황색 발포체로서 28d를 제공하였다 (605.6 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.18/11.89/11.82 (three br s, 2H), 7.83-7.29 (m, 10H), 4.89-4.73 (m, 1H), 4.19 (app t, J = 7.2, 1H), 3.55 (app br s, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.30-1.69 (m, 8H), 1.41/1.16 (two br s, 9H).

[0945]

[0946]

주: 피롤리딘 NH의 시그널은 3.6-3.2 ppm 영역에서의 시그널과 중첩되는 것으로 나타남; LC (조건 1): RT = 1.21 min; >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₁H₃₇N₆O₂에 대한 분석적 계산값: 525.30; 측정값 525.40.

[0947]

실시예 28, 단계 e-f

[0948]

실시예 28 단계 e

[0949]

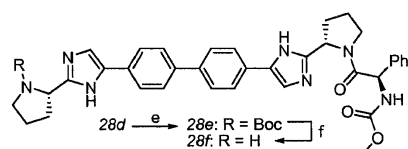
tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트

[0950]

실시예 28 단계 f

[0951]

메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트



[0952]

[0953]

단계 e: HATU (316.6 mg, 0.833 mmol)를 피롤리딘 28d (427 mg, 0.813 mmol), Cap-4 (177.6 mg, 0.849 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.32 mL, 1.84 mmol)의 DMF (7.0 mL) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (50 mL) 및 수성 매질 (20 mL H₂O + 1 mL 포화 NaHCO₃ 용액) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 CH₂Cl₂로 재추출하고, 합쳐진 유기 상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 황색 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 황색 발포체로서 28e를 제공하였다 (336 mg).

LC (조건 1): RT = 1.68min; 91% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₁H₄₆N₇O₃에 대한 분석적 계산값 : 716.35; 측정값 716.53.

[0954]

[0955]

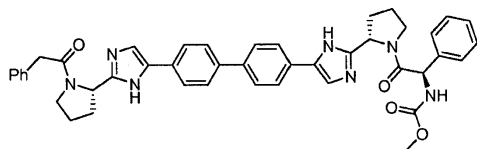
단계 f: 1d에서 1e로의 전환에서 기재된 절차를 사용하여 카르바메이트 28e를 아민 28f로 정교화시켰다.

LC (조건 1): RT = 1.49min;
>98% 균등 지수. LC/MS: [M+H]⁺ C₃₆H₃₈N₇O₃에 대한 분석적 계산값 : 616.30;
측정값 616.37; HRMS: [M+H]⁺ C₃₆H₃₈N₇O₃에 대한 분석적 계산값 : 616.3036; 측정값 616.3046.

[0956]

[0957] 실시예 28

[0958] 메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트



[0959]

[0960] 실시예 1의 합성의 최종 단계를 이용하여 아민 28f를 실시예 28의 TFA 염으로 전환시켰다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400

MHz): δ 8.21-7.03 (m, 21H), 5.78-5.14 (3H), 3.98-3.13 (m, 9H; 3.54 및 3.53의 OCH₃에

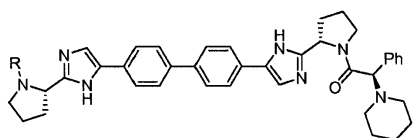
대한 시그널을 포함함), 2.45-1.72 (m, 8H). LC (Cond. 1): RT = 1.66 min,

>98% 순도 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₄H₄₄N₇O₄에 대한 분석적 계산값 : 734.35;

측정값 734.48; HRMS: [M+H]⁺ C₄₄H₄₄N₇O₄에 대한 분석적 계산값: 734.3455; 734.3455.

[0961]

[0962] 실시예 28-1 내지 28-4



[0963]

[0964] 중간체 28d의 중개를 통해 실시예 28과 유사한 방식으로 실시예 28-1 내지 28-4 (R기는 하기 표에서 나타냄)를 제조하였다.

[0965] 실시예 28-1

[0966] (1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민

[0967] Cap-1을 첨부하고, TFA 또는 HCl로 Boc 카르바메이트를 제거하고, Cap-14를 첨부하였다.

[0968] 실시예 28-2

[0969] 1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘

[0970] 테트라히드로푸로산을 첨부하고, TFA 또는 HCl로 Boc 카르바메이트를 제거하고, Cap-14를 첨부하였다.

[0971] 실시예 28-3

[0972] 메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트

[0973] Cap-40을 첨부하고, TFA 또는 HCl로 Boc 카르바메이트를 제거하고, Cap-14를 첨부하였다.

[0974] 실시예 28-4

[0975] (1R)-1-(2-클로로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민

[0976] Cap-39를 첨부하고, TFA 또는 HCl로 Boc 카르바메이트를 제거하고, Cap-14를 첨부하였다.

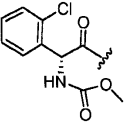
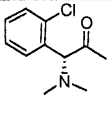
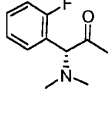
[0977] 실시예 28-5

[0978] (1R)-1-(2-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민

[0979] Cap-38을 첨부하고, TFA 또는 HCl로 Boc 카르바메이트를 제거하고, Cap-14를 첨부하였다.

실시예	화합물 명칭	R	데이터
28-1	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민		LCMS: C ₄₉ H ₅₄ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 786; 측정값: 787 (M+H) ⁺ .
28-2	1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-		LCMS: C ₄₄ H ₄₉ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값

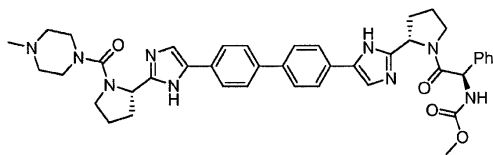
[0980]

	((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘		: 723; 측정값: 724 (M+H) ⁺ .
28-3	메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₉ H ₅₁ ClN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 850; 측정값: 851 (M+H) ⁺ .
28-4	(1R)-1-(2-클로로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민		LCMS: C ₄₉ H ₅₃ ClN ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 820; 측정값: 821 (M+H) ⁺ .
28-5	(1R)-1-(2-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민		LCMS: C ₄₉ H ₅₃ FN ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 : 804; 측정값: 805 (M+H) ⁺ .

[0981]

[0982] 실시예 29

[0983] 메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트



[0984]

[0985]

4-메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드/HCl (11.6 mg, 0.58 mmol)을 28f (30 mg, 0.049 mmol), 트리에틸아민 (15 μ l, 0.11 mmol) 및 THF (1.0 mL)의 혼합물에 첨가하고, 주위 조건에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC (H_2O /메탄올/TFA)에 의해 정제하여, 밝은 황색 발포체로서 실시예 29의 TFA 염을 제공하였다.

[0986]

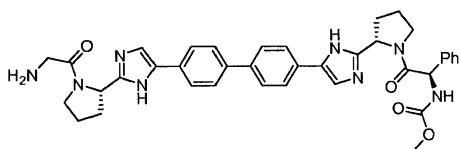
LC (조건 2): RT = 1.82 min, >98% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{48}N_9O_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 742.38; 측정값 742.49.

[0987]

실시예 30

[0988]

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-글리실-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트



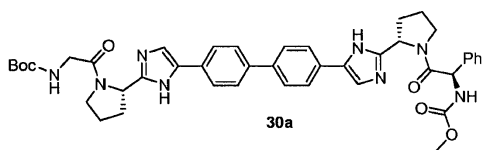
[0989]

[0990]

실시예 30, 단계 a

[0991]

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tert-부톡시카르보닐)글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트



[0992]

[0993]

1e에서 25a의 제조에 대해 기재된 절차를 사용하여 피롤리딘 28f 및 Boc-글리신으로부터 카르바메이트 30a을 제조하였다.

[0994]

LC (조건 2): RT = 2.12 min, >98% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 : 773.38; 측정값 773.46

[0995]

실시예 30

[0996]

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-글리실-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트

[0997]

1d에서 1e의 제조에 대해 기재된 절차에 따라 카르바메이트 30a를 실시예 30으로 전환시켰다.

[0998]

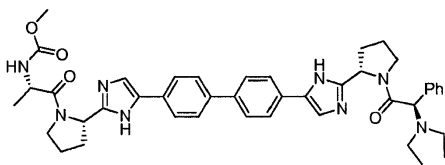
LC (조건 2): RT = 1.81 min, >98% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{41}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 673.33; 측정값 673.43
HRMS: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{41}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 673.3251; 측정값 673.3262

[0999]

실시예 30-1

[1000]

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트



[1001]

[1002]

실시예 28d로부터 실시예 30-1을 3단계로 제조하였다. 단계 1: 28d에서 28e의 합성을 기재하는 절차를 사용하여 Cap-2를 첨부한다. 단계 2: 28e에서 28f의 합성을 기재하는 절차를 사용하여 Boc 카르바메이트를 가수분해한다. 단계 3: 28d에서 28e의 합성을 기재하는 절차를 사용하여 Cap-52를 첨부한다.

RT = 1.70 min (조건 1b); >95% 균등 지수 LC/MS:

[M+H]⁺ C₄₃H₅₁N₈O₄ 에 대한 분석적 계산값 : 743.40; 측정값, 743.50. HRMS:

[M+H]⁺ C₄₃H₅₁N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 743.4033; 측정값, 743.4053

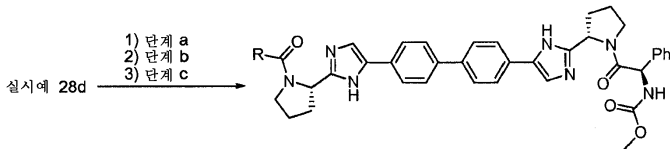
[1003]

[1004]

적절한 산염화물 또는 카르복실산을 실시예 29 또는 30으로 대체하여, TFA 염으로서 하기 화합물 (실시예 31 내지 84-87)을 제조하였다.

[1005]

실시예 31 내지 84-88



[1006]

[1007]

단계 a: 실시예 28에서와 같이 Cap-4로 캡핑함;

[1008]

단계 b: 실시예 1d에서 1e로의 전환에서와 동일한 절차;

[1009]

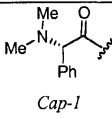
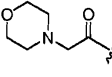
단계 c: 적절한 카르복실산 1.1 equiv. 및 HATU를 사용하여 실시예 1의 최종 단계와 같음

실시예	화합물 명칭		체류 시간 (LC-조건); 균등 지수 MS 데이터
31	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-아세틸-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.54 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₀ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 658.31; 측정값 658.42; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₀ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 658.3142; 측정값 658.3135

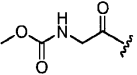
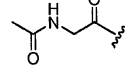
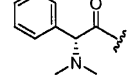
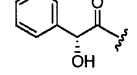
[1010]

32	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-프로피오닐-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트		1.57 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₂ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 672.33; 측정값 672.46; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₂ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 672.3298; 측정값 672.3299
33	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(시클로프로필카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.59 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₂ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 684.33; 측정값 684.44; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₂ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 684.3298; 측정값 684.3324
34	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(시클로프로필아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.61 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₂ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 698.35; 측정값 698.48; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₂ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 698.3455; 측정값 698.3489
35	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-히드록시프로판노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.54 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₂ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 688.33; 측정값 688.47

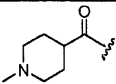
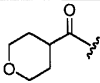
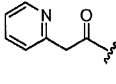
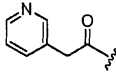
[1011]

36	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		1.59 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₄ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 714.34; 측정값 714.49; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₄ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 714.3404; 측정값 714.3430
37	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디메틸글리실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.48 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 701.36; 측정값 701.49; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 701.3564; 측정값 701.3553
38	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.20 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 777.39; 측정값 777.61; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 777.3877; 측정값 777.3909
39	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-모르폴리닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.79 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 743.37; 측정값 743.49; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 743.3669; 측정값

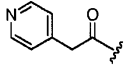
[1012]

40	메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트		743.3672 1.92 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 731.33; 측정값 731.42; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 731.3306; 측정값 731.3333
41	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-아세틸글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.86 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₃ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 715.34; 측정값 715.49; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₃ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 715.3356; 측정값 715.3369
42	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.85 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ 에 대한 분석적 계산값 C ₄₆ H ₄₉ N ₈ O ₄ : 777.39; 측정값 777.56
43	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.96 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₄ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 750.34; 측정값 750.51; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₄ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 750.3404; 측정값

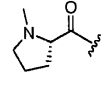
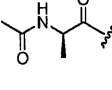
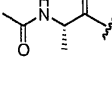
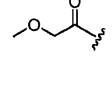
[1013]

			750.3437
44	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-메틸-4-피페리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.78 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 741.39; 측정값 741.55; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 741.3877; 측정값 741.3893
45	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		1.87 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₆ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 728.36; 측정값 728.52; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₆ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 728.3560; 측정값 728.3587
46	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-피리디닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		1.80 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 735.34; 측정값 735.51; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 735.3407; 측정값 735.3416
47	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-피리디닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		1.76 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 735.34; 측정값 735.52

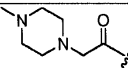
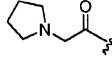
[1014]

48	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-피리디닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트		1.77 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 735.34; 측정값 735.50; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 735.3407; 측정값 735.3405
49	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트		1.77 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 724.34; 측정값 724.51; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 724.3360; 측정값 724.3380
50	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(디메틸카르바모일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트		1.91 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 687.34; 측정값 687.49; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 687.3407; 측정값 687.3414
51	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-메틸-D-프롤릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트	 Cap-10	1.79 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 727.37; 측정값 727.34; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 727.3720; 측정값

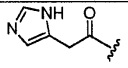
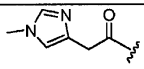
[1015]

52	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-메틸-L-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-10 의 거울상이성질체	727.3719 1.77 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 727.37; 측정값 727.33; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 727.3720; 측정값 727.3738
53	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-아세틸-D-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.92 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₅ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 729.35; 측정값 729.33; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₅ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 729.3513; 측정값 729.3530
54	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-아세틸-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.87 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ 에 대한 분석적 계산값: C ₄₁ H ₄₅ N ₈ O ₅ : 729.35; 측정값 729.33
55	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(메톡시아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.89 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₂ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 688.32; 측정값 688.28; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₂ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 688.3247; 측정값 688.3231

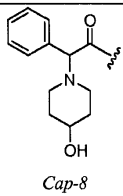
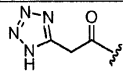
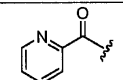
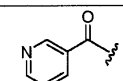
[1016]

56	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-히드록시부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.91 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₄ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 702.34; 측정값 702.30; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₄ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 702.3404; 측정값 702.3393
57	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-메틸-1-피페라지닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.80 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₀ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 756.40; 측정값 756.36; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₀ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 756.3986; 측정값 756.3965
58	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-피롤리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트		1.82 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 727.37; 측정값 727.33; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 727.3720; 측정값 727.3696
59	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트		1.94 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₃ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 714.34; 측정값 714.24

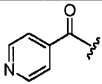
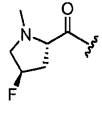
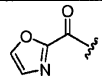
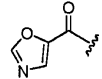
[1017]

60	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-히드록시시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.93 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₂ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 700.32; 측정값 700.23; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₂ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 700.3247; 측정값 700.3265
61	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-5-일아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.84 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 724.34; 측정값 724.21; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 724.3360; 측정값 724.3365
62	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.85 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₄ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 738.35; 측정값 738.22; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₄ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 738.3516; 측정값 738.3539
63	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-2-일카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.95 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₁ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 710.32; 측정값 710.17

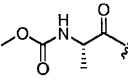
[1018]

64	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-히드록시-1-피페리디닐)(페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-8 단일 부분입체이성질체	1.92 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₉ H ₅₃ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 833.41; 측정값 833.32; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₉ H ₅₃ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 833.4139; 측정값 833.4163
65	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-테트라졸-5-일아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		1.92 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₀ N ₁₁ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 726.33; 측정값 726.22; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₀ N ₁₁ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 726.3265; 측정값 726.3290
67	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-피리디닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		2.03 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.33; 측정값 721.31; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 721.3251; 측정값 721.3247
68	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-피리디닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		1.91 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.33; 측정값 721.31; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값:

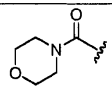
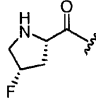
[1019]

			721.3251; 측정값 721.3226
69	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-이소니코티노일-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.89 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.33; 측정값 721.29; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 721.3251; 측정값 721.3251
70	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4R)-4-플루오로-1-메틸-L-프롤린)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-11	1.84 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₆ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 745.36; 측정값 745.27; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₆ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 745.3626; 측정값 745.3658
71	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-옥사졸-2-일카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.97 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₃₉ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 711.30; 측정값 711.27
72	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-옥사졸-5-일카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.95 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₃₉ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 711.30; 측정값 711.27; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₃₉ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 711.3043; 측정값

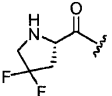
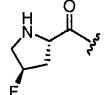
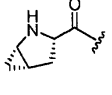
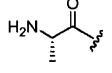
[1020]

			711.3078
73	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(디메틸아미노)(옥소)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.92 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₃ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 715.34; 측정값 715.40
74	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(테트라하드로-3-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		1.91 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₄ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 714.34; 측정값 714.39; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₄ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 714.3404; 측정값 714.3433
75	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-12	1.94 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₅ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 745.35 측정값 745.34; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₅ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 745.3462; 측정값 745.3486
76	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디메틸-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.80 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 715.37; 측정값 715.35; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 715.3720; 측정값 715.3737

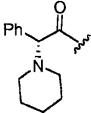
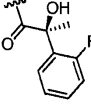
[1021]

77	메틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카복실레이트		1.97 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₀ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 674.31; 측정값 674.66; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₀ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 674.3091; 측정값 674.3110
78	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-모르폴리닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.95 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₅ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 729.35; 측정값 729.40; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₅ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 729.3513; 측정값 729.3502
79	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4S)-4-플루오로-L-프롤릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.80 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₄ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 731.84; 측정값 731.26
80	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-프롤릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트		1.84 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 713.36; 측정값 713.36; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 713.3564; 측정값 713.3563

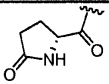
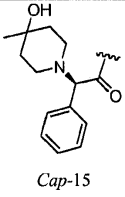
[1022]

81	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4,4-디플루오로-L-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.88 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₃ F ₂ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 749.34; 측정값 749.31; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₃ F ₂ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 749.3375; 측정값 749.3390
82	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4R)-4-플루오로-L-프롤릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.83 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₄ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 731.35; 측정값 731.37; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₄ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 731.3470; 측정값 731.3502
83	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1S,3S,5S)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.82 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 725.36; 측정값 725.39; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 725.3564; 측정값 725.3574
84	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.82 min (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 687.34; 측정값 687.32; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 687.3407; 측정값

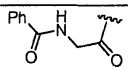
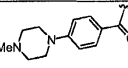
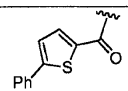
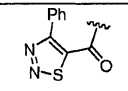
[1023]

84-1	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트	 Cap-14	687.3435 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90-7.85 (m, 9H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 5H), 7.45-7.32 (m, 6H), 5.51 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.33-5.29 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.63 (d, <i>J</i> = 4.04 Hz, 3H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 2H); LCMS: C ₄₉ H ₅₂ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 816; 측정값: 817 (M+H) ⁺ .
84-2	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(2-플루오로페닐)-2-히드록시프로판노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.89-7.85 (m, 8H), 7.81-7.73 (2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 7H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 0.5H), 6.72-6.67 (0.5H), 6.09-6.07 (m, 0.4H), 5.51 (s, 1H), 5.32-5.25 (m, 1.6H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.85-3.79 (1H), 3.64-3.63 (m, 3H), 3.56-3.49 (1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H),

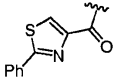
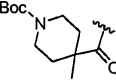
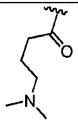
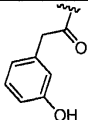
[1024]

			2.42-2.33 (m, 2H), 2.21-2.00 (m, 6H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 4.55$ Hz, 3H); LCMS: $C_{45}H_{46}FN_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값 : 781; 측정값: 782 (M+H) ⁺ .
84-3	메틸 ((1R)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(5-옥소-D-프롤릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-페닐에틸)카바메이트		LCMS: $C_{41}H_{42}N_8O_5$ 에 대한 분석적 계산값 : 726; 측정값: 727 (M+H) ⁺ .
84-4	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-히드록시-4-메틸-1-피페리딘)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카바메이트		LCMS: $C_{50}H_{54}N_8O_5$ 에 대한 분석적 계산값 : 846; 측정값: 847 (M+H) ⁺ .
84-5	tert-부틸 (4R)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1,3-디아졸리딘-3-카르복실레이트		LCMS: $C_{45}H_{50}N_8O_6S$ 에 대한 분석적 계산값 : 830; 측정값: 831 (M+H) ⁺ .
84-6	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜틸)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-		LCMS: $C_{47}H_{54}FN_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 : 826; 측정값: 827 (M+H) ⁺ .

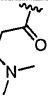
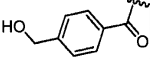
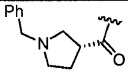
[1025]

	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		
84-7	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(N-벤조일글리실)- 2-피롤리디닐)-1H-이미다졸- 5-일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₄ FN ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 776; 측정값: 777 (M+H) ⁺ .
84-8	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(4-(4-메틸-1- 피페라지닐)벤조일)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₁ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 817; 측정값: 818 (M+H) ⁺ .
84-9	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((5-페닐-2-티에닐)카르보닐)- 2-피롤리디닐)-1H-이미다졸- 5-일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐) 에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₇ H ₄₃ N ₇ O ₄ S에 대한 분석적 계산값 : 801; 측정값: 802 (M+H) ⁺ .
84-10	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((4-페닐-1,2,3-티아디아졸-5- 일)카르보닐)-2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리디닐)에틸) 카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₁ N ₉ O ₄ S에 대한 분석적 계산값 : 803; 측정값: 804 (M+H) ⁺ .

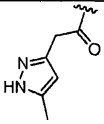
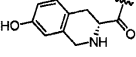
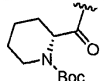
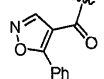
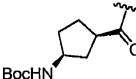
[1026]

84-11	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-페닐-1,3-티아졸-4-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{46}H_{42}N_8O_4S$ 에 대한 분석적 계산값 : 802; 측정값: 803 (M+H) ⁺ .
84-12	tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-4-메틸-1-피페리딘카르복실레이트		LCMS: $C_{48}H_{56}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 : 840; 측정값: 841 (M+H) ⁺ .
84-13	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(디메틸아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{42}H_{48}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 728; 측정값: 729 (M+H) ⁺ .
84-14	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-히드록시페닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{44}H_{43}N_7O_5$ 에 대한 분석적 계산값 : 749; 측정값: 750 (M+H) ⁺ .

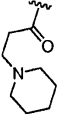
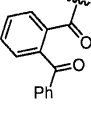
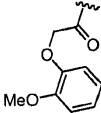
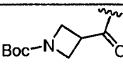
[1027]

84-15	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디메틸-베타-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₁ H ₄₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 714; 측정값: 715 (M+H) ⁺ .
84-16	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(히드록시메틸)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₄ H ₄₃ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 749; 측정값: 750 (M+H) ⁺ .
84-17	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3R)-1-벤질-3-피롤리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₀ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 802; 측정값: 803 (M+H) ⁺ .
84-18	tert-부틸 (2S)-2-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)-1-피롤리딘 카르복실레이트		LCMS: C ₄₇ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 826; 측정값: 827 (M+H) ⁺ .

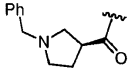
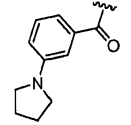
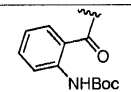
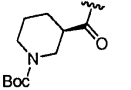
[1028]

84-19	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{42}H_{43}N_9O_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 737; 측정값 : 738 (M+H) ⁺ .
84-20	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀리닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{46}H_{46}N_8O_5$ 에 대한 분석적 계산값 : 790; 측정값 : 791 (M+H) ⁺ .
84-21	tert-부틸 (2R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘카복실레이트		LCMS: $C_{47}H_{54}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 : 826; 측정값 : 827 (M+H) ⁺ .
84-22	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-페닐-4-이속사졸릴)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{46}H_{42}N_8O_5$ 에 대한 분석적 계산값 : 786; 측정값 : 787 (M+H) ⁺ .
84-23	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{47}H_{54}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 : 826; 측정값 : 827 (M+H) ⁺ .

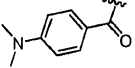
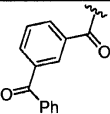
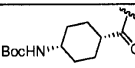
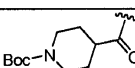
[1029]

	시클로펜틸)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		
84-24	메틸 ((1R)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-피페리디닐)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₄ H ₅₀ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 754; 측정값: 755 (M+H) ⁺ .
84-25	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-벤조일벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₅₀ H ₄₅ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 : 823; 측정값: 824 (M+H) ⁺ .
84-26	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-메톡시페녹시)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₅ N ₇ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 779; 측정값: 780 (M+H) ⁺ .
84-27	tert-부틸 3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 798; 측정값: 799 (M+H) ⁺ .

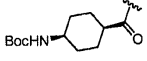
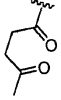
[1030]

	일)-1-피롤리딘)카르보닐)- 1-아제티딘카르복실레이트		
84-28	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((3S)-1-벤질-3- 피롤리딘)카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₀ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 802; 측정값: 803 (M+H) ⁺ .
84-29	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2- (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (3-(1-피롤리딘)벤조일)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘) 에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₇ H ₄₈ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 : 788; 측정값: 789 (M+H) ⁺ .
84-30	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(2-((tert- 부톡시카르보닐)아미노)벤조일)- 2-피롤리딘)-1H-이미다졸- 5-일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)- 2-옥소-1-페닐에틸) 카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 834; 측정값: 835 (M+H) ⁺ .
84-31	tert-부틸 (3R)-3-(((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1-((2R)-2- (메톡시카르보닐)아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1- 피페리딘카르복실레이트		LCMS: C ₄₇ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 : 826; 측정값: 827 (M+H) ⁺ .

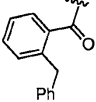
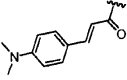
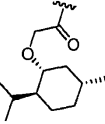
[1031]

84-32	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 751; 측정값: 752 (M+H) ⁺ .
84-33	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(디메틸아미노)벤조일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{45}H_{46}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 : 762; 측정값: 763 (M+H) ⁺ .
84-34	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-벤조일벤조일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{50}H_{45}N_7O_5$ 에 대한 분석적 계산값 : 823; 측정값: 824 (M+H) ⁺ .
84-35	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{48}H_{56}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 : 840; 측정값: 841 (M+H) ⁺ .
84-36	tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐)에틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{47}H_{54}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 : 826; 측정값: 827 (M+H) ⁺ .

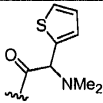
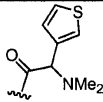
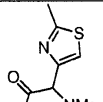
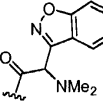
[1032]

	1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-피페리딘카복실레이트		
84-37	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-(tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₆ N ₆ O ₆ 대한 분석적 계산값 : 840; 측정값: 841 (M+H) ⁺ .
84-38	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(디페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₅₀ H ₄₇ N ₇ O ₄ 대한 분석적 계산값 : 809; 측정값: 810 (M+H) ⁺ .
84-39	메틸 ((1R)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-옥소펜타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₁ H ₄₃ N ₇ O ₅ 대한 분석적 계산값 : 713; 측정값: 714 (M+H) ⁺ .
84-40	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-플루오로벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₃ H ₄₀ FN ₇ O ₄ 대한 분석적 계산값 : 737; 측정값: 738 (M+H) ⁺ .

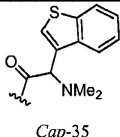
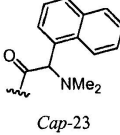
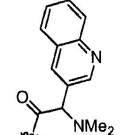
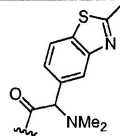
[1033]

84-41	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-바이페닐릴 카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₉ H ₄₃ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 795; 측정값: 796 (M+H) ⁺ .
84-42	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-벤질벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₅₀ H ₄₇ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 809; 측정값: 810 (M+H) ⁺ .
84-43	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2E)-3-(4-(디메틸아미노)페닐)-2-프로페노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₇ H ₄₈ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 788; 측정값: 789 (M+H) ⁺ .
84-44	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-티아졸-4-일 카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₀ H ₃₈ N ₈ O ₄ S 에 대한 분석적 계산값: 726; 측정값: 727 (M+H) ⁺ .
84-45	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실)옥시)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-		LCMS: C ₄₈ H ₅₇ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 811; 측정값: 812 (M+H) ⁺ .

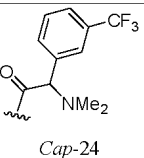
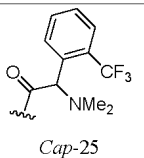
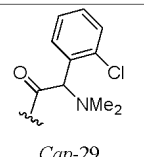
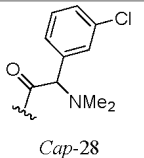
[1034]

	바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		
84-46	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(2-티에닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-32	LCMS: C ₄₄ H ₄₆ N ₈ O ₄ S 대한 분석적 계산값 : 782; 측정값: 782 (M+H) ⁺ .
84-47	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(3-티에닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-33	LCMS: C ₄₄ H ₄₆ N ₈ O ₄ S 대한 분석적 계산값 : 782; 측정값: 782 (M+H) ⁺ .
84-48	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-31	LCMS: C ₄₄ H ₄₇ N ₉ O ₄ S 대한 분석적 계산값 : 797; 측정값: 798 (M+H) ⁺ .
84-49	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,2-벤즈이속사졸-3-일(디메틸아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-34	LCMS: C ₄₇ H ₄₇ N ₉ O ₅ 대한 분석적 계산값 : 817; 측정값: 818 (M+H) ⁺ .

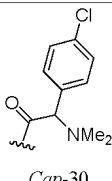
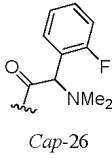
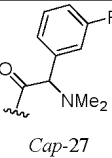
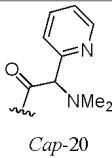
[1035]

	2-옥소-1-페닐에틸) 카르바메이트		
84-50	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(1-벤조티오펜-3- 일(디메틸아미노)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트	 Cap-35	LCMS: C ₄₈ H ₄₈ N ₈ O ₄ S에 대한 분석적 계산값 : 832; 측정값: 833 (M+H) ⁺ .
84-51	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((디메틸아미노)(1- 나프틸)아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트	 Cap-23	LCMS: C ₅₀ H ₅₀ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 826; 측정값: 827 (M+H) ⁺ .
84-52	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((디메틸아미노)(3- 퀴놀리닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트	 Cap-37	LCMS: C ₄₉ H ₄₉ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 827; 측정값: 828 (M+H) ⁺ .
84-53	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((디메틸아미노)(2- 메틸-1,3-벤조티아졸-5-일) 아세틸)-2-피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐)- 1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1-페닐 에틸)카르바메이트	 Cap-36	LCMS: C ₄₈ H ₄₉ N ₉ O ₄ S에 대한 분석적 계산값 : 847; 측정값: 848 (M+H) ⁺ .

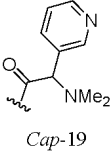
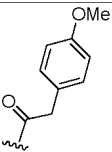
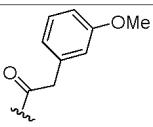
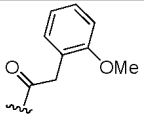
[1036]

84-54	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-24	LCMS: C ₄₇ H ₄₇ F ₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 844; 측정값: 845 (M+H) ⁺ .
84-55	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-25	LCMS: C ₄₇ H ₄₇ F ₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 844; 측정값: 845 (M+H) ⁺ .
84-56	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-클로로페닐)(디메틸아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-29	LCMS: C ₄₆ H ₄₇ ClN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 810; 측정값: 811 (M+H) ⁺ .
84-57	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-클로로페닐)(디메틸아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-	 Cap-28	LCMS: C ₄₆ H ₄₇ ClN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 810; 측정값: 811 (M+H) ⁺ .

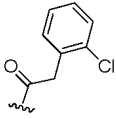
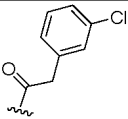
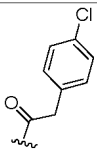
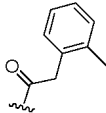
[1037]

	일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		
84-58	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-2-((2S)-1-(4-클로로페닐)(디메틸아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-30	LCMS: C ₄₆ H ₄₇ ClN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 810; 측정값: 811 (M+H) ⁺ .
84-59	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-2-((2S)-1-(디메틸아미노)(2-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-26	LCMS: C ₄₆ H ₄₇ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 794; 측정값: 795 (M+H) ⁺ .
84-60	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-2-((2S)-1-(디메틸아미노)(3-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-27	LCMS: C ₄₆ H ₄₇ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 794; 측정값: 795 (M+H) ⁺ .
84-61	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-2-((2S)-1-(디메틸아미노)(2-피리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-	 Cap-20	LCMS: C ₄₅ H ₄₇ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 777; 측정값: 778 (M+H) ⁺ .

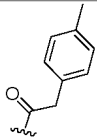
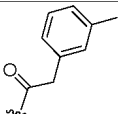
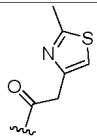
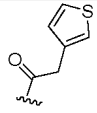
[1038]

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		
84-62	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-((디메틸아미노)(3- 피롤리딘)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₇ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 777; 측정값: 778 (M+H) ⁺ .
84-63	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((4- 메톡시페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₅ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 763; 측정값: 764 (M+H) ⁺ .
84-64	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((3- 메톡시페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₅ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 763; 측정값: 764 (M+H) ⁺ .
84-65	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2- 메톡시페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₅ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 763; 측정값: 764 (M+H) ⁺ .

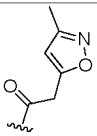
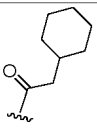
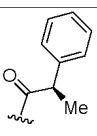
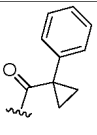
[1039]

	일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		
84-66	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(2- 클로로페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₄ H ₄₂ ClN ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 767; 측정값: 768 (M+H) ⁺ .
84-67	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(3- 클로로페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₄ H ₄₂ ClN ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 767; 측정값: 768 (M+H) ⁺ .
84-68	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(4- 클로로페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₄ H ₄₂ ClN ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 767; 측정값: 768 (M+H) ⁺ .
84-69	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(2- 메틸페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₅ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 747; 측정값: 748 (M+H) ⁺ .

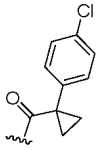
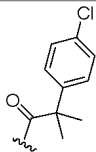
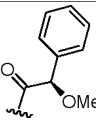
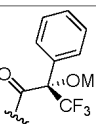
[1040]

	임)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		
84-70	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((4- 메틸페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₅ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 747; 측정값: 748 (M+H) ⁺ .
84-71	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((3- 메틸페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₅ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 747; 측정값: 748 (M+H) ⁺ .
84-72	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2-메틸-1,3-티아졸- 4-일)아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₂ H ₄₂ N ₈ O ₄ S에 대한 분석적 계산값: 754; 측정값: 755 (M+H) ⁺ .
84-73	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐 2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3- 티에닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5-		LCMS: C ₄₂ H ₄₁ N ₇ O ₄ S에 대한 분석적 계산값: 739; 측정값: 740 (M+H) ⁺ .

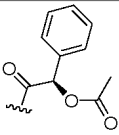
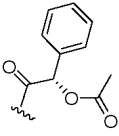
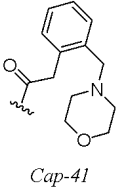
[1041]

	일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바메 이트		
84-74	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(3-메틸-5- 이속사졸릴)아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐 에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₂ H ₄₂ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 738; 측정값: 739 (M+H) ⁺ .
84-75	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(시클로헥실아세틸)- 2-피롤리디닐)-1H-이미다졸- 5-일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐 에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₄ H ₄₉ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 739; 측정값: 740 (M+H) ⁺ .
84-76	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐 2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-페닐프로판노일)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바메 이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₅ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 747; 측정값: 748 (M+H) ⁺ .
84-77	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐 2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1- 페닐 시클로프로필)카르보닐)2-피롤리디닐)-1H-		LCMS: C ₄₆ H ₄₅ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 759; 측정값: 760 (M+H) ⁺ .

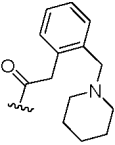
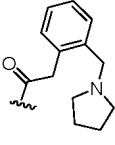
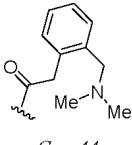
[1042]

	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바메 이트		
84-78	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((1-(4- 클로로페닐)시클로프로필) 카르보닐)-2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₄₄ ClN ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 793; 측정값: 794 (M+H) ⁺ .
84-79	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(2-(4-클로로페닐)-2- 메틸프로파노일)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₄₆ ClN ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 795; 측정값: 796 (M+H) ⁺ .
84-80	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2- 페닐아세틸)-2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₅ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 763; 측정값: 764 (M+H) ⁺ .
84-81	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐 2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)- 3,3,3-트리플루오로-2- ((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2- 페닐아세틸)-2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₄₄ F ₃ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 831; 측정값: 832

[1043]

	메톡시-2-페닐프로파노일)- 2-피롤리딘일)-1H-이미다졸- 5-일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)에틸)카르바메 이트		(M+H) ⁺ .
84-82	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아미노)-2- 페닐 아세틸)-2-피롤리딘일)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘일)-2-옥소-1- 페닐 에틸 아세테이트		LCMS: C ₄₆ H ₄₅ N ₇ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 791; 측정값: 792 (M+H) ⁺ .
84-83	(1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아미노)-2- 페닐 아세틸)-2-피롤리딘일)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘일)-2-옥소-1- 페닐 에틸 아세테이트		LCMS: C ₄₆ H ₄₅ N ₇ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 791; 측정값: 792 (M+H) ⁺ .
84-84	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2-4- 모르폴리닐메틸)페닐)아세 틸)-2-피롤리딘일)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘일)-2-옥소-1- 페닐 에틸)카르바메이트	 Cap-41	LCMS: C ₄₉ H ₅₂ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 832; 측정값: 833 (M+H) ⁺ .

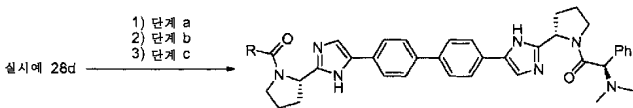
[1044]

84-85	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-(1-피롤리딘메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트	 <i>Cap-42</i>	LCMS: C ₅₀ H ₅₄ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 830; 측정값: 831 (M+H) ⁺ .
84-86	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-(1-피롤리딘메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트	 <i>Cap-43</i>	LCMS: C ₄₉ H ₅₂ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 816; 측정값: 816 (M+H) ⁺ .
84-87	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((디메틸아미노)메틸)페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트	 <i>Cap-44</i>	LCMS: C ₄₇ H ₅₀ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 790; 측정값: 791 (M+H) ⁺ .

[1045]

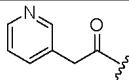
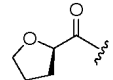
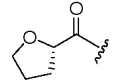
[1046]

실시예 85-94

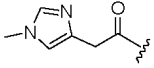
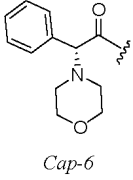
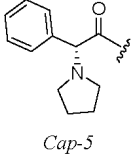


단계 a: 실시예 28과 같이 cap-1로 커플링
단계 b: 실시예 1d에서 1e로의 전환과 동일한 절차
단계 c: 1.1 당량의 적절한 카르복실산 및 HATU를 사용하여 실시예 1의 최종 단계와 같이

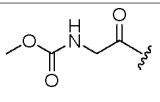
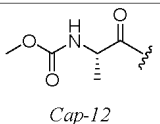
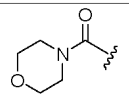
[1047]

실시예	화합물 명칭		채류 시간 (LC-조건); 균등 지수 MS 데이터
85	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-피리디닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민		1.64 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₅ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 705.37; 측정값 705.43; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₅ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 705.3665; 측정값 705.3675
86	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민		1.73 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₆ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 684.37; 측정값 684.44; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₆ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 684.3662; 측정값 684.3671
87	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-		1.12 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₆ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값:

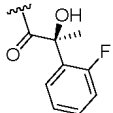
[1048]

	일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에탄아민		684.37; 측정값 684.68; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₆ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 684.3662; 측정값 684.3692
88	(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1-((1-메틸-1H- 이미다졸-4-일)아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에탄아민		1.66 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₆ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 708.38; 측정값 708.36
89	(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4- 모르폴리닐)-2-페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에탄아민	 Cap-6	1.70 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 701.36; 측정값 701.34; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 701.3564; 측정값 701.3576
90	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1- 페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-페닐 2-(1- 피롤리디닐)아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H-	 Cap-5	1.80 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₃ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 773.43; 측정값

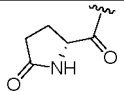
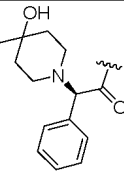
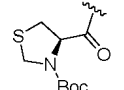
[1049]

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘yl)에탄아민		773.42; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₈ H ₅₃ N ₆ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 773.4291; 측정값 773.4309
91	메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-(2S)- 1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘yl)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐yl)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘yl)-2- 옥소에틸)카르바메이트		1.66 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₆ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 708.38; 측정값 708.36; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₆ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 708.3744; 측정값 708.3770
92	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘yl)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐yl)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘yl)-1-메틸-2- 옥소에틸)카르바메이트	 <i>Cap-12</i>	1.73 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 715.37; 측정값 715.41; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 715.3720; 측정값 715.3729
93	(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5- (4'-(2-(2S)-1-(4- 모르폴리닐카르보닐)-2-		1.76 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺

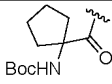
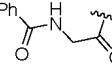
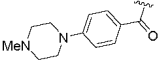
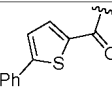
[1050]

	피롤리딘-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에탄아민		C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 699.38; 측정값 699.45; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 699.3771; 측정값 699.3803
94	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-피롤리딘카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민		1.86 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 683.38; 측정값 683.46; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 683.3822; 측정값 683.3835
94-1	(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-(2-플루오로페닐)-1-옥소-2-프로판올		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90-7.84 (m, 9H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 5H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 0.5H), 6.72-6.67 (m, 0.5H), 5.51 (s, 0.2H), 5.46 (s, 0.8H),

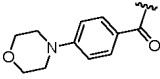
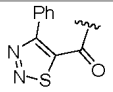
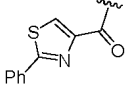
[1051]

			5.33-5.30 (m, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.79 (br s, 6H), 2.39- 2.33 (m, 2H), 2.21- 1.93 (m, 5H), 1.65 (d, $J = 4.55$ Hz, 3H).; LCMS: $C_{45}H_{46}FN_7O_3$에 대한 분석적 계산값: 751; 측정값: 752 (M+H)⁺.
94-2	(5R)-5-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2- 피롤리딘		LCMS: $C_{41}H_{44}N_8O_3$에 대한 분석적 계산값: 696; 측정값: 697 (M+H)⁺.
94-3	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)-4-메틸-4- 피페리딘올	 Cap-15	LCMS: $C_{50}H_{56}N_8O_3$에 대한 분석적 계산값: 816; 측정값: 817 (M+H)⁺.
94-4	tert-부틸 (4R)-4-(((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2-		LCMS: $C_{45}H_{52}N_8O_4S$에 대한 분석적 계산값: 800;

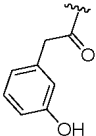
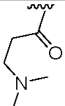
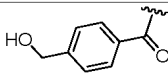
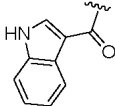
[1052]

	페닐아세틸)-2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리디닐)카르보닐)- 1,3-티아졸리딘-3- 카르복실레이트		측정값: 801 (M+H) ⁺ .
94-5	tert-부틸 (1-(((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)카르보닐)시클로 펜틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₇ H ₅₆ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 796; 측정값: 797 (M+H) ⁺ .
94-6	N-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-(디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리디닐)-2- 옥소에틸)벤즈아미드		LCMS: C ₄₃ H ₄₆ FN ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 746; 측정값: 747 (M+H) ⁺ .
94-7	(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1-(4-(4-메틸-1- 피페라지닐)벤조일)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)- 2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₈ H ₅₃ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 787; 측정값: 788 (M+H) ⁺ .
94-8	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1- 페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-(디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리디닐)-2- 옥소에틸)벤즈아미드		LCMS: C ₄₇ H ₄₅ N ₇ O ₂ S에 대한

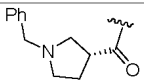
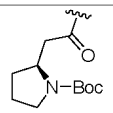
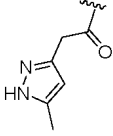
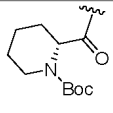
[1053]

	((5-페닐 2-티에닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민		분석적 계산값: 771; 측정값: 772 (M+H) ⁺ .
94-9	(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-모르폴리닐)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐)에탄아민		LCMS: C ₄₇ H ₅₀ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 774; 측정값: 775 (M+H) ⁺ .
94-10	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-페닐 1,2,3-티아디아졸-5-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민		LCMS: C ₄₅ H ₄₃ N ₉ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 773; 측정값: 774 (M+H) ⁺ .
94-11	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-페닐 1,3-티아졸-4-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민		LCMS: C ₄₆ H ₄₄ N ₈ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 772; 측정값: 773 (M+H) ⁺ .
94-12	tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-		LCMS: C ₄₈ H ₅₈ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 810; 측정값: 811 (M+H) ⁺ .

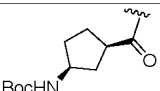
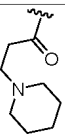
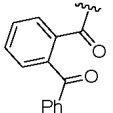
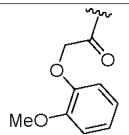
[1054]

	바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-4-메틸-1-피페리딘카르복실레이트		
94-13	3-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)페놀		LCMS: C ₄₄ H ₄₅ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 719; 측정값: 720 (M+H) ⁺ .
94-14	3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-3-옥소-1-프로판아민		LCMS: C ₄₁ H ₄₈ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 684; 측정값: 685 (M+H) ⁺ .
94-15	(4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)페닐)메탄올		LCMS: C ₄₄ H ₄₅ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 719; 측정값: 720 (M+H) ⁺ .
94-16	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1H-인돌-3-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-		LCMS: C ₄₅ H ₄₄ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 728; 측정값: 729 (M+H) ⁺ .

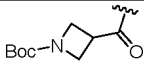
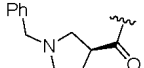
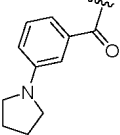
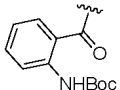
[1055]

	페닐에탄아민		
94-17	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3R)-1-벤질-3-피롤리딘)-카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₈ H ₅₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 772; 측정값: 773 (M+H) ⁺ .
94-18	tert-부틸 (2S)-2-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)-1-피롤리딘)카복실레이트		LCMS: C ₄₇ H ₅₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 796; 측정값: 797 (M+H) ⁺ .
94-19	(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₂ H ₄₅ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 707; 측정값: 708 (M+H) ⁺ .
94-20	tert-부틸 (2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)-1-피롤리딘)카복실레이트		LCMS: C ₄₇ H ₅₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 796; 측정값: 797 (M+H) ⁺ .

[1056]

	일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1- 피페리딘카르복실레이트		
94-21	tert-부틸 ((1S,3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트		LCMS: C ₄₇ H ₅₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 796; 측정값: 797 (M+H) ⁺ .
94-22	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-피페리딘)프로판오일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민		LCMS: C ₄₄ H ₅₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 724; 측정값: 725 (M+H) ⁺ .
94-23	(2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)페닐)(페닐)메탄		LCMS: C ₅₀ H ₄₇ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 793; 측정값: 794 (M+H) ⁺ .
94-24	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-메톡시페녹시)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-		LCMS: C ₄₃ H ₄₇ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 749; 측정값: 750 (M+H) ⁺ .

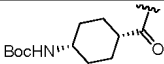
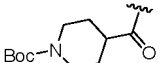
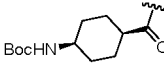
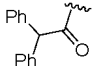
[1057]

	N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		
94-25	tert-부틸 3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1-아제티딘카르복실레이트		LCMS: C ₄₅ H ₅₂ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 768; 측정값: 769 (M+H) ⁺ .
94-26	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-1-벤질-3-피롤리디닐)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₈ H ₅₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 772; 측정값: 773 (M+H) ⁺ .
94-27	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-피롤리디닐)벤조일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민		LCMS: C ₄₇ H ₅₀ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 758; 측정값: 759 (M+H) ⁺ .
94-28	tert-부틸 2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민		LCMS: C ₄₈ H ₅₂ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 804; 측정값: 805 (M+H) ⁺ .

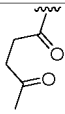
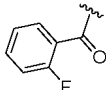
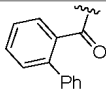
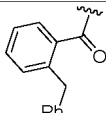
[1058]

	일)-1- 피롤리딘)카르보닐)페닐)카 르바메이트		
94-29	tert-부틸 (3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1- 피페리딘카복실레이트		LCMS: C ₄₇ H ₅₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 796; 측정값: 797 (M+H) ⁺ .
94-30	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1- 페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((1- (트리플루오로메틸)시클로프 로필)카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에탄아민		LCMS: C ₄₁ H ₄₂ F ₃ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 721; 측정값: 722 (M+H) ⁺ .
94-31	4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-(디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)카르보닐)- N,N-디메틸아닐린		LCMS: C ₄₃ H ₄₈ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 732; 측정값: 733 (M+H) ⁺ .
94-32	(3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-(디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)카르보닐)- N,N-디메틸아닐린		LCMS: C ₅₀ H ₄₇ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 793; 측정값: 794 (M+H) ⁺ .

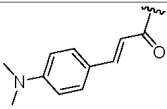
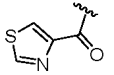
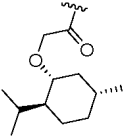
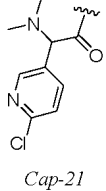
[1059]

	일)-1- 피롤리딘)카르보닐)페닐)(페 닐)메타논		
94-33	tert-부틸 (시스-4-(((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)카르보닐)시클로 헥실)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₈ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 810; 측정값: 811 (M+H) ⁺ .
94-34	tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2- (2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1- 피페리딘카복실레이트		LCMS: C ₄₇ H ₅₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 796; 측정값: 797 (M+H) ⁺ .
94-35	tert-부틸 (시스-4-(((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)카르보닐)시클로 헥실)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₈ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 810; 측정값: 811 (M+H) ⁺ .
94-36	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (디페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5-		LCMS: C ₅₀ H ₄₉ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 779;

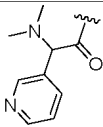
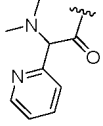
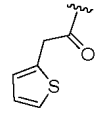
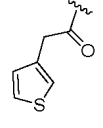
[1060]

	일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)- N,N-디메틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민		측정값: 780 (M+H) ⁺ .
94-37	5-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-(디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘일)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘일)-5-옥소-2- 펜타논		LCMS: C ₄₁ H ₄₅ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 683; 측정값: 684 (M+H) ⁺ .
94-38	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (2-플루오로벤조일)-2- 피롤리딘일)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)- N,N-디메틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민		LCMS: C ₄₃ H ₄₂ FN ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 707; 측정값: 708 (M+H) ⁺ .
94-39	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (2-바이페닐릴카르보닐)-2- 피롤리딘일)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)- N,N-디메틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민		LCMS: C ₄₉ H ₄₇ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 765; 측정값: 766 (M+H) ⁺ .
94-40	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (2-벤질벤조일)-2-피롤리딘일)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘일)-N,N- 디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₅₀ H ₄₉ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 779; 측정값: 780 (M+H) ⁺ .

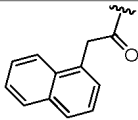
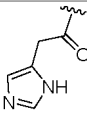
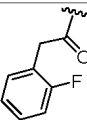
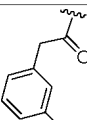
[1061]

94-41	4-((1E)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-3-옥소-1-프로펜-1-일)-N,N-디메틸아닐린		LCMS: C ₄₇ H ₅₀ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 758; 측정값: 759 (M+H) ⁺ .
94-42	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-티아졸-4-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민		LCMS: C ₄₀ H ₄₀ N ₈ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 696; 측정값: 697 (M+H) ⁺ .
94-43	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실)옥시)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₈ H ₅₉ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 781; 측정값: 782 (M+H) ⁺ .
94-44	1-(6-클로로-3-피리디닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소에탄아민	 <i>Cap-21</i>	LCMS: C ₄₅ H ₄₈ ClN ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 781; 측정값: 782 (M+H) ⁺ .

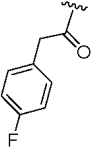
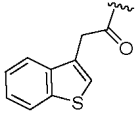
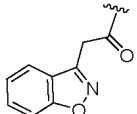
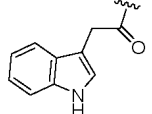
[1062]

94-45	2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-(3-피리디닐)에탄아민	 Cap-19	LCMS: C ₄₃ H ₄₉ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 747; 측정값: 748 (M+H) ⁺ .
94-46	2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-(2-피리디닐)에탄아민	 Cap-20	LCMS: C ₄₃ H ₄₉ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 747; 측정값: 748 (M+H) ⁺ .
94-47	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-티에닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민		LCMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₇ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 709; 측정값: 710 (M+H) ⁺ .
94-48	(1R)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-티에닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민		LCMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₇ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 709; 측정값: 710 (M+H) ⁺ .

[1063]

94-49	(1R)-N,N-디메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에탄아민		LCMS: C ₄₈ H ₄₇ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 753; 측정값: 754 (M+H) ⁺ .
94-50	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-5-일)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐)에탄아민		LCMS: C ₄₁ H ₄₃ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 693; 측정값: 694 (M+H) ⁺ .
94-51	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐)에탄아민		LCMS: C ₄₄ H ₄₄ FN ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 721; 측정값: 722 (M+H) ⁺ .
94-52	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐)에탄아민		LCMS: C ₄₄ H ₄₄ FN ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 721; 측정값: 722 (M+H) ⁺ .

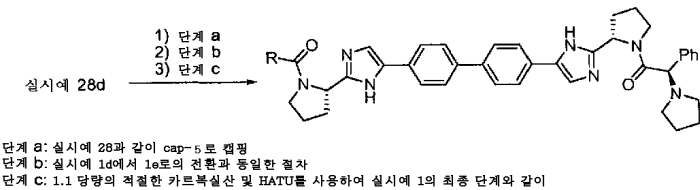
[1064]

94-53	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₄ H ₄₄ FN ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 721; 측정값: 722 (M+H) ⁺ .
94-54	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-벤조티오펜-3-일아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₆ H ₄₅ N ₇ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 759; 측정값: 760 (M+H) ⁺ .
94-55	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,2-벤즈이소사졸-3-일아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₅ H ₄₄ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 744; 측정값: 745 (M+H) ⁺ .
94-56	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-인돌-3-일아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₆ H ₄₆ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 742; 측정값: 743 (M+H) ⁺ .

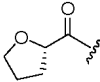
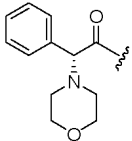
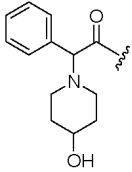
[1065]

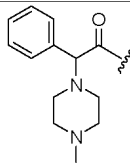
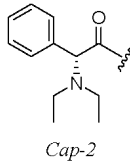
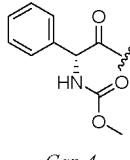
[1066]

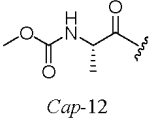
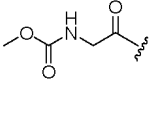
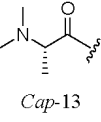
실시예 95-103



[1067]

실시예	화합물 명칭		채류 시간(LC-조건); 균등 지수 MS 테이터
95	2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸		1.16 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₈ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 710.38; 측정값 710.60
96	4-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)모르폴린	 Cap-6	1.82 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₅ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 815.44; 측정값 815.45; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₅ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 815.4397; 측정값 815.4395
97	1-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-4-피페리딘올	 단일 부분입체이성질체 Cap-8	1.79 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₁ H ₅₇ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 829.46; 측정값 829.43; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₁ H ₅₇ N ₈ O ₃ 에 대한

			분석적 계산값: 829.4554; 측정값 829.4585
98	1-메틸-4-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페라진	 단일 부분입체 이성질체 <i>Cap-17c</i>	1.84 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H]⁺ C₅₁H₅₈N₉O₂에 대한 분석적 계산값: 828.47; 측정값 828.45; HRMS: [M+H]⁺ C₅₁H₅₈N₉O₂에 대한 분석적 계산값: 828.4713; 측정값 828.4722
99	(1R)-N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민	 <i>Cap-2</i>	1.86 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H]⁺ C₅₀H₅₇N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 801.46; 측정값 801.44; HRMS: [M+H]⁺ C₅₀H₅₇N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 801.4604; 측정값 801.4595
100	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피롤리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-	 <i>Cap-4</i>	1.93 분 (조건 2); LC/MS: [M+H]⁺ C₄₈H₅₁N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 803.40; 측정값 803.47; HRMS:

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바메이트		[M+H] ⁺ C ₄₈ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 803.4033; 측정값 803.4058
101	메틸 ((1S)-1-메틸-2-옥소-2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2- 페닐 2-(1-피롤리디닐)아세틸)- 2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바메이트		1.80 분 (조건 2); LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 741.39; 측정값 741.33; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 741.3877; 측정값 741.3900
102	메틸 (2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1- 피롤리디닐)아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바메이트		1.80 분 (조건 2); LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 727.37; 측정값 727.24; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 727.3720; 측정값 727.3743
103	(2S)-N,N-디메틸-1-옥소-1- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2- 페닐 2-(1-피롤리디닐)아세틸)- 2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-		1.69 분 (조건 2); LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₁ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 711.41; 측정값 711.37; HRMS:

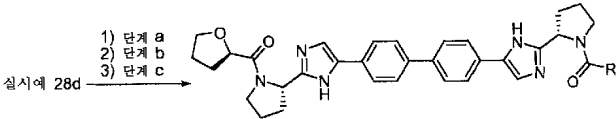
[1070]

	2-프로판아민		[M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₁ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 711.4135; 측정값 711.4154

[1071]

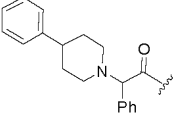
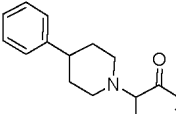
[1072]

실시예 103-1 내지 103-12

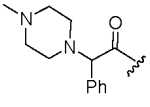
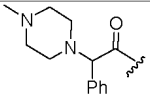


단계 a: 실시예 28과 같이 (R)-2-테트라히드로푸토산으로 커플링
단계 b: 실시예 1d에서 1e로의 전환과 동일한 절차
단계 C: 1.1 당량의 적절히 카르복실산 및 HATU를 사용하여 실시예 1의 최종 단계와 같이

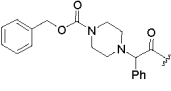
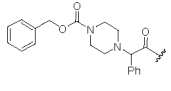
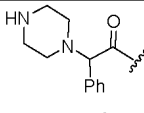
[1073]

103-1	1-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)-4-페닐피페리딘	 부분입체이성질체 1 <i>Cap-17d</i>	RT= 4.80 분; HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₅₀ H ₅₃ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 800.03 측정값: 800.49 (M+H) ⁺
103-2	1-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)-4-페닐피페리딘	 부분입체이성질체 2 <i>Cap-17d</i>	RT= 4.59 분; HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₅₀ H ₅₃ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값:

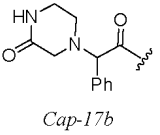
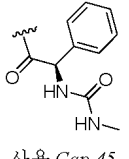
[1074]

			800.03 측정값: 800.48 (M+H) ⁺
103-3	1-메틸-4-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)피페라진	 부분입체이성질체 1 <i>Cap-17c</i>	RT = 3.36; HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₄₄ H ₅₀ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 738.94 측정값: 739.49 (M+H) ⁺
103-4	1-메틸-4-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)피페라진	 부분입체이성질체 2 <i>Cap-17c</i>	RT = 3.47 분; HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₄₄ H ₅₀ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 738.94 측정값: 739.51 (M+H) ⁺

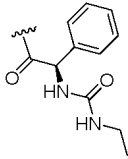
[1075]

103-5	벤질 4-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)-1-피페라진카르복실레이트	 부분입체이성질체 1 <i>Cap-17a</i>	RT = 5.00 분; HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₅₁ H ₅₄ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 859.05 측정값: 859.51 (M+H) ⁺
103-6	벤질 4-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)-1-피페라진카르복실레이트	 부분입체이성질체 2 <i>Cap-17a</i>	RT = 5.10 분; HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₅₁ H ₅₄ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 859.05 측정값: 859.49 (M+H) ⁺
103-7	1-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-	 103-5 의	RT = 3.61 분; HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분

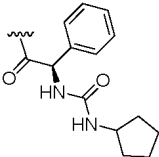
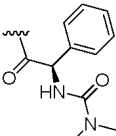
[1076]

	피롤리딘-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)피페라진	가수소분해에 의해 제조	유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₄₃ H ₄₈ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 724.91 측정값: 725.47 (M+H) ⁺
103-8	4-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)-2-피페라진	 Cap-17b	RT = 3.97; HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산; LCMS: C ₄₃ H ₄₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 738.90 측정값: 739.56 (M+H) ⁺
103-9	1-메틸-3-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)우레아	 사용 Cap-45	HPLC 엑스테라 C-18 4.6 × 30 mm, 4 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H ₃ PO ₄ , B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2%

[1077]

			H₃PO₄, RT = 1.81 분, 96% 균등 지수; LCMS: C₄₁H₄₄N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 712.84; 측정값: 713.37 (M+H)⁺; HRMS: C₄₁H₄₃N₈O₄ 에 대한 분석적 계산값: 713.3564; 측정값: 713.3564 (M+H)⁺.
103-10	1-에틸-3-((1R)-2-옥소-1- 페닐 2-((2S)-2-(4-(4'-((2S)- 1-((2R)-테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-4- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에틸)우레아	 사용 Cap-46	HPLC 엑스테라 C- 18 4.6 × 30 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.88 분, 95% 균등 지수; LCMS: C₄₂H₄₆N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 726.87; 측정값: 727.71 (M+H)⁺; HRMS: C₄₂H₄₇N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 727.3720; 측정값: 727.3695 (M+H)⁺.

[1078]

103-11	1-시클로헥틸-3-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)우레아	 사용 Cap-48	HPLC 엑스테라 C-18 4.6 × 30 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 2.11 분, 96% 균등 지수; LCMS: C₄₅H₅₀N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 766.93; 측정값: 767.45 (M+H)⁺; HRMS: C₄₅H₅₁N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 767.4033; 측정값: 767.4032 (M+H)⁺.
103-12	1,1-디메틸-3-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)우레아	 사용 Cap-47	HPLC 엑스테라 C-18 4.6 × 30 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.87 분, 97% 균등 지수; LCMS: C₄₂H₄₆N₈O₄에 대한

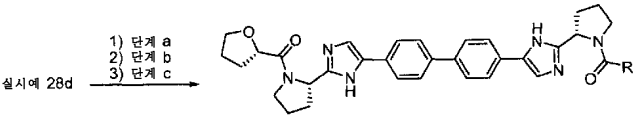
[1079]

			분석적 계산값: 726.87; 측정값: 727.38 (M+H)⁺; HRMS: C₄₂H₄₇N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 727.3720; 측정값: 727.3723 (M+H)⁺.

[1080]

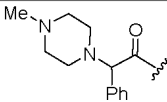
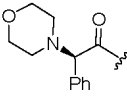
[1081]

실시예 104-107

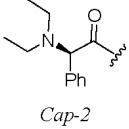
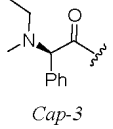


단계 a: 실시예 28과 같이 (S)-2-테트라히드로푸토산으로 커피핑
단계 b: 실시예 1d에서 1e로의 전환과 동일한 절차
단계 c: 1.1 당량의 적절한 카르복실산 및 HATU를 사용하여 실시예 1의 최종 단계와 같이

[1082]

실시예	화합물 명칭		체류 시간 (LC-조건); 균등 지수 MS 데이터
104	1-메틸-4-(2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)피페라진	 단일 부분입체이성질체 Cap-17c	1.12 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₁ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 739.41; 측정값 739.63; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₁ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 739.4084; 측정값 739.4054
105	4-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)피페라진	 Cap-6	1.13 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₈ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 726.38; 측정값 726.63; HRMS:

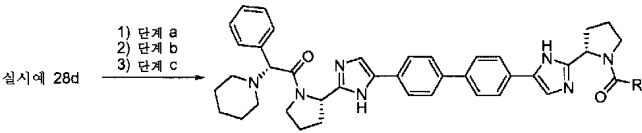
[1083]

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에틸)모르폴린		$[M+H]^+$ $C_{43}H_{48}N_7O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 726.3768; 측정값 726.3803
106	(1R)-N,N-디에틸-2-옥소-1- 페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2((2S)- 1-((2S)-테트라히드로-2- 푸라닐 카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에탄아민	 Cap-2	1.12 분 (조건 1); 97%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{43}H_{50}N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 712.40; 측정값 712.45; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{43}H_{50}N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 712.3975; 측정값 712.3998
107	(1R)-N-에틸-N-메틸-2-옥소-1- 페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2((2S)- 1-((2S)-테트라히드로-2- 푸라닐 카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에탄아민	 Cap-3	1.10 분 (조건 1); >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{48}N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 698.38; 측정값 698.45; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{48}N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 698.3819; 698.3823

[1084]

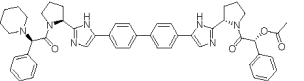
[1085]

실시예 107-1 내지 107-30

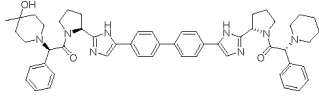
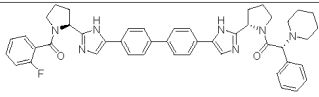


단계 a: 실시예 28과 같이 cap-14로 커플링
단계 b: 실시예 1d에서 1e로의 전환과 동일한 절차
단계 c: 1.1 당량의 적절한 카르복실산 및 HATU를 사용하여 실시예 1의 최종 단계와 같이

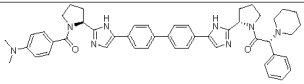
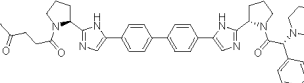
[1086]

실시예 번호	화합물 명칭	구조	데이터
실시예 107-1	(1S)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸 아세테이트		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.63-7.85 (m, 8H), 7.48- 7.54 (m, 2H), 7.26- 7.46 (m, 7H), 6.94- 7.17 (m, 3H), 6.22 및 6.18 (s, 1H, 회전 이성질체, 1:1), 5.99 및 5.68 (s, 1H, 회전 이성질체, 1:1), 5.61 및 5.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 회전 이성질체, 1:1), 5.20- 5.23 및 5.10- 5.13 (m, 1H, 회전 이성질체, 1:1), 4.46 및 4.43 (s, 1H, 회전 이성질체, 1:1), 3.97-4.06 (m, 1H), 3.89- 3.93 및 3.78- 3.84 (m, 1H, 회전 이성질체, 1:1), 3.63- 3.72 및 3.46- 3.60 (m, 1H, 회전 이성질체, 1:1), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.41-2.59 (m, 4H), 2.13- 2.26 (m,

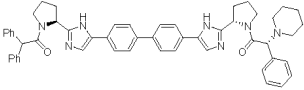
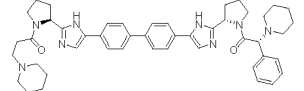
[1087]

			2H), 2.11 및 2.10 (s, 3H, 회전 이성질체, 1:1), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.97-1.98 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.58 (br s, 4H), 1.45 (br s, 2H); LCMS: C₄₉H₅₁N₇O₄에 대한 분석적 계산값: 801; 측정값: 802 (M+H)⁺.
실시예 107-2	4-메틸-1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)-4-피페리딘올		LCMS: C₅₃H₆₀N₈O₃에 대한 분석적 계산값: 856; 측정값: 857 (M+H)⁺.
실시예 107-3	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-((2S)-1-((2R)-2-플루오로벤조일-1-((2R)-2-피롤리딘)에틸)-4-피페리딘올		LCMS: C₄₆H₅₆N₇O₂에 대한 분석적

[1088]

	)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		계산값: 747; 측정값: 748 (M+H) ⁺ .
실시예 107-4	N,N-디메틸-4- (((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((2R)- 2-페닐 2-(1- 피페리딘)아 세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)카 르보닐)아닐린		LCMS: C ₄₈ H ₅₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 772; 측정값: 773 (M+H) ⁺ .
실시예 107-5	5-옥소-5-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2- 페닐 2-(1- 피페리딘)아 세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-		LCMS: C ₄₄ H ₄₉ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 723; 측정값: 724 (M+H) ⁺ .

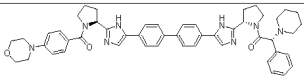
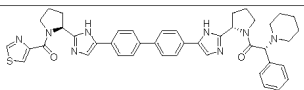
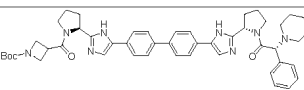
[1089]

	일)-4- 바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 펜타논		
실시예 107-6	1-((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)- 1- (디페닐아세틸)- 2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		LCMS: C ₄₃ H ₅₃ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 819; 측정값: 820 (M+H) ⁺ .
실시예 107-7	1-(3-옥소-3- ((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(2R)-2- 페닐 2-(1- 피페리딘)-아 세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1-		LCMS: C ₄₇ H ₅₆ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 764; 측정값: 765 (M+H) ⁺ .

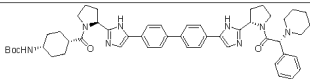
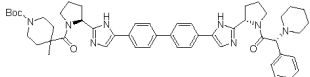
[1090]

	피롤리딘)프로필)피페리딘		
실시예 107-8	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-메톡시페녹시)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘		LCMS: C ₄₈ H ₅₁ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 789; 측정값: 790 (M+H) ⁺ .
실시예 107-9	tert-부틸 4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2R)-2-페닐 2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르복르보닐)-1-피페리딘카르복		LCMS: C ₅₀ H ₆₀ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 836; 측정값: 837 (M+H) ⁺ .

[1091]

	실례이트		
실시예 107-10	4-(4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)페닐)모르폴린		LCMS: C ₅₀ H ₅₄ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 814; 측정값: 815 (M+H) ⁺ .
실시예 107-11	1-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-티아졸-4-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)피페리딘		LCMS: C ₄₃ H ₄₄ N ₈ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 736; 측정값: 737(M+H) ⁺ .
실시예 107-12	tert-부틸 3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-		LCMS: C ₄₈ H ₅₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값:

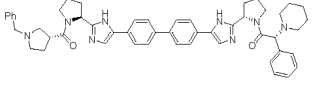
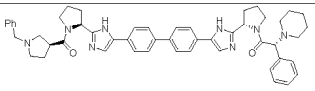
[1092]

	2-페닐 2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1-아제티딘카복실레이트		808; 측정값: 809 (M+H) ⁺ .
실시예 107-13	tert-부틸 (시스-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트		LCMS: C ₅₁ H ₆₂ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 850; 측정값: 851 (M+H) ⁺ .
실시예 107-14	tert-부틸 4-메틸-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트		LCMS: C ₅₁ H ₆₂ N ₈ O ₄ 에 대한

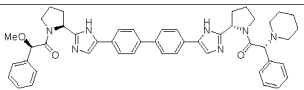
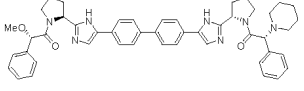
[1093]

	2-페닐-2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1-피페리딘카복실레이트		분석적 계산값: 850; 측정값: 851 (M+H) ⁺ .
실시예 107-15	1-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)피페리딘		LCMS: C ₄₄ H ₄₆ F ₃ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 761; 측정값: 762 (M+H) ⁺ .
실시예 107-16	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-메틸-1H-피라졸-3-		LCMS: C ₄₅ H ₄₉ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값:

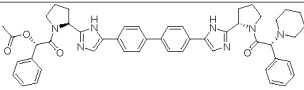
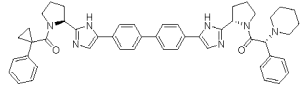
[1094]

	일)아세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		747; 측정값: 748 (M+H)⁺.
실시예 107-17	1-((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-(((3R)-1-벤질- 3- 피롤리딘)카 르보닐)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		LCMS: C₅₁H₅₆N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 812; 측정값: 813 (M+H)⁺.
실시예 107-18	1-((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-(((3S)-1-벤질- 3- 피롤리딘)카		LCMS: C₅₁H₅₆N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 812; 측정값: 813 (M+H)⁺.

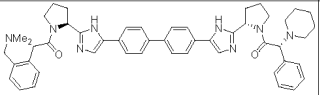
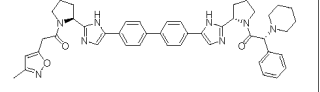
[1095]

	르보닐)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		
실시예 107-19	1-((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-(2R)-2- 메톡시-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		LCMS: C ₄₈ H ₅₁ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 773; 측정값: 774 (M+H) ⁺ .
실시예 107-20	1-((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-(2S)-2- 메톡시-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		LCMS: C ₄₈ H ₅₁ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 773; 측정값: 774 (M+H) ⁺ .

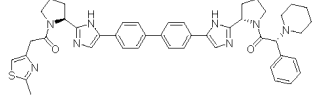
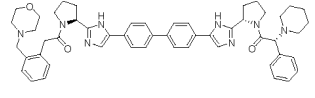
[1096]

	1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘		
실시예 107-21	(1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐 2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸 아세테이트		LCMS: C ₄₉ H ₅₁ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 801; 측정값: 802 (M+H) ⁺ .
실시예 107-22	1-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-페닐시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-		LCMS: C ₄₉ H ₅₁ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 769; 측정값: 770 (M+H) ⁺ .

[1097]

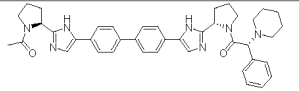
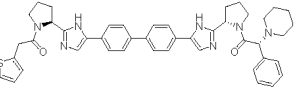
	일)-4- 바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)에 틸)피페리딘		
실시예 107-23	N,N-디메틸-1- (2-(2-옥소-2- ((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2- 페닐 2-(1- 피페리디닐)아 세틸)-2- 피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)에 틸)페닐)메탄아 민		LCMS: C ₅₀ H ₅₆ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 800; 측정값: 801 (M+H) ⁺ .
실시예 107-24	1-((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-(3-메틸-5- 이소자졸릴)아 세틸)-2- 피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)에 틸)페닐)메탄아 민		LCMS: C ₄₅ H ₄₈ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 748; 측정값: 749 (M+H) ⁺ .

[1098]

	일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		
실시예 107-25	1-((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-(2-메틸-1,3- 티아졸-4- 일)아세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		LCMS: C ₄₅ H ₄₈ N ₈ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 764; 측정값: 765 (M+H) ⁺ .
실시예 107-26	4-(2-(2-옥소-2- ((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2- 페닐 2-(1- 피페리딘)아 세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 일)-1-		LCMS: C ₅₂ H ₅₈ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 842; 측정값: 843 (M+H) ⁺ .

[1099]

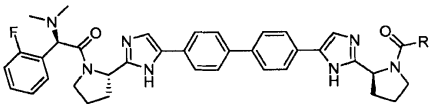
	피롤리딘)에 틸)벤질)모르폴 린		
실시예 107-27	1-((1R)-2-옥소- 1-페닐 2-((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1- ((2-(1- 피롤리딘메틸)페닐)아세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)에 틸)피페리딘		LCMS: $C_{52}H_{58}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 826; 측정값: 827 (M+H) ⁺ .
실시예 107-28	1-((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-(2- 플루오로페닐) 아세틸)-2- 피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)피페 리딘		LCMS: $C_{47}H_{48}FN_7O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 800; 측정값: 801 (M+H) ⁺ .

실시예 107-29	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-아세틸-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘		LCMS: C ₄₁ H ₄₃ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 667; 측정값: 668 (M+H) ⁺ .
실시예 107-30	1-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-티에닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)피페리딘		LCMS: C ₄₃ H ₄₇ N ₇ O ₂ S에 대한 분석적 계산값: 749; 측정값: 750 (M+H) ⁺ .

[1101]

[1102]

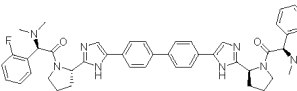
실시예 107-31 내지 107-34



[1103]

[1104]

실시예 107-31 내지 107-34를 실시예 28과 유사한 방식으로 제조하였다. Cap-38을 중간체 28d에 부착시키고, Boc 카르바메이트를 TFA 또는 HCl로 제거한 다음 적절한 카르복실산을 커플링시켰다.

실시예	화합물 명칭	구조	데이터
실시예 107-31	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민		LCMS: C ₄₆ H ₄₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 764; 측정값: 765 (M+H) ⁺ .

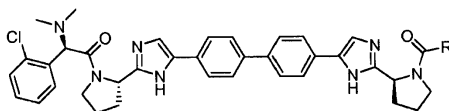
[1105]

실시예 107-32	(1R)-1-(2-플루오로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소에탄아민		LCMS: C ₄₅ H ₄₆ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 751; 측정값: 752 (M+H) ⁺ .
실시예 107-33	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-플루오로페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸 아세테이트		LCMS: C ₄₆ H ₄₆ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 779; 측정값: 780 (M+H) ⁺ .
실시예 107-34	(1R)-1-(2-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4'-((2S)-1-((1-페닐시클로프로필)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민		LCMS: C ₄₆ H ₄₆ N ₇ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 747; 측정값: 748 (M+H) ⁺ .

[1106]

[1107]

실시예 107-35 내지 107-38



[1108]

[1109]

실시예 107-35 내지 107-38을 실시예 28과 유사한 방식으로 제조하였다. Cap-39를 중간체 28d에 부착시키고, Boc 카르바메이트를 TFA 또는 HCl로 제거한 다음 적절한 카르복실산을 커플링시켰다.

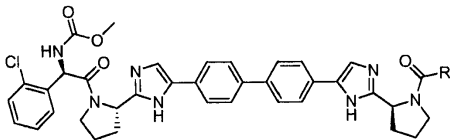
실시예	화합물 명칭	구조	데이터
실시예 107-35	(1R)-1-(2-클로로페닐)- 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-N,N- 디메틸-2-옥소에탄아민		LCMS: C ₄₆ H ₄₉ ClN ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 780; 측정값: 781 (M+H) ⁺ .

[1110]

실시예 107-36	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2- 클로로페닐)-2- (디메틸아미노)아세틸)- 2-피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₄₇ ClN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 810; 측정값: 811 (M+H) ⁺ .
실시예 107-37	(1R)-1-(2-클로로페닐)- 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2-메톡시-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-N,N- 디메틸-2-옥소에탄아민		LCMS: C ₄₅ H ₄₆ ClN ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 767; 측정값: 768 (M+H) ⁺ .
실시예 107-38	(1R)-1-(2-클로로페닐)- N,N-디메틸-2-옥소-2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (2R)-테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에탄아민		LCMS: C ₄₁ H ₄₄ ClN ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 717; 측정값: 718 (M+H) ⁺ .

[1111]

[1112] 실시예 107-39 내지 107-43

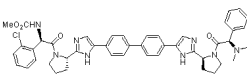
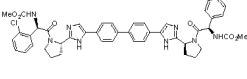


[1113]

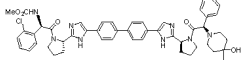
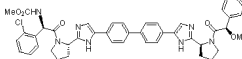
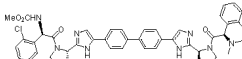
[1114] 실시예 107-39 내지 107-44를 실시예 28과 유사한 방식으로 제조하였다. Cap-40을 중간체 28d에 부착시키고, Boc 카르바메이트를 TFA 또는 HCl로 제거한 다음 적절한 카르복실산을 커플링시켰다.

실시예	화합물 명칭	구조	데이터
실시예 107-39	메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-옥소-2-((2S)-2-(5-(4-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.58-7.77 (m, 8H), 7.42- 7.55 (m, 2H), 7.19- 7.39 (m, 4H), 5.94 및 5.89 (s, 1H, 회전이성질체, 1:1), 5.80 및 5.61 (s, 1H, 회전이성질체, 1:1), 5.43-5.47 및 5.35-5.38 (m, 1H, 회전이성질체, 1:1), 5.20-5.24 (m, 1H), 5.15- 5.18 (m, 1H), 4.67-4.70 및 4.39-4.42 (m, 1H, 회전이성질체, 1:1), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.85- 3.90 (m, 1H), 3.69-3.84 (m, 2H), 3.64 및 3.63 (s, 3H, 회전이성질체, 1:1), 3.53-3.59 (m, 1H), 2.35- 2.46 (m, 1H),

[1115]

			2.21-2.29 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 3H), 1.84-2.01 (m, 4H), 1.66-1.76 및 1.41-1.47 (m, 1H, 회전 이성질체, 1:1); LCMS: C ₄₁ H ₄₂ ClN ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 747; 측정값: 748 (M+H) ⁺ .
실시예 107-40	메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₄₇ ClN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 810; 측정값: 811 (M+H) ⁺ .
실시예 107-41	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-클로로페닐)-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₄₅ ClN ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 840; 측정값: 841 (M+H) ⁺ .

[1116]

	피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		
실시예 107-42	메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-히드록시-4-메틸-1-피페리딘)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트		LCMS: C ₅₀ H ₅₃ ClN ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 880; 측정값: 881 (M+H) ⁺ .
실시예 107-43	메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₄ ClN ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 797; 측정값: 798 (M+H) ⁺ .
실시예 107-44	메틸 ((1R)-1-(2-클로로페닐)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-클로로페닐)-2-((디메틸아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-		LCMS: C ₄₆ H ₄₆ Cl ₂ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 844; 측정값: 845 (M+H) ⁺ .

[1117]

	바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트		

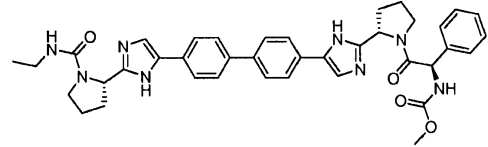
[1118]

[1119]

실시예 108

[1120]

메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(에틸카르바모일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트



[1121]

[1122]

에틸 이소시아네이트 (5 μ l, 0.063 mmol)를 28f (30 mg, 0.049 mmol)의 메탄올 (1.0 mL) 용액에 첨가하고 주위 조건에서 1.8시간 동안 교반하였다. 잔류물을 2.0 M NH₃/메탄올 (2 mL)로 처리하고 추가로 30분 동안 교반한

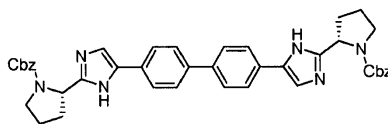
다음, 모든 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 생성 물질을 역상 HPLC (H₂O/메탄올/TFA)에 의해 정제하여 실시예 108의 TFA 염을 밝은 황색 발포체 (16.7 mg)로서 제공하였다. LC: 1.95분 (조건 2); >98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₉H₄₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 687.34; 측정값 687.53; HRMS: [M+H]⁺ C₃₉H₄₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 687.3407; 측정값 687.3417.

[1123]

실시예 109

[1124]

디벤질 (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디(1-피롤리딘카르복실레이트)



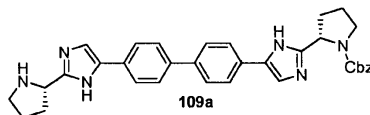
[1125]

[1126]

실시예 109, 단계 a

[1127]

벤질 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘 카르복실레이트



[1128]

[1129]

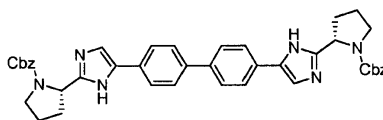
카르바메이트 1d로부터의 피롤리딘 1e의 합성에 대해 기재한 절차를 사용하는 28c의 Boc-탈보호에 의해 109a를 제공하였다. RT = 1.92분 (조건 2); >98% 균등 지수; LC/MS: C₃₄H₃₅N₆O₂에 대한 분석적 계산값: 559.28; 측정값 559.44.

[1130]

실시예 109

[1131]

디벤질 (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디(1-피롤리딘카르복실레이트)



[1132]

[1133]

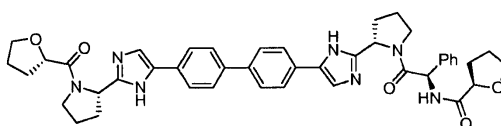
벤질 클로로포르메이트 (10.5 μ l, 0.0736 mmol)를 109a (37.1 mg, 0.664 mmol) 및 트리에틸아민 (15 μ l, 0.107 mmol)의 THF (2.0 mL) 용액에 첨가하고, 주위 조건하에 6시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 2 N NH₃/메탄올 (2 mL)로 처리하고 15분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC (H₂O/메탄올/TFA)에 의해 정제하여 실시예 109의 TFA 염을 회백색 발포체 (37.9 mg)로서 제공하였다. LC (조건 2): RT = 2.25분; >98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₂H₄₁N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 693.32; 측정값 693.59; HRMS: [M+H]⁺ C₄₂H₄₁N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 693.3189; 측정값 693.3220.

[1134]

실시예 110

[1135]

(2R)-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)테트라히드로-2-푸란카르복스아미드



[1136]

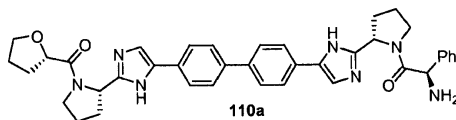
[1137]

실시예 110, 단계 a

[1138]

(1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이

미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에탄아민



[1139]

[1140]

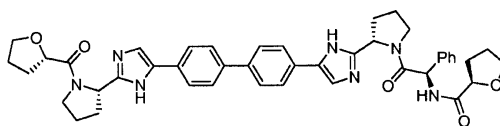
아민 110a를 28f (28d로부터) 및 25b (1e로부터)의 제조에서 기재된 절차를 순차적으로 이용함으로써 28d 및 (S)-테트라히드로푸란-2-카르복실산으로부터 합성하였다. LC (조건 1): RT = 1.13분; >98% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ C₃₉H₄₂N₇O₃에 대한 분석적 계산값: 656.34; 측정값 656.49; HRMS: $[M+H]^+$ C₃₉H₄₂N₇O₃에 대한 분석적 계산값: 656.3349; 측정값 656.3377.

[1141]

실시예 110

[1142]

(2R)-N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)테트라히드로-2-푸란카르복스아미드



[1143]

[1144]

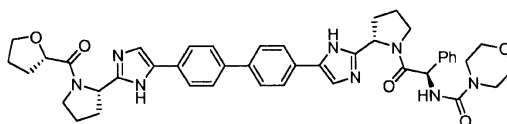
실시예 110 (TFA 염)을 아민 1e로부터의 합성 실시예 1에 대해 기재된 조건을 사용하여 실시예 110a 및 (S)-테트라히드로푸란-2-카르복실산으로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.28분; >98% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₄H₄₈N₇O₅에 대한 분석적 계산값: 754.37; 측정값 754.60; HRMS: $[M+H]^+$ C₄₄H₄₈N₇O₅에 대한 분석적 계산값: 754.3717; 측정값 754.3690.

[1145]

실시예 111

[1146]

N-((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)에틸)-4-모르폴린카르복스아미드



[1147]

[1148]

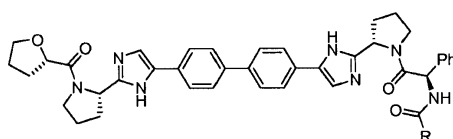
실시예 111 (TFA 염)을 아민 28f로부터의 실시예 29의 합성에 대해 기재된 절차를 사용하여 아민 110a 및 모르폴린 4-카르보닐 클로라이드로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.28분; >98% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₄H₄₉N₈O₅에 대한 분석적 계산값: 769.38; 측정값 769.60.

[1149]

실시예 111의 제조에 대해 기재된 유사한 방법을 사용하여, 하기 화합물 (실시예 112-120)을 TFA 염으로서 합성하였다.

[1150]

실시예 112-117



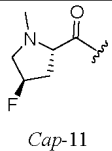
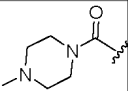
[1151]

실시예	화합물 명칭		체류 시간(LC-조건); 균등 지수 MS 데이터
112	(2S)-N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-		1.28 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₈ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 754.37; 측정값 754.59; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₈ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 754.3717; 측정값 754.3731

[1152]

	피롤리딘)에틸)테트라 히드로-2- 푸란카르복스아미드		
113	1-메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)-L-프롤린아미드		1.14 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 767.40; 측정값 767.68; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 767.4033; 측정값 767.4035
114	1-메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)-4-피페리딘카르복스아미드		1.12 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 781.42; 측정값 781.67; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 781.4190; 측정값 781.4195
115	N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-		1.24 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₀ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 768.39; 측정값 768.66; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₀ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적

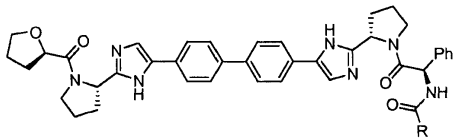
[1153]

	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)테트라 히드로-2H-피란-4- 카르복스아미드		계산값: 768.3873; 측정값 768.3897
116	(4R)-4-플루오로-1-메틸- N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2- (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (2S)-테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)-L- 프롤린아미드	 Cap-11	1.16 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₀ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 785.39; 측정값 785.63; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₀ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 785.3939; 측정값: 785.3940
117	4-메틸-N-((1R)-2-옥소-1- 페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2- (2S)-1-((2S)- 테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)-1- 피페라진카르복스아미 드		1.15 분 (조건 1); 97.6%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 782.41; 측정값 782.64; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 782.4142; 측정값 782.4161

[1154]

[1155]

실시예 118 내지 120-9



[1156]

[1157]

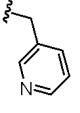
실시예 118 내지 120-9를, (R)-테트라히드로푸릴 카르복실산 및 적절한 카르복실산, 카르복실산 클로라이드, 카르바모일 클로라이드, 또는 이소시아네이트를 치환하여 실시예 110a의 제조에 기재된 바와 같이 제조하였다.

실시예	화합물 명칭		채류 시간 (LC-조건); 균등 지수; MS 데이터
118	N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에틸)아세트		1.89 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₄ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 698.35; 측정값 698.25; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₄ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 698.3455; 측정값 698.3474

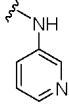
[1158]

	아미드		
119	(2R)-N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)테트라히드로-2-푸란카르복스아미드		1.99 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₈ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 754.37; 측정값 754.28; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₈ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 754.3717; 측정값 754.3705
120	N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)모르폴린카르복스아미드		2.00 분 (조건 2); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₉ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 769.38; 측정값 769.32
120-5	1-메틸-N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-		RT = 4.02 (97%); HPLC 엑스테라 C-18 4.6 × 30 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H ₃ PO ₄ , B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H ₃ PO ₄ , RT = 1.87 분, 97%

[1159]

	바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)-1H- 이미다졸-5- 카르복스아미드		균등 지수; LCMS: C ₄₄ H ₄₅ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 763.91; 측정값: 764.52 (M+H) ⁺
120-6	1-메틸-N-((1R)-2-옥소-1- 페닐 2-((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)- 테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)-L- 프롤린아미드		RT= 3.68 (99%); HPLC 엑스테라 C-18 4.6 × 30 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H ₃ PO ₄ , B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H ₃ PO ₄ , RT = 1.87 분, 97% 균등 지수; LCMS: C ₄₅ H ₅₀ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 766.95; 측정값: 767.47 (M+H) ⁺
120-7	N-((1R)-2-옥소-1-페닐 2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)-2-(3- 피리디닐)아세트아미드		RT= 3.81 (99%); HPLC 엑스테라 C-18 4.6 × 30 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% H ₃ PO ₄ , B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% H ₃ PO ₄ , RT = 1.87 분, 97% 균등 지수; LCMS: C ₄₆ H ₄₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 774.93; 측정값: 775.47 (M+H) ⁺
120-8	N ² ,N ² -디메틸-N-((1R)-2- 옥소-1-페닐 2-((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1-((2R)- 테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2-		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 1.71-2.44 (m, 12H), 2.65-2.89 (m, 6H), 3.04-3.21 (m, J=8.55 Hz, 1H), 3.46-3.68 (m, 1H), 3.64-

[1160]

	피롤리딘-1H- 이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에틸)글리신 아미드		4.07 (m, 6H), 4.64 (dd, $J=8.09, 5.34$ Hz, 1H), 5.09- 5.30 (m, 2H), 5.66-5.86 (m, 1H), 7.32-7.49 (m, 4H), 7.82- 8.22 (m, 10H), 9.15-9.38 (m, 1H), 9.68 (s, 1H), 14.60 (s, 2H); HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산, RT = 3.61 min; LCMS: $C_{32}H_{56}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 740.91; 측정값: 741.48 (M+H) ⁺ .
120-9	1-((1R)-2-옥소-1-페닐 2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-테트라히드로-2- 푸라닐카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에틸)-3-(3- 피리디닐)우레아		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 1.64-2.40 (m, 12H), 3.11-3.27 (m, 1H), 3.51-3.65 (m, 1H), 3.80 (dd, $J=18.46, 6.87$ Hz, 3H), 3.96- 4.11 (m, 1H), 4.64 (dd, $J=7.78, 5.34$ Hz, 1H), 5.13- 5.23 (m, 1H), 5.21-5.35 (m, 1H), 5.66 (d, $J=7.02$ Hz, 1H), 7.29-7.57 (m, 7H), 7.82-8.07 (m, 10H), 8.14 (s, 1H), 8.22 (d, $J=4.58$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 14.46 (s, 2H); HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2%

[1161]

			인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산, RT = 3.83 min; LCMS: $C_{45}H_{45}N_9O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 775.92; 측정값: 776.53 (M+H) ⁺ .

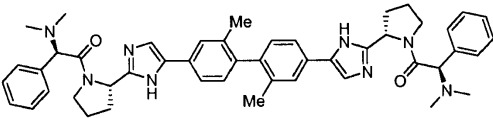
[1162]

[1163]

실시예 121

[1164]

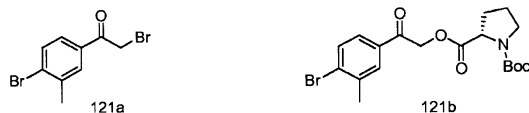
(1R, 1'R)-2,2'-((2,2'-디메틸-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)



[1165]

[1166]

실시예 121, 단계 a-b



[1167]

[1168]

$\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (257 mg, 0.367 mmol)를 1-브로모-4-요오도-2-메틸벤젠 (3.01 g, 10.13 mmol) 및 트리-*n*-부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (3.826 g, 10.59 mmol)의 디옥산 (45 mL) 용액에 첨가하고 80°C에서 약 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 처리하고, 약 0°C (얼음/물)로 냉각시킨 후에, NBS (1.839 g, 10.3 mmol)를 배치식으로 7분에 걸쳐 첨가하였다. 약 25분 동안 교반한 후에, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 와 물 사이에 분배하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하고 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 다음 진공 하에 농축시켰다. 생성 조질의 물질을 중력 크로마토그래피 (실리카 겔; 4% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 브로마이드 121a를 황갈색 고체 (2.699 g)로서 제공하였고; 샘플은 순수하지 않으며 그 중에서도 특히 스타난-유래 불순물을 함유하였다.

[1169]

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ = 7.24, 400 MHz): 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

[1170]

121a (2.69 g, < 9.21 mmol)의 CH_3CN (15 mL) 용액을 (S)-Boc-프롤린 (2.215 g, 10.3 mmol) 및 트리에틸아민 (1.40 mL, 10.04 mmol)의 CH_3CN (30 mL) 용액에 3분에 걸쳐서 적가하고, 90분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물과 CH_2Cl_2 사이에 분배하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 다음 진공 하에 농축시켰다. 생성 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 15-20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 121b를 무색 점성 오일 (2.74 g)로서 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400 MHz): δ 7.98 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.3, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 5.61-5.41 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33-2.08 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.40/1.36 (s, 9H);

[1171]

[1172]

LC (조건 1): RT = 1.91분; >95% 균등 지수; LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_5$ 에 대한 분석적 계산값 448.07; 측정값 448.10.

[1173]

추가적 케토-에스테르가 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1174]

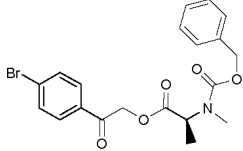
LC 조건: 조건 1: 페노메넥스 루나(Phenomenex LUNA) C-18 4.6 x 50 mm, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

[1175]

조건 2: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

실시예	구조	데이터
121b-1		RT = 2.15 분 (조건 2, 98%); LRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 에 대한 분석적 계산값: 399.07; 측정값: 400.10 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

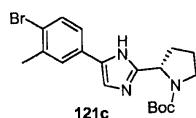
[1176]

121b-2		RT = 2.78 분 (조건 1, >90%); LRMS: C ₂₀ H ₂₀ ³⁷ BrNO ₅ 에 대한 분석적 계산값: 435.05 측정값: 458.02 (M+Na) ⁺ .

[1177]

[1178]

실시예 121, 단계 c



[1179]

[1180]

크실렌 (18 mL) 중 케토에스테르 121b (1.445 g, 3.39 mmol) 및 NH₄OAc (2.93 g, 38.0 mmol)의 혼합물을 마이크로파로 140℃에서 80분 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂와 물 사이에 조심스럽게 분배하였고, 여기서 충분한 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 수성 매질을 중화시켰다. 수성상을 CH₂Cl₂로 추출하고 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 40% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 이미다졸 121c를 회백색 고체 (1.087 g)로서 제공하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50, 400 MHz): 12.15/11.91/11.84 (br s, 1H), 7.72-7.24 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28-1.77 (m, 4H), 1.40/1.14 (s, 9H);

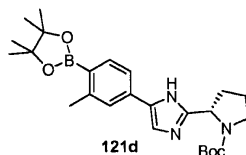
[1181]

[1182]

LC (조건 1): RT = 1.91분; >98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₉H₂₅BrN₃O₂에 대한 분석적 계산값 405.96; 측정값 406.11.

[1183]

실시예 121, 단계 d



[1184]

[1185]

PdCl₂dppf · CH₂Cl₂ (50.1 mg, 0.061 mmol)를 브로마이드 121c (538.3 mg, 1.325 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (666.6 mg, 2.625 mmol), 칼륨 아세테이트 (365.8 mg, 3.727 mmol) 및 DMF (10 mL)의 혼합물을 함유하는 압력관에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 세정하고 80℃에서 24.5시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고 잔류물을 CH₂Cl₂와 물 사이에 분배하고, 여기서 충분한 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 수성 매질의 pH가 중성이 되도록 하였다. 수성상을 CH₂Cl₂로 추출하고 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음 진공 하에 농축시켰다. 생성 물질을 바이오티지 시스템 (실리카 겔, 40-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 보로네이트 121d를 백색 발포체 (580 mg)로서 제공하였다. ¹H NMR에 따르면 샘플은 약 3의 비율로 생성물/피나콜 중 잔류 피나콜을 함유하였다.

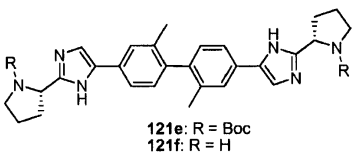
¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50, 400 MHz): δ 12.16/11.91/11.83 (br s, 1H), 7.63-7.25 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.48/2.47 (s, 3H), 2.28-1.78 (m, 4H), 1.40/1.14/1.12 (br s, 9H), 1.30 (s, 12H);

[1186]

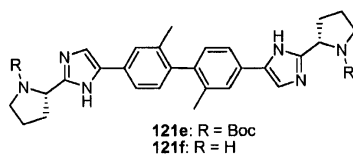
[1187]

LC (조건 1): RT = 1.62분; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₅H₃₇BN₃O₄에 대한 분석적 계산값 454.29; 측정값 454.15.

[1188] 실시예 121, 단계 e

[1189] 

[1190] 실시예 121, 단계 f



[1191]

[1192] 카르바메이트 121e를 이량체 1d의 제조에 따라 브로마이드 121c 및 보로네이트 121d로부터 제조하였다; LC (조건 1): RT = 1.43분; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_6O_4$ 에 대한 분석적 계산값 653.38; 측정값 653.65.

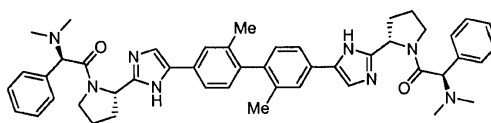
[1193] 피롤리딘 1e의 제조에 따라 카르바메이트 121e를 탈보호시켜 121f를 회백색 발포체로서 제공하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.50, 400 MHz): 11.79 (br s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.57 (d, J = 7.8, 2H), 7.41 (br s, 2H), 7.02 (d, J = 7.8, 2H), 4.15 (app t, J = 7.2, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H).

[1194]

[1195] [주: 피롤리딘 NH에 상응하는 광대역 시그널이 2.8-3.2 ppm 영역에서 나타나지만, 그의 화학적 시프트의 실제 범위는 측정할 수 없음]

[1196] LC (조건 1): RT = 1.03분; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{33}N_6$ 에 대한 분석적 계산값 453.28; 측정값 453.53.



[1197]

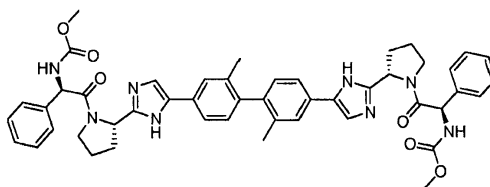
[1198] 실시예 121

[1199] (1*R*, 1'*R*)-2, 2'-((2, 2'-디메틸-4, 4'-바이페닐디일)비스(1*H*-이미다졸-5, 2-디일(2*S*)-2, 1-피롤리딘디일))비스(*N,N*-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)

[1200] 실시예 121 (TFA 염)을 1e로부터의 실시예 1의 제조에 따라 121f로부터 합성하였다; LC (조건 1): RT = 1.14분; >98% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{48}H_{55}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값 775.45; 775.75; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{48}H_{55}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값 775.4448; 측정값 775.4473.

[1201] 실시예 122

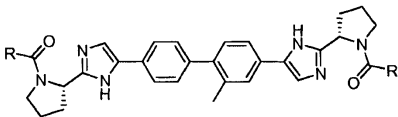
[1202] 디메틸 ((2, 2'-디메틸-4, 4'-바이페닐디일)비스(1*H*-이미다졸-5, 2-디일(2*S*)-2, 1-피롤리딘디일((1*R*)-2-옥소-1-페닐-2, 1-에탄디일)))비스카르바메이트



[1203]

[1204] 실시예 122 (TFA 염)를 피롤리딘 1e로부터의 실시예 1의 제조에 대해 기재된 절차를 사용하여 피롤리딘 121f 및 Cap-4로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.35분; >98% 균등 지수; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{48}H_{51}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 835.3932; 측정값 835.3954.

[1205] 실시예 123-125



[1206]

[1207] 실시예 123-125를 실시예 1, 단계 d, 실시예 1, 단계 e, 및 실시예 1의 최종 제조를 설명하는 단계에서 기재된 방법을 사용하여 보로네이트 1c 및 브로마이드 121c로부터 출발하여 제조하였다.

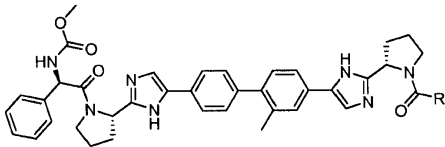
실시예	화합물 명칭		RT (LC-조건); % 균등 지수; MS 데이터
123	(1R,1'R)-2,2'-(2-메틸-4,4'- 바이페닐디일)비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-		1.12 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₅₃ N ₈ O ₂ 에 대한

[1208]

	피롤리딘디일))비스(N,N- 디메틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민)	Cap-1 	분석적 계산값: 761.43; 측정값 761.49; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₅₃ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 761.4291; 측정값 761.4311
124	디메틸 ((2-메틸-4,4'- 바이페닐디일)비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1- 페닐 2,1- 에탄디일)))비스카르바메이트		1.34 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 821.38; 측정값 821.45; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 821.3775; 측정값 821.3785
125	(1R,1'R)-2,2'-(2-메틸-4,4'- 바이페닐디일)비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일))비스(2-옥소-1- 페닐에탄올)		1.23 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₃ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 707.34; 측정값 707.38; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₃ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 707.3346; 측정값 707.3356

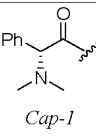
[1209]

[1210] 실시예 126-128

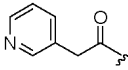


[1211]

[1212] 실시예 126-128을 단계 c로 출발하여 실시예 28에 기재된 방법을 사용함으로써 브로마이드 28b 및 보로네이트 121d로부터 출발하여 제조하였다.

실시예	화합물 명칭		RT (LC-조건); % 균등 지수; MS 데이터
126	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2,2'-디메틸-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.22min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 791.40; 측정값 791.70; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한

[1213]

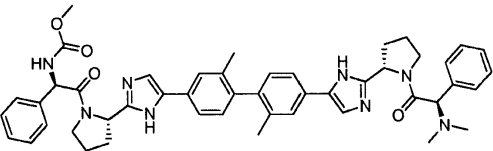
	이미다졸-5-일)-2'-메틸-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		분석적 계산값: 791.4033; 측정값 791.4061
127	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-메틸-4'-(2-((2S)-1-(3-피리딘일아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.19 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 749.36; 측정값 749.62; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 749.3564; 측정값 749.3592
128	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-메틸-4'-(2-((2S)-1-((2S)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.27 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₆ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 728.36; 측정값 728.59; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₆ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 728.3560; 측정값 728.3593

[1214]

[1215]

[1216]

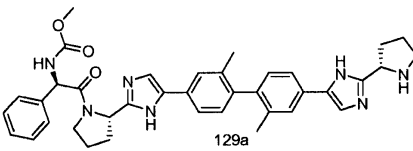
메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2,2'-디메틸-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트



[1217]

[1218]

실시예 129, 단계 a

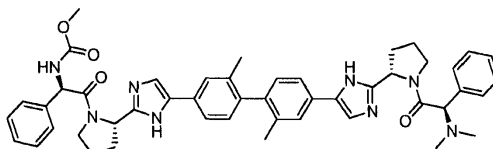


[1219]

[1220] HATU (104.3 mg, 0.274 mmol)를 DMF (6.0 mL) 중 121f, Cap-4 (58.8 mg, 0.281 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (110 μ l, 0.631 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 90분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고 생성되는 조질의 물질을 역상 HPLC (H₂O/메탄올/TFA)에 의해 정제하고, MCX 컬럼 (메탄올 세척; 2.0 M NH₃/메탄올)에 의해 유리 염기화하여 129a (89.9 mg)를 제공하였다. LC (조건 1): RT = 1.22분; 95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₈H₄₂N₇O₃에 대한 분석적 계산값 644.34; 측정값 644.55.

[1221] 실시예 129

[1222] 메틸 ((1*R*)-2-((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1*H*-이미다졸-5-일)-2,2'-디메틸-4-바이페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트

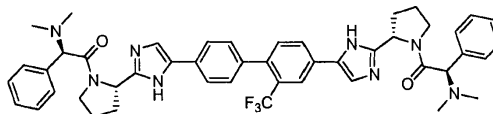


[1223]

[1224] 실시예 129 (TFA 염)를 실시예 1e를 실시예 1로 전환시키는 데 사용된 방법에 의해 129a로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.27분; 97% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₈H₅₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값 805.42; 측정값 805.61.

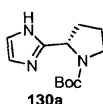
[1225] 실시예 130

[1226] ((1*R*,1'*R*)-2,2'-((2-(트리플루오로메틸)-4,4'-바이페닐디일)비스(1*H*-이미다졸-5,2-디일(2*S*)-2,1-피롤리딘디일))비스(*N,N*-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)



[1227]

[1228] 실시예 130, 단계 a



[1229]

[1230] 글리옥살 (수중 40%, 2.0 mL)을 NH₄OH (32 mL) 및 (S)-Boc-프롤리날 (8.564 g, 42.98 mmol)의 메탄올 용액에 11분에 걸쳐서 적가하고 주위 온도에서 19시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)에 의해 정제한 후에 재결정화 (에틸 아세테이트, 실온)하여 이미다졸 130a를 백색의 숨틸같은 고체 (4.43 g)로서 제공하였다.

[1231] ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50, 400 MHz): 11.68/11.59 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.23-1.73 (m, 4H), 1.39/1.15 (s, 9H).

[1232] LC (조건 1): RT = 0.87분; >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₂H₂₀N₃O₂에 대한 분석적 계산값 238.16; 측정값 238.22.

[1233] 이미다졸 130a는 하기 언급한 키랄 HPLC 조건하에 분석하였을 때 98.9%의 ee를 가졌다.

[1234] 컬럼: 키랄팩 AD, 10 μ m, 4.6 x 50 mm

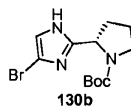
[1235] 용매: 1.7% 에탄올/헵탄 (등용매)

[1236] 유속: 1 mL/분

[1237] 파장: 220 또는 256 nm

[1238] 상대적 체류 시간: 3.25분 (*R*), 5.78 분 (*S*)

[1239] 실시예 130, 단계 *b*



[1240]

[1241] N-브로모숙신이미드 (838.4 mg, 4.71 mmol)를 이미다졸 130a (1.0689 g, 4.504 mmol)의 냉각된 (얼음/물) CH₂Cl₂ (20 mL) 용액에 15분에 걸쳐서 배치식으로 첨가하고, 유사한 온도에서 75분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 조질의 물질을 역상 HPLC 시스템 (H₂O/메탄올/TFA)에 의해 정제하여, 브로마이드 130b를 그의 디브로모-유사체 및 사용되지 않은 출발 물질로부터 분리하였다. HPLC 용리액을 과량의 NH₃/메탄올로 중화시키고 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂와 물 사이에 분배하고, 수성층을 물로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 130b를 백색 고체 (374 mg)로서 제공하였다.

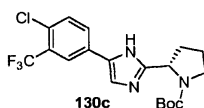
¹H

NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50, 400 MHz): 12.12 (br s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.31 (m, 1H; 물 시그널과 중첩), 2.25-1.73 (m, 4H), 1.39/1.17 (s, 3.8H + 5.2H).

[1242]

[1243] LC (조건 1): RT = 1.10분; >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₂H₁₉BrN₃O₂에 대한 분석적 계산값 316.07; 측정값 316.10.

[1244] 실시예 130, 단계 *c*



[1245]

[1246] Pd(Ph₃P)₄ (78.5 mg, 0.0679 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (12.5 mL) 및 물 (4.2 mL) 중 브로마이드 130b (545 mg, 1.724 mmol), 2-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (542.8 mg, 1.771 mmol) (시판됨), NaHCO₃ (477 mg, 5.678 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 오일조로 80°C에서 27시간 동안 가열한 후에, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂와 물 사이에 분배하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조질의 물질을 바이오티지 시스템 (실리카 겔, 40-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해, 이어서 역상 HPLC (물/메탄올/TFA)에 의해 정제하였다. HPLC 용리액을 과량의 NH₃/메탄올로 처리하고 농축시켰다. 잔류물을 물과 CH₂Cl₂ 사이에 분배하고 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음, 진공 하에 농축시켜 130c를 백색 발포체 (317.4 mg)로서 제공하였다.

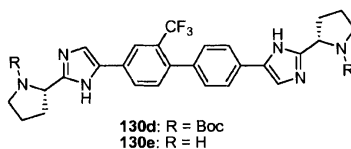
¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50, 400

MHz): 12.36/12.09/12.03 (br s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.8, 0.93H), 8.09 (br s, 0.07H), 8.01 (dd, *J* = 8.3/1.3, 0.93H), 7.93 (m, 0.07H), 7.74 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3, 0.93H), 7.46 (m, 0.07H), 4.80 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.30-1.77 (m, 4h), 1.40/1.15 (s, 3.8H+5.2H).

[1247]

[1248] LC (조건 1): RT = 1.52분; >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₉H₂₂ClF₃N₃O₂에 대한 분석적 계산값 416.14; 측정값 416.17.

[1249] 실시예 130, 단계 d-e



[1250]

[1251] Pd[P(*t*-Bu)₃]₂ (48 mg, 0.094 mmol)를 DMF (6 mL) 중 클로라이드 130c (245 mg, 0.589 mmol), 보로네이트 1c (277.1 mg, 0.631 mmol), KF (106.7 mg, 1.836 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 110℃에서 약 30시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (50 mL), 물 (20 mL)과 포화 NaHCO₃ (1 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2x)로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음 진공 하에 농축시켰다. 생성 물질을 바이오티지 시스템 (실리카 겔, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 카르바메이트 130d를 회백색 발포체 (297 mg)로서 제공하였다.

[1252] LC (조건 1): RT = 1.44분; >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₇H₄₄F₃N₆O₄에 대한 분석적 계산값 693.34; 측정값 693.34.

[1253] 피롤리딘 1e의 제조에 따라 수행한 130d의 탈보호에 의해 130e를 밝은 황색 발포체로서 제공하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ =
2.50, 400 MHz): 11.88 (br s, 2H), 8.16 (d, *J* = 1.5, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.3, 2H), 4.18 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 4H).

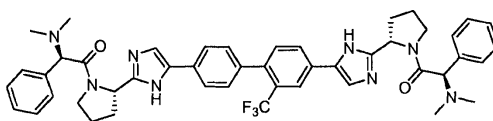
[1254]

[1255] [주: 피롤리딘 NH에 상응하는 광대역 시그널이 2.8-3.2 ppm 영역에서 나타나지만, 그의 화학적 시프트의 실제 범위는 측정할 수 없음]

[1256] LC (조건 1): RT = 1.12분; >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₇H₂₈F₃N₆에 대한 분석적 계산값 493.23; 측정값 493.14.

[1257] 실시예 130

[1258] (1*R*, 1'*R*)-2, 2'-((2-(트리플루오로메틸)-4, 4'-바이페닐디일)비스(1*H*-이미다졸-5, 2-디일(2*S*)-2, 1-피롤리딘디일))비스(*N,N*-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)

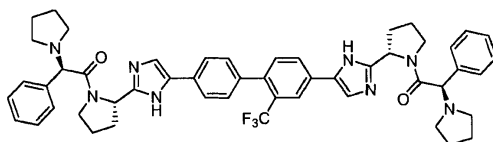


[1259]

[1260] 실시예 130 (TFA 염)을 피롤리딘 1e로부터의 실시예 1의 제조에 따라 130e 및 Cap-1로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.17분; >98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₇H₅₀F₃N₈O₂에 대한 분석적 계산값 815.40; 측정값 815.44; HRMS: [M+H]⁺ C₄₇H₅₀F₃N₈O₂에 대한 분석적 계산값 815.4009; 측정값 815.4013.

[1261] 실시예 131

[1262] 5, 5'-((2-(트리플루오로메틸)-4, 4'-바이페닐디일)비스(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-페닐-2-(1-피롤리딘디일)아세틸)-2-피롤리딘)-1*H*-이미다졸)



[1263]

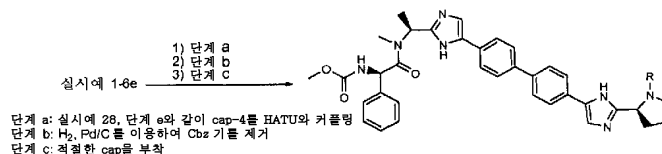
[1264] 실시예 131 (TFA 염)을 실시예 130의 제조에 따라 130e 및 Cap-5로부터 합성하였다.

[1265] LC (조건 1): RT = 1.19분; >98% 균등 지수

[1266] LC/MS: $[M+H]^+$ C₅₁H₅₄F₃N₈O₂에 대한 분석적 계산값 867.43; 측정값 867.51

[1267] HRMS: $[M+H]^+$ C₅₁H₅₄F₃N₈O₂에 대한 분석적 계산값 867.4322; 측정값 867.4315.

[1268] 실시예 131.1-1 내지 131.1-2

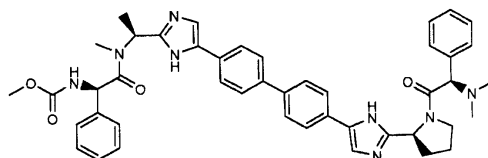


[1269]

[1270] 실시예 131.1-1 내지 131.1-2를 Cap-4를 부착시킨 후에 중간체 1-6e의 중개를 통해 실시예 28과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1271] 실시예 131.1-1

[1272] 메틸 ((1R)-2-(((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)에틸)(메틸)아미노)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트



[1273]

[1274] CBz 카르바메이트를 1-6e로부터 Pd/C/H₂로 제거한 후에 Cap-1을 부착시켰다.

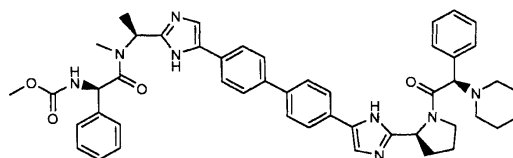
[1275] LCMS 조건: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피. t_R = 1.42분.

[1276] LRMS: C₄₅H₄₉N₈O₄에 대한 분석적 계산값 765.39; 측정값: 765.38 (M+H)⁺.

[1277] HRMS: C₄₅H₄₉N₈O₄에 대한 분석적 계산값 765.3877; 측정값: 765.3905 (M+H)⁺.

[1278] 실시예 131.1-2

[1279] 메틸 ((1R)-2-(메틸((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)에틸)아미노)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트



[1280]

[1281] CBz 카르바메이트를 1-6e로부터 Pd/C/H₂로 제거한 후에 Cap-14를 부착시켰다.

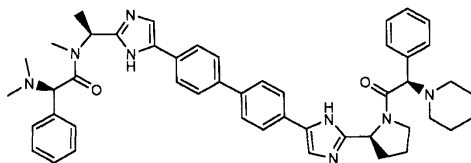
[1282] LCMS 조건: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피. t_R = 1.45분 (>95%).

[1283] LRMS: C₄₈H₅₂N₈O₄에 대한 분석적 계산값 805.42; 측정값: 805.41 (M+H)⁺.

[1284] HRMS: $C_{48}H_{52}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 805.4190; 측정값: 805.4214 ($M+H$)⁺.

[1285] 실시예 131.2

[1286] (2R)-2-(디메틸아미노)-N-메틸-2-페닐-N-((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)에틸)아세트아미드



[1287]

[1288] 실시예 131.2를 Cap-1을 부착시킨 후에 중간체 1-6e의 중개를 통해 실시예 131.1-1 및 실시예 131.1-2와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1289] CBz 카르바메이트를 Pd/C/H₂로 제거한 후에 Cap-14를 부착시켰다.

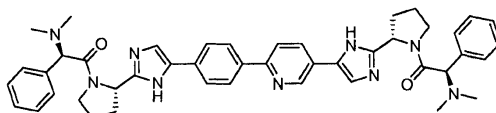
[1290] LCMS 조건: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피. t_R = 1.28분.

[1291] LRMS: $C_{48}H_{54}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값 775.44; 측정값: 775.45 ($M+H$)⁺.

[1292] HRMS: $C_{48}H_{54}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값 775.4448; 측정값: 775.4460 ($M+H$)⁺.

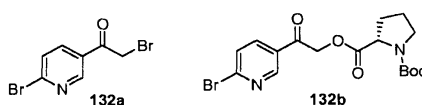
[1293] 실시예 132

[1294] (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민



[1295]

[1296] 실시예 132, 단계 a-b



[1297]

[1298] Br₂ (7.63 g, 47.74 mmol)의 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액을 1-(6-브로모피리딘-3-일)에탄논 (9.496 g, 47.47 mmol) 및 48% HBr (0.4 mL)의 냉각된 (얼음/물) CH₂Cl₂ (105 mL) 용액에 5분에 걸쳐서 적가하였다. 냉각조를 40분 후에 제거하고, 주위 온도에서 약 66시간 동안 교반을 계속하였다. 형성된 고체 케이크를 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하고 진공 하에 건조시켜 불순물 132a를 회백색 고체 (15.94 g)로서 제공하였다.

[1299] Boc-L-프롤린 (9.70 g, 45.06 mmol)을 조질의 132a (15.4 g) 및 CH₃CN (150 mL)의 불균질 혼합물에 1 배치로 첨가하고 직후에 Et₃N (13.0 mL, 93.2 mmol)을 6분에 걸쳐서 적가하였다. 반응 혼합물을 50분 동안 교반하고, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고 잔류물을 CH₂Cl₂와 물 사이에 분배하였다. CH₂Cl₂ 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음 진공 하에 농축시키고, 생성 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 샘플을 용리 용매; 25% EtOAc/헥산과 함께 로딩함)에 의해 정제하여 132b를 고점성의 황색 오일 (11.44 g)로서 제공하였다.

¹H

NMR (DMSO, δ = 2.5 ppm; 400 MHz): 8.95 (m, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.3, 1H), 5.65-5.46 (m, 2H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.40 & 1.36 (two s, 9H).

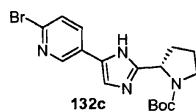
[1300]

[1301] LC (조건 1): RT = 2.01분; >90% 균등 지수

[1302] LC/MS: $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{21}NaBrN_2O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 435.05; 측정값 435.15

[1303] HRMS: $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}BrN_2O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 413.0712; 측정값 413.0717

[1304] 실시예 132, 단계 c



[1305]

[1306] 크실렌 (18 mL) 중 케토에스테르 132b (1.318 g, 3.19 mmol) 및 NH_4OAc (2.729 g, 35.4 mmol)의 혼합물을 마이크로파로 140°C에서 90분 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고 잔류물을 CH_2Cl_2 와 물 사이에 분배하고, 여기서 충분한 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 수성 매질을 중화시켰다. 수성상을 CH_2Cl_2 로 추출하고 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조질의 물질을 바이오티지 시스템 (실리카 겔; 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 이미다졸 132c를 회백색 발포체 (1.025 g)로서 제공하였다.

^1H NMR

(DMSO, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.33/12.09/12.02 (br m, 1H), 8.74 (d, J = 2.3, 0.93H), 8.70 (app br s, 0.07H), 8.03/7.98 (제1 피크의 경우 dd, J = 8.3, 1H), 7.69/7.67 (br m, 1H), 7.58/7.43 (제1 피크의 경우 d, J = 8.3, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 3H), 1.39/1.15 (app br s, 3.9H+5.1H).

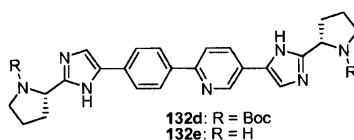
[1307]

[1308] LC (조건1): RT = 1.52분; >98% 균등 지수

[1309] LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}BrN_4O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 393.09; 측정값 393.19

[1310] HRMS: $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}BrN_4O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 393.0926; 측정값 393.0909

[1311] 실시예 132, 단계 d-e



[1312]

[1313] $Pd(Ph_3P)_4$ (115.1 mg, 0.10 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (18 mL) 및 물 (4 mL) 중 브로마이드 132c (992 mg, 2.52 mmol), 보로네이트 1c (1.207 g, 2.747 mmol), $NaHCO_3$ (698.8 mg, 8.318 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 세정하고, 오일조로 90°C에서 37시간 동안 가열한 다음 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 현탁물을 여과하고 물, 이어서 1,2-디메톡시에탄으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 실리카 겔 메쉬를 조질의 고체로부터 준비하고 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; EtOAc)하여 카르바메이트 132d를 백색 고체로서 제공하였고, 이는 주위 조건에서 정치시 옅은 황색으로 변화하였다 (1.124 g). ^1H NMR은 샘플이 1.3의 물비로 생성물/MeOH 중 잔류 MeOH를 함유함을 나타냈다.

[1314] LC (조건 1): RT = 1.71분; >98% 균등 지수

[1315] LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{44}N_7O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 626.35; 측정값 626.64

[1316] HRMS: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{44}N_7O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 626.3455; 626.3479

[1317] 카르바메이트 132d (217 mg)를 25% TFA/ CH_2Cl_2 (3.6 mL)로 처리하고 주위 조건에서 6 시간 동안 교반하였다.

휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 생성 물질을 MCX 컬럼 (MeOH 세척; 2.0 M NH₃/MeOH 용리)에 의해 유리 염기화하여 132e를 흐린 황색 발포체로서 제공하였고 이는 정치시 서서히 고체화되었다 (150.5 mg; 질량은 상기 이론적 수율임).

¹H NMR (DMSO, δ = 2.5

ppm; 400 MHz): 11.89 (매우 광대역인, 2H), 9.01 (d, J = 1.8, 1H), 8.13 (dd, J = 8.3, 2.2, 1H), 8.07 (d, J = 8.6, 2H), 7.92 (d, J = 8.3, 1H), 7.83 (d, J = 8.5, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 4H).

[1318]

[주: 교환성 피롤리딘 수소는 관찰되지 않음]

[1319]

LC (조건 1): RT = 1.21분; >98% 균등 지수

[1320]

LC/MS: [M+H]⁺ C₂₅H₂₈N₇에 대한 분석적 계산값: 426.24; 측정값 426.40

[1321]

HRMS: [M+H]⁺ C₂₅H₂₈N₇에 대한 분석적 계산값: 426.2406; 측정값 426.2425

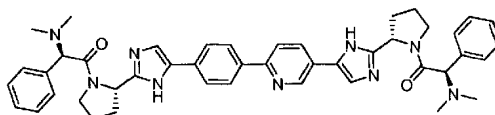
[1322]

[1323]

실시예 132

[1324]

(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민



[1325]

HATU (41.4 mg, 0.109 mmol)를 DMF (1.5 mL) 중 피롤리딘 132e (23.1 mg, 0.054 mmol), (i-Pr)₂EtN (40 μl, 0.23 mmol) 및 Cap-1 (25.3 mg, 0.117 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 우선 MCX (MeOH 세척; 2.0 M NH₃/MeOH 용리)에 의해, 이어서 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)에 의해 정제하여 실시예 132의 TFA 염을 황색 발포체 (39.2 mg)로서 제공하였다.

[1326]

LC (조건 1): RT = 1.37분; >98% 균등 지수

[1327]

LC/MS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₀N₉O₂에 대한 분석적 계산값: 748.41; 측정값 748.53

[1328]

HRMS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₀N₉O₂에 대한 분석적 계산값: 748.4087; 측정값 748.4090

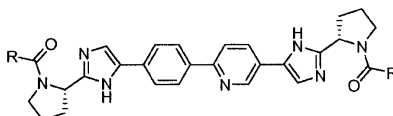
[1329]

실시예 133-135를 실시예 132와 동일한 제조 방법 및 적절한 반응물을 사용하여 132e로부터 TFA 염으로서 제조하였다.

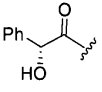
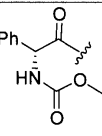
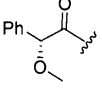
[1330]

[1331]

실시예 133 내지 135



[1332]

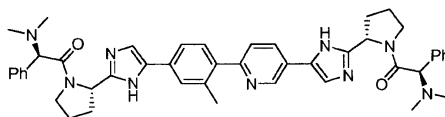
실시예	화합물 명칭		RT (LC-조건); 균등 지수(α); MS 테이터
133	(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄올		1.49 min (조건 1); >98% LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₀ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 694.31; 측정값: 694.42 HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₀ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 694.3142; 측정값: 694.3164
134	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 Cap-4	1.60 min (조건 1); >98% LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₄₆ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 808.36; 측정값: 808.51 HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₄₆ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 808.3571; 측정값: 808.3576
135	5-(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-메톡시-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)페닐)피리딘		1.60 min (조건 1); >98% LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₄ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 722.35; 측정값: 722.40 HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₄ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 722.3455; 측정값: 722.3464

[1333]

[1334]

[1335]

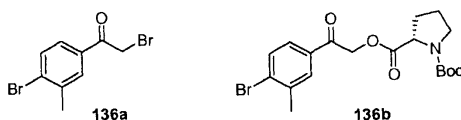
(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸페닐)-3-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민



[1336]

[1337]

실시예 136, 단계 a 및 b



[1338]

[1339]

PdCl₂(Ph₃P)₂ (257 mg, 0.367 mmol)를 1-브로모-4-요오도-2-메틸벤젠 (3.01 g, 10.13 mmol) 및 트리-*n*-부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (3.826 g, 10.59 mmol)의 디옥산 (45 mL) 용액에 첨가하고, 80 °C에서 ~17 hr 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 처리하고, ~0 °C (얼음/물)로 냉각시킨 후에, NBS (1.839 g, 10.3 mmol)를 7 min에 걸쳐 배치 첨가하였다. 약 25 min 동안 교반하고, 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂

및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 조질의 물질을 중력 크로마토그래피 (실리카 겔; 4% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 브로마이드 136a를 갈색빛-황색 고체 (2.699 g)로 수득하였다; 샘플은 순수하지 않았으며, 다른 것들 중에서 스타난-유래의 불순물을 함유하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.24, 400 MHz): 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

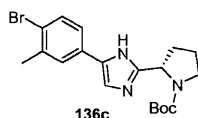
실시에 136a (2.69 g, <9.21 mmol)의 CH_3CN (15 mL) 용액을 (S)-Boc-프롤린 (2.215 g, 10.3 mmol) 및 Et_3N (1.40 mL, 10.04 mmol)의 CH_3CN (30 mL) 용액에 3 min에 걸쳐 적가하고, 90 min 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 물 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 15-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 실시에 136b를 무색 점성 오일 (2.74 g)로 수득하였다.

^1H
NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400 MHz): 7.98 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.3, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 5.61-5.41 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33-2.08 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.40/1.36 (s, 9H).

LC (조건 1): RT = 1.91 min; >95% 균등 지수

LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_5$ 에 대한 분석적 계산값: 448.07; 측정값: 448.10

실시에 136, 단계 c



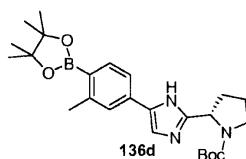
크실렌 (18 mL) 중 케토에스테르 136b (1.445 g, 3.39 mmol) 및 NH_4OAc (2.93 g, 38.0 mmol)의 혼합물을 마이 크로파로 140 $^\circ\text{C}$ 에서 80 min 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 CH_2Cl_2 및 물 사이에 분배하고, 이 때 충분히 포화된 NaHCO_3 용액을 첨가하여 수성 매질을 중화시켰다. 수성상을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 이미다졸 136c를 회백색 고체 (1.087 g)로 수득 하였다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400 MHz): 12.15/11.91/11.84 (br s, 1H), 7.72-7.24 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28-1.77 (m, 4H), 1.40/1.14 (s, 9H).

LC (조건 1): RT = 1.91 min; >98% 균등 지수

LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 405.96; 측정값: 406.11

실시에 136, 단계 d



$\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50.1 mg, 0.061 mmol)를 브로마이드 136c (538.3 mg, 1.325 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (666.6 mg, 2.625 mmol), KOAc (365.8 mg, 3.727 mmol) 및 DMF (10 mL)의 혼합물을 함유하는 압력 튜브에

첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 플러싱하고, 80 °C에서 24.5 hr 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 물 사이에 분배하고, 이 때 충분히 포화된 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 수성 매질의 pH를 중성으로 만들었다. 수성상을 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 물질을 바이오티지 시스템 (실리카 겔, 40-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 보로네이트 136d를 백색 발포체 (580 mg)로 수득하였다. ¹H NMR에 따라, 샘플은 ~3의 생성물/피나콜 비로 잔류 피나콜을 함유하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50, 400 MHz):

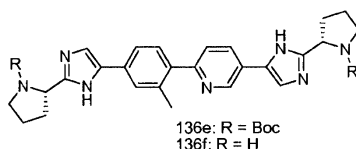
12.16/11.91/11.83 (br s, 1H), 7.63-7.25 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.48/2.47 (s, 3H), 2.28-1.78 (m, 4H), 1.40/1.14/1.12 (br s, 9H), 1.30 (s, 12H).

[1354]

[1355] LC (조건 1): RT = 1.62 min

[1356] LC/MS: [M+H]⁺ C₂₅H₃₇BN₃O₄에 대한 분석적 계산값: 454.29; 측정값: 454.15

[1357] 실시예 136, 단계 e-f



[1358]

[1359] 바이아릴 136e는 브로마이드 132c 및 보로네이트 136d로부터 바이아릴 132d의 제조에 대해 기재된 커플링 조건에 따라 제조하였다.

[1360] LC (조건 1a): RT = 1.32 min; >90% 균등 지수

[1361] LC/MS: [M+H]⁺ C₃₆H₄₅N₇O₄에 대한 분석적 계산값: 640.36; 측정값: 640.66

[1362] 바이아릴 136e의 탈보호를 피롤리딘 132e의 제법에 따라 수행하여 실시예 136f를 밝은 황색 발포체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50, 400

MHz): 11.88 (br s, 2H), 9.02 (d, J = 2, 1H), 8.12 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.3, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H).

[1363]

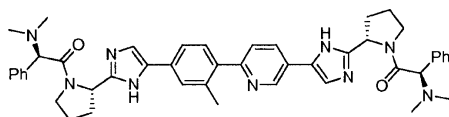
[1364] [주: 피롤리딘 NH에 대한 시그널은 3.22-2.80 영역에서 나타났으며, 이는 너무 광범위하여 화학적 이동을 정할 수 없었다.]

[1365] LC (조건 1): RT = 0.84 min

[1366] LC/MS: [M+H]⁺ C₂₆H₃₀N₇에 대한 분석적 계산값: 440.26; 측정값: 440.50

[1367] 실시예 136

[1368] (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸페닐)-3-피리딘)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민



[1369]

[1370] 실시예 136 (TFA 염)을 실시예 132e로부터 실시예 132의 제법에 따라 실시예 136f로부터 합성하였다.

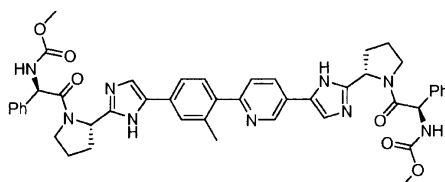
[1371] 1.05 min (조건 1); >98%

[1372] LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₆H₅₂N₉O₂에 대한 분석적 계산값: 762.42, 측정값: 762.77

[1373] HRMS: $[M+H]^+$ C₄₆H₅₂N₉O₂에 대한 분석적 계산값: 762.4244; 측정값: 762.4243

[1374] 실시예 138

[1375] 메틸 ((1*R*)-2-((2*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1*H*-이미다졸-5-일)-2-메틸페닐)-3-피리디닐)-1*H*-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트



[1376] 실시예 138을 피롤리딘 136f 및 Cap-4로부터 유사하게 제조하였다.

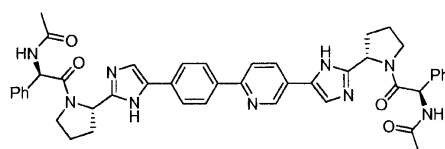
[1378] 1.60 min (조건 1); >98%

[1379] LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₆H₄₈N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 822.37; 측정값: 822.74

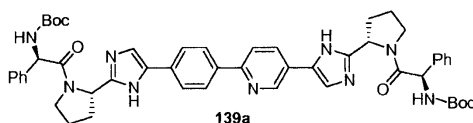
[1380] HRMS: $[M+H]^+$ C₄₆H₄₈N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 822.3728; 측정값: 822.3760

[1381] 실시예 139

[1382] *N*-((1*R*)-2-((2*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-아세트아미도-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)-3-피리디닐)-1*H*-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)아세트아미드



[1383] 실시예 139, 단계 a

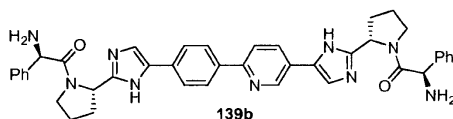


[1385] HATU (99.8 mg, 0.262 mmol)를 실시예 132e (54.1 mg, 0.127 mmol), (*R*)-2-(*t*-부톡시카르보닐아미노)-2-페닐아세트산 (98.5 mg, 0.392 mmol) 및 *i*-Pr₂EtN (100 μ l, 0.574 mol)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 70 min 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)에 의해 정제하고, 이때 HPLC 용리액을 과량의 2.0N NH₃/MeOH로 처리한 후에 휘발성 성분을 진공에서 제거하였다. 생성된 물질을 CH₂Cl₂ 및 물 사이에 분배하고, 수성상을 CH₂Cl₂ (2 $\times$)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 카르바메이트 139a를 백색 필름 형태의 발포체 (82.3 mg)로 수득하였다.

[1387] LC (조건 1): RT = 1.97 min; >95% 균등 지수.

[1388] LC/MS: $[M+H]^+$ C₅₁H₅₈N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 892.45; 측정값: 892.72

[1389] 실시예 139b, 단계 b



[1390]

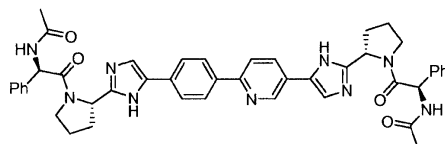
[1391] 카르바메이트 139a를 실시예 132d로부터 피롤리딘 132e의 제조에 대해 기재된 절차를 이용하여 아민 139b로 탈보호시켰다.

[1392] LC (조건 1): RT = 1.37 min; >95% 균등 지수

[1393] LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₁H₄₂N₉O₂에 대한 분석적 계산값: 692.35; 측정값: 692.32

[1394] 실시예 139

[1395] *N-((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-아세트아미도-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)아세트아미드*



[1396]

[1397] 아세트산 무수물 (20 μ l, 0.212 mmol)을 실시예 139b (31.2 mg, 0.045 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1 hr 동안 교반하였다. NH₃/MeOH (1.0 mL, 2N)를 반응 혼합물에 첨가하고, 100 min 동안 계속 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 생성된 조질의 물질을 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)에 의해 정제하여 실시예 139의 TFA 염을 밝은 황색 고체 (24.1 mg)로 수득하였다.

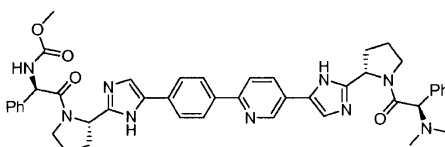
[1398] LC (조건 1): RT = 1.53 min; >98% 균등 지수

[1399] LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₅H₄₆N₉O₄에 대한 분석적 계산값: 776.37; 측정값: 776.38

[1400] HRMS: $[M+H]^+$ C₄₅H₄₆N₉O₄에 대한 분석적 계산값: 776.3673; 측정값: 776.3680

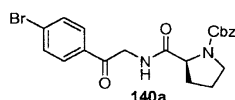
[1401] 실시예 140

[1402] *메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리디닐)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트*



[1403]

[1404] 실시예 140, 단계 a



[1405]

[1406] HATU (19.868 g, 52.25 mmol)를 DMF (156 mL) 중 *N*-Cbz-L-프롤린 (12.436 g, 49.89 mmol) 및 2-아미노-1-(4-브로모페닐)에탄올의 HCl 염 (12.157 g, 48.53 mmol)의 불균일 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 빙수조에 냉각시킨 직후에 여기에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (27 mL, 155 mmol)을 13 min에 걸쳐 적가하였다. 염기 첨가가 완료된 후에, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 50 min 동안 더 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 생성된 조질의 고체에 물 (125 mL)을 첨가하고, 이를 약 1 hr 동안 교반하였다. 회백색 고체를 여과하고,

풍부한 양의 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 케토아미드 140a를 백색 고체 (20.68 g)로 수득하였다.

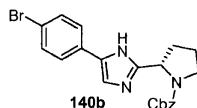
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 8.30 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.5, 2H), 7.38-7.25 (m, 5H), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 2H), 2.23-2.05 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H).

[1407]

[1408] LC (조건 1): RT = 1.65 min; 98% 균등 지수

[1409] LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 445.08; 측정값: 445.31

[1410] 실시예 140, 단계 b



[1411]

[1412] 케토아미드 140a (10.723 g, 24.08 mmol)는, 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하는 것을 제외하고는 카르바메이트 132c의 합성에 대해 기재된 절차에 따라 실시예 140b로 전환시켰다. 브로마이드 140b를 회백색 발포체 (7.622 g)로 회수하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.23/12.04/11.97 (m, 1H), 7.73-6.96 (m, 10H), 5.11-4.85 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.33-1.84 (m, 4H).

[1413]

[1414] LC (조건 1): RT = 1.42 min; >95% 균등 지수

[1415] LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 426.08; 측정값: 426.31

[1416] HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 426.0817; 측정값: 426.0829

[1417] 화합물 140b의 광학적 순도는 아래 키랄 HPLC 방법에 따라 평가하였으며, 99%의 ee가 관찰되었다.

[1418] 컬럼: 키랄팩 AD, 10 μm , 4.6 x 50 mm

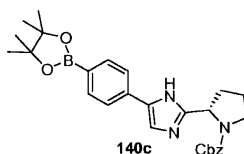
[1419] 용매: 20% 에탄올/헥산 (등용매)

[1420] 유속: 1 mL/min

[1421] 파장: 254 nm

[1422] 상대적 체류 시간: 1.82 min (*R*), 5.23 min (*S*)

[1423] 실시예 140, 단계 c



[1424]

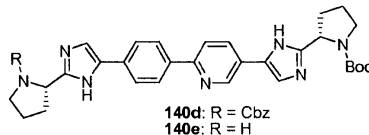
[1425] $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (208 mg, 0.180 mmol)를 브로마이드 140b (1.80 g, 4.22 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (2.146 g, 8.45 mmol), KOAc (1.8 g, 11.0 mmol) 및 1,4-디옥산 (34 mL)의 혼합물을 함유하는 압력 튜브에 첨가하였다. 반응 플라스크를 질소로 퍼징하고, 뚜껑을 닫고, 오일조로 80 $^\circ\text{C}$ 에서 23 hr 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 CH_2Cl_2 (70 mL) 및 수성 매질 (22 mL 물 + 5 mL 포화 NaHCO_3 용액) 사이에 분배하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 유성 잔류물을 EtOAc/헥산으로부터 결정화시켜 보로네이트 140c의 2개 수확물을 황색 고체 (1.52 g)로 수득하였다. 모액을 진공에서 증발시키고, 생성된 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 20-35%

EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 추가의 실시예 140c를 회백색 고체 (잔류 피나콜 함유) (772 mg)로 수득하였다.

[1426] LC (조건 1): RT = 1.95 min

[1427] LC/MS: [M+H]⁺ C₂₇H₃₃N₃O₄에 대한 분석적 계산값: 474.26; 측정값: 474.31

[1428] 실시예 140, 단계 d-e



[1429]

[1430] 아틸브로마이드 132c를 바이아틸 132d의 합성에 대해 기재된 동일한 절차를 이용하여 보로네이트 140c와 커플링시켜 실시예 140d를 수득하였다. 샘플은 데스브로모 형태의 실시예 132c를 불순물로 함유하였다. 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 진행시켰다.

[1431] LC (조건 1): RT = 1.72 min; ~85% 균등 지수

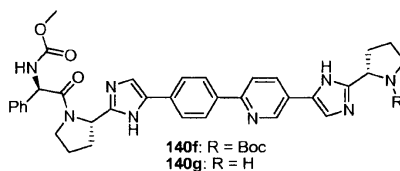
[1432] LC/MS: [M+H]⁺ C₃₈H₄₂N₇O₄에 대한 분석적 계산값: 660.33; 측정값: 660.30

[1433] 10% Pd/C (226 mg), 바이아틸 140d (1.25 g) 및 MeOH (15 mL)의 혼합물을 수소 풍선하에 ~160 hr 동안 교반하고, 이 때 수소 공급원은 필요에 따라 주기적으로 보충하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드 (셀라이트®)를 통해 여과하고, 여액을 진공에서 증발시켜 조질의 실시예 140e를 황색빛-갈색 발포체 (911 mg)로 수득하였다. 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 진행시켰다.

[1434] LC (조건 1): RT = 1.53 min

[1435] LC/MS: [M+H]⁺ C₃₀H₃₆N₇O₂에 대한 분석적 계산값: 526.29; 측정값: 526.23

[1436] 실시예 140, 단계 f-g



[1437]

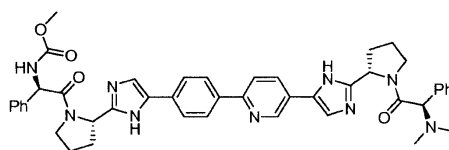
[1438] 피롤리딘 140g는 실시예 140e 및 Cap-4로부터, 카르바메이트 140f의 중간체를 통해, 실시예 132의 합성에 이용된 아미드 형성 및 Boc-탈보호 프로토콜을 순차적으로 이용하여 제조하였다.

[1439] LC (조건 1): RT = 1.09 min; ~94% 균등 지수

[1440] LC/MS: [M+H]⁺ C₃₅H₃₇N₈O₃에 대한 분석적 계산값: 617.30; 측정값: 617.38

[1441] 실시예 140

[1442] 메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피롤리딘)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트

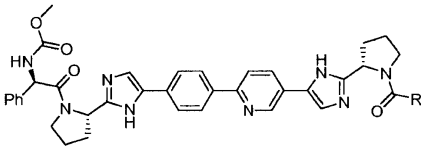


[1443]

[1444] 실시예 140의 TFA 염을 중간체 132e로부터 실시예 132의 제조에 대해 기재된 절차를 이용하여 피롤리딘 140g 및 Cap-1로부터 합성하였다.

- [1445]1.15 min (조건 1); >98% 균등 지수
- [1446]LC/MS: [M+H]⁺ C₄₅H₄₀N₇O₄에 대한 분석적 계산값: 778.38; 측정값: 778.48
- [1447]HRMS: [M+H]⁺ C₄₅H₄₀N₇O₄에 대한 분석적 계산값: 778.3829; 측정값: 778.3849
- [1448]실시예 141-143의 TFA 염을 중간체 140g 및 적절한 시약으로부터 유사한 방식으로 합성하였다.

[1449]실시예 141-143



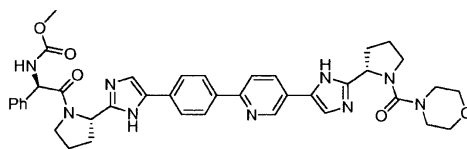
[1450]

실시예	화합물 명칭		RT (LC-조건); 균등 지수(%); MS 데이터
141	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리딘)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트		1.15 min (조건 1); >98% LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₃ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 715.34; 측정값: 715.44 HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₃ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 715.3356; 측정값: 715.3381
142	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((1-메틸-4-피페리딘)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리딘)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트		1.07 min (조건 1); >98% LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₈ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 742.38; 측정값: 742.48 HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₈ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 742.3829; 측정값: 742.3859
143	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(3-피리딘아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리딘)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에틸)카르바메이트		1.09 min (조건 1); >98% LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 736.34; 측정값: 736.44 HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 736.3360; 736.3344

[1451]

[1452]실시예 144

[1453]메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(4-모르폴리닐카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리딘)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐)에틸)카르바메이트



[1454]

[1455] 모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 (8.5 mg, 0.057 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액을 *i*-Pr₂EtN (20 mL, 0.115 mmol) 및 실시예 140g (27.3 mg, 0.044 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 100 min 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)에 의해 정제하여 실시예 144의 TFA 염을 황색 발포체 (34.6 mg)로 수득하였다.

[1456]

1.17 min (조건 1); >98%

[1457]

LC/MS: [M+H]⁺ C₄₀H₄₄N₉O₅에 대한 분석적 계산값: 730.35; 측정값: 730.42

[1458]

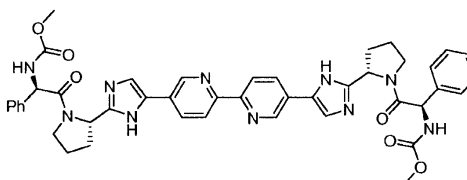
HRMS: [M+H]⁺ C₄₀H₄₄N₉O₅에 대한 분석적 계산값: 730.3465; 측정값: 730.3477

[1459]

실시예 145

[1460]

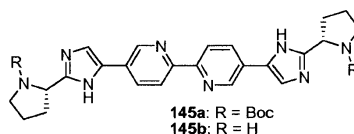
디메틸 (2,2'-바이피리딘-5,5'-디일비스(1*H*-이미다졸-5,2-디일(2*S*)-2,1-피롤리딘디일((1*R*)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트



[1461]

[1462]

실시예 145, 단계 a-b



[1463]

[1464] Pd(Ph₃P)₄ (9.6 mg, 0.008 mmol) 및 LiCl (28 mg, 0.67 mmol)을 아릴브로마이드 132c (98.7 mg, 0.251 mmol) 및 헥사메틸이주석 (51.6 mg, 0.158 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 80 °C에서 ~3 일 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 생성된 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 0-10% MeOH/EtOAc)에 의해 정제한 후에 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)에 의해 정제하였다. HPLC 용리액을 과량의 2.0N NH₃/MeOH로 중화시키고, 휘발성 성분을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 물 사이에 분배하고, 수성상을 CH₂Cl₂ (2 ×)로 세척하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 카르바메이트 145a를 필름 형태의 오일 (8.7 mg)로 수득하였다.

[1465]

LC (조건 1): RT = 1.68 min; >98% 균등 지수

[1466]

LC/MS: [M+H]⁺ C₃₄H₄₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 627.34; 측정값: 627.47

[1467]

카르바메이트 145a를 실시예 132d로부터 실시예 132e의 제법에 따라 피롤리딘 145b로 정교화하였다.

[1468]

¹H NMR (DMSO, δ = 2.5 ppm; 400 MHz): 12.02 (br signal, 2H), 9.04 (d, *J* = 1.6, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.3, 2H), 8.20 (dd, *J* = 8.3, 2.3, 2H), 7.67 (br s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.95-1.68 (m, 6H).

[1469]

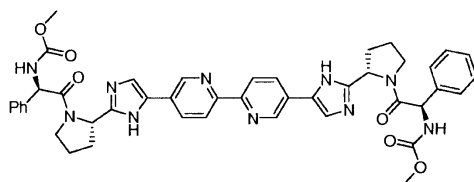
[주: 피롤리딘-NH 시그널은 관찰되지 않음].

[1470] LC (조건 1): RT = 1.17 min; >98% 균등 지수

[1471] LC/MS: $[M+H]^+$ C₂₄H₂₇N₈에 대한 분석적 계산값: 427.24; 측정값: 427.13

[1472] 실시예 145

[1473] 디메틸 (2,2'-바이피리딘-5,5'-디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트



[1474]

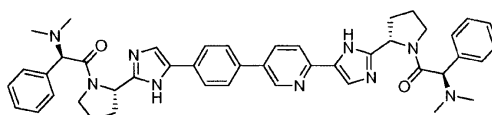
[1475] 실시예 145 (TFA 염)를 실시예 132e로부터 실시예 132의 제법에 따라 실시예 145b로부터 합성하였다.

[1476] LC (조건 1): RT = 1.63 min; 98% 균등 지수

[1477] LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₄H₄₅N₁₀O₆에 대한 분석적 계산값: 809.35; 측정값: 809.40

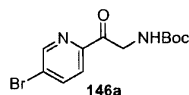
[1478] 실시예 146

[1479] (1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-2-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민



[1480]

[1481] 실시예 146, 단계 a



[1482]

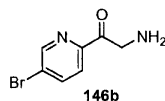
[1483] *n*-BuLi (2.5M/헥산 12.0 mL, 30 mmol)를 2,5-디브로모피리딘 (6.040 g, 25.5 mmol)의 냉각된 (-78 °C) 톨루엔 (300 mL) 반-용액에 15 min에 걸쳐 적가하고, 2.5 hr 동안 교반하였다. *t*-부틸 2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸카르바메이트 (2.809 g, 12.87 mmol)를 7 min에 걸쳐 배치 첨가하고, 1.5 hr 동안 -78 °C에서 계속 교반하였다. -78 °C 옥조를 -60 °C 옥조로 대체하고, 2.5 hr에 걸쳐 -15 °C로 가온하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl 용액 (20 mL)으로 토크하고, 혼합물을 주위 온도로 해동하고, 유기 층을 분리하고, 진공에서 증발시켰다. 생성된 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 적색빛-갈색 반-고체를 수득하였으며, 이를 헥산으로 세척하여 착색된 잔류물을 제거하였다. 피리딘 146a를 회백색 고체 (842 mg)로 회수하였다.

[1484] ¹H NMR (DMSO, δ = 2.5 ppm; 400 MHz): 8.89 (d, *J* = 2.3, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.4, 2.4, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.03 (br t, *J* = 5.7; 0.88H), 6.63 (app br s, 0.12H), 4.55 (d, *J* = 5.8, 2H), 1.40/1.28 (two app s, 7.83H + 1.17H).

[1485] LC (조건 1): RT = 2.00 min; >95% 균등 지수

[1486] LC/MS: $[M+Na]^+$ C₁₂H₁₅BrNaN₂O₃에 대한 분석적 계산값: 337.02; 측정값: 337.13

[1487] 실시예 146, 단계 b



[1488]

[1489] 48% HBr (1.0 mL)을 3 min에 걸쳐 카르바메이트 146a (840 mg, 2.66 mmol)의 디옥산 (5.0 mL) 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 17.5 hr 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 디옥산으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 실시예 146b의 아민 HBr 염을 회백색 고체 (672.4 mg, HBr 염의 정확한 몰 당량은 결정되지 않음)로 수득하였다.

¹H

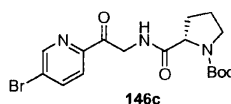
NMR (DMSO, δ = 2.5 ppm; 400 MHz): 8.95 (d, J = 2.3, 1 H), 8.37 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 8.2 (br s, 3H), 8.00 (d, J = 8.3, 1H), 4.61 (s, 2H).

[1490]

[1491] LC (조건 1): RT = 0.53 min

[1492] LC/MS: $[M+H]^+$ C₇H₈BrN₂O에 대한 분석적 계산값: 214.98; 측정값: 215.00

[1493] 실시예 146, 단계 c



[1494]

[1495] *i*-Pr₂EtN (2.3 mL, 13.2 mmol)을 15 min에 걸쳐 DMF (13.5 mL) 중 아민 146b (1.365 g), (S)-Boc-프롤린 (0.957 g, 4.44 mmol) 및 HATU (1.70 g, 4.47 mmol)의 불균일 혼합물에 적가하고, 주위 온도에서 1 hr 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc (40 mL) 및 수성 매질 (20 mL 물 + 1 mL 포화 NaHCO₃ 용액) 사이에 분배하였다. 수성층을 EtOAc (20 mL)로 세척하고, 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 40-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 케토아미드 146c를 연황색 발포체 (1.465 g)로 수득하였다.

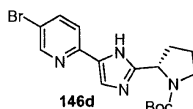
¹H NMR (DMSO, δ = 2.5 ppm; 400 MHz): 8.90 (d, J = 2.3, 1H), 8.30 (dd, J = 8.5, 2.4, 1H), 8.01-8.07 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.3, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 19.1, 5.5, 1H); 4.19 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 3H), 1.40/1.35 (two app s, 9H).

[1496]

[1497] LC (조건 1): RT = 1.91 min

[1498] LC/MS: $[M+Na]^+$ C₁₇H₂₂BrN₃NaO₄에 대한 분석적 계산값: 434.07; 측정값: 433.96.

[1499] 실시예 146, 단계 d



[1500]

[1501] 크실렌 중 케토아미드 146c (782.2 mg, 1.897 mmol) 및 NH₄OAc (800 mg, 10.4 mmol)의 혼합물을 마이크로파 (140 °C)로 90 min 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 조심스럽게 CH₂Cl₂ 및 물 사이에 분배하고, 이 때 충분히 포화된 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 이를 중화시켰다. 수성상을 CH₂Cl₂ (2×)로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 50% CH₂Cl₂/EtOAc)에 의해 정제하여 이미다졸 146d를 회백색 고체 (552.8 mg)로 수득하였다.

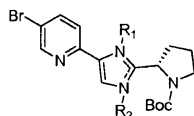
^1H NMR (DMSO, δ = 2.5 ppm; 400 MHz): 12.49/12.39/12.15/12.06 (br s, 1H), 8.62 (app br s, 0.2H), 8.56 (d, J = 2, 0.8H), 8.02 (br d, J = 8.5, 0.2H), 7.97 (br d, J = 7.8, 0.8H), 7.77 (d, J = 8.6, 0.8H), 7.72 (d, J = 8.6, 0.2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 4.93-4.72 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.33-1.77 (m, 4H), 1.39/1.14 (app br s, 3.7H+5.3H).

[1502]

[1503] LC (조건 1): RT = 1.67 min; >95% 균등 지수

[1504] LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{NaO}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 415.08; 측정값: 415.12

[1505] 실시예 146, 단계 e



[1506]

[1507] 146e, ($\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{SEM}$) 또는 ($\text{R}_1=\text{SEM}$, $\text{R}_2=\text{H}$)

[1508] NaH (60%; 11.6 mg, 0.29 mmol)를 하나의 배치로 이미다졸 146d (80 mg, 0.203 mmol) 및 DMF (1.5 mL)의 불균일 혼합물에 첨가하고, 주위 조건에서 30 min 동안 교반하였다. SEM-Cl (40 μL , 0.226 mmol)을 2 min에 걸쳐 상기 반응 혼합물에 적가하고, 14 hr 동안 계속 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 물 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔; 20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 실시예 146e를 무색 점성 오일 (87.5 mg)로 수득하였다. 실시예 146e의 정확한 위치화학은 결정되지 않았다.

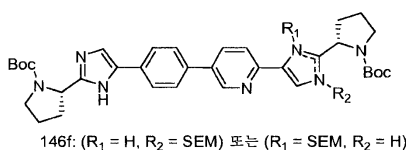
^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.4 ppm; 400 MHz): 8.53 (d, J = 2.2, 1H), 7.90-7.72 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.87 (m, 0.46H), 5.41 (m, 0.54H), 5.16 (d, J = 10.8, 1H), 5.03-4.85 (m, 1H), 3.76-3.42 (m, 4H), 2.54-1.84 (m, 4H), 1.38/1.19 (br s, 4.3H + 4.7H), 0.97-0.81 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

[1509]

[1510] LC (조건 1): RT = 2.1 min

[1511] LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 523.17; 측정값: 523.24

[1512] 실시예 146, 단계 f



146f: ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{SEM}$) 또는 ($\text{R}_1 = \text{SEM}$, $\text{R}_2 = \text{H}$)

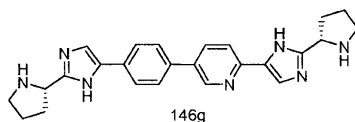
[1513]

[1514] $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (24.4 mg, 0.021 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (4.8 mL) 및 물 (1.6 mL) 중 이미다졸 146e (280 mg, 0.535 mmol), 실시예 1c (241.5 mg, 0.55 mmol) 및 NaHCO_3 (148.6 mg, 1.769 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플라싱하고, 오일조로 80 $^\circ\text{C}$ 에서 ~24 hr 동안 가열한 후에 휘발성 성분을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조질의 물질을 바이오티지 시스템 (실리카 겔; 75-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제한 후에 역상 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$)에 의해 정제하였다. HPLC 용리액을 2M NH_3/MeOH 로 중화시키고, 진공에서 증발시키고, 잔류물을 물 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하였다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 실시예 146f를 백색 발포체 (162 mg)로 수득하였다.

[1515] LC (조건 1): RT = 2.1 min

[1516] LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{N}_7\text{O}_5\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 756.43; 측정값: 756.55

[1517] 실시예 146, 단계 g



[1518]

[1519] 카르바메이트 146f (208 mg, 0.275 mmol)를 25% TFA/CH₂Cl₂ (4.0 mL)로 처리하고, 주위 온도에서 10 hr 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 우선 MCX (MeOH 세척; 2.0M NH₃/MeOH 용리)에 의해 유리-염기화한 후에, 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 다시 유리-염기화 (MCX)하여 피롤리딘 146g를 필름 형태의 오일 (53.7 mg)로 수득하였다.

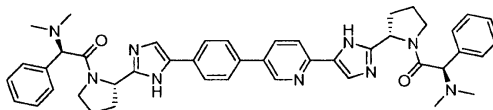
[1520]

[1521] LC (조건 1): RT = 0.95 min; >98% 균등 지수

[1522] LC/MS: [M+H]⁺ C₂₅H₂₈N₇에 대한 분석적 계산값: 426.24; 측정값: 426.27

[1523] 실시예 146

[1524] (1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-2-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민



[1525]

[1526] 실시예 146 (TFA 염)을 중간체 132e로부터 실시예 132의 제법에 따라 피롤리딘 146g로부터 합성하였다.

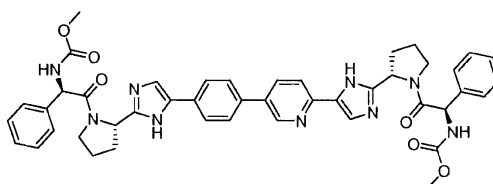
[1527] LC (조건 1): RT = 1.42 min; 96.5% 균등 지수

[1528] LC/MS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₀N₉O₂에 대한 분석적 계산값: 748.41; 측정값: 748.57

[1529] HRMS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₀N₉O₂에 대한 분석적 계산값: 748.4087; 측정값: 748.4100

[1530] 실시예 147

[1531] 메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-2-피리디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트



[1532]

[1533] 실시예 147의 TFA 염을 Cap-4를 사용하여 중간체 146g로부터 유사하게 제조하였다.

[1534] LC (조건 1): RT = 1.66 min; 95% 균등 지수

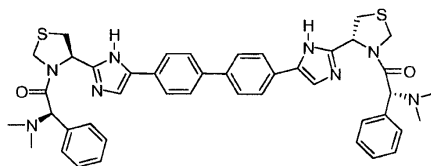
[1535] LC/MS: [M+H]⁺ C₄₅H₄₆N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 808.36; 측정값: 808.55

[1536]

실시예 148

[1537]

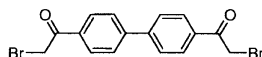
(1*R*,1'*R*)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1*H*-이미다졸-5,2-디일(4*R*)-1,3-티아졸리딘-4,3-디일))비스(*N,N*-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)



[1538]

[1539]

실시예 148, 단계 a



[1540]

[1541]

빙초산 15 mL 중 브롬 (1.3 mL, 25.0 mmol)의 용액을 아세트산 40 mL 중 4-4'-디아세틸바이페닐 (3.0 g, 12.5 mmol)의 용액에 50 °C에서 적가하였다. 첨가 완료시, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전된 생성물을 여과 분리하고, 다시 클로로포름으로부터 결정화시켜 1,1'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(2-브로모에탄논) (3.84 g, 77.5%)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*D*) δ ppm 8.09 (4 H, d, *J*=7.93 Hz) 7.75 (4 H, d, *J*=8.24 Hz) 4.47 (4 H, s)

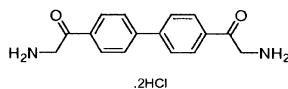
[1542]

[1543]

공칭/LRMS - 분석적 계산값: 369.07 측정값: (M+H)⁺ - 397.33, (M-H)⁻ - 395.14

[1544]

실시예 148, 단계 b



[1545]

[1546]

나트륨 디포르밀아미드 (3.66 g, 38.5 mmol)를 아세트니트릴 85 mL 중 1,1'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(2-브로모에탄논) (6.1 g, 15.4 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도에서 4 시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에탄올 중 5% HCl 300 mL에 현탁시키고, 환류 온도에서 3.5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 냉동 장치에 1 시간 동안 넣어 두었다. 침전된 고체를 수집하고, 1:1 에탄올/에테르 200 mL로 세척한 후에 펜탄 200 mL로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 1,1'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(2-아미노에탄논)디히드로클로라이드 (4.85 g, 92%)를 수득하였다. 추가로 정제하지 않고 수행하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.47-8.55 (4H, m) 8.11 - 8.17 (4 H, m) 8.00 (4 H, d, *J*=8.42 Hz) 4.59 - 4.67 (4 H, m).

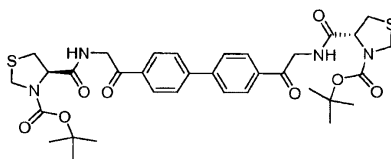
[1547]

[1548]

LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0 x 50 mm, 4.0 분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1 분 유지 시간, A = 10% 메탄올 90% 물 0.1% TFA, B = 90% 메탄올 10% 물 0.1% TFA, *t*_R = 0.44 분, C₁₆H₁₆N₂O₂에 대한 분석적 계산값: 268.31; 측정값: 269.09 (M+H)⁺.

[1549]

실시예 148, 단계 c



[1550]

[1551]

DMF 14 mL 중 1,1'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(2-아미노에탄논)디히드로클로라이드 (0.7 g, 2.1 mmol), *N*-(*tert*-부톡시 카르보닐)-*L*-티오프롤린 (0.96 g, 4.2 mmol) 및 HATU (1.68 g, 4.4 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필에틸 아민 (1.5 mL, 8.4 mmol)을 5 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 맑은 황색 용액을 실온에서 밤새 (14 시간) 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 20% 메탄올/클로로포름 및 물 사이에 분배하였다. 수

성상을 20% 메탄올/클로로포름으로 1회 세척하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질의 생성물을 10-50% 에틸 아세테이트/ CH_2Cl_2 로의 구배 용리에 의한 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (4S,4'S)-tert-부틸 4,4'-(2,2'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일))비스(아잔디일)비스(옥소메틸렌)디티아졸리딘-3-카르복실레이트 (0.39 g, 27%)를 오렌지색 발포체로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.38 (2 H, s) 8.12 (4 H, d, $J=8.56$ Hz) 7.94 (4 H, d, $J=8.56$ Hz) 4.60 - 4.68 (4 H, m) 4.33 - 4.38 (2 H, m) 3.58 - 3.68 (2 H, m) 3.38 (2 H, s) 3.08 - 3.18 (2 H, m) 1.40 (18 H, s)

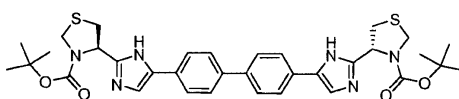
[1552]

[1553]

LCMS - 워터스-선파이어 C-18 4.6 x 50 mm, 4.0 분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B 구배, 1 분 유지 시간, A = 10% 메탄올 90% 물 0.1% TFA, B = 90% 메탄올 10% 물 0.1% TFA, t_R = 3.69 min, $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 698.85; 측정값: 699.12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1554]

실시예 148, 단계 d



[1555]

[1556]

(4S,4'S)-tert-부틸 4,4'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디티아졸리딘-3-카르복실레이트 (0.39 g, 0.56 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (0.43 g, 5.6 mmol)를 마이크로파 반응 용기에서 o-크실렌 8 mL에 현탁시켰다. 혼합물을 표준 마이크로파 조건하에 140 $^{\circ}\text{C}$ 에서 70 분 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 20% 메탄올/클로로포름 30 mL에 용해시키고, 10% NaHCO_3 (aq)로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질의 생성물을 1-6% 메탄올/ CH_2Cl_2 로의 구배 용리에 의한 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (4S,4'S)-tert-부틸 4,4'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디티아졸리딘-3-카르복실레이트 (0.15 g, 41%)를 황색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.02 (2 H, s) 7.70 - 7.88 (10 H, m) 5.28 - 5.37 (2 H, m) 4.68 (2 H, d, $J=9.16$ Hz) 4.47 - 4.55 (2 H, m) 3.46 (2 H, s) 3.23 (2 H, s) 1.26 - 1.43 (18 H, m)

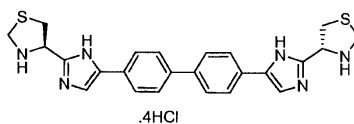
[1557]

[1558]

LCMS - 루나 C-18 3.0 x 50 mm, 3.0 분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B 구배, 1 분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, t_R = 1.96 min, $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 660.85; 측정값: 661.30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 659.34 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

[1559]

실시예 148, 단계 e



[1560]

[1561]

디옥산 1 mL 중 (4S,4'S)-tert-부틸 4,4'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디티아졸리딘-3-카르복실레이트의 용액에 디옥산 중 HCl의 4.0M 용액 0.3 mL를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 황갈색 고체를 진공 하에 건조시켜 4,4'-비스(2-((S)-티아졸리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐 테트라히드로클로라이드 (0.12 g, 100%)를 황색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.09 (2 H, s) 8.01 (4 H, d, $J=8.55$ Hz) 7.90 (4 H, d, $J=8.55$ Hz) 5.08 (2 H, t, $J=6.10$ Hz) 4.38 (2 H, d, $J=9.16$ Hz) 4.23 (2 H, d, $J=9.46$ Hz) 3.48 - 3.54 (2 H, m), 3.35 - 3.41 (2 H, m)

[1562]

[1563]

LCMS - 루나 C-18 3.0 x 50 mm, 4.0 분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B 구배, 1 분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95%

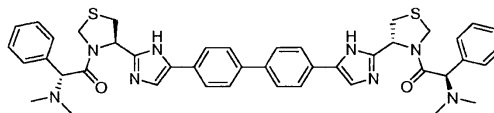
% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, $t_R = 1.70$ min, $C_{24}H_{24}N_8S_2$ 에 대한 분석적 계산값: 460.62; 측정값: 461.16 (M+H)⁺, 459.31 (M-H)⁻

[1564]

실시예 148

[1565]

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(4R)-1,3-티아졸리딘-4,3-디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)



[1566]

[1567]

DMF 2 mL 중 (4,4'-비스(2-((S)-티아졸리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐 테트라히드로클로라이드 (0.028 g, 0.046 mmol), (R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세트산 (Cap-1, 0.017 g, 0.010 mmol) 및 HATU (0.039 g, 0.10 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필에틸 아민 (0.05 mL, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 (16 시간) 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 조질의 생성물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (2R,2'R)-1,1'-((4S,4'S)-4,4'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(티아졸리딘-4,3-디일))비스(2-(디메틸아미노)-2-페닐에탄논), TFA 염 (0.012 g, 21%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.59 - 7.91 (20 H, m) 5.62 (2 H, dd, J=6.56, 2.59 Hz) 4.99 (2 H, d, J=8.85 Hz) 4.82/4.35 (2 H, s) 4.22 (2 H, s) 3.42 (2 H, s) 3.25 (2 H, s) 2.35-2.61 (12H, m)

[1568]

[1569]

LCMS - 루나 C-18 3.0 x 50 mm, 7.0 분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1 분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트 이동상 $t_R = 3.128$ min.

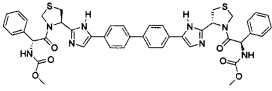
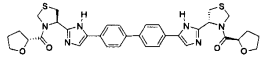
[1570]

공칭/LRMS - $C_{44}H_{46}N_8O_2S_2$ 에 대한 계산값: 783.03; 측정값: 783.28 (M+H)⁺

[1571]

정밀/HRMS - $C_{44}H_{47}N_8O_2S_2$ 에 대한 계산값: 783.3263; 783.3246 (M+H)⁺

[1572] 실시예 149 및 150을 실시예 148의 제조에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	화합물 명칭	구조식	데이터
실시예 149	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(4R)-1,3-티아졸리딘-4,3-디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트	 실시예 148e 및 Cap-4로부터 제조됨	$t_R = 3.36 \text{ min}$ (LCMS-루나 C-18 3.0 x 50mm, 7.0 분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1 분 유지 시간, A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10mm 암모늄 아세테이트) LRMS: C ₄₄ H ₄₂ N ₈ O ₆ S ₂ 에 대한 분석적 계산값: 842.99 측정값: 843.25 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₄ H ₄₃ N ₈ O ₆ S ₂ 에 대한 분석적 계산값: 843.2747 측정값: 843.2724 (M+H) ⁺
실시예 150	(4R,4'R)-4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(3-((2R)-		$t_R = 4.32 \text{ min}$ (HPLC-X-테라 C- 18 4.6 x 50mm, 10.0 분에 걸쳐 0

[1573]

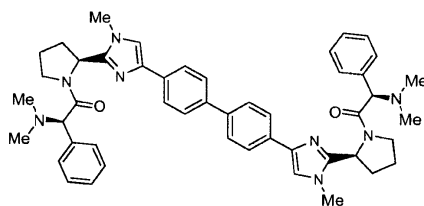
	테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)-1,3-티아졸리딘)	실시예 148e 및 테트라히드로푸로산으로부터 제조	→ 100% B 구배, 1 분 유지 시간, A = 10% 메탄올 90% 물 0.1% TFA, B = 90% 메탄올 10% 물 0.1% TFA) LRMS: C ₃₄ H ₃₆ N ₆ O ₄ S ₂ 에 대한 분석적 계산값: 656.83 측정값: 657.32 (M+H) ⁺

[1574]

[1575]

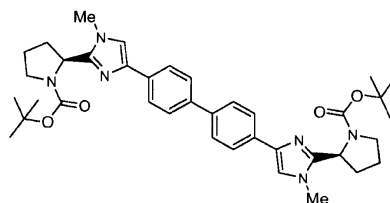
실시예 151

- [1576] (1*R*,1'*R*)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스((1-메틸-1*H*-이미다졸-4,2-디일)(2*S*)-2,1-피롤리딘디일))비스(*N,N*-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)



[1577]

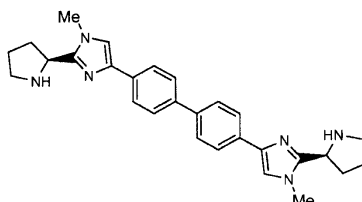
- [1578] 실시예 151, 단계 a



[1579]

- [1580] CH₂Cl₂ (2 mL) 중 실시예 1d, (2*S*,2'*S*)-tert-부틸 2,2'-(4,4'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1*H*-이미다졸-4,2-디일))디피롤리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.16 mmole) 및 요오도메탄 (40 μ l, 0.16 mmole)의 교반된 용액에 수소화나트륨 (40%) (21.2 mg, 0.352 mmole)을 첨가하였다. 주위 온도에서 5 시간 후에, 이를 감압 하에 농축하였다. 조질의 반응 생성물 151a, (2*S*,2'*S*)-tert-부틸 2,2'-(4,4'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1-메틸-1*H*-이미다졸-4,2-디일))디피롤리딘-1-카르복실레이트 (~90 mg)를 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 전달하였다 (순도 ~85%). LCMS: C₃₈H₄₈N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 652.83; 측정값: 653.51 (M+H)⁺. 다중 메틸화 이성질체가 이 반응에서 가능하며, 이들을 분류하려는 시도는 없었음을 인지해야 한다.

- [1581] 실시예 151, 단계 b



[1582]

- [1583] 실시예 151a, (2*S*,2'*S*)-tert-부틸 2,2'-(4,4'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1-메틸-1*H*-이미다졸-4,2-디일))디피롤리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.153 mmole)를 4*M* HCl/디옥산 (20 mL)으로 처리하였다. 주위 온도에서 3 시간 후에, 이를 감압 하에 농축하였다. 조질의 반응 생성물, 4,4'-비스(1-메틸-2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)바이페닐 (~110 mg, HCl 염)을 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 전달하였다 (순도 ~85%). LCMS: C₂₈H₃₂N₆에 대한 분석적 계산값: 452.59; 측정값: 453.38 (M+H)⁺. 다중 이미다졸 이성질체가 존재하였으며, 이를 다음 단계에 전달하였다.

- [1584] 실시예 151

- [1585] HATU (58.9 mg, 0.150 mmol)를 DMF (1.0 mL) 중 실시예 151b, 4,4'-비스(1-메틸-2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)바이페닐 (45.0 mg, 0.075 mmol), (*i*-Pr)₂EtN (78 mL, 0.451 mmol) 및 *Cap*-1, (*R*)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세트산 (0.026 mg, 0.150 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 LC/MS 분석에 의해 커플링이 완료된 것으로 결정될 때까지 주위 온도에서 교반하였다. 역상 분취용 HPLC (위터스-선파이어 30 X 100 mm S5, 220 nm에서 검출, 유속 30 mL/min, 14 min에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 90% B; A = 90% 물, 10% ACN, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% ACN, 0.1% TFA)에 의해 정제하여 실시예 151, (2*R*,2'*R*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1-메틸-1*H*-이미다졸-4,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(2-(디메틸아미노)-2-페닐에탄논), TFA 염의 2 가지 이성질체를 수득하였다.

[1586] 이성질체 1: (1*R*, 1'*R*)-2, 2'-(4, 4'-바이페닐디일비스((1-메틸-1*H*-이미다졸-4, 2-디일)(2*S*)-2, 1-피롤리딘디일))비스(*N,N*-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민) (8 mg, 8.6%) (무색 왁스).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.84 - 2.25 (m, 8 H) 2.32 - 2.90 (m, 12 H)
3.67 - 3.92 (m, 8 H) 4.07 (s, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 7.51 - 7.91 (m, 20 H)

[1588] HPLC 엑스테라 4.6 x 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산, RT = 2.74 min, 98%.

[1589] LCMS: C₄₈H₅₄N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 775.02; 측정값: 775.50 (M+H)⁺.

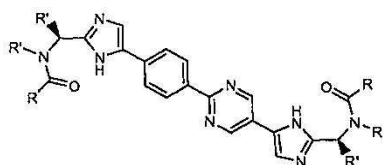
[1590] 이성질체 2: (1*R*, 1'*R*)-2, 2'-(4, 4'-바이페닐디일비스((1-메틸-1*H*-이미다졸-4, 2-디일)(2*S*)-2, 1-피롤리딘디일))비스(*N,N*-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민) (10.2 mg, 11%) (무색 왁스).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.83 - 2.26 (m, 8 H) 2.30 - 2.92 (m, 12 H)
3.68 - 3.94 (m, 8 H) 4.06 (s, 2 H) 5.25 (d, *J*=2.14 Hz, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 7.52 - 7.91 (m, 20 H).

[1592] HPLC 엑스테라 4.6 X 50 mm, 10 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.2% 인산, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.2% 인산, RT = 2.75 min, 90%.

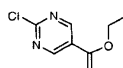
[1593] LCMS: C₄₈H₅₄N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 775.02; 측정값: 775.52 (M+H)⁺.

[1594] 실시예 152



[1595] 실시예 152a-1 단계 a.

[1597] 2-클로로-5-(1-에톡시비닐)피리미딘



[1598] 무수 DMF (175 mL) 중 5-브로모-2-클로로피리미딘 (12.5 g, 64.62 mmol)의 용액에 N₂ 하에 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (21.8 mL, 64.62 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (2.27 g, 3.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 3 h 동안 가열한 후에 실온에서 16 hr 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에테르 (200 mL)로 희석하고, 수성 KF 용액 (물 33 mL 중 플루오르화칼륨 55 g)으로 처리하였다. 2 가지 상 혼합물을 1 h 동안 실온에서 격렬하게 교반한 후에 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과하였다. 여액을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척한 후에 건조시켰다 (Na₂SO₄). 본래의 수성상을 에테르 (2×)로 추출하고, 유기상을 상기에 같이 처리하였다. 5-브로모-2-클로로피리미딘 13.5 g에 대해 반복하고, 합한 물질을 실리카 겔 상 바이오티지™ 플래쉬 크로마토그래피 (3.0 L로 헥산 중 3% 에틸 아세테이트 → 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 65M 컬럼 상 구매 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체 (18.2 g, 73%)로 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 2H), 5.08 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 3.94 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)..

[1601] LCMS 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 2.53 min, 98.8% 균등 지수.

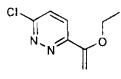
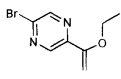
[1602] LCMS: C₈H₁₀ClN₂O에 대한 분석적 계산값: 185.05; 측정값: 185.04 (M+H)⁺.

[1603] HRMS: $C_8H_{10}ClN_2O$ 에 대한 분석적 계산값: 185.0482; 측정값: 185.0490 (M+H)⁺.

[1604] 동일한 방법을 이용하여 실시예 152a-2 & 152a-3을 제조하였다.

[1605] LC 조건: 조건 1: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

[1606] 조건 2: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

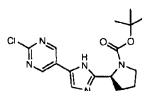
실시예 152a-2	 디클로로피리다진으로부터 제조	$t_R = 2.24$ min 96.4%, 조건 1 LRMS: $C_8H_{10}ClN_2O$ 에 대한 분석적 계산값: 185.05; 측정값: 185.06 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_8H_{10}ClN_2O$ 에 대한 분석적 계산값: 185.0482; 측정값: 185.0476 (M+H) ⁺ .
실시예 152a-3	 디브로모피리다진으로부터 제조	$t_R = 2.82$ min (52.7%, 2,5- 디브로모피리다진으로 분리할 수 없음 ($t_R = 1.99$ min, 43.2%)); 조건 1 LRMS: $C_8H_{10}BrN_2O$ 에 대한 분석적 계산값: 229.00; 측정값: 228.93 (M+H) ⁺ .

[1607]

[1608] 실시예 152d-1 내지 152d-6

[1609] 실시예 152b-1, 단계 b.

[1610] (S)-tert-부틸 2-(5-(2-클로로피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 또는
 (S)-2-[5-(2-클로로-피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1611]

[1612] NBS (16.1 g, 90.7 mmol)를 THF (267 mL) 및 H₂O (88 mL) 중 2-클로로-5-(1-에톡시비닐)피리미딘 (152a-1, 18.2 g, 98.6 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 N₂ 하에 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 0 °C에서 교반한 후에, 이를 H₂O로 더 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척한 후에, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. LCMS 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 1.52 min (비대칭적 피크). LCMS: $C_6H_{14}BrClN_2O$ 에 대한 분석적 계산값: 235.92; 측정값: 236.85 (M+H)⁺.

[1613] 실시예 152c-1, 단계 c.

[1614] 조질의 잔류물 (2-브로모-1-(2-클로로피리미딘-5-일)에탄올)의 절반 (~14.5 g)을 무수 아세트니트릴 (150 mL)에 용해시키고, N-Boc-L-프롤린 (9.76 g, 45.35 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (7.9 mL, 45.35 mmol)으로 직접 처리하였다. 3 h 동안 교반한 후에, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기상을 0.1N 염산, 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척한 후에 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. LCMS 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10

% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 2.66 min.

[1615] 동일한 방법을 이용하여 실시예 152c 내지 152c-6을 제조하였다.

[1616] LC 조건: 조건 1: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

[1617] 조건 2: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

실시예 152c-2		t_R = 1.81 min (조건 2, ~95%) LRMS: $C_{15}H_{19}BrN_4O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 386.05 측정값: 387.07 (M+H) ⁺ .
실시예 152c-3		t_R = 1.84 min (조건 2, 94%) LRMS: $C_{15}H_{19}BrN_2O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 386.05; 측정값: 387.07 (M+H) ⁺ .
실시예 152c-3a		t_R = 2.65 min; 조건 1 LCMS: $C_{16}H_{20}ClN_3O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 369.11 측정값: 391.89 (M+Na) ⁺ .
실시예 152c-4		t_R = 1.94 min, (조건 2) LCMS: $C_{16}H_{21}BrN_3O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 414.07 측정값: 414.11 (M+H) ⁺ .
실시예 152c-5		t_R = 2.22 min; 조건 1 LCMS: $C_{14}H_{18}ClN_3O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 343.09 측정값: 결정되지 않음.
실시예 152c-6		t_R = 2.41 min, 조건 1 LCMS: $C_{14}H_{18}^{37}BrN_3O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 389.04 측정값: 412.03 (M+Na) ⁺ .

[1618]

[1619] 실시예 152d-1, 단계 d.

[1620] 상기 잔류물 ((S)-1-tert-부틸 2-(2-(2-클로로피리미딘-5-일)-2-옥소에틸) 피롤리딘-1,2-디카복실레이트)를 크실렌 (200 mL)에 용해시키고, NH_4OAc (17.5 g, 0.23 mol)로 처리하였다. 혼합물을 140 °C에서 2 hr 동안 벽이 두꺼운 스크류-탑(screw-top) 플라스크에서 가열한 후에, 이를 주위 온도로 냉각시키고, 흡입-여과하였다. 이어서, 여액을 농축하고, 에틸 아세테이트 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 사이에 분배하고, 염수로 세척한 후에 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 본래의 침전물을 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 2 min 동안 초음파처리한 후에, 흡입-여과하였다. 여액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축 건조시켰다. 합한 잔류물을 실리카 겔 상 바이오티지™ 플래쉬 크로마토그래피 (65M 컬럼, 900 mL에 대해 2% B로 미리 평형화시킴, 이어서, 450 mL에 대해 2% B → 2% B, 이어서 3000 mL에 대해 2% B →

40% B로의 구배 용리, 여기서 B=메탄올 및 A=디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.0 g, 44% 수율, 2 단계, 순수한 분획)을 황색빛이 나는 오렌지색 발포체로 수득하였다. 혼합된 분획을 실리카 겔 상 제2 바이오티지™ 크로마토그래피 (40M 컬럼, 600 mL에 대해 1% B로 미리 평형화시킴, 이어서 150 mL에 대해 1% B → 1% B, 이어서 1500 mL에 대해 1% B → 10% B로의 구배 용리, 여기서 B=MeOH 및 A=CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 추가의 표제 화합물 (2.8 g, 18%)을 갈색빛-오렌지색 발포체로 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24-12.16 (m, 1H), 9.05 (s, 2H), 7.84-7.73 (m, 1H), 4.90-4.73 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.32-2.12 (m, 1H), 2.03-1.77 (m, 3H), 1.39 및 1.15 (2s, 9H)..

[1621]

LCMS 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 1.92 min, 94.7% 균등 지수.

[1623]

LRMS: C₁₆H₂₁CIN₅O₂에 대한 분석적 계산값: 350.14; 측정값: 350.23 (M+H)⁺.

[1624]

HRMS: C₁₆H₂₁CIN₅O₂에 대한 분석적 계산값: 350.1384; 측정값: 350.1398 (M+H)⁺.

[1625]

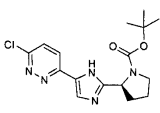
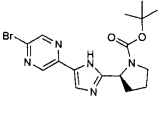
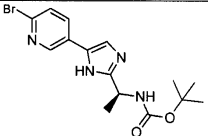
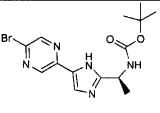
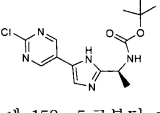
동일한 방법을 이용하여 실시예 152d-2 내지 152d-6을 제조하였다.

[1626]

LC 조건: 조건 1: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

[1627]

조건 2: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

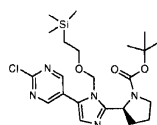
실시예 152d-2	 실시예 152c-3a로부터 제조	$t_R = 1.92 \text{ min}$ (86.5%); 조건 1 LRMS: $C_{16}H_{21}ClN_5O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 350.14; 측정값: 350.23 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{16}H_{21}ClN_5O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 350.1384; 측정값: 350.1393 (M+H) ⁺ .
실시예 152d-3	 실시예 152c-4로부터 제조	$t_R = 1.90 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{16}H_{21}BrN_5O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 394.09; 측정값: 393.82 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{16}H_{21}BrN_5O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 394.0879; 측정값: 394.0884 (M+H) ⁺ .
실시예 152d-4	 실시예 152c-3 으로부터 제조	$t_R = 1.45 \text{ min}$ (조건 2, 100%) LRMS: $C_{15}H_{19}BrN_4O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 366.07 측정값: 367.07 (M+H) ⁺ .
실시예 152d-5	 실시예 152c-6 으로부터 제조	$t_R = 1.88 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{14}H_{18}BrN_5O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 367.06; 측정값: 368.10 (M+H) ⁺ .
실시예 152d-6	 실시예 152c-5 로부터 제조	$t_R = 1.66 \text{ min}$ (85%); 조건 1 LRMS: $C_{14}H_{18}ClN_5O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 323.11; 측정값: 324.15 (M+H) ⁺ .

[1628]

[1629]

[1630]

실시예 152e-1, 단계 e.
실시예 152e-1: (S)-tert-부틸 2-(5-(2-클로로피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸-실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[1631]

[1632]

수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 0.23 g, 5.72 mmol)을 무수 DMF (45 mL) 중 (S)-tert-부틸 2-(5-(2-클로로피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (152d-1, 2.0 g, 5.72 mmol)의 교반된 용액에 주위 온도에서 N_2 하에 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 5 min 동안 교반한 후에 SEM 클로라이드 (1.01 mL, 5.72 mmol)를 대략 0.1 mL 씩 증량시켜 첨가하였다. 혼합물을 3 h 동안 교반한 후에, 포화 NH_4Cl 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 본래의 수성상을 2회 더 추출하고, 합한 잔류물을 바이오티지™ 플래쉬 크로마토그래피 (40M 컬럼, 50 mL/min, 750 mL에 대해 5% B로 미리 평형화시킴, 이어서 150 mL에 대해 5% B → 5% B, 1500 mL에 대해 5% B → 75% B, 이어서 750 mL에 대해 75% B → 100% B로의 단계적 구배 용리, 여기서 용매 B는 에틸 아세테이트이고, 용매 A는 헥산임)에 의해 정제하였다. 용리액을 농축하여 표제 화합물을 얻

한 황색 발포체 (2.35 g, 85%)로 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 2H), 7.98-7.95 (m, 1H), 5.70-5.31 (3m, 2H), 5.02-4.91 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.36 및 1.12 (2s, 9H), 0.93-0.82 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

[1633]

[1634]

LCMS 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B, 2 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 2.38 min, 95% 균등 지수.

[1635]

LRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 480.22; 측정값: 480.23 (M+H) $^+$.

[1636]

HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 480.2198; 측정값: 480.2194 (M+H) $^+$.

[1637]

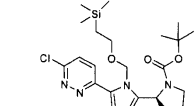
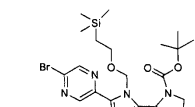
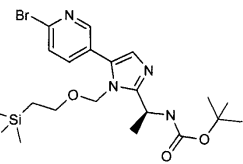
동일한 방법을 이용하여 실시예 152e-2 내지 152e-4를 제조하였다.

[1638]

LC 조건: 조건 1: 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

[1639]

조건 2: 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

실시예 152e-2	 실시예 152d-2로부터 제조	$t_R = 2.34 \text{ min (85.7\%);}$ 조건 1 LCMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 480.22; 측정값: 480.22 (M+H) $^+$. HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 480.2198 측정값: 480.2198 (M+H) $^+$.
실시예 152e-3	 실시예 152d-3으로부터 제조	$t_R = 3.18 \text{ min (>95\%);}$ 조건 1 LCMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}^{37}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 526.17; 측정값: 525.99 (M+H) $^+$. HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}^{37}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 526.1692; 측정값: 526.1674 (M+H) $^+$.
실시예 152e-4	 실시예 152d-4로부터 제조	$t_R = 2.14 \text{ min (조건 2, 96\%)}$ LRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 496.15 측정값: 497.13 (M+H) $^+$.

[1640]

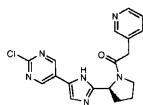
[1641]

실시예 152f-1 및 152f-2

[1642]

실시예 152f-1

[1643] (S)-1-(2-(5-(2-클로로피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-(피리딘-3-일)에탄논



[1644]

[1645] 차가운 (0 °C) 디옥산 중 4 N HCl (5 mL)을 주사기를 통해 100 mL 배-형태 플라스크 중에서 (S)-tert-부틸 2-(5-(2-클로로피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (152d-1, 0.50 g, 1.43 mmol)에 첨가한 후에 MeOH (1.0 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 4 h 동안 교반한 후에 이를 농축 건조시키고, 고진공 하에 1 h 동안 놓아 두었다. 중간체 (S)-2-클로로-5-(2-(피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘 트리히드로클로라이드를 얻은 황색 고체 (오렌지색 빛이 있음)로 분리하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[1646] HATU (0.60 g, 1.57 mmol)를 무수 DMF (10 mL) 중 중간체 (S)-2-클로로-5-(2-(피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘 트리히드로클로라이드 (0.46 g, 1.43 mmol, 이론적 양), 2-(피리딘-3-일)아세트산 (0.25 g, 1.43 mmol) 및 DIEA (1.0 mL, 5.72 mmol)의 교반된 용액에 주위 온도에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반한 후에 DMF를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 넣고, 실리카 겔 상 바이오티지™ 플래쉬 크로마토그래피 (40M 컬럼, 600 mL에 대해 0% B로 미리 평형화시킴, 이어서 150 mL에 대해 0% B → 0% B, 이어서 1500 mL에 대해 0% B → 15% B, 이어서 999 mL에 대해 15% B → 25% B로의 단계적 구배 용리, 여기서 B=MeOH 및 A=CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다. 표제 화합물 (0.131 g, 25%, 2 단계)을 황색 고체로 분리하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10-9.08 (2s, 2H), 8.72-8.55 (연속 m, 2H), 8.21-8.20 및 8.11-8.10 (2m, 1H), 8.00 및 7.93 (2s, 1H), 7.84-7.77 (연속 m, 1H), 5.43-5.41 및 5.17-5.15 (2m, 1H), 4.02-3.94 (3m, 2H), 3.90-3.58 (3m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.16-1.85 (2m, 3H).

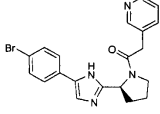
[1647]

[1648] LCMS 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 0.92 min, 95.1% 균등 지수.

[1649] LRMS: C₁₈H₁₈N₆O에 대한 분석적 계산값: 369.12; 측정값: 369.11 (M+H)⁺.

[1650] HRMS: C₁₈H₁₈N₆O에 대한 분석적 계산값: 369.1231; 측정값: 369.1246 (M+H)⁺.

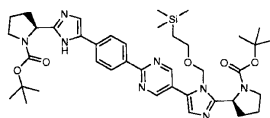
[1651] 실시예 152f-2 LCMS 조건: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

실시예 152f-2	 실시예 152f-1 내지 152d-1의 제조에 대해 기재된 바와 동일한 절차로 실시예 1b로부터 제조	t_R = 1.56min (>95%) LRMS: C₂₀H₂₀BrN₄O에 대한 분석적 계산값: 413.08; 측정값: 412.99 (M+H)⁺.

[1652]

[1653] 실시예 152g-1 내지 152g-16

[1654] 실시예 1c 및 152e-1로부터의 실시예 152g-1. (S)-2-[5-(2-{4-[2-((S)-1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-피리미딘-5-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1655]

[1656]

$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0.12 g, 0.103 mmol)를 DME (20 mL) 및 H_2O (6 mL)의 용액 중 (S)-tert-부틸 2-(5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1c, 1.00 g, 2.27 mmol), (S)-tert-부틸 2-(5-(2-클로로피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (152c-1, 0.99 g, 2.06 mmol) 및 NaHCO_3 (0.87 g, 10.3 mmol)의 교반된 현탁액에 실온에서 N_2 하에 한 번에 첨가하였다. 용기를 밀폐시키고, 혼합물을 예열된 (80 °C) 오일조에 넣고, 80 °C에서 16 h 동안 교반한 후에 추가의 촉매 (0.12 g)를 첨가하였다. 혼합물을 12 h 동안 더 80 °C에서 가열한 후에, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 NaHCO_3 용액 및 염수로 세척한 후에 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 농축하였다. 40M 컬럼 (40% B로 미리 평형화시킴, 이어서 150 mL에 대해 40% B → 40% B, 1500 mL에 대해 40% B → 100% B, 1000 mL에 대해 100% B → 100% B로의 단계적 구배 용리, 여기서 B=에틸 아세테이트 및 A=헥산)을 사용하는 실리카 겔 상 바이오티지™ 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체 (1.533 g, 98%)로 수득하였다. 소량의 황색 발포체를 또한 특성화 목적을 위해 pHPLC (페노메넥스 제미니, 30 x 100 mm, S10, 13 분에 걸쳐 10 → 100% B, 3 분 유지 시간, 40 mL/min, A = 95% 물, 5% 아세트오니트릴, 10 mM NH_4OAc , B = 10% 물, 90% 아세트오니트릴, 10 mM NH_4OAc)에 의해 정제하여 95% 순수한 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.30-11.88 (3m, 1H), 9.17-9.16 (m, 2H), 8.43-8.31 (m, 2H), 7.99-7.35 (연속 m, 4H), 5.72-5.30 (3m, 2H), 5.03-4.76 (2m, 2H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.48-3.31 (m, 2H), 2.36-2.07 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.46-1.08 (2m, 18H), 0.95-0.84 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

[1657]

[1658]

HPLC 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 2.91 min, 95% 균등 지수.

[1659]

LRMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_5\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 757.42; 측정값: 757.42 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1660]

HRMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_5\text{Si}$ 에 대한 분석적 계산값: 757.4221; 측정값: 757.4191 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1661]

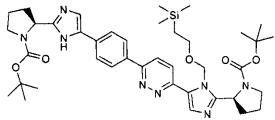
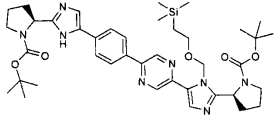
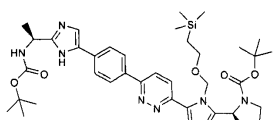
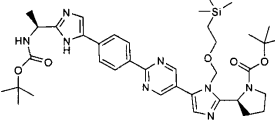
동일한 절차를 이용하여 실시예 152g-2 내지 152g-17을 제조하였다.

[1662]

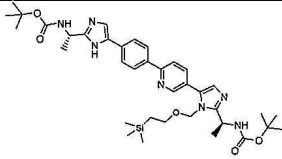
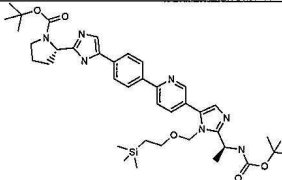
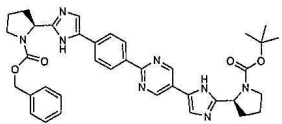
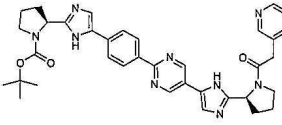
LC 조건: 조건 1: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

[1663]

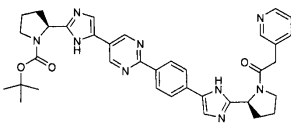
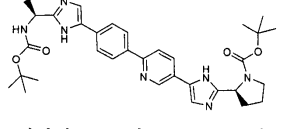
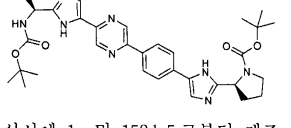
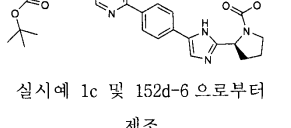
조건 2: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μL 주입 부피.

실시예 152g-2	 실시예 1c 및 152e-2로부터 제조	$t_R = 2.81 \text{ min (79\%); 조건 1}$ LRMS: $C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 757.42; 측정값: 758.05 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 757.4221; 측정값: 757.4196 $(M+H)^+$.
실시예 152g-3	 실시예 1c 및 152e-3으로부터 제조	$t_R = 2.89 \text{ min (>95\%); 조건 1}$ LRMS: $C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 757.42; 측정값: 757.35 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 757.4221; 측정값: 757.4191 $(M+H)^+$.
실시예 152g-4	 실시예 1-6c 및 152e-2로부터 제조	$t_R = 2.87 \text{ min (97\%); 조건 1}$ LRMS: $C_{38}H_{55}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 731.41; 측정값: 731.26 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{38}H_{55}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 731.4065; 측정값: 731.4070 $(M+H)^+$.
실시예 152g-5	 실시예 1-6c 및 152e-1로부터 제조	$t_R = 2.94 \text{ min (>95\%); 조건 1}$ LRMS: $C_{38}H_{55}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 731.41; 측정값: 731.26 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{38}H_{55}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 731.4065; 측정값:

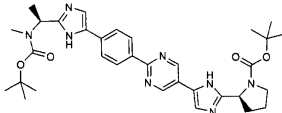
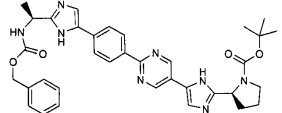
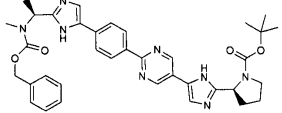
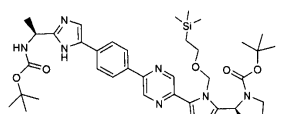
[1664]

		731.4046 (M+H) ⁺ .
실시예 152g-6	 실시예 1-6c 및 152e-4로부터 제조	$t_R = 1.99 \text{ min}$ (조건 2, 96%) LRMS: $C_{37}H_{53}N_7O_2Si$에 대한 분석적 계산값: 703.39; 측정값: 704.34 (M+H)⁺.
실시예 152g-7	 실시예 1c 및 152e-4로부터 제조	$t_R = 1.99 \text{ min}$ (조건 2, 96%) LRMS: $C_{39}H_{55}N_7O_6Si$에 대한 분석적 계산값: 729.40 측정값: 730.42 (M+H)⁺.
실시예 152g-8	 실시예 1-5c 및 152d-1로부터 제조	$t_R = 2.15 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{37}H_{41}N_6O_4$에 대한 분석적 계산값: 661.33; 측정값: 661.39 (M+H)⁺. HRMS: $C_{37}H_{41}N_6O_4$에 대한 분석적 계산값: 661.3251; 측정값: 661.3268 (M+H)⁺.
실시예 152g-9	 실시예 1c 및 152f-1로부터 제조	$t_R = 1.71 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{36}H_{40}N_6O_3$에 대한 분석적 계산값: 646.76; 측정값: 646.47 (M+H)⁺. HRMS: $C_{36}H_{40}N_6O_3$에 대한 분석적 계산값: 측정되지 않음 측정값: 측정되지 않음 (M+H)⁺.

[1665]

실시예 152g-10	 실시예 152d-1 및 1-10c로부터 제조	$t_R = 1.71 \text{ min } (>95\%); \text{ 조건 } 1$ LRMS: $C_{36}H_{40}N_9O_3$에 대한 분석적 계산값: 646.33; 측정값: 646.37 (M+H)⁺. HRMS: $C_{36}H_{40}N_9O_3$에 대한 분석적 계산값: 646.3254; 측정값: 646.3240 (M+H)⁺.
실시예 152g-11	 실시예 1-6c 및 152e-4로부터 제조	$t_R = 2.12 \text{ min } (>93.9\%); \text{ 조건 } 1$ LRMS: $C_{33}H_{42}N_7O_4$에 대한 분석적 계산값: 600.33; 측정값: 600.11 (M+H)⁺. HRMS: $C_{33}H_{42}N_7O_4$에 대한 분석적 계산값: 600.3298; 측정값: 600.3312 (M+H)⁺.
실시예 152g-12	 실시예 1c 및 152d-5로부터 제조	$t_R = 2.13 \text{ min } (97.3\%); \text{ 조건 } 1$ LRMS: $C_{32}H_{41}N_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 601.33; 측정값: 601.36 (M+H)⁺. HRMS: $C_{32}H_{41}N_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 601.3251; 측정값: 601.3253 (M+H)⁺.
실시예 152g-13	 실시예 1c 및 152d-6 으로부터 제조	$t_R = 2.11 \text{ min } (98.5\%); \text{ 조건 } 1$ LRMS: $C_{32}H_{41}N_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 601.33; 측정값: 601.36 (M+H)⁺. HRMS: $C_{32}H_{41}N_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 601.3251; 측정값: 601.3253 (M+H)⁺.

[1666]

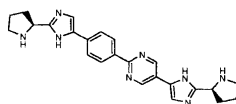
실시예 152g-14	 실시예 1-8c 및 152d-1로부터 제조	$t_R = 2.18 \text{ min (>95\%); 조건 1}$ LRMS: $C_{33}H_{43}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 615.34; 측정값: 615.38 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{33}H_{43}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 615.3407; 측정값: 615.3433 (M+H) ⁺ .
실시예 152g-15	 실시예 1c 및 152d-1로부터 제조	$t_R = 2.20 \text{ min (97.7\%); 조건 1}$ LRMS: $C_{35}H_{39}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 635.31; 측정값: 635.36 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{35}H_{39}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 635.3094; 측정값: 635.3119 (M+H) ⁺ .
실시예 152g-16	 실시예 1-9c 및 152d-1로부터 제조	$t_R = 2.26 \text{ min (>95\%); 조건 1}$ LRMS: $C_{36}H_{41}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 649.33; 측정값: 649.39 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{36}H_{41}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 649.3251; 측정값: 649.3276 (M+H) ⁺ .
실시예 152g-17	 실시예 1-6c 및 152e-3 으로부터 제조	$t_R = 2.98 \text{ min (98.5\%); 조건 1}$ LRMS: $C_{38}H_{54}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 730.39; 측정값: 731.40 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{38}H_{54}N_8O_5Si$ 에 대한 분석적 계산값: 731.4065; 측정값: 731.4045 (M+H) ⁺ .

[1667]

[1668]

[1669]

실시예 152g-1로부터의 실시예 152h-1. 5-((S)-2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-2-[4-((S)-2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-피리미딘



[1670]

[1671]

TFA (8 mL)를 무수 CH_2Cl_2 (30 mL) 중 (S)-2-[5-(2-{4-[2-((S)-1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐}-피리미딘-5-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.50 g, 1.98 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 한 번에 첨가하였다. 플라스크를 밀폐시키고, 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반한 후에 용매(들)을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올에 넣고, PVDF 주사기 필터 (13 mm x 0.45 μm)를 통해 여과하고, 8 pHPLC 바이알에 분배하고, HPLC에 의한 크로마토그래피 (구배 용리: 13 min에 걸쳐 10% B $\rightarrow$ 100% B, 페노메넥스 C18 컬럼, 30 x 100 mm, 10 μm , 여기서 A = 90 % 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA)를 통해 정제하였다. 선별된 시험 튜브를 고속 진공 증발에 의해 농축한 후에, 생성물을 메탄올에 용해시키고, UCT CHQAX 110M75 음이온 교환 카트리지를 통해 용액을 통과시켜 중화시켰다. 용리액 농축시 단리된 표제 화합물이 황색 겨자색 고체 (306.7 mg, 36% 수율)로 존재하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) μ 12.50-11.80 (br m, 2H), 9.18 (s, 2H), 8.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.09-2.89 (m, 4H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 4H).

[1672]

[1673]

LCMS 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 1.33 min, >95% 균등 지수.

[1674]

LRMS: C₂₄H₂₇N₈에 대한 분석적 계산값: 427.24; 측정값: 427.01 (M+H)⁺.

[1675]

HRMS: C₂₄H₂₇N₈에 대한 분석적 계산값: 427.2359; 측정값: 427.2363 (M+H)⁺.

[1676]

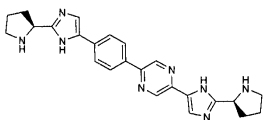
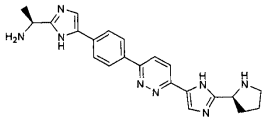
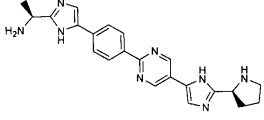
동일한 조건을 이용하여 실시예 152h-2 내지 152h-14를 제조하였다.

[1677]

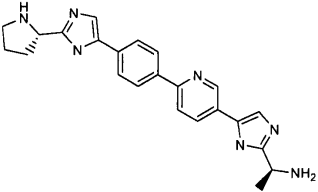
LC 조건: 조건 1: 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

[1678]

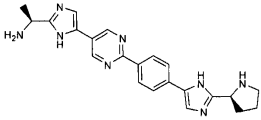
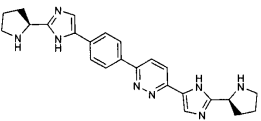
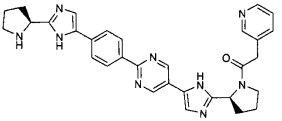
조건 2: 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

실시예 152h-2	 실시예 152g-3 으로부터 제조	$t_R = 1.36$ min (98%); 조건 1 LRMS: C₂₄H₂₇N₈에 대한 분석적 계산값: 427.24; 측정값: 427.48 (M+H)⁺. HRMS: C₂₄H₂₇N₈에 대한 분석적 계산값: 427.2359; 측정값: 427.2339 (M+H)⁺.
실시예 152h-3	 실시예 152g-4f 으로부터 제조	$t_R = 1.17$ min (>95%); 조건 1 LRMS: C₂₂H₂₅N₈에 대한 분석적 계산값: 401.22; 측정값: 401.16 (M+H)⁺. HRMS: C₂₂H₂₅N₈에 대한 분석적 계산값: 401.2202; 측정값: 401.2193 (M+H)⁺.
실시예 152h-4	 실시예 152g-5 으로부터 제조	$t_R = 1.28$ min (89.3%); 조건 1 LRMS: C₂₂H₂₅N₈에 대한 분석적 계산값: 401.22; 측정값: 401.16 (M+H)⁺. HRMS: C₂₂H₂₅N₈에 대한 분석적 계산값: 401.2202; 측정값: 401.2201 (M+H)⁺.

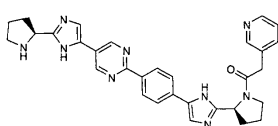
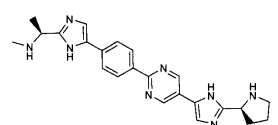
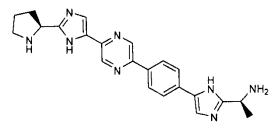
[1679]

실시예 152h-5	 실시예 152g-7로부터 제조

[1680]

실시예 152h-9	 실시예 152g-13 으로부터 제조	$t_R = 1.29 \text{ min}$ (97.6%); 조건 1 LRMS: $C_{22}H_{25}N_8$ 에 대한 분석적 계산값: 401.22; 측정값: 401.21 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{22}H_{25}N_8$ 에 대한 분석적 계산값: 401.2202; 측정값: 401.2220 (M+H) ⁺ .
실시예 152h-10	 실시예 152g-2 으로부터 제조	$t_R = 1.26 \text{ min}$ (86.4%); 조건 1 LRMS: $C_{24}H_{27}N_8$ 에 대한 분석적 계산값: 427.24; 측정값: 427.48 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{24}H_{27}N_8$ 에 대한 분석적 계산값: 427.2359; 측정값: 427.2339 (M+H) ⁺ .
실시예 152h-11	 실시예 152g-9 으로부터 제조	$t_R = 1.26 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{31}H_{32}N_9O$ 에 대한 분석적 계산값: 546.27; 측정값: 546.28 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{31}H_{32}N_9O$ 에 대한 분석적 계산값: 546.2730 측정값: 546.2739 (M+H) ⁺ .

[1681]

실시예 152h-12	 실시예 152g-10 으로부터 제조	$t_R = 1.39 \text{ min (95\%);}$ 조건 1 LRMS: $C_{31}H_{32}N_9O$ 에 대한 분석적 계산값: 546.27; 측정값: 546.32 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{31}H_{32}N_9O$ 에 대한 분석적 계산값: 546.2730; 측정값: 546.2719 (M+H) ⁺ .
실시예 152h-13	 실시예 152g-14 로부터 제조	$t_R = 1.42 \text{ min; 조건 1}$ LRMS: $C_{23}H_{26}N_8$ 에 대한 분석적 계산값: 414.24; 측정값: 415.27 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{23}H_{26}N_8$ 에 대한 분석적 계산값: 415.2359; 측정값: 415.2371 (M+H) ⁺ .
실시예 152h-14	 실시예 152g-17 로부터 제조	$t_R = 1.30 \text{ min; 조건 1}$ LRMS: $C_{22}H_{24}N_8$ 에 대한 분석적 계산값: 400.21; 측정값: 401.24 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{22}H_{24}N_8$ 에 대한 분석적 계산값: 401.2202; 측정값: 401.2198 (M+H) ⁺ .

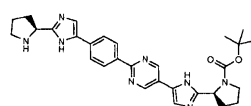
[1682]

[1683]

[1684]

실시예 152i-1 내지 152i-3

실시예 152g-8로부터의 실시예 152i-1. (S)-2-(5-{2-[4-((S)-2-피롤리딘-2-일-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[1685]

[1686]

MeOH (1 mL) 중 (S)-2-[5-(2-[4-[2-((S)-1-벤질옥시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3H-이미다졸-4-일]-페닐]-피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (317.1 mg, 0.48 mmol)의 용액을 MeOH (5 mL) 및 H₂O (0.1 mL)의 용액 중 탄소 상 10% 팔라듐 (60 mg) 및 K₂CO₃ (70 mg)의 교반된 현탁액에 실온에서 N₂ 하에 첨가하였다. 플라스크를 H₂로 3회 충전 및 배기시키고, 3 h 동안 대기압에서 교반하였다. 이어서, 추가의 촉매 (20 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3 h 더 교반한 후에, 이를 규조토 (셀라이트[®])를 통해 흡입-여과하고, 농축하였다. 잔류물을 MeOH로 희석하고, PVDF 주사기 필터 (13 mm x 0.45 μm)를 통해 여과하고, 4 pHPLC 바이알에 분배하고, 크로마토그래피 (구배 용리: 10 min에 걸쳐 20% B → 100% B, 페노메넥스-제미니 C18 컬럼 (30 x 100 mm, 10 μm), 여기서 A = 95% 물, 5% 아세트오니트릴, 10 mM NH₄OAc, B = 10% 물, 90% 아세트오니트릴, 10 mM NH₄OAc)에 의해 정제하였다. 선별된 시험 튜브를 고속 진공 증발에 의해 농축한 후에, 단리된 표제 화합물이 황색 고체 (142.5 mg, 56% 수율)로 존재하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35-12.09 (br m, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.35 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.92-4.77 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.61-3.05 (2m, 4H), 3.02-2.80 (2m, 2H), 2.37-1.67 (연속 m, 6H), 1.41 및 1.17 (2s, 9H).

[1687]

[1688] LCMS 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 1.77 min, >95% 균등 지수.

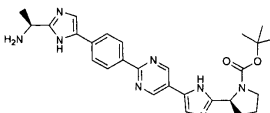
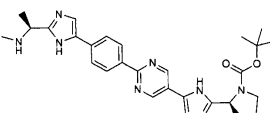
[1689] LRMS: C₂₉H₃₅N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 527.29; 측정값: 527.34 (M+H)⁺.

[1690] HRMS: C₂₉H₃₅N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 527.2883; 측정값: 527.2874 (M+H)⁺.

[1691] 동일한 절차를 이용하여 실시예 152i-2 및 152i-3을 제조하였다.

[1692] LC 조건: 조건 1: 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

[1693] 조건 2: 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

실시예 152i-2	 실시예 152g-15로부터 제조	t_R = 1.70 min (95.7%); 조건 1 LRMS: C₂₇H₃₃N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 501.27; 측정값: 501.35 (M+H)⁺. HRMS: C₂₇H₃₃N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 501.2726 측정값: 501.2709 (M+H)⁺.
실시예 152i-3	 실시예 152g-16 으로부터 제조	t_R = 1.77 min (>95%); 조건 1 LRMS: C₂₈H₃₅N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 515.29; 측정값: 515.37 (M+H)⁺. HRMS: C₂₈H₃₅N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 515.2883 측정값: 515.2869 (M+H)⁺.

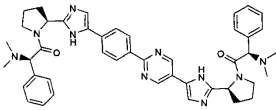
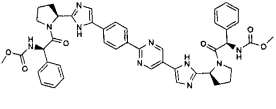
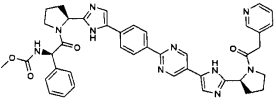
[1694]

[1695] 실시예 152j-1 내지 152j-28

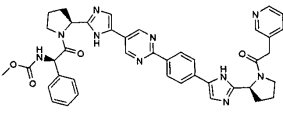
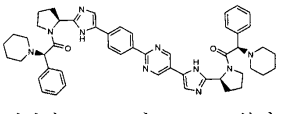
[1696] 실시예 152j를 실시예 148e의 실시예 148로의 전환을 위한 절차로 제조하여 TFA 또는 AcOH 염으로 분리하였다.

[1697] LC 조건: 조건 1: 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

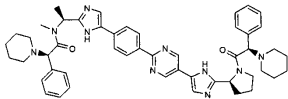
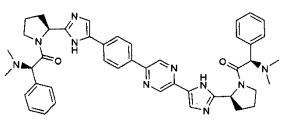
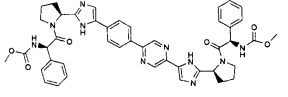
[1698] 조건 2: 페노메닉스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

실시예	화합물 명칭	구조식	데이터
실시예 152j-1	(1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-5-피리미디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민	 실시예 152h-1 및 Cap-1로부터 제조.	$t_R = 1.61 \text{ min}$; (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 749.40 측정값: 749.32 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 749.4040 측정값: 749.4042 (M+H) ⁺
실시예 152j-2	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-5-피리미디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 실시예 152h-1 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 1.99 \text{ min}$; (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 809.35 측정값: 809.17 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 809.3524 측정값: 809.3505 (M+H) ⁺
실시예 152j-3	메틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((3-피리디닐아세틸)-2-	 실시예 152h-11 및 Cap-4로부터	$t_R = 1.65 \text{ min}$; (92.3%); 조건 1 LRMS: $C_{41}H_{41}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적

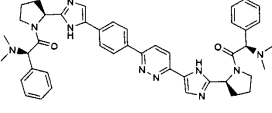
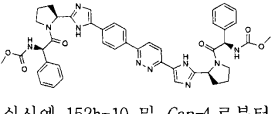
[1699]

	피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-2- 피리미딘)페닐)- 1H-이미다졸-2-일)- 1- 피롤리딘)에틸)카 르바메이트	제조	계산값: 737.33 측정값: 737.49 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₁ H ₄₁ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 737.3312 측정값: 737.3342 (M+H) ⁺
실시예 152j-4	메틸 ((1R)-2-옥소- 1-페닐-2-((2S)-2- (5-(2-(4-(2-((2S)- 1-(3- 피리디닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5- 일)페닐)-5- 피리미딘)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에틸)카 르바메이트	 실시예 152h-12 및 Cap-4로부터 제조	t _R = 1.64 min (>95%); 조건 1 LRMS: C ₄₁ H ₄₁ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 737.33 측정값: 737.75 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₁ H ₄₁ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 737.3312 측정값: 737.3284 (M+H) ⁺
실시예 152j-5	5-(2-((2S)-1-((2R)- 2-페닐-2-(1- 피페리딘)아세틸)- 2-피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-2- (4-(2-((2S)-1- (2R)-2-페닐-2-(1- 피페리딘)아세틸)- 2-피롤리딘)-1H- 이미다졸-4- 일)페닐)피리미딘	 실시예 152h-1 및 Cap-14로부터 제조	t _R = 1.70 min (>95%); 조건 1 LRMS: C ₅₀ H ₅₇ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 829.47 측정값: 829.39 (M+H) ⁺ HRMS: C ₅₀ H ₅₇ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 829.4666 측정값: 829.4658 (M+H) ⁺

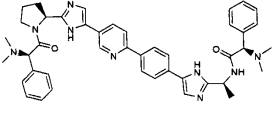
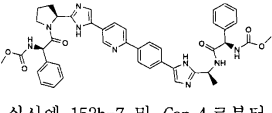
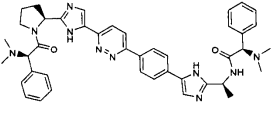
[1700]

실시예 152j-6	(2R)-N-메틸-2-페닐- N-((1S)-1-(4-(4-(5- (2-((2S)-1-((2R)-2- 페닐-2-(1- 피페리디닐)아세틸)- 2-피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-2- 피리미디닐)페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)에틸)-2-(1- 피페리디닐)아세트아 미드	 실시예 152h-13 및 Cap- 14로부터 제조	$t_R = 1.66 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{49}H_{57}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 817.47 측정값: 817.44 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{49}H_{57}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 817.4666 측정값: 817.4673 (M+H) ⁺
실시예 152j-7	(1R)-2-((2S)-2-(5- (5-(4-(2-((2S)-1- (2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5- 일)페닐)-2- 피라지닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-N,N- 디메틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민	 실시예 152h-2 및 Cap-1로부터 제조	$t_R = 1.60 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{41}H_{49}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 749.40 측정값: 749.31 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 749.4040 측정값: 749.4031 (M+H) ⁺
실시예 152j-8	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(5-(4-(2- (2S)-1-((2R)-2- (메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-	 실시예 152h-2 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 2.01 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{44}H_{49}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 809.35 측정값: 809.24 (M+H) ⁺

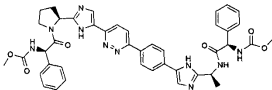
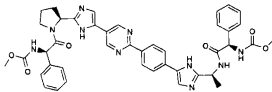
[1701]

	일)페닐)-2- 피라지닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메이 트		HRMS: $C_{44}H_{49}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 809.3523 측정값: 809.3493 (M+H)⁺
실시예 152j-9	(1R)-2-((2S)-2-(5- (6-(4-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5- 일)페닐)-3- 피리다지닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-N,N- 디메틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민	 실시예 152h-10 및 Cap-1로부터 제조	$t_R = 1.76 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 749.40 측정값: 관찰되지 않음(M+H)⁺ HRMS: $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 749.4040 측정값: 749.4056 (M+H)⁺
실시예 152j-10	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(6-(4-(2- ((2S)-1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5- 일)페닐)-3- 피리다지닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메이	 실시예 152h-10 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 2.17 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 809.35 측정값: 809.59 (M+H)⁺ HRMS: $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값 809.3524 측정값: 809.3499 (M+H)⁺

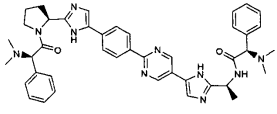
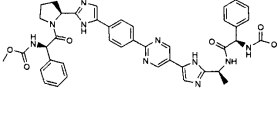
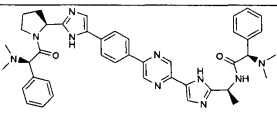
[1702]

	트		
실시예 152j-11	(2R)-2- (디메틸아미노)-N- ((1S)-1-(5-(4-(5- (2-((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-2- 피리딘)-페닐)-1H- 이미다졸-2- 일)에틸)-2- 페닐아세트아미드	 실시예 152h-7 및 Cap-1로부터 제조	$t_R = 1.56 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{43}H_{48}N_9O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 722.39 측정값: 722.89 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{43}H_{48}N_9O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 722.3931 측정값: 722.3930 (M+H) ⁺
실시예 152j-12	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(6-(4-(2- ((1S)-1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)아미노) 에틸)-1H-이미다졸- 5-일)페닐)-3- 피리딘)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메이 트	 실시예 152h-7 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 1.95 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{43}H_{44}N_9O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 782.34 측정값: 782.93 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{43}H_{44}N_9O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 782.3415 측정값: 782.3398 (M+H) ⁺
실시예 152j-13	(2R)-2- (디메틸아미노)-N- ((1S)-1-(5-(4-(6- (2-((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-	 실시예 152h-3 및 Cap-1로부터 제조	$t_R = 1.55 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 723.39

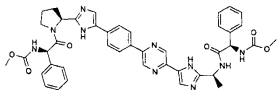
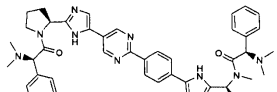
[1703]

	피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-3- 피리다지닐)페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)에틸)-2- 페닐아세트아미드		측정값: 723.88 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₂ H ₄₇ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 723.3883 측정값: 723.3903 (M+H) ⁺
실시예 152j-14	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(6-(4-(2- ((1S)-1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)아미노) 에틸)-1H-이미다졸- 5-일)페닐)-3- 피리다지닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메이 트	 실시예 152h-3 및 Cap-4로부터 제조	t _R = 1.95 min (>95%); 조건 1 LRMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 783.34 측정값: 783.95 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 783.3367 측정값: 783.3337 (M+H) ⁺
실시예 152j-15	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(2-(4-(2- ((1S)-1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)아미노) 에틸)-1H-이미다졸- 5-일)페닐)-5- 피리미디닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메이	 실시예 152h-4 및 Cap-4로부터 제조	t _R = 1.97 min (>95%); 조건 1 LRMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 783.34 측정값: 783.97 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 783.3367 측정값: 783.3357 (M+H) ⁺

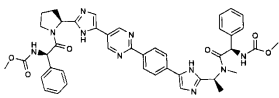
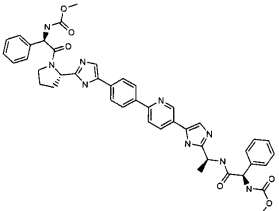
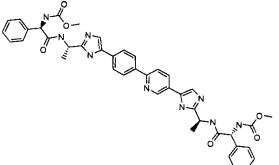
[1704]

	트		
실시예 152j-16	(2R)-2- (디메틸아미노)-N- ((1S)-1-(5-(2-(4- 2-((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5- 일)페닐)-5- 피리미디닐)-1H- 이미다졸-2- 일)에틸)-2- 페닐아세트아미드	 실시예 152h-9 및 Cap-1로부터 제조	$t_R = 1.61 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 723.39 측정값: 723.52 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 723.3883 측정값: 723.3893 (M+H) ⁺
실시예 152j-17	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4-(5-(2- ((1S)-1-(((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)아미노) 에틸)-1H-이미다졸- 5-일)-2- 피리미디닐)페닐)- 1H-이미다졸-2-일)- 1-피롤리디닐)-2- 옥소-1- 페닐에틸)카르바메이 트	 실시예 152h-9 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 1.99 \text{ min}$ (95.6%); 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 783.34 측정값: 783.44 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 783.3367 측정값: 783.3328 (M+H) ⁺
실시예 152j-18	(2R)-2- (디메틸아미노)-N- ((1S)-1-(5-(5-(4- 2-((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-	 실시예 152h-8 및 Cap-1로부터 제조	$t_R = 1.60 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 723.39

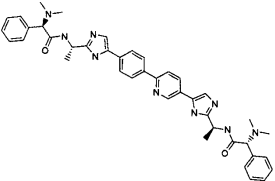
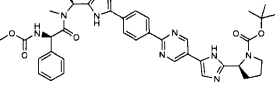
[1705]

	피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5- 일)페닐)-2- 피라지닐)-1H- 이미다졸-2- 일)에틸)-2- 페닐아세트아미드		측정값: 723.47 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₂ H ₄₇ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 723.3883 측정값: 723.3861 (M+H) ⁺
실시예 152j-19	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4-(5-(2- ((1S)-1-(((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)아미노) 에틸)-1H-이미다졸- 5-일)-2- 피라지닐)페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메이 트	 실시예 152h-8 및 Cap-4로부터 제조	t _R = 1.97 min (94.7%); 조건 1 LRMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 783.34 측정값: 783.69 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 783.3367 측정값: 783.3345 (M+H) ⁺
실시예 152j-20	(2R)-2- (디메틸아미노)-N- ((1S)-1-(5-(4-(5- 2-((2S)-1-((2R)-2- (디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-2- 피리미디닐)페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)에틸)-N-메틸-2- 페닐아세트아미드	 실시예 152h-13 및 Cap-1로부터 제조	t _R = 1.54 min (>95%); 조건 1 LRMS: C ₄₃ H ₄₉ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 737.40 측정값: 737.54 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₃ H ₄₉ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 737.4040 측정값: 737.4066 (M+H) ⁺

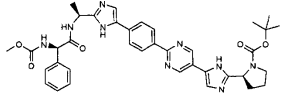
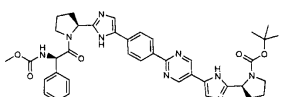
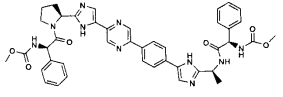
[1706]

실시예 152j-21	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(2-(4-(2- ((1S)-1-(((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)(메틸)아 미노)에틸)-1H- 이미다졸-5- 일)페닐)-5- 피리디닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메이 트	 실시예 152h-13 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 2.00 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{43}H_{45}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 797.35 측정값: 797.38 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{43}H_{45}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 797.3524 측정값: 797.3528 (M+H) ⁺
실시예 152j-22	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4-(5-(2- ((1S)-1-(((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)아미노) 에틸)-1H-이미다졸- 5-일)-2- 피리디닐)페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메이 트	 실시예 152h-5 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 1.46 \text{ min}$ (조건 2, 98%) LRMS: $C_{43}H_{43}N_9O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 781.33; 측정값: 782.34 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{43}H_{44}N_9O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 782.3415 측정값: 782.3417 (M+H) ⁺
실시예 152j-23	메틸 ((1R)-2- (((1S)-1-(5-(6-(4- 2-((1S)-1-(((2R)- 2- ((메톡시카르보닐)아		$t_R = 1.44 \text{ min}$ (조건 2, 90%) LRMS: $C_{41}H_{41}N_9O_6$ 에 대한 분석적

[1707]

	미노)-2- 페닐아세틸)아미노) 에틸)-1H-이미다졸- 5-일)페닐)-3- 피리디닐)-1H- 이미다졸-2- 일)에틸)아미노)-2- 옥소-1- 페닐에틸)카르바메이 트	실시예 152h-6 및 Cap-4로부터 제조	계산값: 755.32; 측정값: 756.35 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₁ H ₄₂ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 756.3258 측정값: 756.3239 (M+H) ⁺ .
실시예 152j-24	(2R)-2- (디메틸아미노)-N- ((1S)-1-(5-(6-(4- 2-((1S)-1-(((2R)- 2-(디메틸아미노)-2- 페닐아세틸)아미노) 에틸)-1H-이미다졸- 5-일)페닐)-3- 피리디닐)-1H- 이미다졸-2- 일)에틸)-2- 페닐아세트아미드	 실시예 152h-6 및 Cap-1로부터 제조	t _R = 1.18 min (조건 2, 91%) LRMS: C ₄₁ H ₄₅ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 695.37; 측정값: 696.37 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₁ H ₄₆ N ₉ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 696.3774 측정값: 696.3806 (M+H) ⁺ .
실시예 152j-25		 실시예 152i-3 및 Cap-4로부터 제조	t _R = 2.08 min (95.8%); 조건 1 LRMS: C ₃₈ H ₄₄ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 706.35; 측정값: 706.53 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₈ H ₄₄ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 706.3465;

[1708]

			측정값: 706.3492 (M+H) ⁺ .
실시예 152j-26		 실시예 152i-2 및 Cap-4로부터 제조	t _R = 2.04 min (96.4%); 조건 1 LRMS: C ₃₇ H ₄₂ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 692.33; 측정값: 692.49 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₇ H ₄₂ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 692.3309; 측정값: 692.3322 (M+H) ⁺ .
실시예 152j-27		 실시예 152i-1 및 Cap-4로부터 제조	t _R = 2.04 min (>95%); 조건 1 LRMS: C ₃₉ H ₄₄ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 718.35; 측정값: 718.49 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₉ H ₄₄ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 718.3465; 측정값: 718.3483 (M+H) ⁺ .
실시예 152j-28	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(5-(4-(2- ((1S)-1-(((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아 미노)-2- 페닐아세틸)아미노)	 실시예 152h-14 및 Cap-4로부터 제조	t _R = 2.00 min (>95%); 조건 1 LRMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 783.34

[1709]

에틸)-1H-이미다졸- 5-일)페닐)-2- 피라지닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메이 트		측정값: 783.96 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₂ H ₄₃ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 783.3367 측정값: 783.3375 (M+H) ⁺

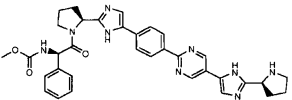
[1710]

[1711]

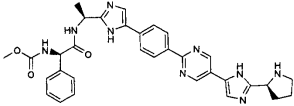
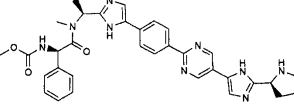
[1712]

실시예 152k-1 내지 152k-
실시예 152j-27로부터의 실시예 152k-1. {(R)-2-옥소-1-페닐-2-[(S)-2-(5-{4-[5-((S)-2-피롤리딘-2-일-3H-이
미다졸-4-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-1H-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-카르바미산 메틸 에스테르

[1713]



- [1714] 차가운 (0 °C) 디옥산 중 4 N HCl (4 mL)을 주사기를 통해 100 mL 배-형태 플라스크 중에서 (S)-2-{5-[2-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-메톡시카르보닐아미노-2-페닐-아세틸)-피롤리딘-2-일]-3H-이미다졸-4-일}-페닐)-피리미딘-5-일]-1H-이미다졸-2-일}-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (104.6 mg, 0.146 mmol)에 첨가한 후에 MeOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 균일 혼합물을 실온에서 15 min 동안 교반한 후에 침전물이 관찰되었다. 1.75 h 동안 더 교반한 후에, 현탁액을 에테르 및 헥산으로 희석하였다. 작은 부분의 현탁액을 흡입-여과하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였으며, 이를 특성화 목적을 위해 사용하였다. 나머지 현탁액을 농축 건조시키고, 고진공 하에 16 h 동안 놓아 두었다. 또한 나머지 단리된 표제 화합물이 황색 고체 (137.7 mg, 123%)로 존재하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.
- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 15.20 및 14.66 (2m, 1H), 10.29 (br s, 0.7H), 9.38-9.36 (m, 2H), 8.55-8.00 (연속 m, 4H), 7.42-7.28 (2m, 3H), 5.53-4.00 (연속 of m, 7H), 3.99-3.13 (연속 m, 4H), 3.57 및 3.52 (2s, 3H), 2.50-1.84 (연속 m, 8H).
- [1715]
- [1716] LCMS 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 1.79 min, >95% 균등 지수.
- [1717] LRMS: C₃₄H₃₆N₉O₃에 대한 분석적 계산값: 618.29; 측정값: 618.42 (M+H)⁺.
- [1718] HRMS: C₃₄H₃₆N₉O₃에 대한 분석적 계산값: 618.2921; 측정값: 618.2958 (M+H)⁺.
- [1719] 동일한 절차를 이용하여 실시예 152k-2 및 152k-3을 제조하였다.
- [1720] LC 조건: 조건 1: 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.
- [1721] 조건 2: 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

실시예	화합물 명칭	구조식	데이터
실시예 152k-2		 실시예 152j-26 으로부터 제조	$t_R = 1.74 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{32}H_{34}N_9O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 592.28; 측정값: 592.41 (M+H)⁺. HRMS: $C_{32}H_{34}N_9O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 592.2785; 측정값: 592.2775 (M+H)⁺.
실시예 152k-3		 실시예 152j-25 으로부터 제조	$t_R = 1.79 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{33}H_{36}N_9O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 606.29; 측정값: 606.43 (M+H)⁺. HRMS: $C_{33}H_{36}N_9O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 606.2941; 측정값: 606.2925 (M+H)⁺.

[1722]

[1723]

실시예 1521-1 내지 1521-

[1724]

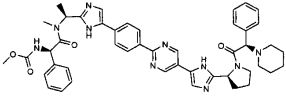
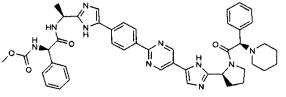
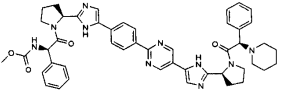
실시예 1521-1 내지 1521-3을 실시예 148e의 실시예 148로의 전환을 위한 절차와 동일한 절차로 제조하여 TFA 또는 AcOH 염으로 단리하였다.

[1725]

LC 조건: 조건 1: 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

[1726]

조건 2: 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

실시예	화합물 명칭	구조식	데이터
실시예 1521-1	메틸 ((1R)-2-((메틸((1S)-1-(4-(4-(5-((2-((2S)-1-((2R)-2- 페닐-2-(1- 피페리디닐)아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-2- 피리미디닐)페닐)-1H- 이미다졸-2- 일)에틸)아미노)-2- 옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트	 실시예 152k-3 및 Cap-14로부터 제조	$t_R = 1.87 \text{ min}$ ($>95\%$); 조건 1 LRMS: $C_{46}H_{51}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 807.41 측정값: 807.57 ($M+H$) ⁺ HRMS: $C_{46}H_{51}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 807.4095 측정값: 807.4128 ($M+H$) ⁺
실시예 1521-2	메틸 ((1R)-2-옥소-1- 페닐-2-(((1S)-1-(4-(4-((5-(2-((2S)-1-((2R)-2- 페닐-2-(1- 피페리디닐)아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-2- 피리미디닐)페닐)-1H- 이미다졸-2- 일)에틸)아미노)에틸)카 르바메이트	 실시예 152k-2 및 Cap-14로부터 제조	$t_R = 1.83 \text{ min}$ ($>95\%$); 조건 1 LRMS: $C_{45}H_{49}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 793.39 측정값: 793.52 ($M+H$) ⁺ HRMS: $C_{45}H_{49}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 793.3938 측정값: 793.3934 ($M+H$) ⁺
실시예 1521-3	메틸 ((1R)-2-옥소-1- 페닐-2-((2S)-2-(4-(4-((5-(2-((2S)-1-((2R)-2- 페닐-2-(1- 피페리디닐)아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-2-	 실시예 152k-1 및 Cap-14로부터 제조	$t_R = 1.87 \text{ min}$ ($>95\%$); 조건 1 LRMS: $C_{47}H_{51}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 819.41 측정값: 819.50

[1727]

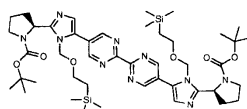
	피리미디닐)페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바 메이트		($M+H$) ⁺ HRMS: $C_{47}H_{51}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 819.4095 측정값: 819.4127 ($M+H$) ⁺

[1728]

[1729]

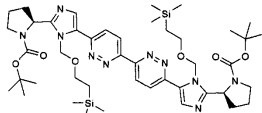
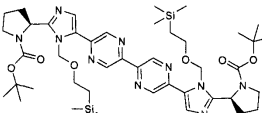
[1730]

실시예 152e-1로부터 제조된 실시예 153a-1. (S)-2-[5-{5'-[2-((S)-1-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다졸-4-일]-[2,2']바이피리미디닐-5-일]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다졸-2-일]-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

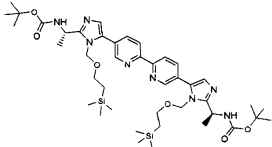


[1731]

- [1732] 무수 DMF (10 mL) 중 (S)-tert-부틸 2-(5-(2-클로로피리미딘-5-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.08 mmol) 및 디클로로비스(벤조니트릴)팔라듐 (40 mg, 0.104 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 아르곤하에 순수 테트라키스(디메틸아미노)에틸렌 (1.0 mL, 4.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15 h 동안 60 °C로 가열한 후에, 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 규조토 (셀라이트[®])를 통해 흡입-여과하였다. 여액을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척한 후에 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 실리카 겔 상 바이오티지[™] 플래쉬 크로마토그래피 (150 mL에 대해 15% B → 15% B, 1500 mL에 대해 15% B → 75% B, 1000 mL에 대해 75% B → 100% B, 1000 mL에 대해 100% B → 100% B로의 단계적 구배 용리, 여기서 B=에틸 아세테이트 및 A=헥산; 이어서 700 mL에 대해 10% B → 100% B로의 제2 구배 용리, 여기서 B=메탄올 및 A=에틸 아세테이트)에 의해 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 캐러멜색 점성 오일 (487.8 mg, 26% 수율)로 수득하였다.
- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 4H), 8.09-8.06 (m, 2H), 5.73-5.66 및 5.50-5.44 (2m, 2H), 5.06-4.93 (m, 2H), 3.60-3.39 (2m, 8H), 2.32-2.08 (3m, 4H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.37 및 1.14 (2s, 18H), 0.95-0.84 (m, 4H), -0.01 (s, 18H).
- [1733]
- [1734] LCMS 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 3.37 min, >95% 균등 지수.
- [1735] LRMS: C₄₄H₆₉N₁₀O₆S₁₂에 대한 분석적 계산값: 889.49; 측정값: 889.57 (M+H)⁺.
- [1736] HRMS: C₄₄H₆₉N₁₀O₆S₁₂에 대한 분석적 계산값: 889.4940; 측정값: 889.4920 (M+H)⁺.
- [1737] 동일한 절차를 이용하여 실시예 153a-2 내지 153a-4를 제조하였다.
- [1738] LC 조건: 조건 1: 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.
- [1739] 조건 2: 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μl 주입 부피.

실시예	화합물 명칭	구조식	데이터
실시예 153a-2		 실시예 152e-2로부터 제조	$t_R = 3.37 \text{ min}$ (89.6%); 조건 1 LRMS: $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$ 에 대한 분석적 계산값: 889.49; 측정값: 889.56 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$ 에 대한 분석적 계산값: 889.494; 측정값: 889.4951 $(M+H)^+$.
실시예 153a-3		 실시예 152e-3으로부터 제조	$t_R = 3.37 \text{ min}$ (95%); 조건 1 LRMS: $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$ 에 대한 분석적 계산값: 889.49; 측정값: 889.51 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$ 에 대한 분석적 계산값: 889.4940; 측정값: 889.4915 $(M+H)^+$.

[1740]

실시예 153a-4		 실시예 152e-4로부터 제조	$t_R = 2.3 \text{ min}$ (조건 2) LRMS: $C_{42}H_{66}N_8Si_2$ 에 대한 분석적 계산값: 834; 측정값: 835 $(M+H)^+$.

[1741]

[1742]

실시예 153b-1 내지 153b-3

[1743]

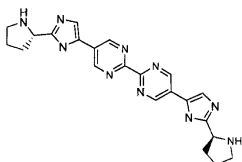
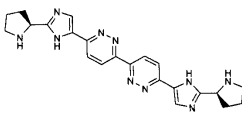
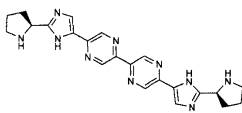
가수분해 반응은 상기 실시예 152h에서와 같이 수행하였다.

[1744]

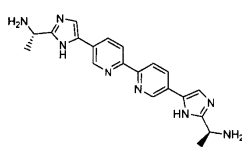
LC 조건: 조건 1: 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

[1745]

조건 2: 페노메덱스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

실시예	화합물 명칭	구조식	데이터
실시예 153b-1		 실시예 153a-1로부터 제조	$t_R = 1.18 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{22}H_{25}N_{10}$ 에 대한 분석적 계산값: 429.23; 측정값: 429.01 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{22}H_{25}N_{10}$ 에 대한 분석적 계산값: 429.2264; 측정값: 429.2259 $(M+H)^+$.
실시예 153b-2		 실시예 153a-2로부터 제조	$t_R = 1.26 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{41}H_{41}N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 737.33 측정값: 737.49 $(M+H)^+$ HRMS: $C_{41}H_{41}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 737.3312 측정값: 737.3342 $(M+H)^+$
실시예 153b-3		 실시예 153a-3으로부터 제조	$t_R = 1.40 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{22}H_{25}N_{10}$ 에 대한 분석적 계산값: 429.23;

[1746]

			측정값: 429.20 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{22}H_{25}N_{10}$ 에 대한 분석적 계산값: 429.2264; 측정값: 429.2254 $(M+H)^+$
실시예 153b-4		 실시예 153a-4로부터 제조	$t_R = 0.85 \text{ min}$ (조건 1) LCMS: $C_{20}H_{22}N_8$ 에 대한 분석적 계산값: 374; 측정값: 375 $(M+H)^+$.

[1747]

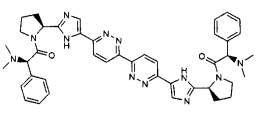
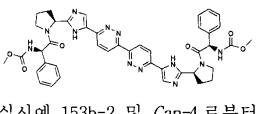
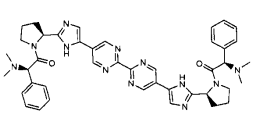
[1748]

실시예 153c-1 내지 153c-7

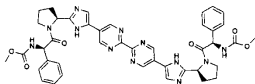
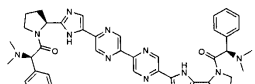
[1749] 실시예 153c-1 내지 153c-7은 실시예 148e의 실시예 148로의 전환에 이용된 절차를 이용하여 TFA 또는 AcOH 염으로 분리하였다.

[1750] LC 조건: 조건 1: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 3 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

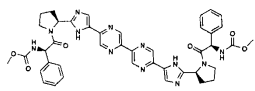
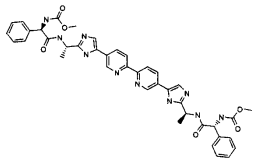
[1751] 조건 2: 페노메넥스 루나 C-18 4.6 x 50 mm, 2 분에 걸쳐 0 → 100% B, 1 분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, 220 nm, 5 μ l 주입 부피.

실시예	화합물 명칭	구조식	데이터
실시예 153c-1	(1R,1'R)-2,2'-(3,3'-바이피리다진-6,6'-디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)	 실시예 153b-2 및 Cap-1로부터 제조	$t_R = 1.55 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 751.39 측정값: 751.64 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 751.3945 측정값: 751.3936 (M+H) ⁺
실시예 153c-2	디메틸 (3,3'-바이피리다진-6,6'-디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트	 실시예 153b-2 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 1.95 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 811.34 측정값: 811.22 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 811.3429 측정값: 811.3406 (M+H) ⁺
실시예 153c-3	(1R,1'R)-2,2'-(2,2'-바이피리미딘-5,5'-디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-	 실시예 153b-1 및 Cap-1로부터 제조	$t_R = 1.51 \text{ min}$ (>90%); 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 751.39 측정값: 751.21

[1752]

	페닐에탄아민)		$(M+H)^+$ HRMS: $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 751.3945 측정값: 751.3921 $(M+H)^+$
실시예 153c-4	디메틸 (2,2'- 바이피리미딘-5,5'- 디일비스(1H- 이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘일((1R)-2- 옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스카르 바메이트	 실시예 153b-1 및 Cap-4 로부터 제조	$t_R = 1.88 \text{ min}$ $(>95\%)$; 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 811.34 측정값: 811.10 $(M+H)^+$ HRMS: $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 811.3429 측정값: 811.3401 $(M+H)^+$
실시예 153c-5	(1R,1'R)-2,2'-(2,2'- 바이피라진-5,5'- 디일비스(1H- 이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘일))비스(N ,N-디메틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민)	 실시예 153b-3 및 Cap-1 로부터 제조	$t_R = 1.61 \text{ min}$ $(>95\%)$; 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 751.39 측정값: 751.30 $(M+H)^+$ HRMS: $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 751.3945 측정값: 751.3943 $(M+H)^+$

[1753]

실시예 153c-6	디메틸 (2,2'- 바이피라진-5,5'- 디일비스(1H- 이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)-2- 옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스카르 바메이트	 실시예 153b-3 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 2.00 \text{ min}$ (>95%); 조건 1 LRMS: $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 811.34 측정값: 811.23 (M+H) ⁺ HRMS: $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 811.3429 측정값: 811.3407 (M+H) ⁺
실시예 153c-7	디메틸 (2,2'- 바이피리딘-5,5'- 디일비스(1H- 이미다졸-5,2- 디일(1S)-1,1- 에탄디일이미노((1R)- 2-옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스카르 바메이트	 실시예 153b-4 및 Cap-4로부터 제조	$t_R = 1.42 \text{ min}$ (조건 2, 94%) LRMS: $C_{40}H_{40}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 756.31; 측정값: 757.34 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{40}H_{41}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 757.3211 측정값: 757.3180 (M+H) ⁺ .

[1754]

[1755] 섹션 LS LC 조건:

[1756]

조건 1: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스-루나 3.0 x 5.0 mm S10; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 4 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간

[1757]

조건 2: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스 10u C18 3.0 x 5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 4 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간

[1758]

조건 3: 용매 A: 5% 아세트오니트릴/95% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 용매 B: 95% 아세트오니트릴/5% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 컬럼: 페노메넥스 10u C18 4.6 x 5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 4 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간

[1759]

조건 4: 용매 A: 5% 아세트오니트릴/95% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 용매 B: 95% 아세트오니트릴/5% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 컬럼: 루나 4.6 x 50 mm S10; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 3 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간

[1760]

조건 5: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스 10u C18 3.0 x 5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 3 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간

[1761]

조건 6: 용매 A: 5% 아세트오니트릴/95% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 용매 B: 95% 아세트오니트릴/5% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 컬럼: 페노메넥스-루나 3.0 x 50 mm S10; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 8 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 2 min 유지 시간

[1762]

조건 7: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스-루나 3.0 x 5.0 mm S10; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 3 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간

[1763]

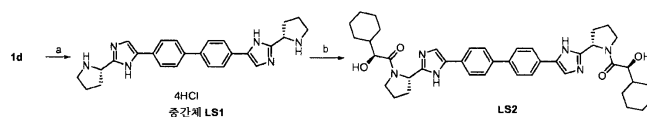
조건 8: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.2% H₃PO₄; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.2% H₃PO₄; 컬럼: YMC ODS-A 4.6 x 50 mm S5; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 4 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간

- [1764] 조건 9: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.2% H₃PO₄; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.2% H₃PO₄; 컬럼: YMC ODS-A 4.6 x 50 mm S5; 파장: 220 nm; 유속: 2.5 mL/min; 8 min에 걸쳐 0% B → 50% B, 3 min 유지 시간
- [1765] 조건 10: 엑스브릿지(Xbridge) C18, 150 x 4.6 mm I.D. S-3.5um; 이동상 A: 95% 물-5% 아세트니트릴 + 10 mM 암모늄 아세테이트 (pH=5); 이동상 B: 95% 아세트니트릴-5% 물 + 10 mM 암모늄 아세테이트 (pH=5); 등용매 30% B, 20 min; 유속: 1 mL/min; UV 검출: 220 nm
- [1766] 조건 11: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스 10u C18 3.0 x 5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 4 min에 걸쳐 30% B → 100% B, 1 min 유지 시간
- [1767] 조건 12: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스 10u C18 3.0 x 5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 4 min에 걸쳐 20% B → 100% B, 1 min 유지 시간
- [1768] 조건 13: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.2% H₃PO₄; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.2% H₃PO₄; 컬럼: YMC ODS-A 4.6 x 50 mm S5; 파장: 220 nm; 유속: 2.5 mL/min; 8 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 3 min 유지 시간
- [1769] *섹션 LS 분취용 HPLC 조건:*
- [1770] 조건 1: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스-루나 30 x 100 mm S10; 파장: 220 nm; 유속: 30 mL/min; 10 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 2 min 유지 시간
- [1771] 조건 2: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 엑스테라 분취용 MS C18 30 x 50 mm 5u; 파장: 220 nm; 유속: 30 mL/min; 8 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 3 min 유지 시간
- [1772] 조건 3: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 엑스테라 분취용 MS C18 30 x 50 mm 5u; 파장: 220 nm; 유속: 25 mL/min; 8 min에 걸쳐 0% B → 100% B, 2 min 유지 시간
- [1773] 조건 4: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 엑스테라 19 x 100 mm S5; 파장: 220 nm; 유속: 20 mL/min; 5 min에 걸쳐 30% B → 100% B, 3 min 유지 시간
- [1774] 조건 5: 용매 A: 10% 메탄올/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스-루나 30 x 100 mm S10; 파장: 220 nm; 유속: 30 mL/min; 8 min에 걸쳐 10% B → 100% B, 2 min 유지 시간
- [1775] 조건 6: 용매 A: 10% 아세트니트릴/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% 아세트니트릴/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스-루나 21 x 100 mm S10; 파장: 220 nm; 유속: 25 mL/min; 10 min에 걸쳐 0% B → 60% B, 5 min 유지 시간

[1776] 실험:

[1777] 화합물 LS2

[1778] (1S,1'S)-2,2'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(1-시클로헥실-2-옥소에탄올)



[1779]

[1780] 단계 a: 실시예 1d (1.4 g, 2.24 mmol)에 디옥산 중 4N HCl 30 mL를 첨가하였다. 3 h 후에, 에테르 60 mL를 첨가하고, 침전물을 여과하고, 고진공 하에 건조시켜 중간체 LS1 1.02 g (80%)을 얻은 황색 분말로 수득하였다.

[1781] ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 10.41 (s, 2H), 9.98 (s, 2H), 8.22 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.54Hz, 4H), 7.92 (d, J = 8.55Hz, 4H), 5.07 (s, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 2.43-2.59 (m, 4H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.94-2.09 (m, 2H)

[1782] LC (조건 1): RT = 1.28 min; MS: $[M+H]^+$ C₂₆H₂₈N₆에 대한 분석적 계산값: 425.24; 측정값: 425.56.

[1783] 단계 b: DMF 2 mL 중 중간체 LS1 (200 mg, 0.35 mmol)에 DIPEA (0.30 mL, 1.75 mmol), (S)-2-시클로헥실-2-히드록시아세트산 (61 mg, 0.39 mmol)에 이어 HATU (147 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 18 h 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 2 부분으로 나누고, 분취용 HPLC (조건 1)을 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 모으고, MCX 카트리지를 (오아시스; 6 g, 2 컬럼 길이의 메탄올로 미리 조절함)를 통과시켰다. 카트리지를 2 컬럼 길이의 메탄올로 세척하고, 생성물을 암모니아/메탄올로 용리시켰다. 이를 농축하여 LS2 (26%) 65 mg을 무색 분말로 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.87-1.30 (m, 12H) 1.38-1.53 (m, J=24.72, 11.90 Hz, 4H) 1.54-1.75 (m, 8H) 1.95-2.21 (m, 6H) 3.72-3.86 (m, 6H) 5.13 (t, J=6.56 Hz, 2H) 7.87 (d, J=7.93 Hz, 4H) 7.96 (d, J=6.41 Hz, 4H) 8.13 (s, 2H)

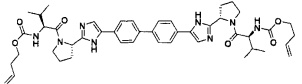
[1784]

[1785] (이미다졸 NH 및 히드록실 양자에 대해 설명되지 않음). LC (조건 2): RT = 3.07 min; MS: $[M+H]^+$ C₄₂H₅₂N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 705.9; 측정값: 705.6.

[1786] 아래 유사체는 중간체 LS1로부터 LS2의 제법과 유사한 방식으로 적절한 카르복실산을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	화합물 명칭	구조식	분석 데이터
LS3	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(4-메틸-1-옥소-2-펜탄올)		LC/MS: 2.02 min (조건 1); $[M+H]^+$ C ₃₈ H ₄₈ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 653.4; 측정값: 653.2.
LS4	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(3-메틸-1-옥소-2-부탄올)		LC/MS: 1.99 min (조건 3); $[M+H]^+$ C ₃₆ H ₄₄ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 625.3; 측정값: 625.3.

[1787]

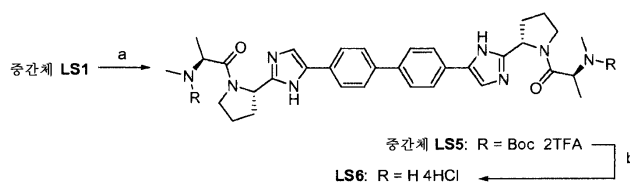
LS16	3-부텐-1-일 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((3-부텐-1-일옥시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄산 (Cap-51의 제법과 유사한 방식으로 L-발린 및 부테닐클로로포르메이트로부터 제조)으로부터 제조	 중간체 LS1 및 (S)-2-((부트-3-에닐옥시)카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (Cap-51의 제법과 유사한 방식으로 L-발린 및 부테닐클로로포르메이트로부터 제조)으로부터 제조	¹ H NMR (500 MHz, CH ₃ OD) δ ppm 0.81-1.10 (m, 12H) 1.90-2.15 (m, 4H) 2.15-2.51 (m, 8H) 3.82-3.96 (m, 2H) 3.97-4.05 (m, 2H) 4.05-4.19 (m, 4H) 4.25 (d, J=7.02 Hz, 2H) 4.62 (s, 2H) 5.00-5.17 (m, 4H) 5.20 (t, J=5.65 Hz, 2H) 5.79-5.93 (m, 2H) 7.20-7.47 (m, 2H) 7.59-7.90 (m, 8H)

[1788]

[1789]

[1790]

실시예 LS6
(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N-메틸-1-옥소-2-프로판아민)



[1791]

[1792]

단계 a: DMF 1 mL 중 중간체 LS1 (64 mg, 0.11 mmol)에 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)프로판산 (48 mg, 0.24 mmol), 후니그 염기 (0.12 mL, 0.67 mmol) 및 HATU (90 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 3 h 후에, 반응물을 분취용 HPLC (조건 2)을 통해 정제하였다. 중간체 LS5를 함유하는 분획을 모으고, 농축하여 고진공 하에 건조시킨 후에 중간체 LS5를 무색 분말 (43 mg, 48%)로 수득하였다. LC (조건 4): RT = 2.12 min; MS: $[M+H]^+$ C₄₄H₅₈N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 795.4; 측정값: 795.5.

[1793]

단계 b: 중간체 LS5를 HCl/디옥산 (4N) 2 mL 중에서 18 h 동안 교반하고, 이 때 에테르 10 mL를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 고진공 하에 건조시켜 LS6 (45 mg, 155%)을 무색 고체로 수득하였다.

[1794]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.00-2.11 (m, 2H) 2.12-2.27 (m, 4H) 2.38-2.47 (m, 2H) 2.39-2.48 (m, 2H) 2.58 (t, J=5.19 Hz, 2H) 3.78-3.85 (m, 2H) 3.91-4.02 (m, 2H) 4.21-4.32 (m, 2H) 5.26 (t, J=7.17 Hz, 2H) 7.93 (d, J=7.32 Hz, 4H) 8.02 (d, J=7.94 Hz, 4H) 8.12-8.21 (m, 2H) 8.69-8.81 (m, 2H) 9.09-9.17 (m, 2H);

[1795]

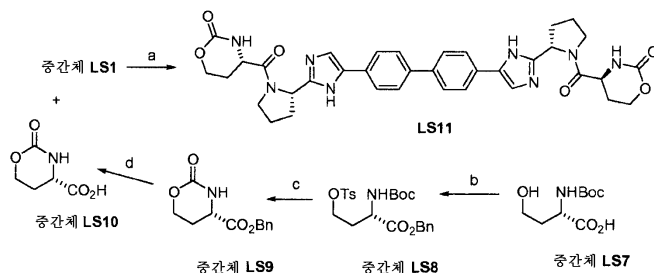
N-Me 양자는 설명되지 않은 2개의 다른 양자가 있는 DMSO 피크에 의해 명확하지 않았다. LC (조건 5): RT = 1.71 min; MS: $[M+H]^+$ C₃₄H₄₂N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 595.3; 측정값: 595.6.

[1796]

[1797]

실시예 LS11
(4S,4'S)-4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐))비스(1,3-옥사지

난-2-온)



[1798]

[1799]

단계 a: DMF 1 mL 중 중간체 LS1 (65 mg, 0.11 mmol)에 HATU (91 mg, 0.24 mmol), (S)-2-옥소-1,3-옥사지난-4-카르복실산 (중간체 LS10; 35 mg, 0.24 mmol)에 이어 DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 3 h 후에, 반응 혼합물을 분취용 HPLC (조건 3)를 통해 2회 정제하였다. 적절한 분획을 모으고, 고진공 하에 농축하여 비스 TFA LS11 8 mg (10%)을 무색 오일로 수득하였다.

[1800]

^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) δ ppm ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) δ ppm 1.99-2.43 (m, 10H) 2.48-2.66 (m, 1.98 Hz, 2H) 3.82-3.95 (m, 4H) 4.17-4.40 (m, 4H) 4.57 (t, $J=5.80$ Hz, 2H) 5.23-5.41 (m, 2H) 7.73-7.97 (m, 10H);

[1801]

이미다졸 및 카르바메이트 NH 양자에 대해 설명되지 않음. LC (조건 6): RT = 2.28 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 679.3; 측정값: 679.4.

[1802]

단계 b: 문헌 [Baldwin et al, Tetrahedron 1988, 44, 637]에서와 같이 수행하였다.

[1803]

단계 c: 화합물 1 내지 5의 전환은 문헌 [Sakaitani and Ohfun, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1150]에서와 같이 수행하였다. 바이오티지 (40M 카트리지; 1:1 에테르/에틸 아세테이트)를 통해 정제한 후에 분취용 HPLC (조건 4)를 통해 정제하여 중간체 LS9 77 mg (8%)을 점성 오일로 수득하였다.

[1804]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.02-2.21 (m, 1H) 2.23-2.41 (m, 1H) 4.11-4.38 (m, 3H) 5.11-5.31 (m, 2H) 6.15 (s, 1H) 7.27-7.46 (m, 5H). LC (조건 7): RT = 1.24 min;

[1805]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 236.1; 측정값: 236.4.

[1806]

단계 d: 중간체 LS9를 1 atm H_2 하에 10 mg Pd/C (10%)를 포함하는 메탄올 3 mL 중에서 18 h 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 규조토 패드 (셀라이트[®])를 통해 여과하고, 농축하여 중간체 LS10 (40 mg, 83%)을 무색 분말로 수득하였다.

[1807]

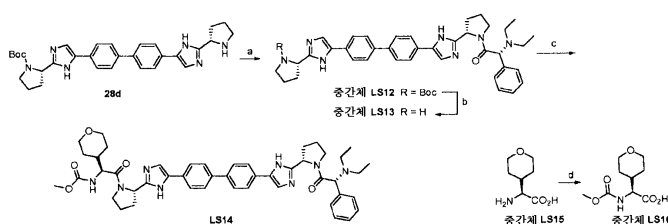
^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) δ ppm 2.08-2.18 (m, 1H) 2.26-2.38 (m, 1H) 4.19 (t, $J=5.95$ Hz, 1H) 4.25-4.40 (m, 2H).

[1808]

실시예 LS14

[1809]

메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸) 카르바메이트



[1810]

[1811]

단계 a: DMF 25 mL 중 실시예 28 (1.5 g, 2.86 mmol)에 Cap-2 (697 mg, 2.86 mmol), HATU (1.2 g, 3.14 mmol)

및 후니그 염기 (1.5 mL, 8.57 mmol)의 순으로 첨가하였다. 3 h 후에, 용액을 10 mL로 농축하고, 클로로포름 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 호박색 오일로 농축하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오티지; 디클로로메탄과 40 샘플렛 상에 로딩; 1200 mL에 걸쳐 0 → 12% 디클로로메탄/메탄올로 40M 카트리지 상에서 용리)를 통해 정제하였다. 중간체 LS12를 함유하는 분획을 모으고, 농축하여 잔류 DMF를 함유하는 물질을 수득하였다. 이 물질을 다시 디클로로메탄에 용해시키고, 물 (3 x 50 mL)로 세척한 후에 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 761 mg의 분말로 농축하고, 이를 다시 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오티지; 디클로로메탄과 40 샘플렛 상에 로딩; 1500 mL에 걸쳐 0 → 80% 4:1 클로로포름:메탄올/에틸 아세테이트로 40M 카트리지 상에서 용리)를 통해 정제하여 중간체 LS12 (501 mg, 25%)를 무색 분말로 수득하였다. LC (조건 8): RT = 1.24 min.

[1812] 단계 b: 중간체 LS12 (490 mg, 0.69 mmol)에 HCl/디옥산 6 mL를 첨가한 후에 디클로로메탄 25 mL를 첨가하였다. 24 h 후에, 에테르 75 mL를 첨가하고, 반응 혼합물을 여과하고, 침전물을 진공 하에 건조시켜 중간체 LS13 · 4HCl (434 mg, quant)을 황갈색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CH₃OD) δ ppm 1.16-1.29 (m, 3H) 1.37 (t, J=6.95 Hz, 3H) 1.89-2.06 (m, 6.95 Hz, 1H) 2.12-2.51 (m, 5H) 2.52-2.85 (m, 4H) 3.02-3.24 (m, 2H) 3.42-3.55 (m, 7.32 Hz, 1H) 3.58-3.71 (m, 2H) 4.26-4.41 (m, 1H) 5.18-5.37 (m, 2H) 5.65 (s, 1H) 7.57-7.66 (m, 3H) 7.67-7.75 (m, 1H) 7.86-8.04 (m, 10H) 8.14 (s, 1H). LC (조건 8): RT = 1.92 min.

[1813]

[1814] 단계 c: DMF 0.7 mL 중 중간체 LS13 · 4HCl (75 mg, 0.099 mmol)에 중간체 LS16 (26 mg, 0.118 mmol), HATU (45 mg, 0.118 mmol) 및 후니그 염기 (0.10 mL, 0.591 mmol)의 순으로 첨가하였다. 2 h 후에, 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트®)를 통해 여과하고, 패드를 메탄올 0.3 mL로 세척하고, 생성된 여액을 2회 별도로 주입하여 분취용 HPLC (조건 5)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지 (오아시스; 1 g, 2 컬럼 길이의 메탄올로 미리 조절함)로 통과시켰다. 카트리지를 2 컬럼 길이의 메탄올로 세척하고, 생성물을 암모니아/메탄올로 용리시켰다. 이를 농축하여 LS14 36 mg을 무색 분말로 수득하였으며, 이는 82% 부분입체이성질체 순도 (중간체 16의 입체생성 탄소에서 거의 대부분이 에피머임)를 갖는 것으로 분석되었다. 다시 분취용 HPLC를 통해 정제하여 (2x) LS14 (13 mg, 16%)를 무색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) δ ppm 0.99 (q, J=6.92 Hz, 6H) 1.25-1.72 (m, 5H) 1.80-2.42 (m, 10H) 2.47-2.61 (m, 3H) 2.66-2.78 (m, 2H) 3.35-3.43 (m, 2H) 3.65-3.71 (m, 3H) 3.89-4.01 (m, 4H) 4.01-4.10 (m, 1H) 4.32 (d, J=8.24 Hz, 1H) 5.11-5.22 (m, 1H) 6.95-7.17 (m, 3H) 7.30-7.44 (m, 3H) 7.53 (d, J=7.02 Hz, 1H) 7.62-7.89 (m, 8H). LC (조건 9): RT = 5.31 min.

[1815]

[1816] 단계 d: 중간체 LS16을 Cap-51의 합성에 대해 기재된 절차와 유사한 방식으로 L-발린을 (S)-2-아미노-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트산 (아스타텍(Astatech)으로부터 입수가가능함)으로 대체하여 제조하였다.

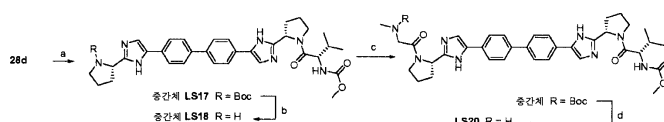
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15-1.63 (m, 5H) 1.75-2.03 (m, 1H) 3.54 (s, 3H) 3.76-3.98 (m, 4H) 7.45 (d, J=8.42 Hz, 1H);

[1817]

[1818] 하나의 양자가 물 피크에 의해 명확하지 않음.

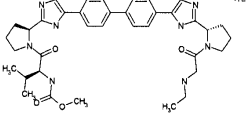
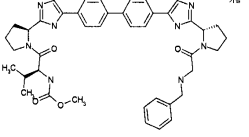
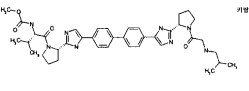
[1819] 실시예 LS20

[1820] 메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-메틸글리실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트



[1821]

- [1822] 단계 a & b: 중간체 LS18를 중간체 LS13의 합성에 대해 기재된 절차와 유사한 방식으로 *Cap-2*를 *Cap-51*로 대체하여 제조하였다.
- [1823] 단계 c: DMF 1.4 mL 중 중간체 LS18 (100 mg, 0.14 mmol)에 N-Boc 사르코신 (30 mg, 0.16 mmol), 후니그 염기 (0.13 mL, 0.72 mmol) 및 HATU (60 mg, 0.16 mmol)의 순으로 첨가하였다. 2 h 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄에 분배하고, NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 조질의 중간체 LS19로 농축하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. LC (조건 5): RT = 2.42 min; MS: [M+H]⁺ C₄₁H₅₂N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 753.4; 측정값: 753.9.
- [1824] 단계 d: 조질의 중간체 LS19를 메탄올 0.5 mL 및 4N HCl/디옥산 5 mL에 용해시켰다. 1 h 동안 교반한 후에, 반응물을 농축하고, 분취용 HPLC (조건 6)를 통해 정제하고, 원하는 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지 (오아시스; 1 g, 2 컬럼 길이의 메탄올로 미리 조절함)를 통과시켰다. 카트리지를 2 컬럼 길이의 메탄올로 세척하고, 생성물을 암모니아/메탄올로 용리시켰다. 이를 농축하여 LS20 (32 mg, 34%)을 수득하였다.
- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.74-0.98 (m, 6H) 1.79-2.24 (m, 9H) 2.29-2.38 (m, 2H) 3.19-3.51 (m, 8H) 3.50-3.56 (m, 3H) 3.59-3.71 (m, 1H) 3.81 (s, 1H) 3.97-4.17 (m, 1H) 5.01-5.16 (m, 2H) 7.30 (d, J=7.93 Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.59-7.74 (m, 4H) 7.79 (d, J=7.63 Hz, 4H) 11.78 (s, 1H).
- [1825]
- [1826] LC (조건 5): RT = 2.00 min; MS: [M+H]⁺ C₃₆H₄₄N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 653.4; 측정값: 653.7.
- [1827] 아래 유사체를 LS18로부터 LS20의 제법과 유사한 방식으로 N-Boc 사르코신을 적절한 카르복실산으로 대체하여 제조하였다.

실시예 번호	화합물 명칭	구조식	분석 데이터
LS21	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-에틸글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LC/MS: 2.34 min (조건 2); [M+H] ⁺ C ₃₇ H ₄₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 667.4; 측정값: 667.7.
LS22	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-벤질글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LC/MS: 2.34 min (조건 5); [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₈ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 729.4; 측정값: 729.8.
LS23	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-이소부틸글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LC/MS: 2.07 min (조건 5); [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₅₀ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 695.4; 측정값: 695.8.

	피롤리디닐)카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트		
LS24	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-sec-부틸글리실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LC/MS: 2.03 min (조건 5); [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₅₀ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 695.4; 측정값: 695.9.
LS25	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-이소프로필글리실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LC/MS: 1.97 min (조건 5); [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₈ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 681.4; 측정값: 681.7.

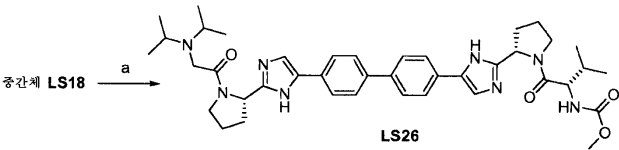
[1829]

[1830]

[1831]

실시예 LS26

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디이소프로필글리실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트



[1832]

[1833]

단계 a: 화합물 LS26을 중간체 LS19의 제법과 유사한 방식으로 2-(디이소프로필아미노)아세트산을 카르복실산 커플링 상대로 사용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.74-1.04 (m, 18H) 1.74-2.21 (m, 13H) 2.86-3.09 (m, 3H) 3.54 (s, 3H) 3.71-3.89 (m, 3H) 4.06 (t, J=8.55 Hz, 1H) 4.98-5.13 (m, 2H) 5.56 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.21-7.34 (m, 1H) 7.42-7.54 (m, 1H) 7.61-7.87 (m, 8H).

[1834]

[1835]

LC (조건 5): RT = 1.98 min; MS: [M+H]⁺ C₄₁H₅₄N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 723.4; 측정값: 723.4.

[1836]

실시예 LS27 부분입체이성질체 1

[1837]

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(3-옥세타닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트

트

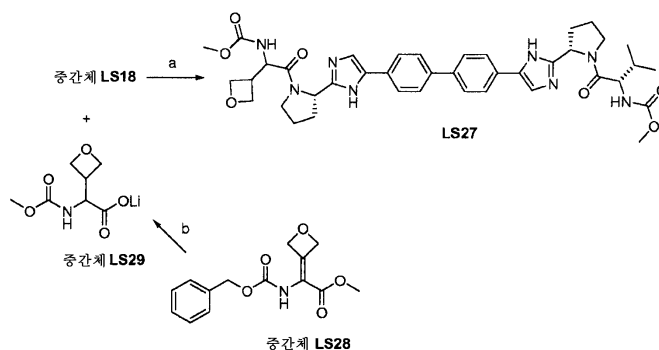
[1838]

실시예 LS27 부분입체이성질체 2

[1839]

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(3-옥세타닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이

트



[1840]

[1841]

단계 a: 화합물 LS27을 중간체 LS19의 제법과 유사한 방식으로 카복실산 커플링 상대로 2-(메톡시카르보닐)아미노)-2-(옥세탄-3-일)아세트산 (중간체 LS29)을 사용하여 제조하였다. LS27의 2 가지 부분입체이성질체를 분취용 HPLC (엑스브릿지 C18, 100 x 19 mm I.D. S-5 μ m; 이동상 A: 95% 물-5% 아세트오닐리 + 10 mM 암모늄 아세테이트 (pH=5); 이동상 B: 95% 아세트오닐리-5% 물 + 10 mM 암모늄 아세테이트 (pH=5); 등용매 30% B, 7 min; 유속: 25 mL/min; UV 검출: 220 nm; 샘플량: 각각의 주사 당 ~5 mg, 300 μ L의 메탄올 중 샘플 용액 (~17 mg/mL))를 통해 분리하였다.

[1842]

부분입체이성질체 1:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80-0.96 (m, 6H) 1.91-2.06 (m, 6H) 2.09-2.21 (m, 3H) 3.54 (s, 3H) 3.59 (s, 3H) 3.77-3.83 (m, 2H) 3.87 (t, J =7.63 Hz, 1H) 4.06 (t, J =8.24 Hz, 1H) 4.31 (t, J =6.41 Hz, 1H) 4.43 (t, J =6.10 Hz, 1H) 4.49 (t, J =7.17 Hz, 1H) 4.51-4.57 (m, 1H) 4.80 (t, J =8.55 Hz, 1H) 5.00-5.05 (m, 1H) 5.06-5.11 (m, 1H) 7.30 (d, J =8.55 Hz, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.58-7.89 (m, 8H) 11.77 (s, 2H).

[1843]

[1844]

LC (조건 10): RT = 7.14 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_7$ 에 대한 분석적 계산값: 753.4; 측정값: 753.9.

[1845]

부분입체이성질체 2:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.79-0.98 (m, 6H) 1.91-2.06 (m, 4H) 2.07-2.23 (m, 4H) 3.51-3.69 (m, 8H) 3.74-3.90 (m, 2H) 4.06 (t, J =7.48 Hz, 1H) 4.20-4.33 (m, 1H) 4.36-4.49 (m, 2H) 4.55 (s, 2H) 4.71 (s, 1H) 4.97-5.05 (m, 1H) 5.08 (s, 1H) 5.53 (s, 1H) 7.30 (d, J =7.93 Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.58-7.91 (m, 8H) 11.53 (s, 1H) 11.78 (s, 1H).

[1846]

[1847]

LC (조건 10): RT = 8.79 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_7$ 에 대한 분석적 계산값: 753.4; 측정값: 753.9.

[1848]

단계 b: 에틸 아세테이트 (7 mL) 및 CH_2Cl_2 (4.00 mL) 중 메틸 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-(옥세탄-3-일리덴)아세테이트 (중간체 LS28; 공급원: 문헌 [Moldes et al, *II Farmaco*, 2001, 56, 609] 및 [Wuitschik et al, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2006, 45, 7736]; 200 mg, 0.721 mmol)의 용액을 10 min 동안 질소를 버블링시켜 탈기시켰다. 이어서, 디메틸 디카르보네이트 (0.116 mL, 1.082 mmol) 및 Pd/C (20 mg, 0.019 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 풍선으로 피팅하고, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토 (셀라이트[®])를 통해 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 바이오티지 (디클로로메탄과 25 샘플렛 상에 로딩; 3 CV에 대해 디클로로메탄으로 25S 컬럼 상에서 용리, 이어서 250 mL에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 5% 메탄올/디클로로메탄, 이어서 250 mL에 대해 5% 메탄올/디클로로메탄에서 유지, 9 mL 분획)를 통

해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 농축하여 메틸 2-(메톡시카르보닐아미노)-2-(옥세탄-3-일)아세테이트 167 mg을 무색 오일 (정치시 고체화됨)로 수득하였다.

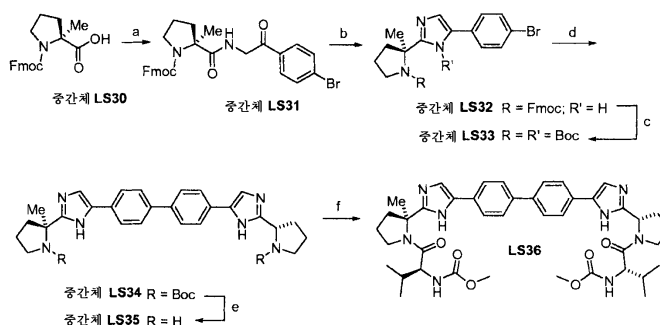
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.29-3.40 (m, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.55 (t, $J=6.41$ Hz, 1H) 4.58-4.68 (m, 2H) 4.67-4.78 (m, 2H) 5.31 (br s, 1H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5$ 에 대한 분석적 계산값: 204.1; 측정값: 204.0. THF (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 메틸 2-(메톡시카르보닐아미노)-2-(옥세탄-3-일)아세테이트 (50 mg, 0.246 mmol)에 수산화리튬 일수화물 (10.33 mg, 0.246 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 주위 온도에서 교반한 후에 농축 건조시켜 중간체 LS29를 무색 분말로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CH_3OD) δ ppm 3.38-3.50 (m, 1H) 3.67 (s, 3H) 4.28 (d, $J=7.63$ Hz, 1H) 4.57-4.79 (m, 4H).

실시예 LS36

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트



단계 a: DMF 50 mL 중 (S)-1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (중간체 LS30; 1.5 g, 4.3 mmol)에 2-아미노-1-(4-브로모페닐)에타논 히드록로라이드 (1.2 g, 4.7 mmol), HOAT (290 mg, 2.1 mmol), 후니그 염기 (0.7 mL, 4.3 mmol) 및 EDCI (1.2 g, 6.4 mmol)의 순으로 첨가하였다. 1 h 후에, 반응 혼합물을 물 150 mL에 붓고, 15 min 동안 교반한 후에 생성된 침전물을 여과하고, 이를 디클로로메탄에 용해시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 디클로로메탄 혼합물을 여과하고, 바이오티지 40 샘플렛에 적용하였다. 40M 컬럼 상에서의 크로마토그래피 (1200 mL에 걸쳐 25 → 60% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 2-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 LS31; 2.4 g, quant)를 황색 발포체로 수득하였다. LC (조건 11): RT = 3.75 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 547.1; 측정값: 547.0.

단계 b: 암모늄 아세테이트 (844 mg, 10.97 mmol) 및 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 2-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 LS31; 1.00 g, 1.83 mmol)의 혼합물을 크실렌 25 mL 중에서 2.5 h 동안 140 °C로 가열하고, 이 때 반응 혼합물을 농축하고, 디클로로메탄과 바이오티지 40 샘플렛 상에 로딩하였다. 바이오티지 (1000 mL에 걸쳐 5 → 60% 에틸 아세테이트/헥산, 400 mL 유지 시간)를 통해 정제하여 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 2-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 LS32; 469 mg, 49%)를 호박색 액체로 수득하였다. LC (조건 12): RT = 3.09 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 528.1; 측정값: 528.5.

단계 c: DMF 3 mL 중 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 2-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 LS32; 329 mg, 0.62 mmol)에 피페리딘 1.5 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 스트림을 통해 밤새 농축하였다. 생성된 잔류물을 헥산으로 세척하고, MCX 카트리지 (오아시스; 6 g; 2 컬럼 길이의 메탄올로 미리 조절함)를 통과시켰다. 카트리지를 2 컬럼 길이의 메탄올로 세척하고, 생성물을 암모니아/

메탄올로 용리시켰다. 이를 농축하여 193 mg의 (S)-5-(4-브로모페닐)-2-(2-메틸피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸을 수득하였으며, 이를 디클로로메탄 6 mL에 용해시키고, 디-*t*-부틸디카르보네이트 (413 mg, 1.89 mmol), DMAP (15 mg, 0.13 mmol) 및 TEA (0.17 mL, 1.30 mmol)와 합하였다. 48 h 후에, 반응 혼합물을 농축하고, 바이오티지 시스템 상 크로마토그래피를 통해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 5-(4-브로모페닐)-2-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-메틸피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (중간체 LS33; 150 mg, 48%)를 회백색 고체로 수득하였다. LC (조건 5): RT = 3.75 min; MS: $[M+H]^+$ C₂₄H₃₂BrN₃O₄에 대한 분석적 계산값: 506.2; 측정값: 506.4

[1858] 단계 d: (S)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 LS34)를 실시예 1d의 제법과 유사한 방식으로 실시예 1b 대신 중간체 LS33을 사용하여 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆; 100°C)

δ ppm 1.18-1.29 (m, 9H) 1.29-1.40 (m, 9H) 1.75-1.82 (m, 3H) 1.81-2.39 (m, 8H)
3.35-3.75 (m, 4H) 4.81-4.92 (m, 1H) 7.36-7.45 (m, 1H) 7.57-7.74 (m, 5H) 7.76-7.89
(m, 4H) 11.29-11.63 (m, 2H).

[1859]

[1860] LC (조건 5): RT = 2.49 min; MS: $[M+H]^+$ C₃₇H₄₆N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 639.4; 측정값: 639.9.

[1861] 단계 e: 2-((S)-2-메틸피롤리딘-2-일)-5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸 (중간체 LS35)을 실시예 1e의 제법과 유사한 방식으로 실시예 1d 대신 중간체 LS34를 사용하여 제조하였다.

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.76-1.83 (m, 3H) 1.92-2.23 (m, 6H) 3.31-3.49
(m, 4H) 4.88-4.97 (m, 1H) 7.76-7.88 (m, 5H) 7.90-8.04 (m, 5H) 9.72-9.82 (m, 1H)
10.04-10.16 (m, 1H);

[1862]

[1863] 이미다졸 및 피롤리딘 NH 양자에 대해 설명되지 않음. LC (조건 5): RT = 1.79 min; MS: $[M+H]^+$ C₂₇H₃₀N₆에 대한 분석적 계산값: 439.2; 측정값: 439.5.

[1864] 단계 f: 화합물 LS36을 실시예 1의 제법과 유사한 방식으로 중간체 LS35를 실시예 1e 대신 사용하고, Cap-51을 사용하여 제조하였다.

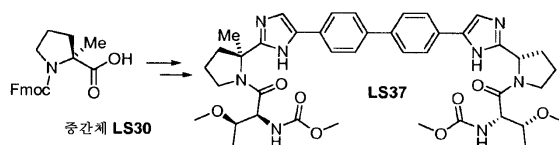
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.97 (m, 12H) 1.77 (s, 3H) 1.86-2.08
(m, 8H) 2.09-2.19 (m, 2H) 2.25-2.39 (m, 2H) 3.49-3.59 (m, 6H) 3.81 (d, *J*=6.71 Hz,
4H) 4.06 (q, *J*=7.83 Hz, 2H) 5.08 (dd, *J*=7.02, 3.05 Hz, 1H) 7.12 (d, *J*=8.85 Hz, 1H)
7.27-7.34 (m, 1H) 7.46-7.55 (m, 1H) 7.59-7.73 (m, 4H) 7.75-7.86 (m, 3H) 11.66 (s,
1H) 11.77 (s, 1H).

[1865]

[1866] LC (조건 5): RT = 2.25 min; MS: $[M+H]^+$ C₄₁H₅₂N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 753.4; 측정값: 754.0.

[1867] 실시예 LS37

[1868] 메틸 ((1*S*, 2*R*)-2-메톡시-1-((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-(*N*-(메톡시카르보닐)-*O*-메틸-*L*-트레오닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트



[1869]

[1870] 화합물 LS37을 중간체 LS30으로부터 LS36의 제법과 유사한 방식으로 Cap-51 대신 Cap-86을 사용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-
d₆) δ ppm 0.99-1.17 (m, 6H) 1.76 (s, 3H) 1.87-2.09 (m, 4H) 2.10-2.23 (m, 2H) 2.34-
2.38 (m, 2H) 2.56-2.60 (m, 1H) 2.63 (d, *J*=1.83 Hz, 1H) 3.17 (s, 3H) 3.19 (s, 3H)
3.37-3.51 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.75-3.96 (m, 4H) 4.13-4.36 (m, 2H) 5.07 (dd,
J=7.48, 3.20 Hz, 1H) 7.20 (d, *J*=8.54 Hz, 1H) 7.24-7.34 (m, 1H) 7.50 (dd, *J*=7.17,
1.98 Hz, 1H) 7.59-7.73 (m, 4H) 7.76-7.86 (m, 3H) 11.65 (s, 1H) 11.77 (s, 1H).

[1871]

[1872] LC (조건 13): RT = 4.30 min; MS: [M+H]⁺ C₄₁H₅₂N₈O₈에 대한 분석적 계산값: 785.4; 측정값: 785.4.

[1873] 섹션 F 체류 시간 결정을 위한 LC 조건

[1874] 조건 1

[1875] 컬럼: 페노메넥스-루나 4.6 X 50 mm S10

[1876] 시작% B = 0

[1877] 최종% B = 100

[1878] 구배 시간 = 4 min

[1879] 유속 = 4 mL/min

[1880] 파장 = 220

[1881] 용매 A = 10% 메탄올 - 90% H₂O - 0.1% TFA

[1882] 용매 B = 90% 메탄올 - 10% H₂O - 0.1% TFA

[1883] 조건 2

[1884] 컬럼: 워터스-선파이어 4.6 X 50 mm S5

[1885] 시작% B = 0

[1886] 최종% B = 100

[1887] 구배 시간 = 2 min

[1888] 유속 = 4 mL/min

[1889] 파장 = 220

[1890] 용매 A = 10% 메탄올 - 90% H₂O - 0.1% TFA

[1891] 용매 B = 90% 메탄올 - 10% H₂O - 0.1% TFA

[1892] 조건 3

[1893] 컬럼: 페노메넥스 10u 3.0 X 50 mm

[1894] 시작% B = 0

[1895] 최종% B = 100

[1896] 구배 시간 = 2 min

[1897] 유속 = 4 mL/min

[1898] 파장 = 220

[1899] 용매 A = 10% 메탄올 - 90% H₂O - 0.1% TFA

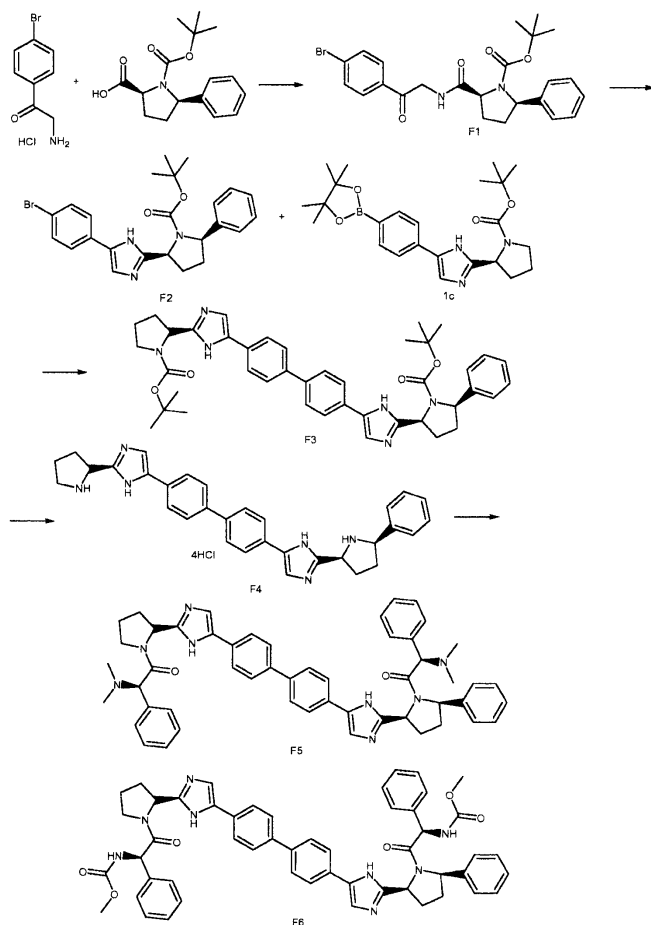
[1900] 용매 B = 90% 메탄올 - 10% H₂O - 0.1% TFA

[1901] 조건 4

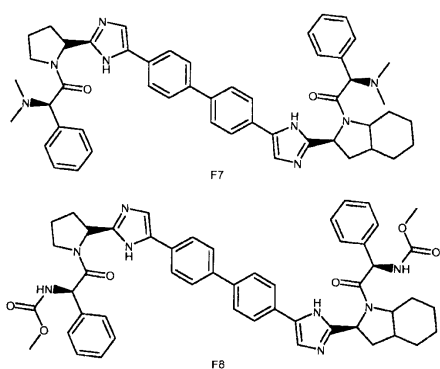
[1902]	컬럼: 페노메넥스-루나 3.0 X 50 mm S10
[1903]	시작% B = 0
[1904]	최종% B = 100
[1905]	구배 시간 = 3 min
[1906]	유속 = 4 mL/min
[1907]	파장 = 220
[1908]	용매 A = 10% 메탄올 - 90% H ₂ O - 0.1% TFA
[1909]	용매 B = 90% 메탄올 - 10% H ₂ O - 0.1% TFA
[1910]	조건 5
[1911]	컬럼: 페노메넥스-루나 4.6 X 50 mm S10
[1912]	시작% B = 0
[1913]	최종% B = 100
[1914]	구배 시간 = 3 min
[1915]	유속 = 4 mL/min
[1916]	파장 = 220
[1917]	용매 A = 10% 메탄올 - 90% H ₂ O - 0.1% TFA
[1918]	용매 B = 90% 메탄올 - 10% H ₂ O - 0.1% TFA
[1919]	조건 6
[1920]	컬럼: 엑스브릿지 C18 4.6 X 50 mm S5
[1921]	시작% B = 0
[1922]	최종% B = 100
[1923]	구배 시간 = 3 min
[1924]	유속 = 4 mL/min
[1925]	파장 = 220
[1926]	용매 A = H ₂ O : ACN 95% : 5% 10 mm 암모늄 아세테이트
[1927]	용매 B = H ₂ O : ACN 5% : 95% 10 mm 암모늄 아세테이트
[1928]	조건 7
[1929]	컬럼: 페노메넥스 C18 10u 4.6 X 30 mm
[1930]	시작% B = 0
[1931]	최종% B = 100
[1932]	구배 시간 = 3 min
[1933]	유속 = 4 mL/min
[1934]	파장 = 220
[1935]	용매 A = 10% 메탄올 - 90% H ₂ O - 0.1% TFA

- [1936] 용매 B = 90% 메탄올 - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [1937] 조건 8
- [1938] 컬럼: 페노메넥스 루나C18 10u 4.6 X 30 mm
- [1939] 시작% B = 0
- [1940] 최종% B = 100
- [1941] 구배 시간 = 2 min
- [1942] 유속 = 5 mL/min
- [1943] 파장 = 220
- [1944] 용매 A = 10% 메탄올 - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [1945] 용매 B = 90% 메탄올 - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [1946] 조건 9
- [1947] 컬럼: 페노메넥스 C18 10u 4.6 X 30 mm
- [1948] 시작% B = 0
- [1949] 최종% B = 100
- [1950] 구배 시간 = 10 min
- [1951] 유속 = 4 mL/min
- [1952] 파장 = 220
- [1953] 용매 A = H₂O : ACN 95% : 5% 10 mm 암모늄 아세테이트
- [1954] 용매 B = H₂O : ACN 5% : 95% 10 mm 암모늄 아세테이트
- [1955] 조건 10
- [1956] 컬럼: 페노메넥스 10u 3.0 X 50 mm
- [1957] 시작% B = 0
- [1958] 최종% B = 100
- [1959] 구배 시간 = 3 min
- [1960] 유속 = 4 mL/min
- [1961] 파장 = 220
- [1962] 용매 A = 10% 메탄올 - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [1963] 용매 B = 90% 메탄올 - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [1964] 조건 11
- [1965] 컬럼: 엑스테라 4.6 X 30 mm S5
- [1966] 시작% B = 0
- [1967] 최종% B = 100
- [1968] 구배 시간 = 2 min
- [1969] 유속 = 5 mL/min

- [1970] 과장 = 220
- [1971] 용매 A = H₂O : ACN 95% : 5% 10 mm 암모늄 아세테이트
- [1972] 용매 B = H₂O : ACN 5% : 95% 10 mm 암모늄 아세테이트



[1973]



[1974]

- [1975] 화합물 F1을 실시예 1a의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식 ((2S,5R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산을 N-Boc-L-프롤린 대신 사용하는 변형 적용)으로 제조하였다.
- [1976] 화합물 F2를 실시예 1b의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [1977] 화합물 F3을 실시예 1d의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [1978] 화합물 F4를 실시예 1e의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [1979] 화합물 F5, F6을 화합물 F4로부터 실시예 1의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1980]

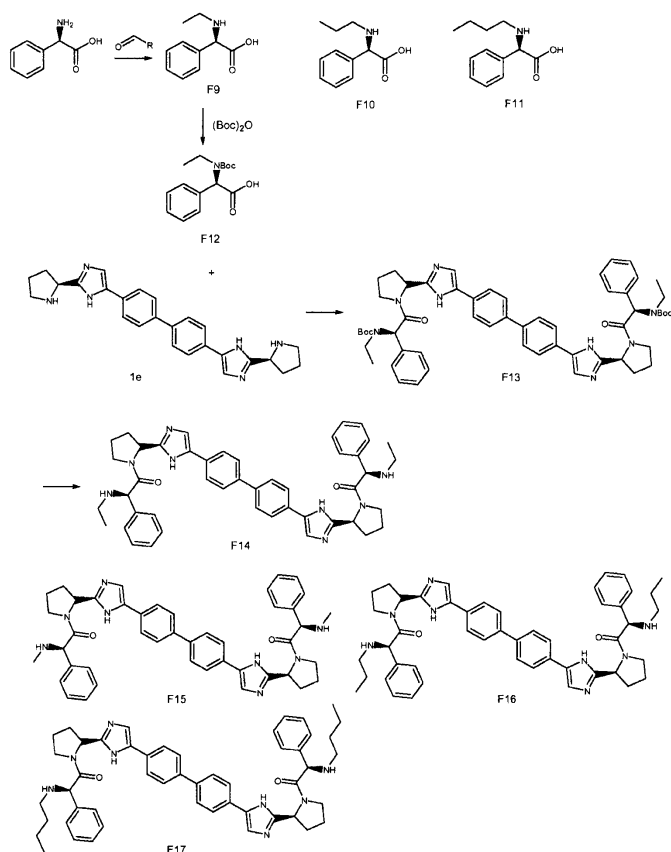
화합물 F7, F8을 F5의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식 ((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)옥타히드로-1H-인돌-2-카르복실산을 (2S,5R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산 대신 사용하는 변형 적용)으로 제조하였다.

출발 화합물	화합물 명칭	체류 시간 (LC-조건); 균등 지수; MS 데이터
F1		RT = 3.838 분 (조건 1, 94%); LRMS: C ₂₄ H ₂₇ BrN ₂ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 486.12; 측정값: 487.26 (M+H) ⁺ .
F2		RT = 3.175 분 (조건 1, 83%); LRMS: C ₂₄ H ₂₇ BrN ₂ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 467.12; 측정값: 468.26 (M+H) ⁺ .
F3		RT = 2.965 분 (조건 1, 93%); LRMS: C ₄₂ H ₄₈ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 700.37; 측정값: 701.49 (M+H) ⁺ .
F4		RT = 2.083 분 (조건 1, 98%); LRMS: C ₃₂ H ₃₂ N ₆ 에 대한 분석적 계산값: 500.27; 측정값: 501.40 (M+H) ⁺ .
F5		RT = 1.222 분 (조건 3, 98%); LRMS: C ₅₂ H ₅₄ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 822.44; 측정값: 823.5 (M+H) ⁺ .
F6	메틸 ((1R)-2-((2R)-2-(5-(4'- (2-((2S,5R)-1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아미노)-2- 페닐아세틸)-5-페닐-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)- 2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트	RT = 1.512 분 (조건 3, 98%); LRMS: C ₅₂ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 882.39; 측정값: 883.45 (M+H) ⁺ .
F7	rel-(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2-	RT = 1.223 분 (조건 3, 98%); LRMS: C ₅₀ H ₅₆ N ₈ O ₂ 에

[1981]

	(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)옥타히드로-1H-인돌-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민	대한 분석적 계산값: 800.45; 측정값: 801.51 (M+H) ⁺ .
F8	메틸 <i>rel</i> -((1 <i>R</i>)-2-((2 <i>S</i>)-2-(4-(4'-(2-((2 <i>S</i>)-1-((2 <i>R</i>)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)옥타히드로-1H-인돌-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	RT = 1.513 분 (조건 3, 98%); LRMS: C50H56N8O2 에 대한 분석적 계산값: 860.40; 측정값: 861.42 (M+H) ⁺ .

[1982]



[1983]

[1984] 화합물 F9, F10 및 F11을 각각 아세트알데히드, 프로피온알데히드 및 부티르알데히드를 사용하여 Cap-3의 합성에 이용된 처음 절반의 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1985] 화합물 F12

[1986] (Boc)₂O (2.295 g, 10.20 mmol)를 CH₂Cl₂ (12 mL) 중 화합물 F9 (1.0 g, 4.636 mmol), 후니그 염기 (1.78 mL, 10.20 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC 시스템 (H₂O/메탄올/TFA)에 의해 정제하여 화합물 F12를 투명한 왁스 (0.993 g)로 수득하였다.

[1987] LC (조건 3): RT = 1.663 min; >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C15H21NO4에 대한 분석적 계산값: 279.33; 측

정값: $[M+Na]^+$ 302.30

[1988] 화합물 F13을 화합물 1e 및 F12로부터 실시예 1의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1989] 화합물 F14를 실시예 132e의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

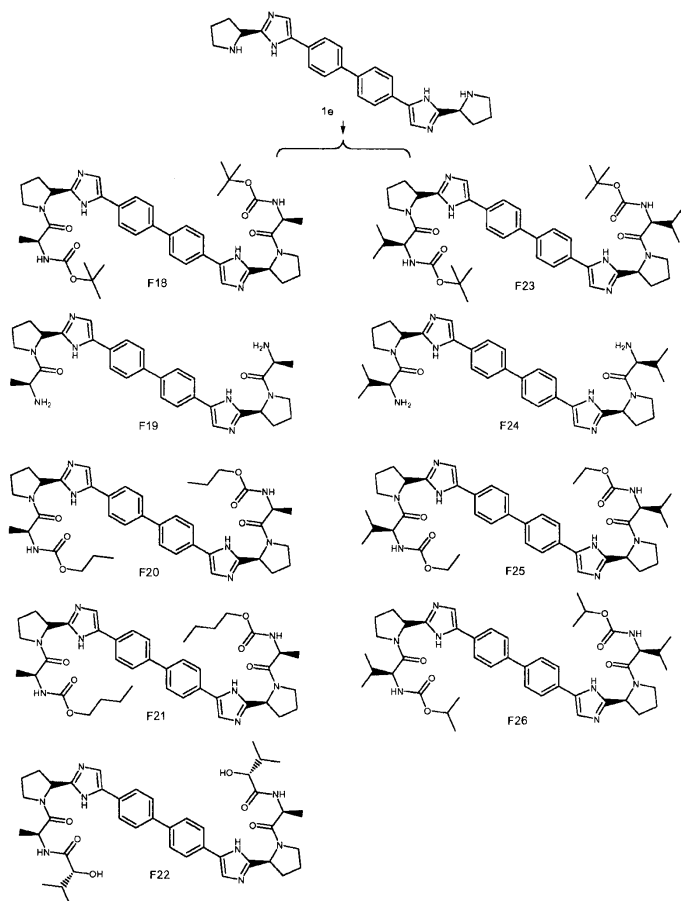
[1990] 화합물 F15, F16 및 F17을 F14의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

출발 화합물	화합물 명칭	체류 시간 (LC-조건); 균동 지수; MS 데이터
F9		RT = 0.580 분 (조건 1, 94%); LRMS: C10H13NO2 에 대한 분석적 계산값: 179.09; 측정값: 180.26 (M+H) ⁺ .
F10		RT = 0.563 분 (조건 3, 94%); LRMS: C11H15NO2 에 대한 분석적 계산값: 193.11; 측정값: 194.26 (M+H) ⁺ .
F11		RT = 1.023 분 (조건 3, 94%); LRMS: C12H17NO2 에 대한 분석적 계산값: 207.13; 측정값: 208.31 (M+H) ⁺ .
F12		RT = 1.663 분 (조건 3, 95%); LRMS: C15H21NO4 에 대한 분석적 계산값: 279.15; 측정값: 302.30 (Na+H) ⁺ .
F13		RT = 2.595 분 (조건 4, 94%); LRMS: C56H66N8O6 에 대한 분석적 계산값: 946.51; 측정값: 947.64 (M+H) ⁺ .
F14	(1R)-N-에틸-2-((2S)-2-(4-(4'- (2-((2S)-1-((2R)-2- (에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1-일)-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1-일)- 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)- 2-옥소-1-페닐에탄아민	RT = 1.55 분 (조건 5, 90%); LRMS: C46H50N8O2 에 대한 분석적 계산값: 746.41; 측정값: 747.72 (M+H) ⁺ .
F15	(1R)-N-메틸-2-((2S)-2-(4-(4'- (2-((2S)-1-((2R)-2- (메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1-일)-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1-일)- 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)- 2-옥소-1-페닐에탄아민	RT = 1.50 분 (조건 5, 94%); LRMS: C44H46N8O2 에 대한 분석적 계산값: 718.37; 측정값: 719.69 (M+H) ⁺ .

[1991]

	이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)- 2-옥소-1-페닐에탄아민	
F16	<i>N</i> -((1 <i>R</i>)-2-옥소-1-페닐-2- ((2 <i>S</i>)-2-(4-(4'-(2-((2 <i>S</i>)-1- ((2 <i>R</i>)-2-페닐-2- (프로필아미노)아세틸)-2- 피롤리딘)-1 <i>H</i> 이미다졸-5- 일)-4-바이페닐릴)-1 <i>H</i> - 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에틸)-1-프로판아민	RT = 1.63 분 (조건 5, 90%); LRMS: C ₄₈ H ₅₄ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 774.43; 측정값: 775.76(M+H) ⁺ .
F17	<i>N</i> -((1 <i>R</i>)-2-((2 <i>S</i>)-2-(4-(4'-(2- ((2 <i>S</i>)-1-((2 <i>R</i>)-2-(부틸아미노)- 2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)- 1 <i>H</i> 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1 <i>H</i> 이미다졸-2- 일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)-1-부탄아민	RT = 1.81 분 (조건 5, 85%); LRMS: C ₅₀ H ₅₈ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 802.47; 측정값: 803.79 (M+H) ⁺ .

[1992]



[1993]

[1994]

화합물 F18 및 F23을 실시예 1의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식 (N-Boc-L-알라닌 및 N-Boc-L-발린을 각각 N-Boc-L-프롤린 대신 사용하는 변형 적용)으로 제조하였다.

[1995]

화합물 F22를 화합물 F19로부터 실시예 1의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1996]

화합물 F19, F24를 실시예 132e의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1997]

화합물 F25

[1998] *에틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((에톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트*

[1999] DMF (1 mL) 중 F24 (0.06 g, 0.074 mmol)의 용액에 후니그 염기 (0.105 mL, 0.593 mmol) 및 에틸 염화탄산 (0.016 mL, 0.163 mmol)을 첨가한 후에 이를 실온에서 교반하였다. 2 시간 후에, 이를 LCMS로 확인하였다. 원하는 화합물, 트리-커플링된 화합물 및 테트라-커플링된 화합물을 나타내는 3개의 주요 피크가 나타났다. 반응을 중지시키고, 이를 감압에 의해 농축하여 밝은 갈색 오일을 수득하고, 이를 20 분 동안 메탄올 중 2M NH₃ 10 mL로 처리한 후에 다시 농축하여 황색 고체를 수득하였으며, 이를 분취용 LC에 의해 정제하여 화합물 F25를 백색 TFA 염 (57.6 mg)으로 수득하였다.

[2000] LC (조건 6): RT = 1.932 min, LC/MS: [M+H]⁺ C₄₂H₅₄N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 766.42; 측정값: 767.55.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.69-0.94 (m, 12H) 1.16 (t, J=7.02 Hz, 6H) 1.90-2.26 (m, 8H) 2.40 (d, J=4.88 Hz, 2H) 3.73-3.92 (m, 4H) 3.94-4.08 (m, 4H) 4.12 (t, J=7.78 Hz, 2H) 5.15 (t, J=7.02 Hz, 2H) 7.26 (d, J=8.54 Hz, 2H) 7.85-7.93 (m, 4H) 7.93-8.01 (m, 4H) 8.13 (s, 2H) 14.68 (s, 2H)

[2001]

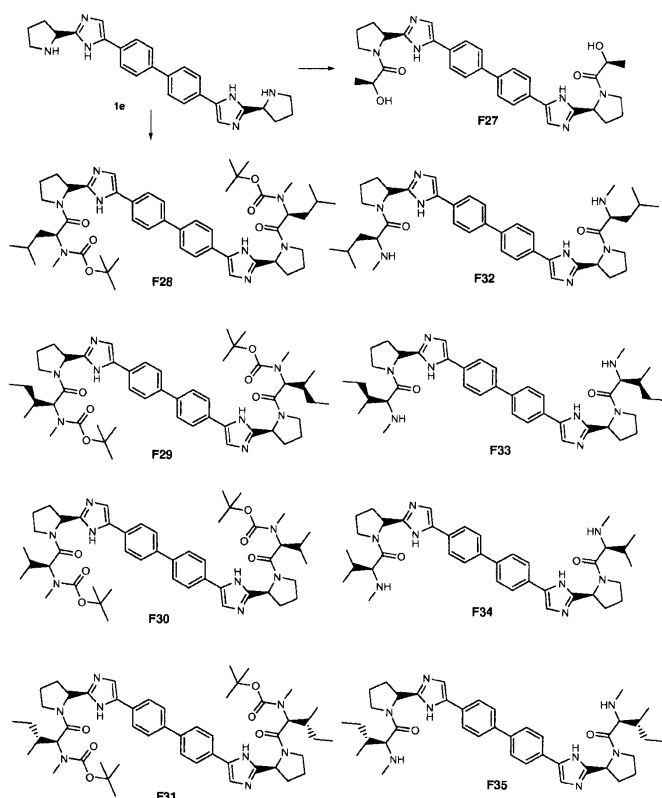
[2002] 화합물 F20, F21 및 F26을 실시예 1의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

출발 화합물	화합물 명칭	체류 시간 (LC-조건); 균등 지수; MS 데이터
F18		RT = 2.257 분 (조건 5, 96%); LRMS: C42H54N8O6 에 대한 분석적 계산값: 766.42; 측정값: 767.88 (M+H) ⁺ .
F19		RT = 1.462 분 (조건 5, 95%); LRMS: C32H38N8O2 에 대한 분석적 계산값: 566.31; 측정값: 567.79 (M+H) ⁺ .
F20	프로필 ((1S)-1-메틸-2-옥소-2- ((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N- (프로폭시카르보닐)-L-알라닐)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)- 4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바메이트	RT = 1.338 분 (조건 3, 89%); LRMS: C40H50N8O6 에 대한 분석적 계산값: 738.39; 측정값: 739.95 (M+H) ⁺ .
F21	부틸 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-(N-(부톡시카르보닐)-L- 알라닐)-2-피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-1-메틸-2- 옥소에틸)카르바메이트	RT = 1.447 분 (조건 3, 96%); LRMS: C42H54N8O6 에 대한 분석적 계산값: 766.93; 측정값: 768.02 (M+H) ⁺ .
F22	(2S)-2-히드록시-N-((1S)-2- ((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N- ((2S)-2-히드록시-3- 메틸부타노일)-L-알라닐)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)- 4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2- 일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2- 옥소에틸)-3-메틸부탄아미드	RT = 1.703 분 (조건 4, 98%); LRMS: C42H54N8O 에 대한 분석적 계산값: 766.93; 측정값: 768.02 (M+H) ⁺ .
F23		RT = 2.881 분 (조건 7, 93%); LRMS: C46H62N8O6 에 대한 분석적

[2003]

		계산값: 822.48; 측정값: 823.95 (M+H) ⁺ .
F24		RT = 1.743 분 (조건 7, 98%); LRMS: C ₃₆ H ₄₆ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 622.37; 측정값: 624.07 (M+H) ⁺ .
F25	에틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((에톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	RT = 1.932 분 (조건 6, 97%); LRMS: C ₄₂ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 766.42; 측정값: 767.55 (M+H) ⁺ .
F26	이소프로필 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((이소프로폭시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	RT = 2.122 분 (조건 6, 98%); LRMS: C ₄₄ H ₅₈ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 794.45; 측정값: 795.58 (M+H) ⁺ .

[2004]



[2005]

출발 화합물	화합물 명칭	체류 시간 (LC-조건); 균등 지수; MS 데이터
F27	(2S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-((2S)-2- 히드록시프로파노일)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)- 1-옥소-2-프로판올	RT = 1.03 분 (조건 3, 98%); LRMS: C32H36N6O4 에 대한 분석적 계산값: 568.28; 측정값: 569.76 (M+H) ⁺ .
F28	tert-부틸 ((1S)-1-(((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2- ((tert- 부톡시카르보닐)(메틸)아미노)- 4-메틸펜타노일)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-4- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)-3- 메틸부틸)메틸카르바메이트	RT = 1.847 분 (조건 3, 95%); LRMS: C50H70N8O6 에 대한 분석적 계산값: 878.54; 측정값: 879.53 (M+H) ⁺ .
F29	tert-부틸 ((1S)-1-(((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2- ((tert- 부톡시카르보닐)(메틸)아미노)- 3-메틸펜타노일)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-4- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)-2- 메틸부틸)메틸카르바메이트	RT = 2.202 분 (조건 8, 98%); LRMS: C50H70N8O6 에 대한 분석적 계산값: 878.54; 측정값: 879.57 (M+H) ⁺ .
F30	tert-부틸 ((1S)-1-(((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2- ((tert- 부톡시카르보닐)(메틸)아미노)- 3-메틸부타노일)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-4- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)-2- 메틸부틸)메틸카르바메이트	RT = 1.743 분 (조건 8, 96%); LRMS: C48H66N8O6 에 대한 분석적 계산값: 850.51; 측정값: 851.52 (M+H) ⁺ .

[2006]

	피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)메틸카르바메이트	
F31	tert-부틸 ((1S,2R)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸-L-알로이소류실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸부틸)메틸카르바메이트	RT = 1.82 분 (조건 8, 98%); LRMS: C50H70N8O6 에 대한 분석적 계산값: 878.54; 측정값: 879.54 (M+H) ⁺ .
F32	(2S)-N,4-디메틸-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-4-메틸-2-(메틸아미노)펜타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-옥소-2-펜탄아민	RT = 3.715 분 (조건 9, 98%); LRMS: C40H54N8O2 에 대한 분석적 계산값: 678.44; 측정값: 679.46 (M+H) ⁺ .
F33	(2S)-N,3-디메틸-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-(메틸아미노)펜타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-옥소-2-펜탄아민	RT = 3.058 분 (조건 9, 99%); LRMS: C36H46N8O2 에 대한 분석적 계산값: 678.44; 측정값: 679.61 (M+H) ⁺ .
F34	(2S)-N,3-디메틸-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-(메틸아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-옥소-2-부탄아민	RT = 3.206 분 (조건 9, 99%); LRMS: C38H50N8O2 에 대한 분석적 계산값: 650.41; 측정값: 651.41 (M+H) ⁺ .

[2007]

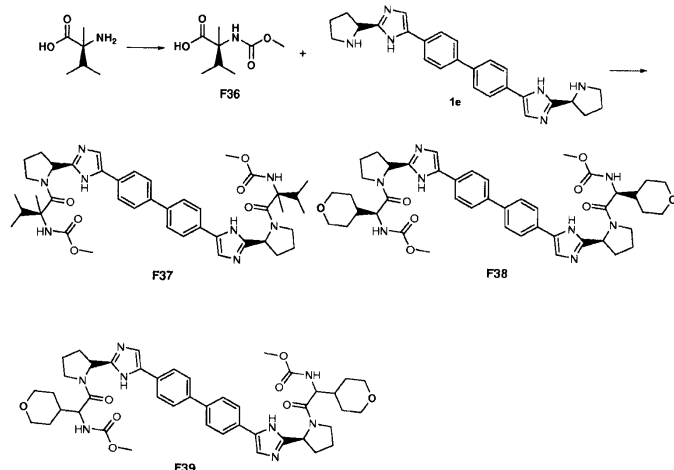
F35	(2S,3R)-N,3-디메틸-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메틸-2-(메틸아미노)펜타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-옥소-2-펜탄아민	RT = 3.43 분 (조건 9, 98%); LRMS: C40H54N8O2 에 대한 분석적 계산값: 678.44; 측정값: 679.44 (M+H) ⁺ .

[2008]

[2009]

화합물 F27 내지 F31을 실시예 1의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2010] 화합물 F32 내지 F35를 실시예 1e의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.



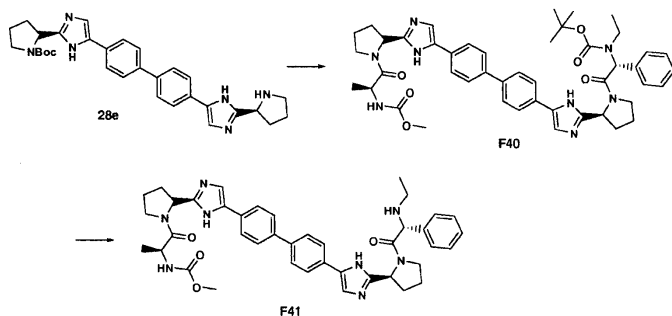
[2011]

[2012] 화합물 F36을 Cap-52의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2013] 화합물 F37, F38 및 F39를 각각 화합물 F36 및 LS16으로부터 실시예 1의 합성의 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

출발 화합물	화합물	체류 시간 (LC-조건); 균등 지수; MS 데이터
F36		RT = 1.55 분 (조건 10); LRMS: C10H13NO2 에 대한 분석적 계산값: 189.1; 측정값: 190.13 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.71-1.00 (m, 6H) 1.16-1.41 (m, 3H) 1.75- 2.09 (m, 1H) 3.39-3.64 (m, 3H) 7.13 (s, 1H) 12.27 (s, 1H)
F37	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2,3-디메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-1,2-디메틸프로필)카르바메이트	RT = 2.572 분 (조건 4, 98%); LRMS: C42H54N8O6 에 대한 분석적 계산값: 766.42; 측정값: 767.48 (M+H) ⁺ .
F38	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)카르바메이트	RT = 2.128 분 (조건 7, 98%); LRMS: C44H54N8O8 에 대한 분석적 계산값: 822.41; 측정값: 823.45 (M+H) ⁺ .
F39	메틸 (2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(((메톡시카르보닐)아미노)(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)카르바메이트	RT = 2.162 분 (조건 7, 98%); LRMS: C44H54N8O8 에 대한 분석적 계산값: 822.42; 측정값: 823.49 (M+H) ⁺ .

[2014]



[2015]

[2016]

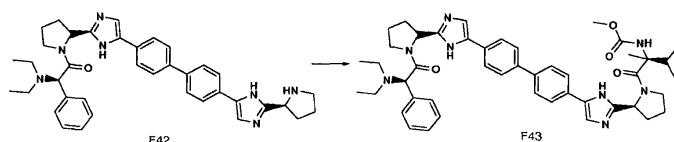
[2017]

화합물 F41을 실시예 1의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 F42를 실시예 1e의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

출발 화합물	화합물 명칭	체류 시간 (LC-조건); 균등 지수; MS 데이터
F40		RT = 2.72 분 (조건 10); LRMS: C ₄₆ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 814.42; 측정값: 815.98 (M+H) ⁺ .
F41	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	RT = 2.048 분 (조건 10, 95%); LRMS: C ₄₁ H ₄₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 714.36; 측정값: 715.84 (M+H) ⁺ .

[2018]



[2019]

[2020]

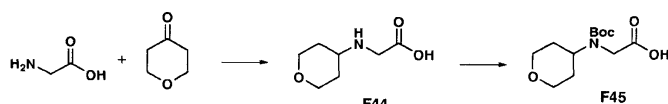
[2021]

화합물 F42를 실시예 28f의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 Cap-4 대신 Cap-2를 사용하여 제조하였다.

화합물 F43을 화합물 F42로부터 실시예 2의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

출발 화합물	화합물 명칭	체류 시간 (LC-조건); 균등 지수; MS 데이터
F42		RT = 2.0 분 (조건 10, 95%); LRMS: C ₃₈ H ₄₃ N ₇ O에 대한 분석적 계산값: 613.35; 측정값: 614.40 (M+H) ⁺ .
F43	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1,2-디메틸프로필)카르바메이트	RT = 2.308 분 (조건 10, 98%); LRMS: C ₅₀ H ₇₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 784.44; 측정값: 785.49 (M+H) ⁺ .

[2022]



[2023]

[2024]

화합물 F44를 아래 문헌에 따라 (글리신을 류신 대신 사용하는 변형 적용) 제조하였다.

[2025]

N-모노- 및 *N,N*-디-알킬화된 α-아미노산의 제조의 위한 간단한 방법 - 문헌 [Yuntao Song et al., *Tetrahedron Lett.* 41, October 2000, Pages 8225-8230].

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37-1.62 (m, 2H) 1.86 (dd, *J*=12.36, 1.98 Hz, 2H) 3.01-3.12 (m, 1H) 3.15 (s, 2H) 3.25 (t, *J*=11.75 Hz, 2H) 3.86 (dd, *J*=11.44, 4.12 Hz, 2H) 7.67-8.48 (m, 1H).

[2026]

[2027]

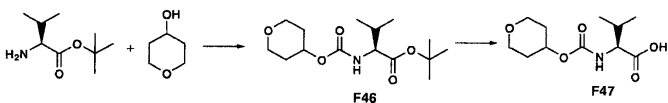
화합물 F45

[2028]

2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)아세트산 (0.2 g, 1.256 mmol) F44를 DMF (22.5 mL) 및 Et₃N (2.5 mL, 17.94 mmol)에 용해시켰다. 5 분 후에, BOC₂O (0.583 mL, 2.51 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 1 h 동안 60 °C로 가열하였다. 반응물을 감압에 의해 농축하여 밝은 황색 오일을 수득하였으며, 이에 0 °C에서 pH 3으로 조정된 HCl/H₂O 20 mL를 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 X 20 mL)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축 건조시켰다. 에테르를 첨가하고, 혼합물을 초음파처리하고, 여과하여 백색 고체 F45 2-(tert-부톡시카르보닐(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)아세트산 (0.14 g, 0.540 mmol, 43.0% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27-1.44 (m, 9H) 1.43-1.69 (m, 4H) 3.19-3.39 (m, 2H) 3.74 (s, 2H) 3.79-3.92 (m, 2H) 3.97-4.16 (m, 1H) 12.46 (s, 1H).

[2029]



[2030]

[2031]

화합물 F46을 문헌 [Hans-Joachim Knoelker, et al. *Synlett* 1997; 925-928]의 절차 ((S)-tert-부틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트를 (S)-메틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-3-메틸부타노에이트 대신 사용하는 변형 적용)에 따라 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.77-0.97 (m, 6H) 1.32-1.45 (m, 9H) 1.45-1.56 (m, 2H) 1.74-1.91 (m, 2H) 1.94-2.11 (m, 1H) 3.36-3.53 (m, 2H) 3.76 (dd, *J*=8.09, 6.26 Hz, 1H) 3.77-3.90 (m, 2H) 4.69 (dd, *J*=9.00, 4.73 Hz, 1H) 7.35 (d, *J*=8.24 Hz, 1H)

[2032]

[2033]

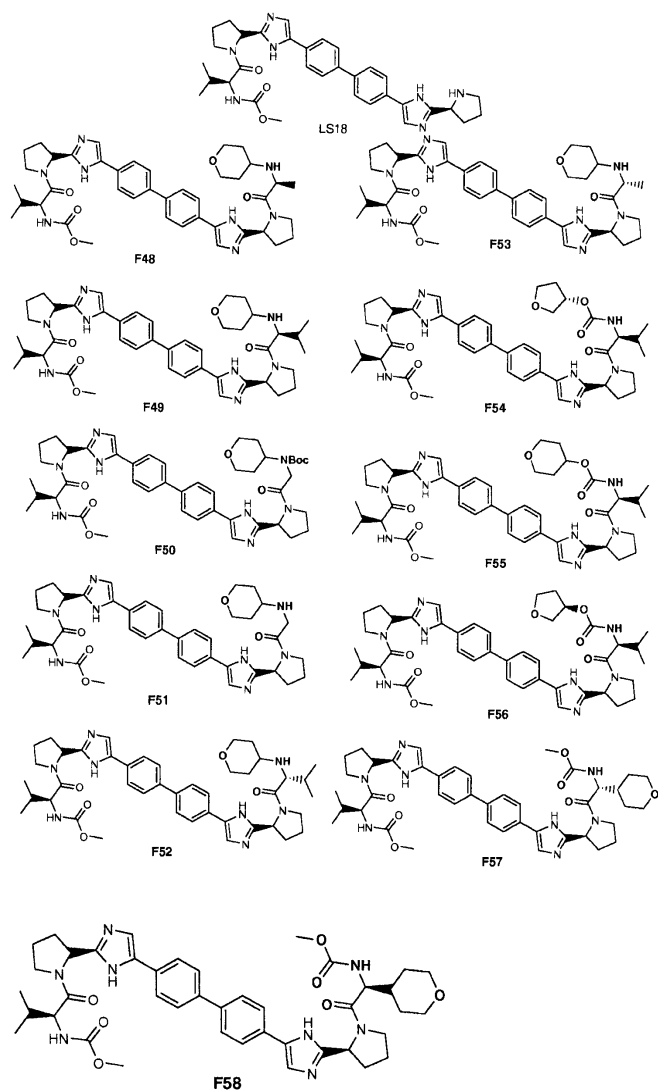
화합물 F47

[2034]

화합물 46 (S)-tert-부틸 3-메틸-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)카르보닐아미노)부타노에이트 (0.21 g, 0.697 mmol)에 디옥산 중 HCl (15 mL, 60.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 질소하에 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 완료시키고, 감압 하에 농축하여 F47 (S)-3-메틸-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)카르보닐아미노)부탄산 (0.1694 g, 0.691 mmol, 100% 수율)을 투명한 왁스로 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88 (t, *J*=6.71 Hz, 6H) 1.41-1.60 (m, 2H) 1.85 (d, *J*=12.21 Hz, 2H) 1.97-2.08 (m, 1H) 3.41 (t, *J*=10.68 Hz, 1H) 3.45-3.52 (m, 1H) 3.64-3.74 (m, 1H) 3.77-3.89 (m, 2H) 4.63-4.72 (m, 1H) 7.32 (d, *J*=8.55 Hz, 1H) 12.52 (s, 1H)

[2035]



[2036]

[2037]

화합물 F48 내지 F58 (F51 제외)을 LS18로부터 실시예 1의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

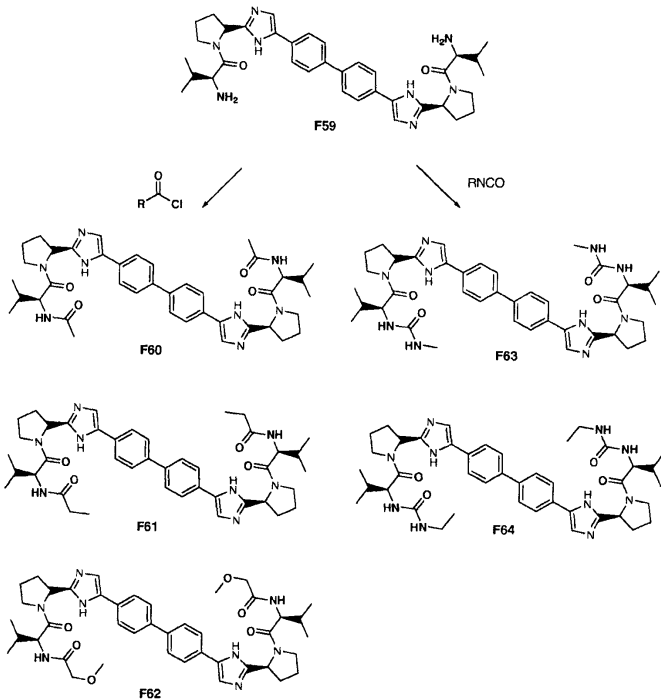
[2038] 화합물 F51을 F50으로부터 실시예 1e의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

출발 화합물	화합물 명칭	체류 시간 (LC-조건); 균등 지수; MS 데이터
F48	메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)- L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4- 일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트	RT = 2.103 분 (조건 7, 98%); LRMS: C41H52N8O5 에 대한 분석적 계산값: 736.41; 측정값: 737.07 (M+H) ⁺ .
F49	메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)- L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4- 일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트	RT = 2.117 분 (조건 7, 98%); LRMS: C43H56N8O5 에 대한 분석적 계산값: 764.44; 측정값: 765.75 (M+H) ⁺ .
F50		RT = 2.547 분 (조건 7, 98%); LRMS: C45H58N8O7 에 대한 분석적 계산값: 822.44; 측정값: 823.17 (M+H) ⁺ .
F51	메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4- 일)글리실)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4- 일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트	RT = 2.138 분 (조건 7, 96%); LRMS: C40H50N8O5 에 대한 분석적 계산값: 722.39; 측정값: 723.63 (M+H) ⁺ .
F52	메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)- D-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4- 일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트	RT = 2.083 분 (조건 7, 98%); LRMS: C43H56N8O5 에 대한 분석적 계산값: 764.44; 측정값: 765.78 (M+H) ⁺ .
F53	메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-(N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)- D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4- 일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트	RT = 0.963 분 (조건 11, 95%); LRMS: C43H54N8O7 에 대한 분석적 계산값: 736.41; 측정값: 737.54 (M+H) ⁺ .
F54	(3S)-테트라히드로-3-푸라닐 ((1S)-1- (((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-	RT = 2.378 분 (조건 7, 95%); LRMS: C43H54N8O7 에

[2039]

	(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	대한 분석적 계산값: 794.41; 측정값: 795.94 (M+H) ⁺ .
F55	테트라히드로-2H-피란-4-일 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	RT = 2.447 분 (조건 7, 99%); LRMS: C44H56N8O7 에 대한 분석적 계산값: 808.43; 측정값: 809.42 (M+H) ⁺ .
F56	(3R)-테트라히드로-3-푸라닐 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	RT = 2.398 분 (조건 7, 96%); LRMS: C43H54N8O7 에 대한 분석적 계산값: 794.41; 측정값: 795.36 (M+H) ⁺ .
F57	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	RT = 2.272 분 (조건 7, 98%); LRMS: C42H52N8O7 에 대한 분석적 계산값: 780.40; 측정값: 781.34 (M+H) ⁺ .
F58	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	RT = 2.225 분 (조건 7, 98%); LRMS: C42H52N8O7 에 대한 분석적 계산값: 780.40; 측정값: 781.27 (M+H) ⁺ .

[2040]



[2041]

[2042]

화합물 F59

[2043]

화합물 F59를 실시예 26a의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식 (Boc-L-val-OH를 Boc-D-val-OH 대신 사용하는 변형 적용)으로 제조하였다.

[2044]

화합물 F60 내지 F62를 F59로부터 실시예 29의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2045]

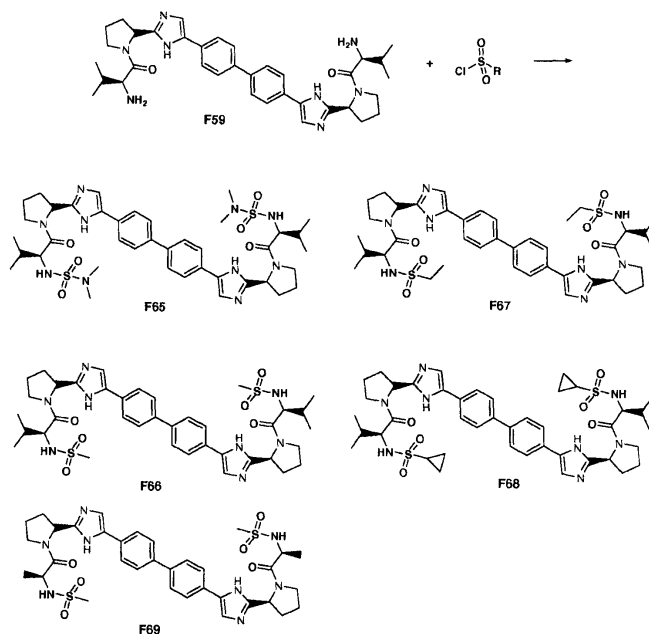
화합물 F63 및 F64를 Cap45의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

출발 화합물	화합물 명칭	체류 시간 (LC-조건); 균동 지수; MS 데이터
F59		RT = 1.743 분 (조건 7, 98%); LRMS: C36H46N8O2 에 대한 분석적 계산값: 622.37; 측정값: 624.07 (M+H) ⁺ .
F60	N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-아세트아미도-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)아세트아미드	RT = 2.047 분 (조건 10, 98%); LRMS: C40H50N8O4 에 대한 분석적 계산값: 706.44; 측정값: 707.77 (M+H) ⁺ .
F61	N-((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-(프로피오닐아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)프로판아미드	RT = 2.215 분 (조건 10, 98%); LRMS: C42H54N8O4 에 대한 분석적 계산값: 734.43; 측정값: 735.87(M+H) ⁺ .
F62	2-메톡시-N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시아세틸)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)아세트아미드	RT = 2.232 분 (조건 10, 99%); LRMS: C42H54N8O6 에 대한 분석적 계산값: 766.93; 측정값: 768.05 (M+H) ⁺ .
F63	1-메틸-3-((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메틸카르바모일)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)우레아	RT = 2.082 분 (조건 10, 95%); LRMS: C40H52N10O4 에 대한 분석적 계산값: 736.42; 측정값: 737.86 (M+H) ⁺ .
F64	1-에틸-3-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((에틸카르바모일)아미노)-3-	RT = 1.617 분 (조건 12, 93%); LRMS: C42H56N10O4 에 대한 분석적 계산값:

[2046]

메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)우레아	764.45; 측정값: 765.57 (M+H) ⁺ .

[2047]



[2048]

[2049]

화합물 F65

[2050]

DMF (1 mL) 중 F59 (0.06 g, 0.074 mmol)의 용액에 디메틸설파모일 클로라이드 (0.016 mL, 0.148 mmol) 및 후니그 염기 (0.078 mL, 0.445 mmol)를 첨가한 후에, 이를 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 용매를 감압에 의해 제거하여 밝은 갈색 오일을 수득하였으며, 이를 분취용 HPLC에 의해 정제하여 F65 N-((S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(N,N-디메틸설파모일아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)프로판-2-술폰아미드 (19.0 mg, 0.018 mmol, 24.08 % 수율)를 수득하였다.

[2051]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.65-1.03 (m, 12H) 1.87-2.08 (m, 4H) 2.06-2.27 (m, 4H) 2.37-2.46 (m, 2H) 2.56-2.69 (m, 12H) 3.66-3.92 (m, 6H) 5.14 (t, J=7.63 Hz, 2H) 7.49 (d, J=9.16 Hz, 2H) 7.89 (d, J=8.24 Hz, 4H) 7.96 (s, 4H) 8.14 (s, 2H) 14.72 (s, 2H)

[2052]

RT = 2.047 분 (조건 10, 98%); LRMS: C₄₀H₅₀N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 706.38; 측정값: 707.77 (M+H)⁺.

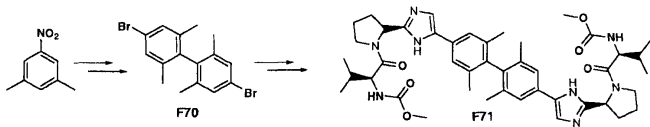
[2053]

1b Fret (EC₅₀, μM) = 0.21

[2054] 화합물 F66 내지 F69를 화합물 F59로부터 F65의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

출발 화합물	화합물 명칭	체류 시간 (LC-조건); 균등 지수; MS 데이터
F66	N-((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2- ((2S)-1-((2S)-3-메틸-2- ((메틸술포닐)아미노)부타노일)-2- 피롤리딘일)-1H-이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)카르보닐)프로필)메탄술포아미드	RT = 2.02 분 (조건 10, 98%); LRMS: C38H50N8O6S2 에 대한 분석적 계산값: 778.38; 측정값: 779.60 (M+H) ⁺ .
F67	N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1- ((2S)-2-((메틸술포닐)아미노)-3- 메틸부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸- 4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)카르보닐)-2- 메틸프로필)메탄술포아미드	RT = 2.172 분 (조건 10 98%); LRMS: C40H54N8O6S2 에 대한 분석적 계산값: 807.04; 측정값: 808.42 (M+H) ⁺ .
F68	N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1- ((2S)-2-((시클로프로필술포닐)아미노)-3- 메틸부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸- 4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)카르보닐)-2- 메틸프로필)시클로프로판술포아미드	RT = 2.217 분 (조건 10, 93%); LRMS: C42H54N8O6S2 에 대한 분석적 계산값: 831.06; 측정값: 832.49 (M+H) ⁺ .
F69	N-((1S)-1-메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-(N-(메틸술포닐)-L-알라닐)-2- 피롤리딘일)-1H-이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)-2-옥소에틸)메탄술포아미드	RT = 1.983 분 (조건 10, 95%); LRMS: C34H42N8O6S2 에 대한 분석적 계산값: 722.27; 측정값: 723.68 (M+H) ⁺ .

[2055]



[2056]

[2057] 화합물 F70을 문헌 [Anna Helms et al., J. Am. Chem. Soc. 1992 114(15) pp 6227-6238]에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[2058] 화합물 F71을 실시예 1의 합성에 이용된 절차와 유사한 방식으로 제조하였다.

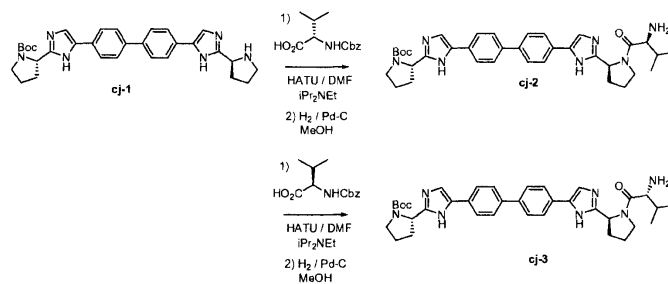
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.69-0.95 (m, 12H) 1.92 (s, 12H) 1.97-2.27 (m, 8H) 2.40 (s, 2H) 3.55 (s, 6H) 3.73-3.97 (m, 4H) 4.12 (t, J=7.78 Hz, 2H) 5.14 (t, J=7.02 Hz, 2H) 7.34 (d, J=8.24 Hz, 2H) 7.49-7.70 (m, 4H) 8.04 (s, 2H) 14.59 (s, 2H)

[2059]

[2060] RT = 2.523 분 (조건 7, 96%); LRMS: C44H58N8O6에 대한 분석적 계산값: 794.45; 측정값: 795.48 (M+H)⁺.

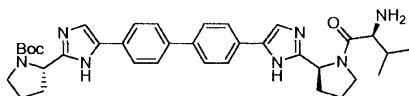
[2061] 섹션 cj: 카르바메이트 대체물의 합성

[2062] 실시예 cj-2 및 cj-3



[2063]

[2064] (S)-tert-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-2)의 제조



[2065]

[2066] DMF (10 mL) 중 (S)-tert-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-1) (1.00 g, 1.91 mmol), iPr_2NEt (1.60 mL, 9.19 mmol) 및 N-Z-발린 (0.62 g, 2.47 mmol)의 용액에 HATU (0.92 g, 2.42 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 h 동안 교반한 후에, 이를 빙수 (약 250 mL)에 붓고, 20 min 동안 방치하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 물로 세척한 후에 진공에서 밤새 건조시켜 무색 고체 (1.78 g)를 수득하였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: $C_{44}H_{51}N_7O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 757; 측정값: 758 (M+H)⁺.

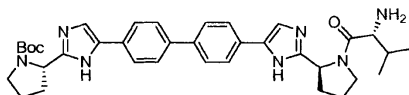
[2067] MeOH (100 mL) 중 상기 물질 (1.70 g) 및 10% Pd-C (0.37 g)의 혼합물을 12 h 동안 수소화시켰다 (풍선 압력). 이어서, 혼합물을 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (바이오 티지 시스템/0-10% MeOH-CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 발포체 (0.90 g, 76%)로 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 0.35H), 11.73 (s, 0.65H), 11.89 (s, 0.65H), 11.82 (s, 0.35H), 7.77-7.81 (m, 3H), 7.57-7.71 (m, 5H), 7.50-7.52 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 3.6, 6.5 Hz, 0.3H), 5.08 (dd, J = 3.6, 6.5 Hz, 0.7H), 4.84 (m, 0.3H), 4.76 (m, 0.7H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 1.74-2.05 (m, 6H), 1.40 (s, 4H), 1.15 (s, 5H), 0.85 - 0.91 (m, 4H), 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 2H).

[2068]

[2069] LCMS: $C_{36}H_{45}N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 623; 측정값: 624 (M+H)⁺.

[2070] (S)-tert-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-아미노-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-3)의 제조



[2071]

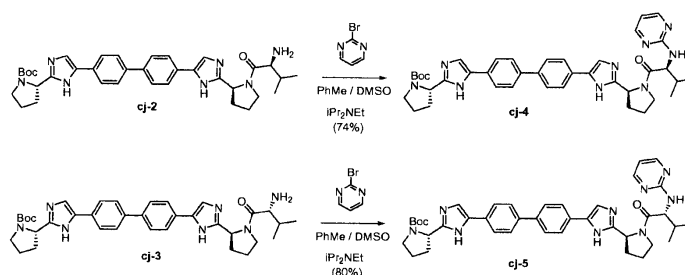
[2072] (S)-tert-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-아미노-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-3)를 실시예 cj-2의 제조에 이용된 방법과 동일한 방법으로 제조하여 무색 발포체 (1.15 g, 76%)를 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 0.35H), 12.04 (s, 0.65H), 11.89 (s, 0.65H), 11.81 (s, 0.35H), 7.78–7.83 (m, 3H), 7.60–7.71 (m, 5H), 7.43–7.52 (m, 2H), 5.22–5.25 (m, 0.4H), 5.05–5.07 (m, 0.6H), 4.83–4.86 (m, 0.5H), 4.72–4.78 (m, 0.5H), 3.78–3.84 (m, 1H), 3.49–3.64 (m, 2H), 3.35–3.43 (m, 2H), 2.19–2.32 (m, 1H), 2.04–2.17 (m, 3H), 1.95–2.04 (m, 2H), 1.76–1.90 (m, 3H), 1.40 (s, 4H), 1.15 (s, 5H), 0.85–0.91 (m, 4H), 0.67 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.35 (d, J = 6.5 Hz, 1H).

[2073]

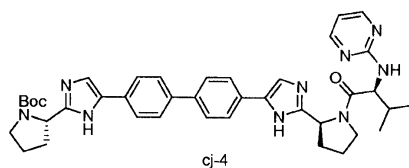
[2074] LCMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 분석적 계산값: 623; 측정값: 624 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2075] 실시예 cj-4 및 cj-5



[2076]

[2077] (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-3-메틸-2-(피리미딘-2-일아미노)부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-4)의 제조



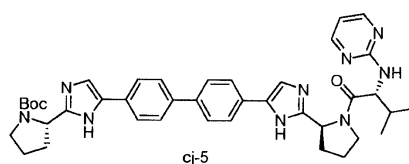
[2078]

[2079] 톨루엔-DMSO (4:1, 5 mL) 중 (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-아미노-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-2) (0.45 g, 0.72 mmol), 2-브로모피리미딘 (0.37 g, 2.34 mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.20 mL, 1.18 mmol)의 혼합물을 90 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 가열하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (YMC 팩 C-18, 30 x 100 mm/ $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$)에 의해 정제하였다. TFA 염으로서의 표제 화합물 (0.56 g, 74%)을 황색빛-오렌지색 유리질로 수득하였다.

[2080]

[2081] LCMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_9\text{O}_3$ 에 대한 분석적 계산값: 701; 측정값: 702 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2082] (*S*)-*tert*-부틸-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*R*)-3-메틸-2-(피리미딘-2-일아미노)부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-5)의 제조



[2083]

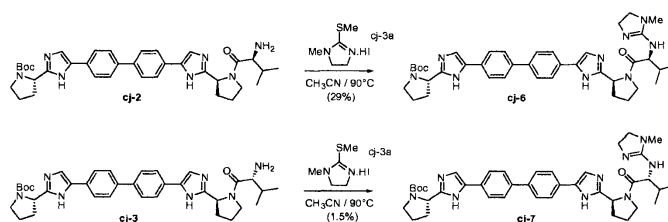
[2084] 표제 화합물의 TFA 염은 실시예 cj-4의 제조에 이용된 방법과 동일한 방법에 따라 제조하여 밝은 황색 고체 (0.375 g, 59%)를 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.67 (br s, 2H), 8.30 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.04 – 8.19 (m, 2H), 7.84 – 7.96 (m, 8H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (app t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 5.00 – 5.07 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 7.3, 8.1 Hz, 1H), 3.91 – 3.96 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.56 – 3.62 (m, 1H), 3.42 – 3.45 (m, 1H), 2.39 – 2.43 (m, 2H), 2.04 – 2.16 (m, 5H), 1.94 – 1.97 (m, 2H), 1.40 (s, 4H), 1.17 (s, 5H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 2.5H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 2.5H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 0.5H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 0.5H).

[2085]

[2086] LCMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_9\text{O}_3$ 에 대한 분석적 계산값: 701; 측정값: 702 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2087] 실시예 cj-6 및 cj-7



[2088]

[2089] 1-메틸-2-(메틸티오)-4,5-디히드로-1*H*-이미다졸 히드로요오다이드의 제조



[2090]

[2091] 표제 화합물을 문헌 [Kister, J.; Assef, G.; Dou, H. J.-M.; Metzger, J. *Tetrahedron* 1976, 32, 1395]에 따라 제조하였다. 이에 따라, EtOH- H_2O (1:1, 90 mL) 중 *N*-메틸에틸렌디아민 (10.8 g, 146 mmol)의 용액을 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 예열하고, CS_2 (9.0 mL, 150 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 h 동안 가열한 후에 진한 HCl (4.7 mL)을 서서히 첨가하였다. 온도를 90 $^{\circ}\text{C}$ 로 상승시키고, 6 h 동안 계속 교반하였다. 냉각된 혼합물을 -20 $^{\circ}\text{C}$ 에 보관한 후에, 이를 여과하고, 생성된 고체를 진공에서 건조시켜 1-메틸이미다졸리딘-2-티온 (8.43 g, 50%)을 베이지색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15 (s, br, 1H), 3.67 – 3.70 (m, 2H), 3.53 – 3.58 (m, 2H), 3.11 (s, 3H).

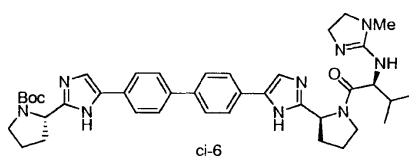
[2092]

[2093] 아세톤 (50 mL) 중 1-메틸이미다졸리딘-2-티온 (5.17 g, 44.5 mmol)의 현탁액에 MeI (2.9 mL, 46.6 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 4 h 동안 교반하고, 생성된 고체를 빠르게 여과한 후에, 진공에서 건조시켜 1-메틸-2-(메틸티오)-4,5-디히드로-1*H*-이미다졸 히드로요오다이드 (8.79 g, 77%)를 베이지색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (s, br, 1H), 3.99 – 4.12 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

[2094]

[2095] (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-3-메틸-2-(1-메틸-4-5-디히드로이미다졸-2-일아미노)부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (cj-6)의 제조



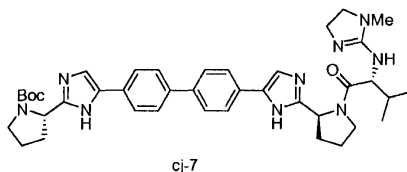
[2096]

[2097] CH_3CN (5 mL) 중 (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-아미노-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다

졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)-피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-2) (0.280 g, 0.448 mmol) 및 1-메틸-2-(메틸티오)-4,5-디히드로-1*H*-이미다졸 히드로요오다이드 (cj-3a) (0.121 g, 0.468 mmol)의 혼합물을 90 °C에서 12 h 동안 가열하였다. 1-메틸-2-(메틸티오)-4,5-디히드로-1*H*-이미다졸 히드로요오다이드 (cj-3a)를 0.030 g 더 첨가하고, 추가로 12 h 동안 계속 가열하였다. 조질의 반응 혼합물을 직접 분취용 HPLC (루나 C-18/MeCN-H₂O-TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA 염 (0.089 g)을 밝은 황색 고체로 수득하였으며, 이를 이후의 단계에 그대로 사용하였다.

[2098] LCMS: C₄₀H₅₁N₉O₃에 대한 분석적 계산값: 705; 측정값: 706 (M+H)⁺.

[2099] (S)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-3-메틸-2-(1-메틸-4-5-디히드로이미다졸-2-일아미노)부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-7)의 제조

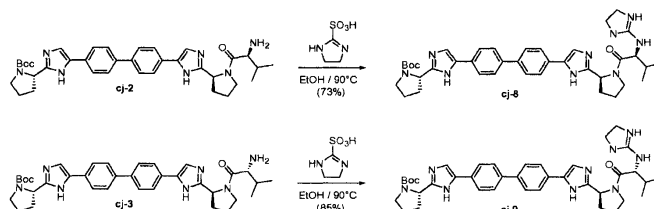


[2100]

[2101] 표제 화합물은 실시예 cj-3으로부터, 반응 혼합물을 처음에 분취용 HPLC (YMC-팩 25 x 250 mm/MeCN-H₂O-NH₄OAc)에 의해 정제한 후에 다시 분취용 HPLC (루나 페닐-헥실//MeCN-H₂O-NH₄OAc)에 의해 정제하는 것을 제외하고는 실시예 cj-6의 합성에 대해 기재된 방법에 따라 제조하였다. 이로부터 원하는 생성물 (0.005 g)을 발포체로 수득하였으며, 이를 이후의 단계에 그대로 사용하였다.

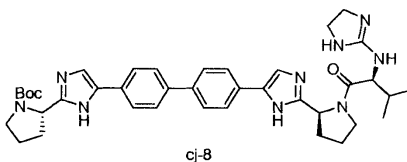
[2102] LCMS: C₄₀H₅₁N₉O₃에 대한 분석적 계산값: 705; 측정값: 706 (M+H)⁺.

[2103] 실시예 cj-8 및 cj-9



[2104]

[2105] (S)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-3-메틸-2-(3,4-디히드로이미다졸-2-일아미노)부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-8)의 제조



[2106]

[2107] EtOH (4 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-2) (0.298 g, 0.480 mmol), 4,5-디히드로-1*H*-이미다졸-2-일-아세트산 (아스타텍) (0.090 g, 0.60 mmol) 및 iPr₂NEt (0.083 mL, 0.48 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 12 h 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 분취용 HPLC (루나 5u C18/MeCN-H₂O-TFA, x2)에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA 염 (0.390 g, 73%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.66 (br s, 2H), 8.51 (br s, 1H), 8.20 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 8.10 (br s, 1H), 7.82 – 7.91 (m, 7H), 7.30 (br s, 1H), 5.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.97 – 5.05 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 4.3, 10.1 Hz, 2H), 3.82 – 3.86 (m, 2H), 3.73 – 3.77 (m, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.39 – 3.48 (m, 2H), 2.15 – 2.25 (m, 2H), 1.93 – 2.07 (m, 5H), 1.40 (s, 4H), 1.17 (s, 5H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.69 (br s, 3H).

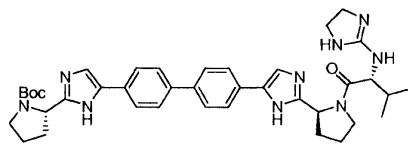
[2108]

LCMS: C₃₉H₄₉N₉O₃에 대한 분석적 계산값: 691; 측정값: 692 (M+H)⁺.

[2109]

(*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*R*)-3-메틸-2-(3,4-디히드로이미다졸-2-일아미노)부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-9)의 제조

[2110]



cj-9

[2111]

표제 화합물은 cj-3으로부터 cj-8의 제조에 이용된 방법과 동일한 방법에 따라 제조하여 그의 TFA 염 (0.199 g, 57%)을 황색 유리질로 수득하였다.

[2112]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.58 (br s, 4H), 8.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 – 7.89 (m, 6H), 7.25 (br s, 1H), 5.17 – 5.20 (m, 1H), 4.96 – 5.04 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 5.5, 9.6 Hz, 1H), 3.91-3.95 (m, 2H), 3.37 – 3.46 (m, H₂O 에 의해 부분적으로 불명확, 4H), 2.39 – 2.42 (m, 용매의 의해 부분적으로 불명확, 2H), 2.01 – 2.09 (m, 4H), 1.94 – 1.98 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.17 (s, 6H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 2.5H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 2.5H), 0.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.5H), 0.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.5H).

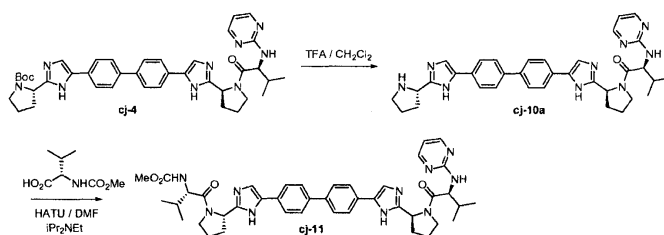
[2113]

LCMS: C₃₉H₄₉N₉O₃에 대한 분석적 계산값: 691; 측정값: 692 (M+H)⁺.

[2114]

실시예 cj-11

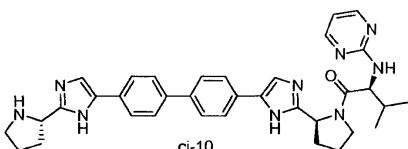
[2115]



[2116]

(*S*)-3-메틸-2-(피리미딘-2-일아미노)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)부탄-1-온 (cj-10a)의 제조.

[2117]



cj-10

[2118]

단계 1: 혼합물 CH₂Cl₂ (4 mL) 및 TFA (3 mL) 중 (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-3-메틸-2-(피리미딘-2-일아미노)부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (cj-4) (0.208 g, 0.199 mmol)의 TFA 염의 용액을 실온에서 1.5 h 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (루나 5u C18/MeCN-H₂O-TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA 염 (0.391 g)을 옐로우색 겔으로 수득하였다.

[2119]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.53 (br s, 3H), 9.52 – 9.57 (m, 2H), 8.98 – 9.04 (m, 2H), 8.28 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.13 (br s, 1H), 7.79 – 7.91 (m, 7H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (app t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.72 – 4.78 (m, 2H), 4.48 – 4.51 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H), 3.28 – 3.36 (m, 2H), 2.37 – 2.42 (m, 2H), 1.97 – 2.22 (m, 6H), 0.88 (app t, J = 4.5 Hz, 6H).

[2120]

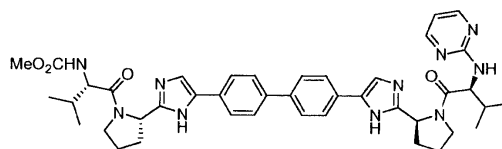
[2121] LCMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{O}$ 에 대한 분석적 계산값: 601; 측정값: 602 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2122] 이와 유사하게, 하기 실시예를 상기 대표적인 방법에 따라 제조하였다.

실시예	구조식	LCMS
cj-10a (실시예 cj-3 으로부터 제조)		LCMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{O}$ 에 대한 분석적 계산값: 601; 측정값: 602 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
cj-10b (실시예 cj-2 로부터 제조)		LCMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_9\text{O}$ 에 대한 분석적 계산값: 605; 측정값: 606 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
cj-10c (실시예 cj-3 으로부터 제조)		LCMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_9\text{O}$ 에 대한 분석적 계산값: 605; 측정값: 606 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
cj-10d (실시예 cj-2 로부터 제조)		LCMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}$ 에 대한 분석적 계산값: 591; 측정값: 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
cj-10e (실시예 cj-3 으로부터 제조)		LCMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}$ 에 대한 분석적 계산값: 591; 측정값: 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2123]

[2124] 메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트 (cj-11)의 제조



cj-11

[2125]

[2126] 메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-피리미디닐-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트

[2127]

단계 2: DMF (4 mL) 중 (S)-3-메틸-2-(피리미딘-2-일아미노)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)부탄-1-온 (cj-10) (0.208 g, 0.197 mmol)의 TFA 염의 용액에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.20 mL, 1.15 mmol), (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (0.049 g, 0.28 mmol) 및 HATU (0.105 g, 0.276 mmol)를 첨가하였다. 용액을 1.5 h 동안 실온에서 교반하고, MeOH (2 mL)로

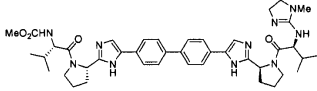
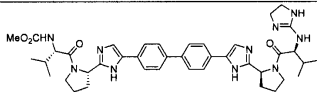
회석하고, 직접 분취용 HPLC (루나 5u C18/MeCN-H₂O-NH₄OAc)에 의해 정제하였다. 이 물질을 다시 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂/2-10% MeOH-CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 고체를 수득하였으며, 이를 CH₃CN-H₂O로부터 동결건조시켜 표제 화합물 (48.6 mg, 32%)을 무색 고체로 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.78 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.76 – 7.79 (m, 4H), 7.66 – 7.69 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (app t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.03 – 5.09 (m, 2H), 4.48 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99 – 4.08 (m, 2H), 3.78 – 3.85 (m, 2H) 3.53 (s, 3H), 2.12 – 2.21 (m, 4H), 1.87 – 2.05 (m, 7H), 0.83 – 0.97 (m, 12H).

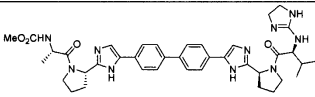
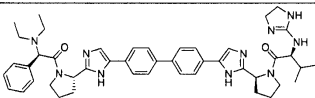
LCMS: C₄₂H₅₀N₁₀O₄에 대한 분석적 계산값: 758; 측정값: 759 (M+H)⁺.

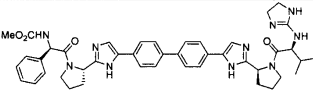
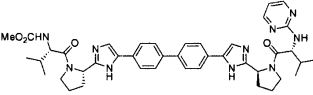
이와 유사하게, 하기 실시예를 상기 대표적인 방법에 따라 제조하였다.

실시예	화합물 명칭	구조식	LCMS
cj-11a (실시예 cj-10 및 Cap-52 로부터 제조)	메틸 ((1S)-1- 메틸-2-옥소-2- ((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(N- 2-피리미딘릴-L- 발릴)-2- 피롤리딘릴)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘릴)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₀ H ₄₈ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 730; 측정값: 731 (M+H) ⁺ .
cj-11b (실시예 cj-10 및 Cap-4 로부터 제조)	메틸 ((1R)-2- 옥소-1-페닐-2- ((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(N- 2-피리미딘릴-L- 발릴)-2- 피롤리딘릴)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘릴)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₄₈ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 792; 측정값: 793 (M+H) ⁺ .
cj-11c (실시예 cj-10 및 Cap-2 로부터 제조)	N-((1S)-1- (((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1- (2R)-2- (디에틸아미노)- 2-페닐아세틸)- 2-피롤리딘릴)-		LCMS: C ₄₇ H ₅₄ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 790; 측정값: 791 (M+H) ⁺ .

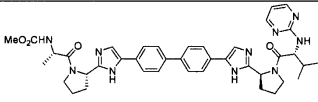
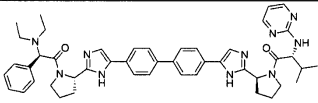
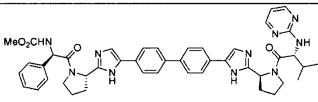
	1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘닐)카르보닐)-2-메틸프로필)-2-피리미딘아민		
cj-11d (실시에 cj-10b 및 Cap-51 로부터 제조)	메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-L-발릴)-2-피롤리딘닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘닐)카르보닐)프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₂ H ₅₄ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 762; 측정값: 763 (M+H) ⁺ .
cj-11e (실시에 cj-10d 및 Cap-51 로부터 제조)	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-L-발릴)-2-피롤리딘닐)-1H-이미다졸-5-일)-		LCMS: C ₄₁ H ₅₂ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 748; 측정값: 749 (M+H) ⁺ .

[2132]

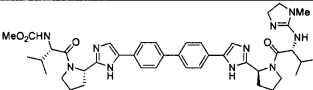
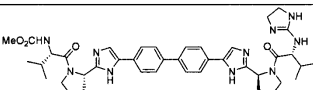
	4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트		
cj-11f (실시예 cj-10d 및 Cap-52 로부터 제조)	메틸 ((1S)-2- ((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(N- (4,5-디히드로- 1H-이미다졸-2- 일)-L-발릴)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)-1- 메틸-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: C ₃₉ H ₄₈ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 720; 측정값: 721 (M+H) ⁺ .
cj-11g (실시예 cj-10d 및 Cap-2 로부터 제조)	N-((1S)-1- (((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)- 2-페닐아세틸)- 2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)- 1-		LCMS: C ₄₆ H ₅₆ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 780; 측정값: 781 (M+H) ⁺ .

	피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)- 4,5-디히드로- 1H-이미다졸-2- 아민		
cj11h (실시예 cj-10d 및 Cap-4 로부터 제조)	메틸 ((1R)-2- 옥소-1-페닐-2- (2S)-2-(5-(4'- (2-(2S)-1-(N- 2-피리미디닐-D- 발릴)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₄ H ₅₀ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 782; 측정값: 783 (M+H) ⁺ .
cj-11i (실시예 cj-10a 및 Cap-51 로부터 제조)	메틸 ((1S)-2- 메틸-1-(((2S)- 2-(5-(4'-(2- (2S)-1-(N-2- 피리미디닐-D- 발릴)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)프로필)카 르바메이트		LCMS: C ₄₂ H ₅₀ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 758; 측정값: 759 (M+H) ⁺ .

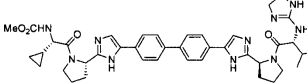
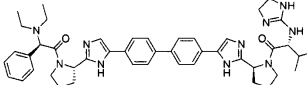
[2134]

cj-11j (실시예 cj-10a 및 Cap-52 로부터 제조)	메틸 ((1S)-1- 메틸-2-옥소-2- (2S)-2-(5-(4'- (2-(2S)-1-(N- 2-피리미디닐-D- 발릴)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리디닐)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₀ H ₄₆ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 730; 측정값: 731 (M+H) ⁺ .
cj-11k (실시예 cj-10a 및 Cap-2 로부터 제조)	N-((1R)-1- (2S)-2-(5- (4'-2-(2S)-1- (2R)-2- (디에틸아미노)- 2-페닐아세틸)- 2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)- 1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)-2- 피리미딘아민		LCMS: C ₄₇ H ₅₄ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 790; 측정값: 791 (M+H) ⁺ .
cj-11l (실시예 cj-10a 및 Cap-4 로부터)			LCMS: C ₄₅ H ₄₈ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 792; 측정값: 793

[2135]

제조)			(M+H) ⁺ .
cj-11m (실시예 cj-10c 및 Cap-51 로부터 제조)	메틸 ((1S)-2- 메틸-1-(((2S)- 2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(N-(1- 메틸-4,5- 디히드로-1H- 이미다졸-2-일)- D-발릴)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)프로필)카 르바메이트		LCMS: C ₄₂ H ₅₄ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 762; 측정값: 763 (M+H) ⁺ .
cj-11n (실시예 cj-10e 및 Cap-51 로부터 제조)	메틸 ((1S)-1- (((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1- (N-(4,5- 디히드로-1H- 이미다졸-2-일)- D-발릴)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트		LCMS: C ₄₁ H ₅₂ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 748; 측정값: 749 (M+H) ⁺ .

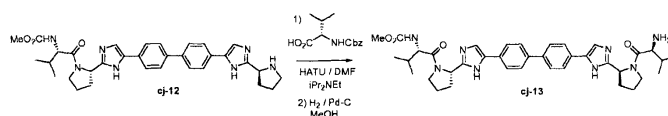
[2136]

cj-11o (실시예 cj-10e 및 Cap-54b 로부터 제조)	메틸 ((1S)-1- 시클로프로필-2- (2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(N- (4,5-디히드로- 1H-이미다졸-2- 일)-D-발릴)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)- 4-바이페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: C₄₁H₅₀N₁₀O₄ 에 대한 분석적 계산값: 746; 측정값: 747 (M+H)⁺.
cj-11p (실시예 cj-10e 및 Cap-2 로부터 제조)	N-((1R)-1- (((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)- 2-페닐아세틸)- 2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)- 1- 피롤리딘)카르 보닐)-2- 메틸프로필)- 4,5-디히드로- 1H-이미다졸-2- 아민		LCMS: C₄₆H₅₆N₁₀O₂ 에 대한 분석적 계산값: 780; 측정값: 781 (M+H)⁺.

[2137]

[2138]

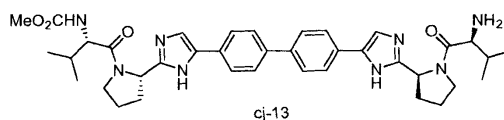
실시예-cj-13



[2139]

[2140]

메틸 (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (cj-13)의 제조



[2141]

[2142]

DMF (40 mL) 중 메틸 (S)-3-메틸-1-옥소-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)부탄-2-일카르바메이트 (cj-12) (1.16 g, 1.99 mmol), Z-Val-OH (0.712 g, 2.83 mmol) 및 iPr₂NEt (0.70 mL, 5.42 mmol)의 용액에 HATU (1.10 g, 2.89 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반한 후에 빙수 (400 mL)에 붓고, 20 min 동안 방치하였다. 혼합물을 여과하고,

고체를 빙수로 세척하고, 밤새 공기 건조시켜 Z-보호된 중간체를 수득하였다. LCMS: $C_{46}H_{54}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 814; 측정값: 815 (M+H)⁺.

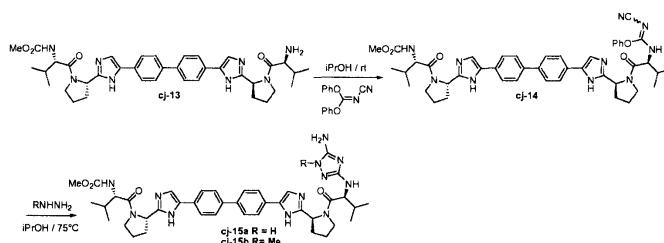
[2143] 수득한 고체를 MeOH (80 mL)에 용해시키고, 10% Pd-C (1.0 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온 및 대기압에서 3 h 동안 수소화시켰다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 /5-20% MeOH- CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.05 g, 77%)을 무색 발포체로 수득하였다.

¹HNMR

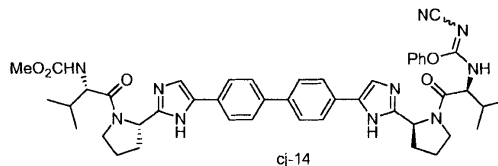
(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 7.75 – 7.79 (m, 3H), 7.61 – 7.67 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.26 – 7.28 (m, 1H), 5.05 – 5.09 (m, 2H), 4.03 – 4.09 (m, 2H), 3.77 – 3.80 (m, 1H), 3.66 – 3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40 – 3.47 (m, 2H), 2.21 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 2.17 (m, 3H), 1.81 – 2.02 (m, 6H), 0.77 – 0.92 (m, 12H).

[2144] LCMS: $C_{38}H_{48}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 680; 측정값: 681 (M+H)⁺.

실시예 cj-15



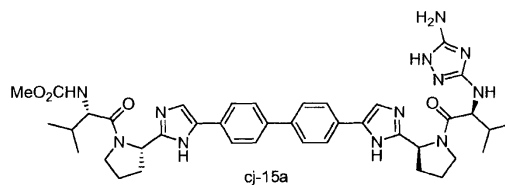
[2147] 메틸 (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-((Z/E)-(시아노이미노)(페녹시)메틸아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (cj-14)의 제조



[2149] iPrOH (10 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (cj-13) (0.329 g, 0.527 mmol) 및 디페닐 시아노카르보이미네이트 (0.128 g, 0.537 mmol)의 혼합물을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 공기-건조시켜 표제 화합물 (0.187 g, 43%)을 크림색 고체로 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[2151] LCMS: $C_{46}H_{52}N_{10}O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 824; 측정값: 825 (M+H)⁺.

[2152] 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-아미노-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-L-발릴)-2-피롤리딘-1-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐-1-일)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘-1-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트 (cj-15a, R=H)의 제조



[2153]

[2154]

iPrOH (2 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-((Z/E)-(시아노이미노)(페녹시)메틸아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (cj-14) (0.074 g, 0.090 mmol) 및 히드라진 수화물 (0.05 mL, 0.88 mmol)의 용액을 75 °C에서 7 h 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (루나 5u C18/MeCN-H₂O-NH₄OAc)에 의해 정제하여 발포체를 수득하였으며, 이를 CH₃CN-H₂O로부터 동결건조시켜 표제 화합물 (0.032 g, 46%)을 무색 고체로 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 11.75 (m, 2H), 10.66 – 10.84 (m, 2H), 7.76 – 7.79 (m, 3H), 7.62 – 7.74 (m, 4H), 7.49 – 7.51 (m, 1H), 7.24 – 7.29 (m, 2H), 5.28 – 5.32 (m, 1H), 5.05 – 5.08 (m, 2H), 4.04 – 4.09 (m, 3H), 3.87 – 3.94 (m, 2H), 3.72 – 3.81 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.09 – 2.17 (m, 2H), 1.90 – 2.02 (m, 6H), 0.81 – 0.99 (m, 12H).

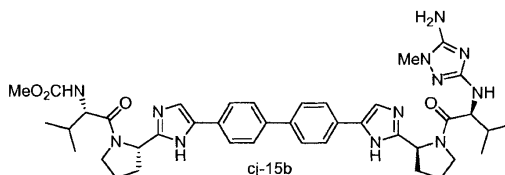
[2155]

[2156]

LCMS: C₄₀H₅₀N₁₂O₄에 대한 분석적 계산값: 762; 측정값: 763 (M+H)⁺.

[2157]

메틸 (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(5-아미노-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (cj-15b, R=Me)의 제조



[2158]

[2159]

iPrOH (2 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-((Z/E)-(시아노이미노)(페녹시)메틸아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (cj-14) (0.105 g, 0.128 mmol) 및 N-메틸히드라진 (0.010 mL, 0.188 mmol)의 용액을 75 °C에서 3 h 동안 가열하였다. N-메틸히드라진의 제2 부분 (0.010 mL, 0.188 mmol)을 첨가하고, 7 h 동안 계속 가열하였다. 이어서, 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (루나 5u C18/MeCN-H₂O-NH₄OAc)에 의해 정제하여 발포체를 수득하였으며, 이를 또한 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂/0-20% MeOH-CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 CH₃CN-H₂O로부터 동결건조시켜 표제 화합물 (0.029 g, 29%)을 무색 고체로 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.79 (s, 0.4H), 12.19 (s, 1H), 11.76 (m, 1.6H), 7.77 – 7.85 (m, 4H), 7.62 – 7.71 (m, 4H), 7.49 – 7.51 (m, 1H), 7.24 – 7.29 (m, 1H), 6.31 (d, J = 9.1 Hz, 0.5H), 6.09 (d, J = 9.1 Hz, 1.5H), 5.87 (s, 1H), 5.34 – 5.36 (m, 1H), 5.04 – 5.08 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.10 – 2.17 (s, 3H), 1.94 – 2.02 (m, 6H), 0.81 – 0.98 (m, 12H).

[2160]

[2161]

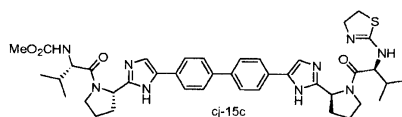
LCMS: C₄₁H₅₂N₁₂O₄에 대한 분석적 계산값: 776; 측정값: 777 (M+H)⁺.

[2162]

HRMS: C₄₁H₅₂N₁₂O₄에 대한 분석적 계산값: 776.4234; 측정값: 777.4305 (M+H)⁺.

[2163] 실시예 cj-15c

[2164] 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-디히드로-1,3-티아졸-2-일)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트

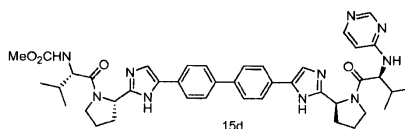


[2165]

[2166] 실시예 cj-15c는 중간체 cj-4의 제조에서의 조건과 유사한 조건을 이용하여 중간체 cj-13을 2-(메틸티오)-4,5-디히드로티아졸 (알드리치)과 축합시켜 제조하였다. LCMS: $C_{41}H_{51}N_9O_4S$ 에 대한 분석적 계산값: 765; 측정값: 766 (M+H)⁺.

[2167] 실시예 15-d

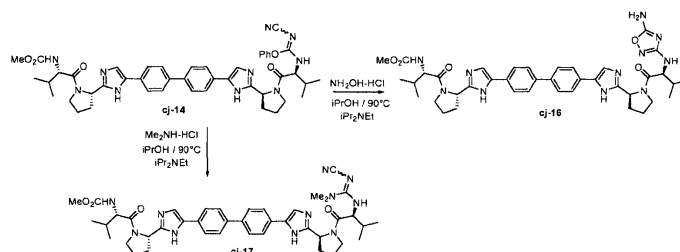
[2168] 메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-4-피리미딘-2-일)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트



[2169]

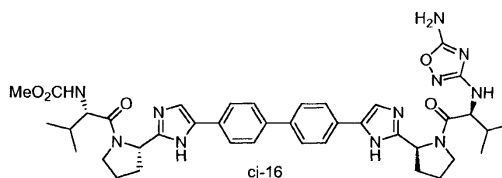
[2170] 실시예 cj-15d는 중간체 cj-4의 제조에서의 조건과 유사한 조건을 이용하여 중간체 cj-13을 4,6-디클로로피리미딘 (알드리치)과 축합시킨 후에 10% Pd-C로 수소화시켜 제조하였다. LCMS: $C_{42}H_{50}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 758; 측정값: 759 (M+H)⁺.

[2171] 실시예 cj-16 및 cj-17



[2172]

[2173] 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-아미노-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트 (cj-16)의 제조



[2174]

[2175] iPrOH (5 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-((Z/E)-(시아노이미노)(페녹시)메틸아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (cj-14) (0.120 g, 0.205 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.0213 g, 0.307 mmol)의 용액을 75 °C에서 3 h 동안 가열하였다. 히드록실아민 히드로클로라이드의 제2 부분 (0.0213 g, 0.307 mmol)을 첨가하고, 7 h 동안 계속 가열하였다. 이어서, 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (루나 5u C18/MeCN-H₂O-NH₄OAc)에 의해 정제하여 발포체를 수득하였으며, 이를 또한 플래쉬 크로마토그래

피 ($\text{SiO}_2/5\% \text{ MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$)에 의해 정제하였다. 생성된 무색 왁스를 $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ 로부터 동결건조시켜 표제 화합물 (0.0344 g, 22%)을 무색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 – 12.22 (m, 1H), 11.80 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.03 – 8.06 (m, 1H), 7.77 (app d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 – 7.73 (m, 4H), 7.50 (dd, $J = 2.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.24 – 7.29 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.06 – 5.11 (m, 2H), 4.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.06 (분할되지 않은 dd, $J = 8.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.78 – 3.90 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (br s, 2H), 2.10 – 2.19 (m, 3H), 1.90 – 2.04 (m, 5H), 0.81 – 0.96 (m, 12H).

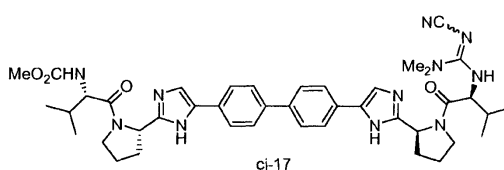
[2176]

LCMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_{11}\text{O}_5$ 에 대한 분석적 계산값: 763; 측정값: 764 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2177]

메틸 ((1*S*)-1-(((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-(*N*-(시아노(디메틸)카르바미도일)-*L*-발릴)-2-피롤리디닐)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1*H*-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트 (cj-17)의 제조

[2178]



[2179]

iPrOH (5 mL) 중 메틸 (*S*)-1-(((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-((*Z/E*)-(시아노이미노)(페녹시)메틸아미노)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (cj-14) (0.115 g, 0.198 mmol) 및 디메틸아민 히드로클로라이드 (0.0257 g, 0.315 mmol)의 용액을 90 °C에서 12 h 동안 가열하였다. 디메틸아민 히드로클로라이드의 제2 부분 (0.0257 g, 0.315 mmol)을 첨가하고, 48 h 동안 계속 가열하였다. 이어서, 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (루나 5u C18/ $\text{MeCN-H}_2\text{O-NH}_4\text{OAc}$)에 의해 정제한 후에 다시 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{SiO}_2/5\% \text{ MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$)에 의해 정제하였다. 생성된 무색 왁스를 $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ 로부터 동결건조시켜 표제 화합물 (0.0318 g, 21%)을 무색 고체로 수득하였다.

[2180]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (m, 0.6H), 11.81 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 12.17 – 12.22 (m, 0.5H), 11.99 – 12.04 (m, 0.5H), 11.75–11.81 (m, 1H), 7.76 – 7.79 (m, 3H), 7.62 – 7.73 (m, 5H), 7.50 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.23 – 7.29 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.06 – 5.08 (m, 2H), 4.47 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.06 (분할되지 않은 dd, $J = 8.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.84 – 3.90 (m, 2H), 3.76 – 3.82 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 2.11 – 2.20 (m, 3H), 1.90 – 2.04 (m, 5H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 – 0.91 (m, 6H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

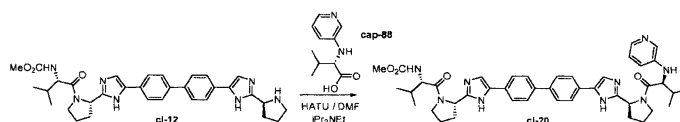
[2181]

LCMS: $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{N}_{11}\text{O}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 775; 측정값: 776 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[2182]

실시예 cj-20

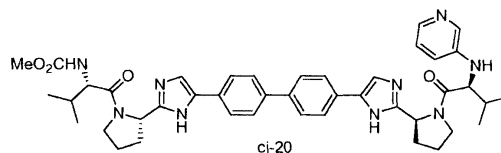
[2183]



[2184]

메틸 ((1*S*)-2-메틸-1-(((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-(*N*-3-피롤리디닐-*L*-발릴)-2-피롤리디닐)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1*H*-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트 (cj-20)의 제조

[2185]



[2186]

[2187]

DMF (2 mL) 중 메틸 (S)-3-메틸-1-옥소-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)부탄-2-일카르바메이트 (cj-13) (0.060 g, 0.103 mmol)의 용액에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.18 mL, 1.02 mmol), (S)-3-메틸-2-(피리딘-3-일아미노)부탄산 (Cap-88) (0.040 g, 0.206 mmol) 및 HATU (0.078 g, 0.205 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5 h 동안 실온에서 교반한 후에, 이를 직접 분취용 HPLC (루나 5u C18/MeCN- H_2O - NH_4OAc)에 의해 정제하였다. 생성된 고체를 다시 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 /0-10% MeOH- CH_2Cl_2)에 의해 정제하고, 수득한 생성물을 CH_3CN - H_2O 로부터 동결건조시켜 표제 화합물 (0.044 g, 56%)을 고체로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.19 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.85 (m, 8H), 7.49 – 7.51 (m, 2H), 7.24 – 7.29 (m, 1H), 6.99 – 7.06 (m, 2H), 6.46 – 6.49 (m, 0.5H), 5.97 – 5.99 (m, 0.5H), 5.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.22 – 5.44 (m, 1H), 5.03 – 5.09 (m, 2H), 4.04 – 4.13 (m, 2H), 3.78 – 3.90 (m, 3H), 3.66 – 3.71 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.03 – 2.19 (m, 2H), 1.84 – 2.01 (m, 4H), 0.81 – 1.01 (m, 12H).

[2188]

[2189]

LCMS: $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_9\text{O}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 757; 측정값: 758 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2190] 이와 유사하게, 하기 실시예는 상기 대표적인 방법에 따라 제조하였다.

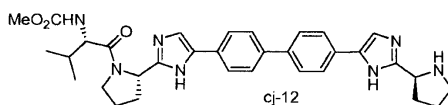
실시예	화합물 명칭	구조식	LCMS
cj-20a (실시예 cj-22 및 Cap-88 로부터 제조)	메틸 ((1S)-1- 메틸-2-옥소-2- ((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(N-3- 피리딘-4-일)-4- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에틸) 카르바메이트		LCMS: $C_{41}H_{47}N_9O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 729; 측정값: 730 (M+H) ⁺ .
cj-20b (실시예 cj-23 및 Cap-88 로부터 제조)	메틸 ((1S,2R)-2- 메톡시-1-(((2S)- 2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(N-3- 피리딘-4-일)-4- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보 닐)프로필)카르바 메이트		LCMS: $C_{43}H_{51}N_9O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 773; 측정값: 774 (M+H) ⁺ .
cj-20c (실시예 cj-24 및 Cap-88 로부터 제조)	N-((1S)-1-(((2S)- 2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보		LCMS: $C_{48}H_{55}N_9O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 789; 측정값: 790 (M+H) ⁺ .

[2191]

	닐)-2- 메틸프로필)-3- 피리딘아민		
cj-20d (실시예 cj-12 및 Cap-88 로부터 제조)	메틸 ((1S)-2- 메틸-1-(((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)- 1-(N-5- 피리미딘-4-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보 닐)프로필)카르바 메이트		LCMS: $C_{42}H_{50}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 758; 측정값: 759 (M+H) ⁺ .

[2192]

[2193] 메틸 (S)-3-메틸-1-옥소-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)부탄-2-일카르바메이트 (cj-12)의 제조



[2194]

[2195] 중간체-28d 및 Cap-51로부터 실시예 28e에서와 같이 합성한 후에, TFA/CH₂Cl₂로의 Boc 제거 및 MCX 수지로의 유리 염기 형성을 수행하였다.

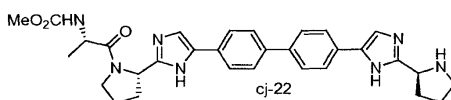
¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.79 – 7.82 (m, 3H), 7.65 – 7.75 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.19 (dd, *J* = 5.5, 5.7 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.88 – 4.04 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.35 – 3.51 (m, 3H), 2.43 – 2.51 (m, 1H), 2.02-2.38 (m, 7H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[2196]

[2197] LCMS: C₃₃H₃₉N₇O₃에 대한 분석적 계산값: 581; 측정값: 582 (M+H)⁺.

[2198]

메틸 (S)-1-옥소-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)프로판-2-일카르바메이트 (cj-22)의 제조.



[2199]

[2200] 중간체-28d 및 Cap-52로부터 실시예 28e에서와 같이 합성한 후에, TFA/CH₂Cl₂로의 Boc 제거 및 MCX 수지로의 유리 염기 형성을 수행하였다.

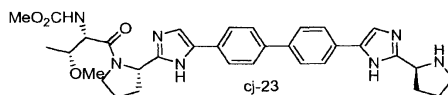
¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.68 – 7.79 (m, 4H), 7.59-7.65 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 0.3H), 7.27 (s, 0.7H), 5.18 (dd, *J* = 4.0, 7.6 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 6.8, 13.9 Hz, 1H), 3.84 (분할되지 않은 dd, *J* = 6.1, 6.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.32 – 3.46 (m, 3H), 2.40 – 2.46 (m, 1H), 2.26 – 2.39 (m, 2H), 2.14 – 2.24 (m, 2H), 2.01 – 2.12 (m, 2H), 0.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[2201]

[2202] LCMS: C₃₁H₃₅N₇O₃에 대한 분석적 계산값: 553; 측정값: 554 (M+H)⁺.

[2203]

메틸 (2S,3R)-3-메톡시-1-옥소-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)부탄-2-일카르바메이트 (cj-23)의 제조.



[2204]

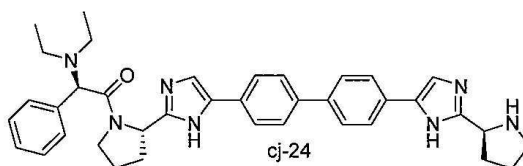
[2205] 중간체-28d 및 Cap-86으로부터 실시예 28e에서와 같이 합성한 후에, TFA/CH₂Cl₂로의 Boc 제거 및 MCX 수지로의 유리 염기 형성을 수행하였다.

¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.72 (m, 4H), 7.64 - 7.69 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 0.3H), 7.33 (s, 0.7H), 5.51 - 5.54 (m, 0.2H), 5.22 (dd, *J* = 4.9, 7.6 Hz, 0.8H), 4.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 0.8H), 4.35 - 4.36 (m, 0.2H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.35 - 3.48 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.42 - 2.50 (m, 1H), 2.30 - 2.37 (m, 2H), 2.19 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 2.15 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

[2206]

[2207] LCMS: C₃₃H₃₉N₇O₄에 대한 분석적 계산값: 597; 측정값: 598 (M+H)⁺.

[2208] (*R*)-2-(디에틸아미노)-2-페닐-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)바이페닐-4-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)에탄논 (cj-24)의 제조.



[2209]

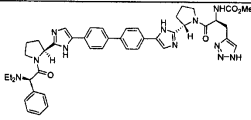
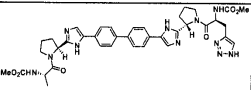
[2210] 중간체-28d 및 Cap-2로부터 실시예 28e에서와 같이 합성한 후에, TFA/CH₂Cl₂로의 Boc 제거 및 MCX 수지로의 유리 염기 형성을 수행하였다.

¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.59 - 7.82 (m, 10H), 7.36 - 7.51 (m, 4H), 7.01 - 7.15 (m, 1H), 5.09 - 5.13 (m, 2H), 4.77 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.03 - 4.05 (m, 1H), 3.67 - 3.93 (m, 1H), 3.35 - 3.47 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 1H), 2.91-3.07 (m, 2H), 2.70 - 2.84 (m, 2H), 2.34 - 2.60 (m, 2H), 1.97 - 2.24 (m, 5H), 1.07 - 1.17 (m, 6H).

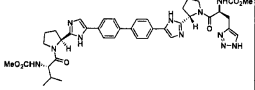
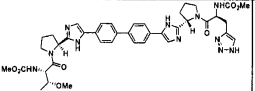
[2211]

[2212] LCMS: C₃₈H₄₃N₇O에 대한 분석적 계산값: 613; 측정값: 614 (M+H)⁺.

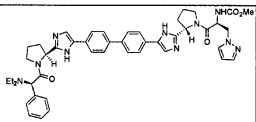
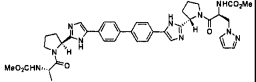
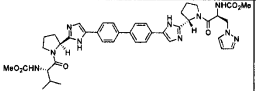
[2213] 하기 화합물을 28d로 출발하여 실시예 28에서의 절차에 따라 제조하였다. 표에서의 cap은 이것들이 28d에 추가되는 순서대로 기재된 것이다. cap 번호가 기재되지 않은 경우에는 상응하는 카르복실산이 시판되는 것이다:

실시예	화합물 명칭	구조	LCMS	Cap
cj-32	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₅₁ N ₁₁ O ₄ : 에 대한 분석적 계산값: 809; 측정값: 810 (M+H) ⁺ .	2/128
cj-33	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₃₈ H ₄₃ N ₁₁ O ₆ : 에 대한 분석적 계산값: 749; 측정값: 750 (M+H) ⁺ .	52/128

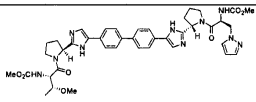
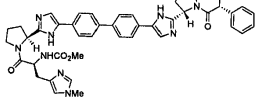
[2214]

cj-34	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로파노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₀ H ₄₇ N ₁₁ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 777; 측정값: 777 (M+H) ⁺ .	51/128
cj-35	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-2-옥소-1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₀ H ₄₇ N ₁₁ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 793; 측정값: 794 (M+H) ⁺ .	86/128

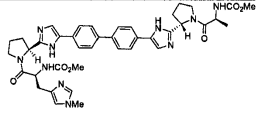
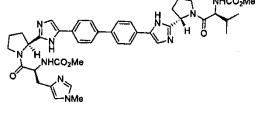
[2215]

cj-36	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(1H-피라졸-1-일메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₅₂ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 808; 측정값: 809 (M+H) ⁺ .	2/129
cj-37	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(1H-피라졸-1-일메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₃₉ H ₄₄ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 748; 측정값: 749 (M+H) ⁺ .	52/129
cj-38	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(1H-피라졸-1-일메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₀ H ₄₇ N ₁₁ O ₇ 에 대한 분석적	51/129

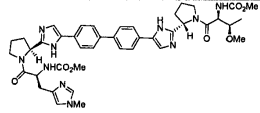
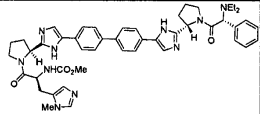
[2216]

	아미노)-3-(1H- 피라졸-1- 일)프로파노일)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트		계산값: 776; 측정값: 777 (M+H) ⁺ .	
cj-39	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (N- (메톡시카르보닐)- O-메틸-L- 트레오닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소-1-(1H- 피라졸-1- 일 메틸)에틸)카르 바메이트		LCMS: C ₄₁ H ₄₈ N ₁₀ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 792; 측정값: 793 (M+H) ⁺ .	86/129
cj-40	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H-		LCMS: C ₄₇ H ₅₄ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 822; 측정값: 823	2/127

[2217]

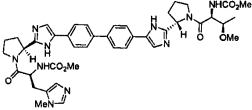
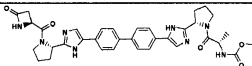
	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1-((1- 메틸-1H- 이미다졸-4- 일)메틸)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		(M+H) ⁺ .	
cj-41	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (N- (메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1-((1- 메틸-1H- 이미다졸-4- 일)메틸)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: C ₄₀ H ₄₆ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 762; 측정값: 763 (M+H) ⁺ .	52/127
cj-42	메틸 ((1S)-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-3-(1-메틸- 1H-이미다졸-4- 일)프로파노일)-2- 피롤리딘)-1H-		LCMS: C ₄₂ H ₅₀ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 790; 측정값: 791 (M+H) ⁺ .	51/127

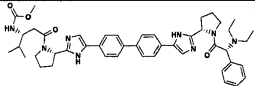
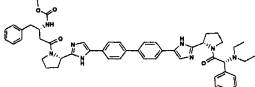
[2218]

	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트			
cj-43	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2S,3R)-3-메톡시- 2- ((메톡시카르보닐) 아미노)부타노일)- 2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-1-((1- 메틸-1H- 이미다졸-4- 일)메틸)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: C ₄₂ H ₅₀ N ₁₀ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 806; 측정값: 806 (M+H) ⁺ .	86/127
cj-44	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-		LCMS: C ₄₇ H ₅₄ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 822; 측정값: 823 (M+H) ⁺ .	2/126

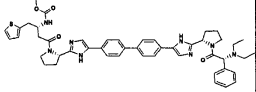
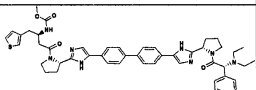
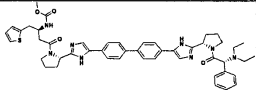
[2219]

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)-1-((1- 메틸-1H- 이미다졸-5- 일)메틸)-2- 옥소에틸)카르바 메이트			
cj-45	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (N- (메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 피롤리딘일)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)-1-((1- 메틸-1H- 이미다졸-5- 일)메틸)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: $C_{40}H_{46}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 762; 측정값: 763 (M+H) ⁺ .	52/126
cj-46	메틸 ((1S)-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-3-(1-메틸- 1H-이미다졸-5- 일)프로파노일)-2- 피롤리딘일)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-		LCMS: $C_{42}H_{50}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 790; 측정값: 791	51/126

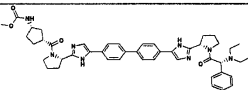
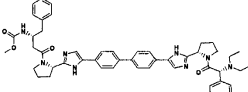
	이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트			
cj-47	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2S,3R)-3-메톡시- 2- ((메톡시카르보닐) 아미노)부타노일)- 2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-1-((1- 메틸-1H- 이미다졸-5- 일)메틸)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: $C_{42}H_{50}N_{10}O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 806; 측정값: 807 (M+H) ⁺ .	86/126
cj-48	메틸 ((1S)-1-메틸- 2-옥소-2-((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1- (((2S)-4-옥소-2- 아제티딘)카르 보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-		LCMS: $C_{35}H_{38}N_8O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 650; 측정값: 651 (M+H) ⁺ .	52/-

	(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-3-옥소프로필)카르바메이트		분석적 계산값: 756; 측정값: 757 (M+H) ⁺ .	
cj-52	메틸 ((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-이소프로필-3-옥소프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₅₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 784; 측정값: 785 (M+H) ⁺ .	2/116
cj-53	메틸 ((1S)-1-벤질-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-		LCMS: C ₅₀ H ₅₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 833; 측정값: 834 (M+H) ⁺ .	2/96

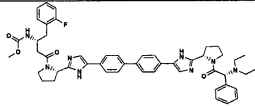
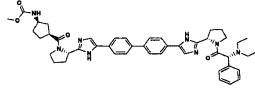
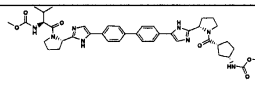
[2223]

	피롤리딘)-3- 옥소프로필)카르 바메이트			
cj-54	메틸 ((1R)-3-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-3- 옥소-1-(2- 티에닐메틸)프로 필)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₄ N ₈ O ₄ S 에 대한 분석적 계산값: 838; 측정값: 839 (M+H) ⁺ .	2/119
cj-55	메틸 ((1R)-3-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-3- 옥소-1-(3- 티에닐메틸)프로 필)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₄ N ₈ O ₄ S 에 대한 분석적 계산값: 838; 측정값: 839 (M+H) ⁺ .	2/120
cj-56	메틸 ((1S)-3-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-		LCMS: C ₄₈ H ₅₄ N ₈ O ₄ S 에 대한	2/118

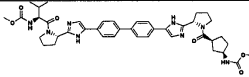
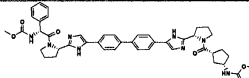
[2224]

	(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-3-옥소-1-(2-티에닐메틸)프로필)카르바메이트		분석적 계산값: 838; 측정값: 839 (M+H) ⁺ .	
cj-57	메틸 ((1S,3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₅₄ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 782; 측정값: 783 (M+H) ⁺ .	2/99a
cj-58	메틸 ((1R)-1-벤질-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-3-		LCMS: C ₅₀ H ₅₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 832; 측정값: 833 (M+H) ⁺ .	2/117

[2225]

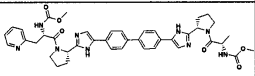
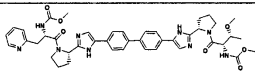
	옥소프로필)카르바메이트			
cj-59	메틸 ((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-플루오로벤질)-3-옥소프로필)카르바메이트		LCMS: C ₅₀ H ₅₅ N ₈ O ₄ F 에 대한 분석적 계산값: 850; 측정값: 851 (M+H) ⁺ .	2/100
cj-60	메틸 (((1R,3S)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-플루오로벤질)-3-옥소프로필)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₆ H ₅₄ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 782; 측정값: 783 (M+H) ⁺ .	2/99
cj-61	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((메톡시카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₁ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 750;	52/99a

[2226]

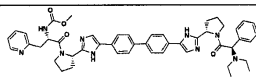
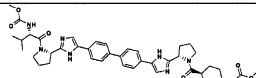
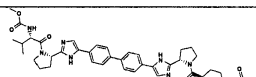
	아미노)시클로펜 틸)카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트		측정값: 751 (M+H) ⁺ .	
cj-62	메틸 ((1S)-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(((1S,3R)- 3- ((메톡시카르보닐) 아미노)시클로펜 틸)카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트		LCMS: <chem>C41H50N8O6</chem> 에 대한 분석적 계산값: 750; 측정값: 751 (M+H) ⁺ .	52/99
cj-63	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (((1R,3S)-3- ((메톡시카르보닐) 아미노)시클로펜 틸)카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H-		LCMS: <chem>C44H48N8O6</chem> 에 대한 분석적 계산값: 784; 측정값: 785 (M+H) ⁺ .	4/99a

	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소-1- 페닐에틸)카르바 메이트			
cj-64	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (((1S,3R)-3- ((메톡시카르보닐) 아미노)시클로펜 틸)카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소-1- 페닐에틸)카르바 메이트		LCMS: C ₄₄ H ₄₈ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 784; 측정값: 785 (M+H) ⁺ .	4/99
cj-65	메틸 ((1S)-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-3-(2- 피리디닐)프로파 노일)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1-		LCMS: C ₄₃ H ₄₉ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 787; 측정값: 788 (M+H) ⁺ .	51/93

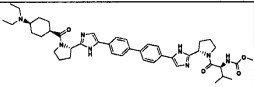
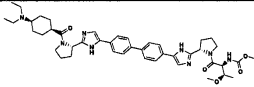
[2228]

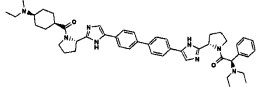
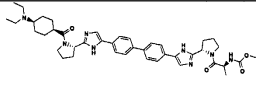
	피롤리디닐)카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트			
cj-66	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(2-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₁ H ₄₅ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 759; 측정값: 760 (M+H) ⁺ .	52/93
cj-67	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(2-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₃ H ₄₉ N ₉ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 803; 측정값: 804 (M+H) ⁺ .	86/93

[2229]

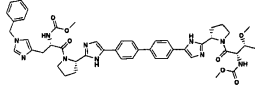
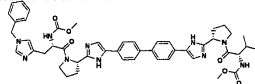
cj-68	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(2-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₃ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 819; 측정값: 820 (M+H) ⁺ .	2/93
cj-69	메틸 (((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((시스-4-(메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₂ H ₅₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 764; 측정값: 765 (M+H) ⁺ .	51/104
cj-70	메틸 (((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((트랜스-4-(메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₂ H ₅₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 764;	51/105

[2230]

	아미노)시클로헥실)카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트		측정값: 765 (M+H) ⁺ .	
cj-71	메틸 ((1S)-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((시스-4- (디에틸아미노)시클로헥실)카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₄ H ₅₈ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 762; 측정값: 763 (M+H) ⁺ .	51/106
cj-72	메틸 ((1S,2R)-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((시스-4- (디에틸아미노)시클로헥실)카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H-		LCMS: C ₄₄ H ₅₈ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 778; 측정값: 779 (M+H) ⁺ .	86/106

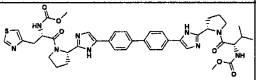
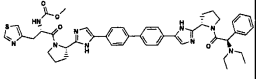
	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메톡시프로필)카 르바메이트			
cj-73	시스-4-(((2S)-2-(5- (4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-N,N- 디에틸시클로헥산 아민		LCMS: C ₄₉ H ₆₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 794; 측정값: 795 (M+H) ⁺ .	2/106
cj-74	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((시스-4- (디에틸아미노)시 클로헥실)카르보 닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-1-		LCMS: C ₄₂ H ₅₄ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 734; 측정값: 735 (M+H) ⁺ .	52/106

[2232]

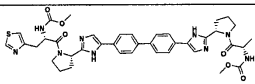
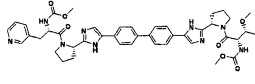
	메틸-2-옥소에틸)카르바메이트			
cj-75	메틸 ((1S)-1-((1-벤질-1H-이미다졸-4-일)메틸)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₄ N ₁₀ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 882; 측정값: 883 (M+H) ⁺ .	86/108
cj-76	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-		LCMS: C ₄₈ H ₅₄ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 866; 측정값: 867 (M+H) ⁺ .	51/108

[2233]

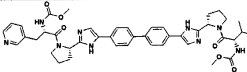
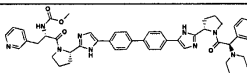
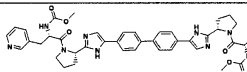
	피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트			
cj-77	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로판오일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트		LCMS: $C_{46}H_{50}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 838; 측정값: 839 (M+H) ⁺ .	52/108
cj-78	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-		LCMS: $C_{41}H_{47}N_9O_7S$ 에 대한 분석적 계산값: 809; 측정값: 810 (M+H) ⁺ .	86/107

	피롤리디닐)-2- 옥소-1-(1,3- 티아졸-4- 일메틸)에틸)카르 바메이트			
cj-79	메틸 ((1S)-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-3-(1,3- 티아졸-4- 일)프로파노일)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트		LCMS: C ₄₁ H ₄₇ N ₉ O ₆ S 에 대한 분석적 계산값: 793; 측정값: 794 (M+H) ⁺ .	51/107
cj-80	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소-1-(1,3- 티아졸-4-		LCMS: C ₄₆ H ₅₁ N ₉ O ₄ S 에 대한 분석적 계산값: 825; 측정값: 826 (M+H) ⁺ .	2/107

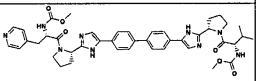
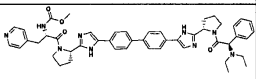
[2235]

	일메틸)에틸)카르바메이트			
cj-81	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(1,3-티아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₃₉ H ₄₃ N ₉ O ₆ S 에 대한 분석적 계산값: 765; 측정값: 766 (M+H) ⁺ .	51/107
cj-82	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(3-피리딘메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₃ H ₄₉ N ₉ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 803; 측정값: 804(M+H) ⁺ .	86/109

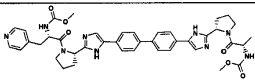
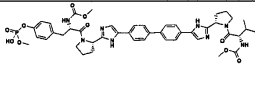
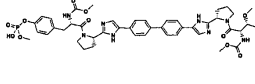
[2236]

cj-83	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(3-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₃ H ₄₉ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 787; 측정값: 788 (M+H) ⁺ .	51/109
cj-84	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(3-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₈ H ₅₃ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 819; 측정값: 820 (M+H) ⁺ .	2/109
cj-85	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-		LCMS: C ₄₁ H ₄₅ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 759;	52/109

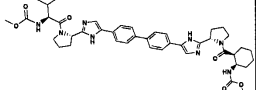
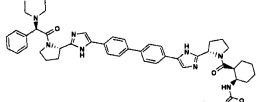
[2237]

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)-2- 옥소-1-(4- 피리디닐메틸)에 틸)카르바메이트			
cj-88	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-3- 메틸부타노일)-2- 피롤리딘일)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)-2- 옥소-1-(4- 피리디닐메틸)에 틸)카르바메이트		LCMS: $C_{43}H_{49}N_9O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 787; 측정값: 788 (M+H) ⁺ .	51/110
cj-89	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘일)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)-2- 옥소-1-(4- 피리디닐메틸)에 틸)카르바메이트		LCMS: $C_{48}H_{53}N_9O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 819; 측정값: 820 (M+H) ⁺ .	2/110

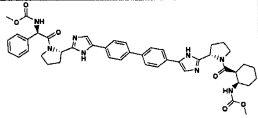
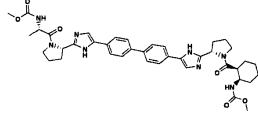
[2239]

cj-90	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-(4-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₁ H ₄₅ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 759; 측정값: 760 (M+H) ⁺ .	52/110
cj-91	메틸 (((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-(히드록시(메톡시)포스포릴)-N-(메톡시카르보닐)-L-티로실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₅₃ N ₈ O ₁₀ P 에 대한 분석적 계산값: 896; 측정값: 897 (M+H) ⁺ .	51/111
cj-92	메틸 (((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-(히드록시(메톡시)포스포릴)-N-(메톡시카르보닐)-L-티로실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₅ H ₅₃ N ₈ O ₁₁ P 에 대한 분석적	86/111

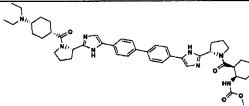
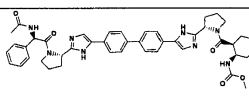
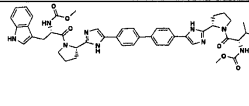
[2240]

	포스포릴)-N-(메톡시카르보닐)-L-티로실)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트		계산값: 912; 측정값: 913 (M+H) ⁺ .	
cj-93	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1S,2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₂ H ₃₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 764; 측정값: 765 (M+H) ⁺ .	98/51
cj-94	메틸 ((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-		LCMS: C ₄₇ H ₃₆ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 796; 측정값: 797	98/2

[2241]

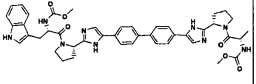
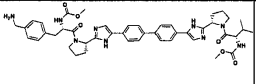
	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)시클로헥실) 카르바메이트		(M+H) ⁺ .	
cj-95	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (((1S,2R)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)시클로헥 실)카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소-1- 페닐에틸)카르바 메이트		LCMS: C ₄₅ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 798; 측정값: 799 (M+H) ⁺ .	98/4
cj-96	메틸 ((1R,2S)-2- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(N- (메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)시클로헥실) 카르바메이트		LCMS: C ₄₀ H ₄₈ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 736; 측정값: 737 (M+H) ⁺ .	98/51

[2242]

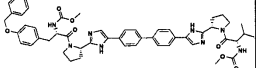
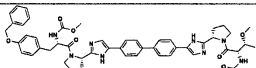
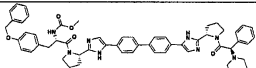
cj-97	메틸 ((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(시스-4-(디에틸아미노)시클로헥실)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트		LCMS: $C_{46}H_{60}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 788; 측정값: 789 (M+H) ⁺ .	98/106
cj-98	메틸 ((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2R)-2-아세트아미도-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)시클로헥실)카르바메이트		LCMS: $C_{45}H_{50}N_8O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 782; 측정값: 783 (M+H) ⁺ .	98/130
cj-99	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-		LCMS: $C_{56}H_{51}N_9O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 825; 측정값: 826 (M+H) ⁺ .	51/112

[2243]

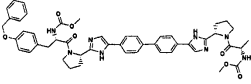
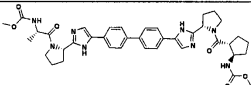
	피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트			
cj-100	메틸 ((1S)-1-(1H- 인돌-3-일메틸)-2- ((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2S,3R)-3- 메톡시-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)부타노일)- 2-피롤리디닐)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: C ₄₆ H ₅₁ N ₉ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 841; 측정값: 842 (M+H) ⁺ .	86/112
cj-101	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: C ₅₁ H ₅₅ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 857; 측정값: 858 (M+H) ⁺ .	2/112

	피롤리딘)-1- (1H-인돌-3- 일메틸)-2- 옥소에틸)카르바 메이트			
cj-102	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-2-((2S)-1- ((2S)-3-(1H-인돌- 3-일)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)프로파노 일)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1- 메틸-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: $C_{44}H_{47}N_9O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 797; 측정값: 798 (M+H) ⁺ .	52/112
cj-103	메틸 ((1S)-1-(4- (아미노메틸)벤질) -2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-3- 메틸부타노일)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1-		LCMS: $C_{45}H_{53}N_9O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 815; 측정값: 816 (M+H) ⁺ .	본문 참조

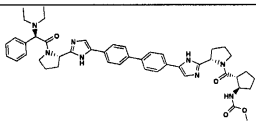
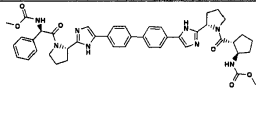
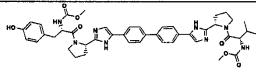
[2245]

	피롤리딘)-2- 옥소에틸)카르바 메이트			
cj-104	메틸 ((1S)-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(O-벤질-N- (메톡시카르보닐)- L-티로실)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트		LCMS: C ₅₁ H ₅₆ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 892; 측정값: 893 (M+H) ⁺ .	51/113
cj-105	메틸 ((1S,2R)-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(O-벤질-N- (메톡시카르보닐)- L-티로실)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)-2- 메톡시프로필)카 르바메이트		LCMS: C ₅₁ H ₅₆ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 908; 측정값: 909 (M+H) ⁺ .	86/113
cj-106	메틸 ((1S)-1-(4- (벤질옥시)벤질)- 피롤리딘)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: C ₅₆ H ₆₀ N ₈ O ₅ 에 대한	2/113

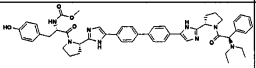
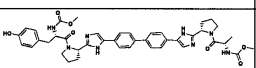
[2246]

	2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트		분석적 계산값: 924; 측정값: 925 (M+H) ⁺ .	
cj-107	메틸 ((1S)-1-(4-(벤질옥시)벤질)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₉ H ₅₂ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 864; 측정값: 865 (M+H) ⁺ .	52/113
cj-108	메틸 ((1R,2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-		LCMS: C ₃₉ H ₄₆ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 722; 측정값: 723 (M+H) ⁺ .	122/52

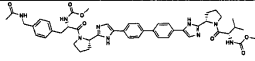
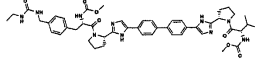
[2247]

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)시클로펜틸) 카르바메이트			
cj-109	메틸 ((1R,2R)-2- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)시클로펜틸) 카르바메이트		LCMS: $C_{46}H_{54}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 782; 측정값: 783 (M+H) ⁺ .	122/2
cj-110	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (((1R,2R)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)시클로펜 틸)카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소-1- 페닐에틸)카르바 메이트		LCMS: $C_{44}H_{48}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 784; 측정값: 785 (M+H) ⁺ .	122/4
cj-111	메틸 ((1S)-1-(4- 히드록시벤질)-2-		LCMS: $C_{44}H_{50}N_8O_7$	본문 참조

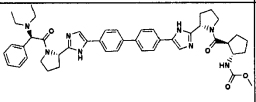
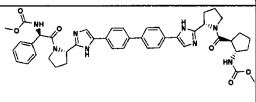
[2248]

	((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트		에 대한 분석적 계산값: 802; 측정값: 803 (M+H) ⁺ .	
cj-112	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-(4-히드록시벤질)-2-옥소에틸)카르바메이트		LCMS: C ₄₉ H ₅₄ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 834; 측정값: 835 (M+H) ⁺ .	본문 참조
cj-113	메틸 ((1S)-1-(4-히드록시벤질)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-		LCMS: C ₄₂ H ₄₆ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 774; 측정값: 775 (M+H) ⁺ .	본문 참조

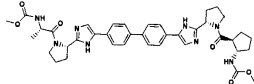
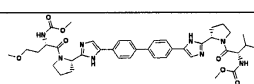
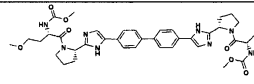
[2249]

	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소에틸)카르바 메이트			
cj-114	메틸 ((1S)-1-(4- (아세트아미도메 틸)벤질)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-3- 메틸부타노일)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		LCMS: $C_{47}H_{55}N_9O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 857; 측정값: 585 (M+H) ⁺ .	본문 참조
cj-115	메틸 ((1S)-1-(4- (((에틸카르바모일))아미노)메틸)벤질)2-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-3- 메틸부타노일)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-		LCMS: $C_{48}H_{58}N_{10}O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 886; 측정값: 887 (M+H) ⁺ .	본문 참조

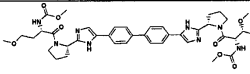
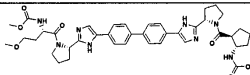
[2250]

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소에틸)카르바 메이트			
cj-116	메틸 ((1S,2S)-2- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르 보닐)시클로펜틸) 카르바메이트		LCMS: $C_{46}H_{54}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 782; 측정값: 783 (M+H) ⁺ .	121/2
cj-117	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (((1S,2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)시클로펜 틸)카르보닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소-1- 페닐에틸)카르바 메이트		LCMS: $C_{44}H_{48}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 784; 측정값: 785 (M+H) ⁺ .	121/4

[2251]

cj-118	메틸 ((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)시클로펜틸)카르바메이트		LCMS: C ₃₉ H ₄₆ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 722; 측정값: 723 (M+H) ⁺ .	121/52
cj-119	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-호모세릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		LCMS: C ₄₀ H ₅₀ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 754; 측정값: 755 (M+H) ⁺ .	51/87
cj-120	메틸 ((1S)-3-메톡시-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-		LCMS: C ₃₈ H ₄₆ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 726; 측정값: 727	52/87

[2252]

	피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)프로필)카르 바메이트		(M+H) ⁺ .	
cj-121	메틸 ((1S,2R)-2- 메톡시-1-(((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1- (N- (메톡시카르보닐)- O-메틸-L- 호모세린)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)프로필)카르 바메이트		LCMS: $C_{40}H_{50}N_8O_8$ 에 대한 분석적 계산값: 770; 측정값: 771 (M+H) ⁺ .	86/87
cj-122	메틸 ((1S,2S)-2- (((2S)-2-(5-(4'-(2- ((2S)-1-(N- (메톡시카르보닐)- O-메틸-L- 호모세린)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)프로필)카르 바메이트		LCMS: $C_{41}H_{50}N_8O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 766; 측정값: 767 (M+H) ⁺ .	121/87

[2253]

	보닐)시클로펜틸) 카르바메이트			

[2254]

[2255]

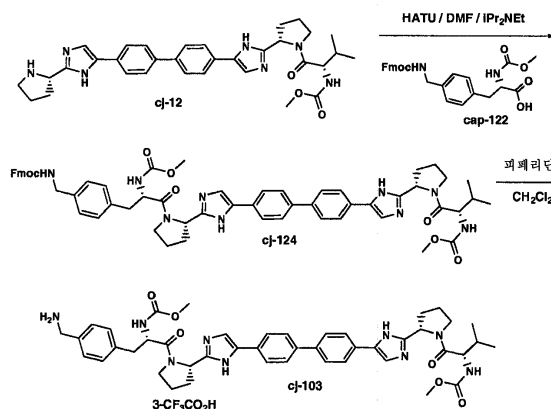
실시예 cj-111 내지 실시예 cj-113.

[2256]

실시에 cj-111 내지 실시예 cj-113의 경우, 실시예 cj-105 내지 실시예 cj-107의 화합물을 실시예 28의 단계 d에서 사용한 조건과 유사한 조건 (K_2CO_3 을 사용하지 않았다는 점 제외)하에 수소화하였다.

[2257]

실시예 cj-103, 실시예 cj-114 및 실시예 cj-115의 제조



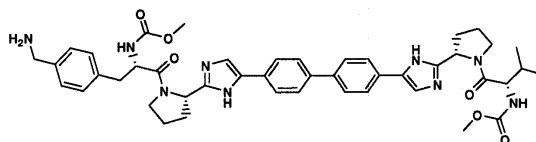
[2258]

[2259]

중간체 cj-124를 실시예 28의 단계 e에 기재된 바와 같이 중간체 cj-12 및 Cap-122의 커플링으로 제조하였다. LCMS: C₆₀H₆₃N₉O₈에 대한 분석적 계산값: 1037; 측정값: 520 (1/2M+H)⁺. 이것은 이중으로 대전된 분자 이온에 상응한다.

[2260]

실시예 cj-103.

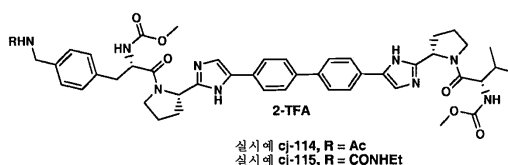


[2261]

[2262]

중간체 cj-124 (83.0 mg, 0.08 mmol)를 DMF (5 mL) 중에 용해하고, 피페리딘 (1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 2시간 후에 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (YMC-팩(YMC-Pack) C-18, 30×100 mm, CH₃CN-H₂O-TFA)로 정제하여 아민의 TFA 염 (87.0 mg, 94%)을 수득하였다. LCMS: C₄₅H₅₃N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 815; 측정값: 816 (M+H)⁺.

실시예 cj-114 내지 cj-115.



[2263]

[2264]

실시예 cj-103의 생성물을 실시예 25에서의 조건과 유사한 조건하에 반응식에 나타난 바와 같이 아세트산 무수물 또는 에틸 이소시아네이트를 사용하여 아실화하였다.

[2265]

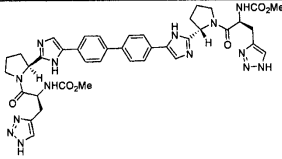
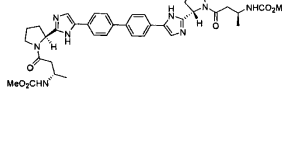
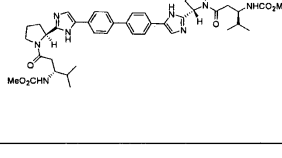
실시예 cj-114, LCMS: C₄₇H₅₅N₉O₇에 대한 분석적 계산값: 857; 측정값: 858 (M+H)⁺.

[2266]

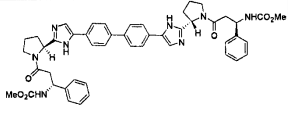
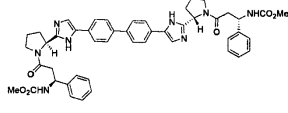
실시예 cj-115, LCMS: C₄₈H₅₈N₁₀O₇에 대한 분석적 계산값: 886; 측정값: 887 (M+H)⁺.

[2267]

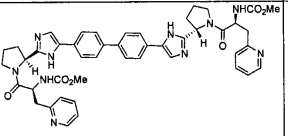
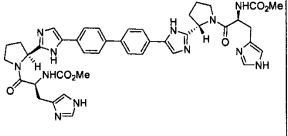
하기 실시예를 실시예 1과 유사한 절차를 이용하여 중간체 1e로부터 제조하였다. 표에서는 부가된 cap을 표시하였고, cap 번호가 기재되지 않은 경우에는 해당 카르복실산이 시판되는 것이다:

실시예	화합물 명칭	구조	Cap	LCMS
cj-125	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로파노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-2-옥소-1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트		128	LCMS: C ₄₀ H ₄₄ N ₁₄ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 816; 측정값: 817 (M+H) ⁺ .
cj-126	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2S)-4-옥소-4,2-부탄디일)))비스카르바메이트		115	LCMS: C ₃₈ H ₄₆ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 710; 측정값: 711 (M+H) ⁺ .
cj-127	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2S)-4-옥소-4,2-부탄디일)))비스카르바메이트		116	LCMS: C ₄₂ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적

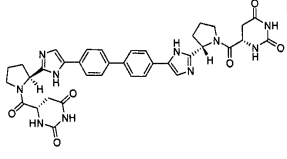
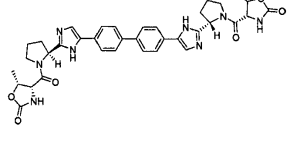
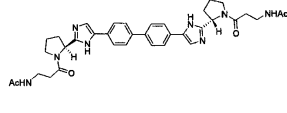
[2268]

	피롤리딘디일((3R)-4-메틸-1-옥소-1,3-펜탄디일)))비스카르바메이트			계산값: 766; 측정값: 777 (M+H) ⁺ .
cj-128	메틸 ((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-(1-((3R)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-3-옥소-1-페닐프로필)카르바메이트		92	LCMS: C ₄₈ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 834; 측정값: 835 (M+H) ⁺ .
cj-129	메틸 ((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-(1-((3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-3-		91	LCMS: C ₄₈ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 834; 측정값: 835 (M+H) ⁺ .

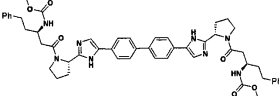
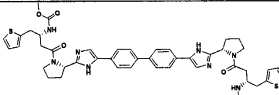
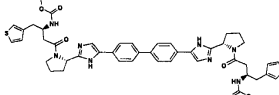
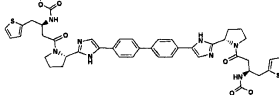
[2269]

	옥소-1-페닐프로필)카르바메이트			
cj-130	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(2-피리디닐)프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-(2-피리디닐메틸)에틸)카르바메이트		93	LCMS: C ₄₆ H ₄₈ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 836; 측정값: 837 (M+H) ⁺ .
cj-131	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-이미다졸-4-일)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-(1H-이미다졸-4-일메틸)-2-		94	LCMS: C ₄₂ H ₄₆ N ₁₂ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 814; 측정값: 815 (M+H) ⁺ .

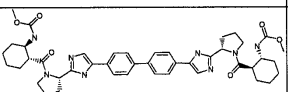
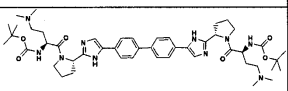
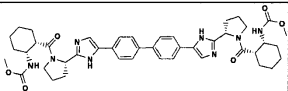
[2270]

	옥소에틸)카르바메이트			
cj-132	(6S,6'S)-6,6'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐))디디히드로-2,4(1H,3H)-피리미딘디온		-	LCMS: C ₃₆ H ₃₆ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 704; 측정값: 705 (M+H) ⁺ .
cj-133	(4S,5R,4'S,5'R)-4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐))비스(5-메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온)		124	LCMS: C ₃₇ H ₄₀ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 676; 측정값: 677 (M+H) ⁺ .
cj-134	N-(3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-아세트아미도프로판로일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-3-옥소프로필)아세트아미드		-	LCMS: C ₃₆ H ₄₂ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 650; 측정값: 651 (M+H) ⁺ .

[2271]

cj-135	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((3R)-1-옥소-5-페닐- 1,3- 펜탄디일)))비스카 르바메이트		95	LCMS: $C_{52}H_{58}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 890; 측정값: 890 (M+H) ⁺ .
cj-136	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((2R)-4-옥소-1-(2- 티에닐)-4,2- 부탄디일)))비스카 르바메이트		119	LCMS: $C_{46}H_{50}N_8O_6S_2$ 에 대한 분석적 계산값: 874; 측정값: 875 (M+H) ⁺ .
cj-137	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((2R)-4-옥소-1-(3- 티에닐)-4,2- 부탄디일)))비스카 르바메이트		120	LCMS: $C_{46}H_{50}N_8O_6S_2$ 에 대한 분석적 계산값: 874; 측정값: 875 (M+H) ⁺ .
cj-138	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((2R)-4-옥소-1-(3- 티에닐)-4,2- 부탄디일)))비스카 르바메이트		118	LCMS: $C_{46}H_{50}N_8O_6S_2$ 에 대한 분석적

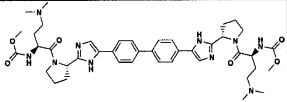
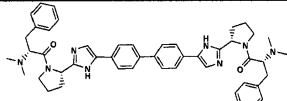
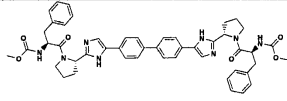
[2272]

	피롤리딘디일((2S)-4-옥소-1-(2-티에닐)-4,2-부탄디일)))비스카르바메이트			계산값: 874; 측정값: 875 (M+H) ⁺ .
cj-139	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐(1R,2R)-2,1-시클로헥산디일)) 비스카르바메이트		97	LCMS: C ₄₄ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 790; 측정값: 791 (M+H) ⁺ .
cj-140	디-tert-부틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2S)-4-(디메틸아미노)-1-옥소-1,2-부탄디일)))비스카르바메이트		125	LCMS: C ₄₈ H ₆₈ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 880; 측정값: 881 (M+H) ⁺ .
cj-141	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐(1R,2S)-2,1-시클로헥산디일)) 비스카르바메이트		98	LCMS: C ₄₄ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 790; 측정값: 791 (M+H) ⁺ .

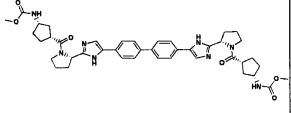
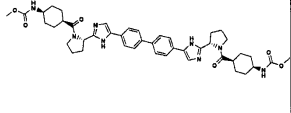
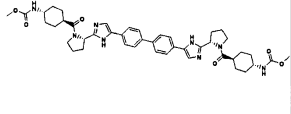
[2273]

cj-142	(3S,3'S)-4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N~1~,N~1~-디메틸-4-옥소-1,3-부탄디아민)		본문 참조	LCMS: C ₃₈ H ₅₂ N ₁₀ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 680; 측정값: 681 (M+H) ⁺ .
cj-143	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2R)-4-옥소-1-페닐-4,2-부탄디일)))비스카르바메이트		117	LCMS: C ₅₀ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 862; 측정값: 863 (M+H) ⁺ .
cj-144	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐(1R,3S)-3,1-시클로펜탄디일))비스카르바메이트		99	LCMS: C ₄₂ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 762; 측정값: 763 (M+H) ⁺ .
cj-145	메틸 ((1R)-1-벤질-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노일)-2-피롤리딘)일)-		101	LCMS: C ₄₈ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 834; 측정값: 835 (M+H) ⁺ .

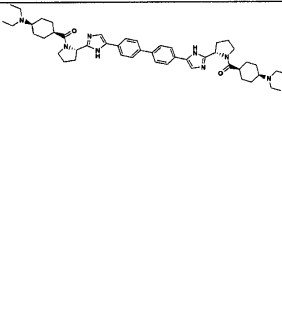
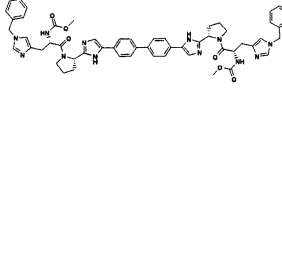
[2274]

	1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트			
cj-146	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일(2S)-4-(디메틸아미노)-1-옥소-1,2-부탄디일)))비스카르바메이트		본문 참조	LCMS: C ₄₂ H ₅₆ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 796; 측정값: 797 (M+H) ⁺ .
cj-147	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-1-옥소-3-페닐-2-프로판아민)		90	LCMS: C ₄₈ H ₅₄ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 774; 측정값: 775 (M+H) ⁺ .
cj-148	메틸 ((1S)-1-벤질-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-페닐프로파노일)-2-피롤리딘)-		102	LCMS: C ₄₈ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 834; 측정값: 835 (M+H) ⁺ .

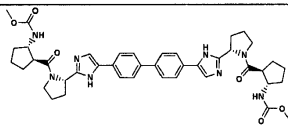
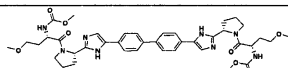
[2275]

	1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-2-옥소에틸)카르바메이트			
cj-149	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐(1R,3S)-3,1-시클로펜탄디일))비스카르바메이트		99a	LCMS: C ₄₂ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 806; 측정값: 807 (M+H) ⁺ .
cj-150	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐시스-4,1-시클로헥산디일))비스카르바메이트		104	LCMS: C ₄₄ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 790; 측정값: 791 (M+H) ⁺ .
cj-151	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐트랜스-4,1-시클로헥산디일))비스카르바메이트		105	LCMS: C ₄₄ H ₅₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 790; 측정값: 791 (M+H) ⁺ .

[2276]

cj-152	((시스)-4,4'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일카르보닐))비스(N,N-디에틸시클로헥산아민)		106	LCMS: C ₄₈ H ₆₆ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 766; 측정값: 777 (M+H) ⁺ .
cj-153	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-(1,3-티아졸-4-일)프로파노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-2-옥소-1-(1,3-티아졸-4-일메틸)에틸)카르바메이트		107	LCMS: C ₄₂ H ₄₄ N ₁₀ O ₆ S ₂ 에 대한 분석적 계산값: 848; 측정값: 849 (M+H) ⁺ .
cj-154	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로파노		108	LCMS: C ₅₆ H ₅₈ N ₁₂ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 994; 측정값: 995 (M+H) ⁺ .

[2277]

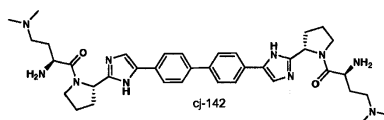
	일)-2- 피롤리딘-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘-1-((1- 벤질-1H- 이미다졸-4- 일)메틸)-2- 옥소에틸)카르바 메이트			
cj-155	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스 (1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일카르 보닐(1S,2S)-2,1- 시클로펜탄디일)) 비스카르바메이트		121	LCMS: C ₄₂ H ₅₀ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 762; 측정값: 763 (M+H) ⁺ .
cj-156	메틸 ((1S)-3- 메톡시-1-(((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1- (N- (메톡시카르보닐)- O-메틸-L- 호모세틸)-2- 피롤리딘-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르		87	LCMS: C ₄₀ H ₅₀ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 770; 측정값: 771 (M+H) ⁺ .

[2278]

	보닐)프로필)카르 바메이트			

[2279]

실시에 cj-142.

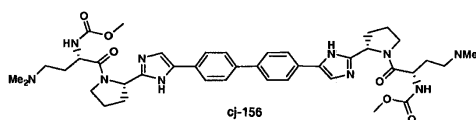


[2280]

[2281]

실시에 cj-142를 실시에 cj-140에서 수득한 생성물을 CH₂Cl₂ 중 40% TFA로 처리하여 제조하였다. 혼합물이 3 시간 동안 실온에서 교반되도록 한 후에 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (YMC-팩, C18 30×100 mm, CH₃CN-H₂O-TFA)로 정제하였다.

실시에 cj-156.



[2282]

[2283] 실시예-cj-156의 화합물을 Cap-51에 대해 나타낸 방법에 따라 실시예-cj-142에서 제조된 화합물을 카르바모일화 시켜 제조하였다.

[2284] 섹션 JG

[2285] 방법 A: LCMS - 엑스-테라 MS C-18 3.0×50 mm, 30.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트.

[2286] 방법 B: HPLC - 엑스-테라 C-18 4.6×50 mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA.

[2287] 방법 C: HPLC - YMC C-18 4.6×50 mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.2% H₃PO₄, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.2% H₃PO₄.

[2288] 방법 D: HPLC - 페노메덱스 C-18 4.6×150 mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.2% H₃PO₄, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.2% H₃PO₄.

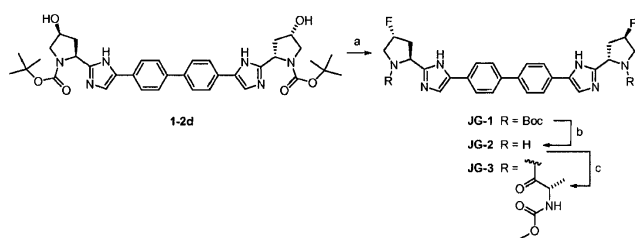
[2289] 방법 E: LCMS - 제미니 C-18 4.6×50 mm, 10.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트온이트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트온이트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트.

[2290] 방법 F: LCMS - 루나 C-18 3.0×50 mm, 7.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트오니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트오니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트.

[2291] 방법 G: HPLC - 페노메넥스 제미니 C-18 4.6×150 mm, 35분에 걸쳐 10% → 80% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트ونی트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트ونی트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트.

[2292] 방법 H: HPLC - 페노메넥스 제미니 C-18 4.6×150 mm, 25분에 걸쳐 10% → 80% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세트ونی트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세트ونی트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트.

[2293] 방법 I: HPLC - 워터스-엑스-브릿지(Waters-X-Bridge) C-18 4.6×150 mm, 30분에 걸쳐 10% → 70% B 구배, 1 분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트.



[2294]

[2295] 단계 a:

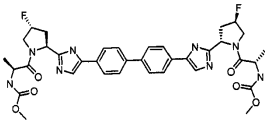
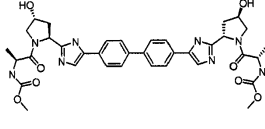
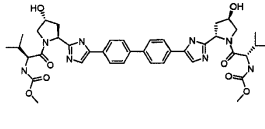
[2296] (3S,3'S,5S,5'S)-tert-부틸 5,5'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트) (1.40 g, 2.13 mmol)를 -78℃로 냉각시킨 CH₂Cl₂ 14.0 mL 중 비스(2-메톡시에틸)아미노 설퍼 트리플루오라이드 (0.87 mL, 4.69 mmol)의 용액에 고체로서 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액에 붓고, 버블링이 멈출 때까지 교반하였다. 층들을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 1회 세척하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하여 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 CH₂Cl₂ 및 펜탄으로 연화처리하여 (3R,3'R,5S,5'S)-tert-부틸 5,5'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(3-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트) JG-1을 황갈색 고체 (0.98 g, 71%)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.10 (2H, m) 7.60-7.82 (8H, m) 7.35 (2H, m) 5.45 (1H, s) 5.35 (1H, s) 4.85-4.90 (2H, m) 3.69-3.79 (4H, m) 2.53-2.61 (2H, m) 2.28-2.37 (2H, m) 1.40 (8H, s) 1.12 (10H, s)

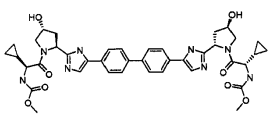
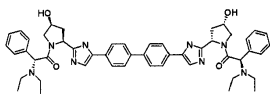
[2297]

- [2298] LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, (t_R = 3.04 min), $C_{36}H_{42}F_2N_6O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 660.70; 측정값: 661.68 (M+H)⁺.
- [2299] 단계 b:
- [2300] 디옥산 4 mL 중 (3R,3'R,5S,5'S)-tert-부틸 5,5'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(3-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트) (0.098 g, 1.48 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl의 4.0 M 용액 2.0 mL를 첨가하였다. 상기 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 황갈색 고체를 진공 하에 건조시켜 4,4'-비스(2-((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐 테트라히드로클로라이드 JG-2 (0.89 g, 100% 수율)를 수득하였다. 추가로 정제하지 않았다.
- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05 (2H, s), 8.18 (2H, s), 8.00-8.09 (4H, m), 7.89 (4H, d, J =7.63 Hz) 5.71 (1H, s) 5.61 (1H, s) 5.24-5.33 (2H, m) 3.92 (2H, d, J =10.68 Hz) 3.63-3.71 (2H, m) 2.79-2.89 (2H, m)
- [2301]
- [2302] LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, (t_R = 2.12 min), $C_{26}H_{26}F_2N_6$ 에 대한 분석적 계산값: 460.53; 측정값: 461.37 (M+H)⁺.
- [2303] 단계 c:
- [2304] DMF 3 mL 중 4,4'-비스(2-((2S,4R)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐테트라히드로클로라이드 (0.060 g, 0.10 mmol), (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)프로판산 (0.031 g, 0.21 mmol) 및 HATU (0.081 g, 0.21 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필에틸 아민 (0.11 mL, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새 (16시간) 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 상기 조질의 생성물을 역상 분취용 HPLC로 정제하고, 두 번째로 이것을 워터스 MCX 추출 카트리지에 통과시켜 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(바이페닐-4,4'-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(3-플루오로피롤리딘-5,1-디일))비스(1-옥소프로판-2,1-디일)디카르바메이트 JG-3을 유리 염기 (0.0097 g, 7.5%)로서 수득하였다.
- ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.91 (2H, m), 7.76-7.84 (3H, m), 7.64-7.84 (5H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 5.55 (1H, s), 5.11 (1H, s), 4.29-4.38 (2H, m), 4.13 (2H, d, J =12.51 Hz), 3.89-3.98 (2H, m), 3.53 (6H, s), 2.54-2.64 (4H, m), 1.21 (6H, s)
- [2305]
- [2306] LCMS - 루나 C-18 3.0×50 mm, 7.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, (t_R = 2.40 min)
- [2307] 공칭/LRMS - $C_{36}H_{40}F_2N_8O_6$ 에 대한 계산값: 718.30; 측정값: 719.24 (M+H)⁺.

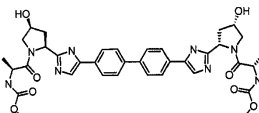
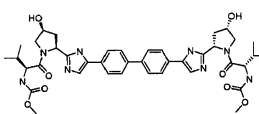
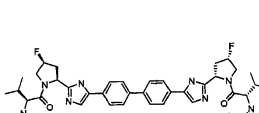
[2308] 정밀/HRMS - $C_{36}H_{41}F_2N_8O_6$ 에 대한 계산값: 719.3117; 측정값: 719.3114 (M+H)⁺.

구조	화합물 명칭	데이터
 JG-3	메틸 ((1S)-2-((2S,4R)-4-플루오로-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-플루오로-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	RT = 13.60 min, 방법 I LRMS: $C_{36}H_{40}F_2N_8O_6$에 대한 분석적 계산값: 718.30 측정값: 719.24 (M+H)⁺ HRMS: $C_{36}H_{41}F_2N_8O_6$에 대한 분석적 계산값: 719.3117 측정값: 719.3114 (M+H)⁺
 1-1e 및 Cap-12로부터 제조함 JG-4	메틸 ((1S)-2-((2S,4R)-4-히드록시-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-히드록시-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	RT = 9.27 min, 방법 H LRMS: $C_{36}H_{42}N_8O_8$에 대한 분석적 계산값: 714.77 측정값: 715.33 (M+H)⁺ HRMS: $C_{36}H_{43}N_8O_8$에 대한 분석적 계산값: 715.3204 측정값: 715.3186 (M+H)⁺
 1-1e 및 Cap-51로부터 제조함 JG-5	메틸 ((1S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-히드록시-1-(N-(메톡시카르보닐)-아미노)-3-메틸부타노일)-2-	RT = 15.08 min, 방법 G LRMS: $C_{40}H_{50}N_8O_8$에 대한 분석적 계산값: 770.88 측정값: 771.76 (M+H)⁺

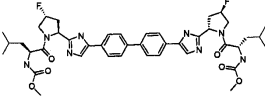
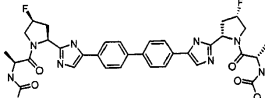
[2309]

	피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)- 2- 메틸프로필)카르바메이 트	HRMS: C₄₀H₅₁N₈O₈ 에 대한 분석적 계산값: 771.3830 측정값: 771.3798 (M+H)⁺
JG-6  1-1e 및 Cap-54b로부터 제조함	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2- 디일((2S,4R)-4- 히드록시-2,1- 피롤리딘디일)(1S)-1- 시클로프로필-2-옥소- 2,1- 에탄디일)))비스카르바 메이트	RT = 13.67 min, 방법 G LRMS: C₄₀H₄₆N₈O₈ 에 대한 분석적 계산값: 766.85 측정값: 767.65 (M+H)⁺ HRMS: C₄₀H₄₇N₈O₈ 에 대한 분석적 계산값 767.3517 측정값: 767.3483 (M+H)⁺
JG-7  1-2e 및 Cap-2로부터 제조함	(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2- 디일))비스(1-((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-3- 피롤리딘)	RT = 15.88min, 방법 H LRMS: C₅₀H₅₈N₈O₄ 에 대한 분석적 계산값: 834.45 측정값: 835.38(M+H)⁺ HRMS: C₅₀H₅₉N₈O₄ 에 대한 분석적 계산값: 835.4659 측정값: 835.4627(M+H)⁺

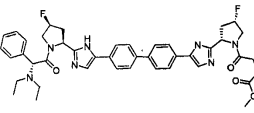
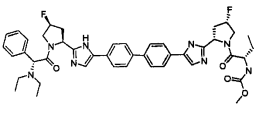
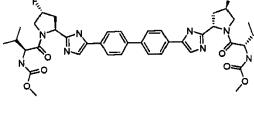
[2310]

JG-8  1-2e 및 Cap-52로부터 제조함	메틸 ((1S)-2-((2S,4S)-4-히드록시-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-히드록시-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	RT = 9.99 min, 방법 H LRMS: C₃₆H₄₂N₈O₈에 대한 분석적 계산값: 714.77 측정값: 715.71 (M+H)⁺ HRMS: C₃₆H₄₃N₈O₈에 대한 분석적 계산값: 715.3204 측정값: 715.3188 (M+H)⁺
JG-9  1-2e 및 Cap-51로부터 제조함	메틸 ((1S)-1-(((2S,4S)-4-히드록시-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-히드록시-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	RT = 14.12 min, 방법 H LRMS: C₄₀H₅₀N₈O₈에 대한 분석적 계산값: 770.88 측정값: 771.74 (M+H)⁺ HRMS: C₄₀H₅₁N₈O₈에 대한 분석적 계산값: 771.3830 측정값: 771.3799 (M+H)⁺
JG-10 	메틸 ((1S)-1-(((2S,4S)-4-플루오로-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-	RT = 17.66 min, 방법 I LRMS: C₄₀H₄₈F₂N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 774.86 측정값: 775.49 (M+H)⁺

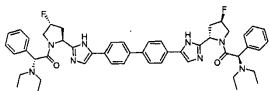
[2311]

1-2e2 및 Cap-51로부터 제조함	피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)- 2- 메틸프로필)카르바메이 트	HRMS: C₄₀H₄₉F₂N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 775.3743 측정값: 775.3717 (M+H)⁺
JG-12  (S)-2- (메톡시카르보닐아미노)-4- 메틸펜탄산 및 JG-2로부터 제조함	메틸 ((1S)-1-((2S,4R)-4- 플루오로-2-(5-(4'-2- (2S,4R)-4-플루오로-1- (2S)-2- (메톡시카르보닐)아미 노)-4-메틸펜타노일)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)- 3- 메틸부틸)카르바메이트	RT = 9.69 min, 방법 I LRMS: C₄₂H₅₂F₂N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 802.92 측정값: 803.42 (M+H)⁺ HRMS: C₄₂H₅₃F₂N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 803.4056 측정값: 803.4018 (M+H)⁺
JG-13  1-2e2 및 Cap-52로부터 제조함	메틸 ((1S)-2-((2S,4S)-4- 플루오로-2-(5-(4'-2- (2S,4S)-4-플루오로-1- (N-(메톡시카르보닐)-L- 알라닐)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1-메틸-2- 옥소에틸)카르바메이트	RT = 13.60 min, 방법 I LRMS: C₃₆H₄₀F₂N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 718.30 측정값: 719.45 (M+H)⁺ HRMS: C₃₆H₄₁F₂N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 719.3117 측정값: 719.3090 (M+H)⁺

[2312]

JG-14  JG-25 및 Cap-52로부터 제조함	메틸 ((1S)-2-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-4-플루오로-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	RT = 15.13 min, 방법 I LCMS: C₄₃H₄₈F₂N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 778.91 측정값: 779.79 (M+H)⁺
JG-15  JG-25 및 Cap-51로부터 제조함	메틸 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-4-플루오로-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	RT = 17.51 min, 방법 I LCMS: C₄₅H₅₂F₂N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 806.96 측정값: 807.50 (M+H)⁺
JG-16 	메틸 ((1S)-1-(((2S,4R)-4-플루오로-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미	RT=16.51 min, 방법 I LRMS: C₄₀H₄₈F₂N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 774.86

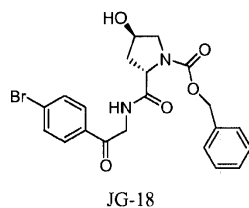
[2313]

JG-2 및 Cap-51로부터 제조함	노)-3-메틸부타노일)-2- 피롤리딘일)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘일)카르보닐)- 2- 메틸프로필)카르바메이 트	측정값: 775.39 (M+H) ⁺ HRMS: C ₄₀ H ₄₉ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 775.3743 측정값: 775.3740 (M+H) ⁺
JG-17  JG-2 및 Cap-2로부터 제조함	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2- 디일((2S,4R)-4- 플루오로-2,1- 피롤리딘디일)))비스(N, N-디에틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민)	RT = 8.13 min, 방법 I LCMS: C ₅₀ H ₅₆ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 839.04 측정값: 839.46 (M+H) ⁺ HRMS: C ₅₀ H ₅₇ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 839.4572 측정값: 839.4543 (M+H) ⁺

[2314]

[2315]

실시예 28의 단계 a에서와 같이 하되, 프롤린 대신에 히드록시프롤린을 사용하여 JG-18을 합성하였다.



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.89(2H, t, J=8.39 Hz) 7.74 (2H, t, J=8.24 Hz) 7.28-7.37 (5H, m) 5.01-5.08 (3H, m) 4.27-4.57 (4H, m) 3.44-3.53 (1H, m) 3.37(1H, d, J=10.99 Hz) 2.12 (1H, d, J=11.60 Hz) 1.93 (1H, dd, J=12.05 Hz, 6.56 Hz)

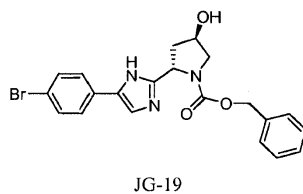
[2316]

[2317]

LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, 이동상, t_R = 3.62 min, C₂₁H₂₁BrN₂O₅에 대한 분석적 계산값: 461.32; 측정값: 462.64 (M+H)⁺.

[2318]

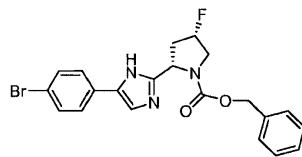
실시예 28의 단계 b에서와 같이 하여 JG-18로부터 JG-19를 합성하였다.



[2319]

[2320]

LCMS - 루나 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, t_R = 1.88 min, C₂₁H₂₀BN₃O₃에 대한 분석적 계산값: 441.07; 측정값: 442.22 (M+H)⁺.



JG-20

[2321]

[2322]

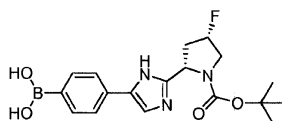
(2S,4R)-벤질 2-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 3.4 mmol)를 -78℃로 냉각시킨 CH_2Cl_2 15 mL 중 비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드 (0.98 mL, 5.1 mmol)의 용액에 고체로서 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액에 붓고, 버블링이 멈출 때까지 교반하였다. 층들을 분리하고, 수성 층을 CH_2Cl_2 로 1회 세척하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하여 건조 (MgSO_4)시켜 여과하고 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 CH_2Cl_2 및 펜탄으로 연화처리하여 (2S,4S)-벤질 2-(5-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 JG-20을 황색 고체 (0.96 g, 62%)로서 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (2H, d, $J=7.02$ Hz) 7.48-7.55 (3H, m) 7.41-7.35 (3H, m) 7.19-7.11 (2H, m) 5.15-5.02 (3H, m) 3.84-3.78 (2H, m) 3.33 (2H, s) 2.53-2.61 (1H, m) 2.33-2.42 (1H, m)

[2323]

[2324]

LCMS - 루나 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, t_R = 2.10 min, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrF}_1\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 분석적 계산값: 443.06; 측정값: 444.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



JG-21

[2325]

[2326]

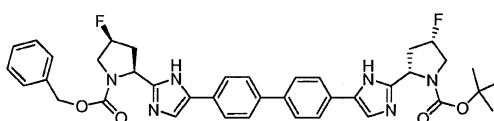
(2S,4R)-tert-부틸 4-히드록시-2-(5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트, 1-2c (1.5 g, 3.3 mmol)를 -78℃로 냉각시킨 CH_2Cl_2 15 mL 중 비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드 (0.91 mL, 5.0 mmol)의 용액에 고체로서 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액에 붓고, 버블링이 멈출 때까지 교반하였다. 층들을 분리하고, 수성 층을 CH_2Cl_2 로 1회 세척하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하여 건조 (MgSO_4)시켜 여과하고 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 5% MeOH/ CH_2Cl_2 를 사용하여 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 4-(2-((2S,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐보론산을 황갈색 고체 (0.46 g, 37%)로서 수득하였다.

[2327]

LCMS - 루나 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, t_R = 1.46 min, $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{B}_1\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 375.18; 측정값: 376.12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2328]

JG-22를 실시예 28의 단계 c에 기재한 바와 같이 하여 JG-20 및 JG-21로부터 합성하였다.



JG-22

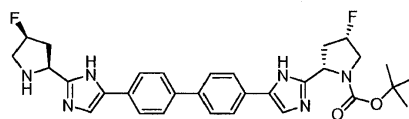
[2329]

[2330]

LCMS - 루나 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95%

물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, $t_R = 2.27$ min, $C_{39}H_{40}F_2N_6O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 694.31; 측정값: 695.35 (M+H)⁺.

[2331] JG-23을 실시예 28의 단계 d에 기재한 바와 같이 하여 JG-22로부터 합성하였다.

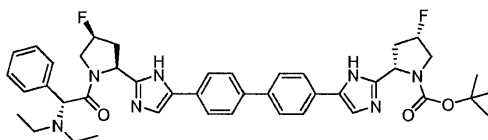


JG-23

[2332]

[2333] LCMS - 페노메넥스 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA, B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA, 이동상, $t_R = 2.62$ min, $C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 560.27; 측정값: 561.52 (M+H)⁺.

[2334] JG-24를 실시예 28의 단계 e에 기재한 바와 같이 하여 JG-22 및 Cap-2로부터 합성하였다.

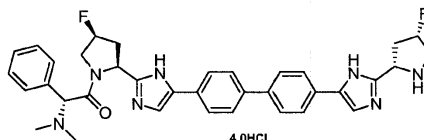


JG-24

[2335]

[2336] LCMS - 루나 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, $t_R = 2.30$ min, $C_{41}H_{45}F_2N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 721.36; 측정값: 722.42 (M+H)⁺.

[2337] JG-25를 실시예 LS14의 단계 b에 기재한 바와 같이 하여 메탄올성 HCl과의 반응을 이용해서 JG-24로부터 합성하였다.



JG-25

[2338]

[2339] LCMS - 루나 C-18 3.0×50 mm, 4.0분에 걸쳐 0 → 100% B 구배, 1분 유지 시간, A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mm 암모늄 아세테이트, $t_R = 1.98$ min, $C_{36}H_{37}F_2N_7O_1$ 에 대한 분석적 계산값: 621.30; 측정값: 622.48 (M+H)⁺.

[2340] 섹션 OL LC 조건:

[2341] 조건 1: 용매 A: 5% 아세토니트릴/95% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 용매 B: 95% 아세토니트릴/5% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 컬럼: 페노메넥스 제미니 5 μ C18 4.6×5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 3분에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간.

[2342] 조건 2: 용매 A: 5% 아세토니트릴/95% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 용매 B: 95% 아세토니트릴/5% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 컬럼: 페노메넥스 제미니 5 μ C18 4.6×5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 2분에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간.

[2343] 조건 3: 용매 A: 5% 아세토니트릴/95% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 용매 B: 95% 아세토니트릴/5% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 컬럼: 페노메넥스 제미니 5 μ C18 4.6×5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 4분에 걸쳐 0% B → 100% B, 1 min 유지 시간.

[2344] 조건 4: 용매 A: 10% MeOH/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% MeOH/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스 10

μ C18 3.0 $\times$ 5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 4분에 걸쳐 0% B $\rightarrow$ 100% B, 1 min 유지 시간.

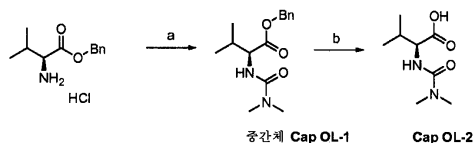
[2345] 조건 5: 용매 A: 5% 아세토니트릴/95% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 용매 B: 95% 아세토니트릴/5% 물/10 mmol 암모늄 아세테이트; 컬럼: 페노메넥스 제미니 5 μ C18 4.6 $\times$ 5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 9분에 걸쳐 0% B $\rightarrow$ 100% B, 1 min 유지 시간.

[2346] 조건 6: 용매 A: 10% MeOH/90% 물/0.2% H₃PO₄; 용매 B: 90% MeOH/10% 물/0.2% H₃PO₄; 컬럼: 페노메넥스 5 μ C-18 4.6 $\times$ 50 mm; 파장: 220 nm; 유속: 1.5 mL/min; 14분에 걸쳐 0% B $\rightarrow$ 100% B, 3 min 유지 시간.

[2347] 조건 7: 용매 A: 10% MeOH/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% MeOH/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스 10 μ C18 3.0 $\times$ 5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 3분에 걸쳐 0% B $\rightarrow$ 100% B, 1 min 유지 시간.

[2348] 조건 8: 용매 A: 10% MeOH/90% 물/0.1% TFA; 용매 B: 90% MeOH/10% 물/0.1% TFA; 컬럼: 페노메넥스 10 μ C18 3.0 $\times$ 5.0 mm; 파장: 220 nm; 유속: 4 mL/min; 2분에 걸쳐 0% B $\rightarrow$ 100% B, 1 min 유지 시간.

[2349] 실험 Cap:



[2350]

[2351] 단계 a: 디메틸카르바모일 클로라이드 (0.92 mL, 10 mmol)를 THF (50 mL) 중 (S)-벤질 2-아미노-3-메틸부타노에이트 히드로클로라이드 (2.44 g; 10 mmol) 및 후니그 염기 (3.67 mL, 21 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액을 실온에서 밤새 (16시간) 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 황색 오일을 에틸 아세테이트:헥산 (1:1)으로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 수집된 분획들을 진공 하에 농축시켜 중간체 Cap OL-1 2.35 g (85%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84 (d, *J*=6.95 Hz, 3H) 0.89 (d, *J*=6.59 Hz, 3H) 1.98-2.15 (m, 1H) 2.80 (s, 6H) 5.01-5.09 (m, *J*=12.44 Hz, 1H) 5.13 (d, *J*=12.44 Hz, 1H) 6.22 (d, *J*=8.05 Hz, 1H) 7.26-7.42 (m, 5H).

[2352]

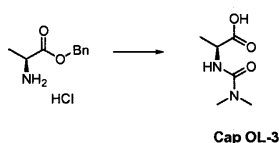
[2353] LC (조건 1): RT = 1.76 min; MS: [M+H]⁺ C₁₆H₂₂N₂O₃에 대한 분석적 계산값: 279.17; 측정값: 279.03.

[2354] 단계 b: MeOH 50 mL 중 중간체 Cap OL-1 (2.35 g; 8.45 mmol)에 Pd/C (10%; 200 mg)를 첨가하고, 생성된 흑색 현탁액을 N₂ (3 $\times$)로 세정하여 1 atm의 H₂하에 두었다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 미세섬유 필터로 여과하여 촉매를 제거하였다. 이어서, 생성된 투명한 용액을 감압 하에 농축시켜 Cap OL-2 1.43 g (89%)을 백색 발포체로서 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.87 (d, *J*=4.27 Hz, 3H) 0.88 (d, *J*=3.97 Hz, 3H) 1.93-2.11 (m, 1H) 2.80 (s, 6H) 3.90 (dd, *J*=8.39, 6.87 Hz, 1H) 5.93 (d, *J*=8.54 Hz, 1H) 12.36 (s, 1H).).

[2355]

[2356] LC (조건 1): RT = 0.33 min; MS: [M+H]⁺ C₈H₁₇N₂O₃에 대한 분석적 계산값: 189.12; 측정값: 189.04.



[2357]

[2358] Cap OL-3을 Cap OL-2에 대하여 기재한 방법에 따라 (S)-벤질 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드로부터 제조하였다.

[2359] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.27 (d, $J=7.32$ Hz, 3H) 2.80 (s, 6H) 4.06 (qt, 1H) 6.36 (d, $J=7.32$ Hz, 1H) 12.27 (s, 1H).

[2360] LC (조건 1): RT = 0.15 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 분석적 계산값: 161.09; 측정값: 161.00.



[2362] Cap OL-4를 Cap-47에 대하여 기재한 방법에 따라 (S)-tert-부틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트 히드로클로라이드 및 2-플루오로에틸 클로로포르메이트로부터 제조하였다.

[2363] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 (t, $J=6.71$ Hz, 6H) 1.97-2.10 (m, 1H) 3.83 (dd, $J=8.39, 5.95$ Hz, 1H) 4.14-4.18 (m, 1H) 4.20-4.25 (m, 1H) 4.50-4.54 (m, 1H) 4.59-4.65 (m, 1H) 7.51 (d, $J=8.54$ Hz, 1H) 12.54 (s, 1H)



[2365] Cap OL-5를 Cap-51에 대하여 기재한 방법에 따라 (S)-디에틸 알라닌 및 메틸 클로로포르메이트로부터 제조하였다.

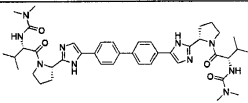
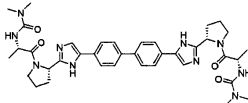
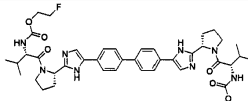
[2366] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.72-0.89 (m, 6H) 1.15-1.38 (m, 4H) 1.54-1.66 (m, 1H) 3.46-3.63 (m, 3H) 4.09 (dd, $J=8.85, 5.19$ Hz, 1H) 7.24 (d, $J=8.85$ Hz, 1H) 12.55 (s, 1H).

[2367] LC (조건 2): RT = 0.66 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 204.12; 측정값: 204.02.

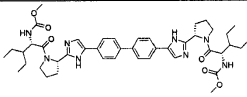
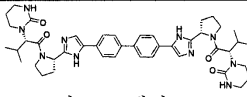
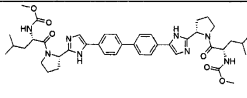
[2368] 신규 실시예:

[2369]

하기 유사체를 적절한 Cap을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사한 방식으로 1e로부터 제조하였다:

실시예 번호	화합물 명칭	구조	분석 데이터
OL-1	3-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((디메틸카르바모일)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)-1,1-디메틸우레아	 1e 및 Cap OL-2로부터 제조함	LC/MS: 2.16 min (조건 3); [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₇ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 765.45; 측정값: 765.47.
OL-2	3-((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(디메틸카르바모일)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)-1,1-디메틸우레아	 1e 및 Cap OL-3으로부터 제조함	LC/MS: 1.86 min (조건 3); [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₉ N ₁₀ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 709.39; 측정값: 709.43.
OL-3	2-플루오로에틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(((2-플루오로에톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-	 1e 및 Cap OL-4로부터 제조함	LC/MS: 2.83 min (조건 4); [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₃ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 803.40; 측정값: 803.47.

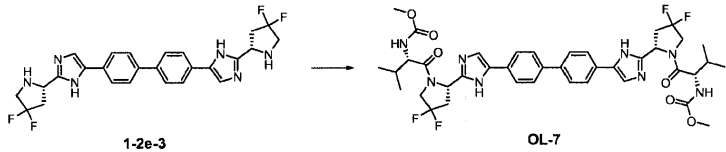
[2370]

	이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르보닐)- 2- 메틸프로필)카르바메이 트		
OL-4	메틸 ((1S)-2-에틸-1- (((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1- (2S)-3-에틸-2- (메톡시카르보닐)아미 노)펜타노일)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르보닐) 부틸)카르바메이트	 1e 및 Cap OL-5 로부터 제조함	LC/MS: 2.64 min (조건 3); [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 795.45; 측정값: 795.48.
OL-5	1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-4,2-디일(2S)- 2,1-피롤리딘디일((2S)- 3-메틸-1-옥소-1,2- 부탄디일)))디테트라히 드로-2(1H)-피리미디논	 1e 및 (S)-3-메틸-2-(2- 옥소테트라히드로피리미딘 -1(2H)-일)부탄산으로부터 제조함	LC/MS: 2.95 min (조건 4); [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₇ N ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 789.46; 측정값: 789.52.
OL-6	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4- (4'-(2-((2S)-1-((2S)-2- (메톡시카르보닐)아미 노)-4-메틸펜타노일)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H-	 1e 및 (S)-2- (메톡시카르보닐아미노)-4- 메틸펜탄산	LC/MS: 2.95 min (조건 3); [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 767.42; 측정값: 767.43.

[2371]

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르보닐)- 3- 메틸부틸)카르바메이트	(L-이소류신 및 메틸글로로포프메이트로부 터 Cap-51의 제조와 유사한 방식으로 제조함) 으로부터 제조함	

[2372]



[2373]

[2374]

[2375]

[2376]

실시예 OL-7

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-((2S)-2-
(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-

[2377] 일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-1-피롤리딘)

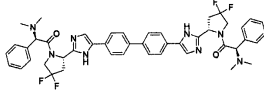
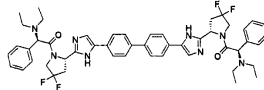
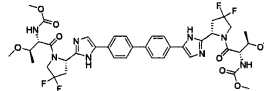
[2378] 카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트

[2379] 실시예 OL-7을 Cap-51을 커플링 파트너로서 사용하여 실시예 1의 제조와 유사한 방식으로 1-2e-3으로부터 제조하였다.

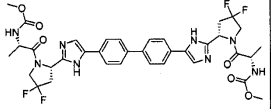
[2380] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ
ppm 0.80 (dd, J=6.41, 2.44 Hz, 12H) 1.87-1.98 (m, 2H) 2.79-2.91 (m, 2H) 3.01-3.13 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.98 (t, J=7.93 Hz, 2H) 4.22-4.37 (m, 2H) 4.52 (t, J=14.19 Hz, 2H) 5.31 (t, J=8.39 Hz, 2H) 7.50 (d, J=7.93 Hz, 2H) 7.82-7.87 (m, 4H) 7.88-7.97 (m, 6H) 8.08 (s, 2H).

[2381] LC (조건 6): 7.64 min; MS: [M+H]⁺ C₄₀H₄₇F₄N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 811.35; 측정값: 811.46. HRMS: (M+H)⁺ C₄₀H₄₇F₄N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 811.3549; 측정값: 811.3553.

[2382] 하기 유사체를 적절한 Cap을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사한 방식으로 1-2e-3으로부터 제조하였다:

실시예 번호	화합물 명칭	구조	분석 데이터
OL-8	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐다이일비스(1H-이미다졸-4,2-디일((2S)-4,4-디플루오로-2,1-피롤리딘디일)))비스(N,N-디메틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)	 1-2e-3 및 Cap-1로부터 제조함	LC/MS: 3.98 min (조건 5); [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₄₇ F ₄ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 819.37; 측정값: 819.78.
OL-9	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-바이페닐다이일비스(1H-이미다졸-4,2-디일((2S)-4,4-디플루오로-2,1-피롤리딘디일)))비스(N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민)	 1-2e-3 및 Cap-2로부터 제조함	LC/MS: 4.58 min (조건 5); [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₅ F ₄ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 875.449; 측정값: 875.90.
OL-10	메틸 (((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-트레오닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-	 1-2e-3 및 Cap-86으로부터 제조함	LC/MS: 2.18 min (조건 7); [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ F ₄ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 843.84; 측정값: 844.04.

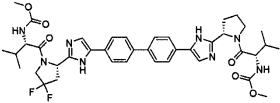
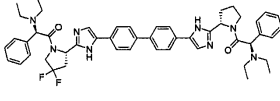
[2383]

	바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)- 4,4-디플루오로-1- 피롤리디닐)카르 보닐)-2- 메톡시프로필)카 르바메이트		
OL-11	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(4-(4'-(2-((2S)- 4,4-디플루오로-1- (N- (메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-4-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)- 4,4-디플루오로-1- 피롤리디닐)-1- 메틸-2- 옥소에틸)카르바 메이트	 1-2e-3 및 Cap-52로부터 제조함	LC/MS: 2.04 min (조건 7); [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₃₉ F ₄ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 755.29; 측정값: 755.78.

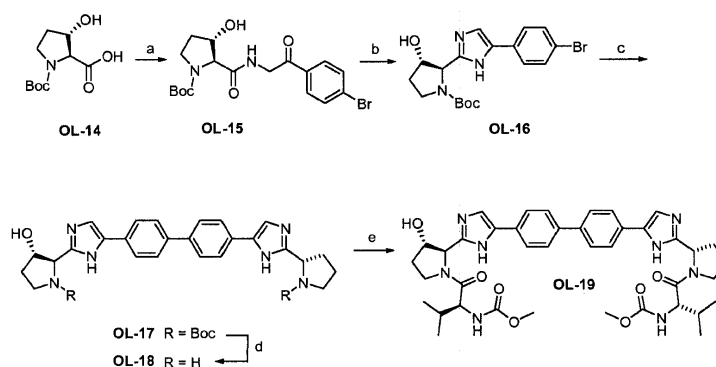
[2384]

[2385]

하기 유사체를 적절한 Cap을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사한 방식으로 1-3e로부터 제조하였다:

실시예 번호	화합물 명칭	구조	분석 데이터
OL-12	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-디플루오로-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 1-3e 및 Cap-51로부터 제조함	LC/MS: 2.33 min (조건 3); [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₉ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 775.37; 측정값: 775.37.
OL-13	rac-(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-4,4-디플루오로-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민	 1-3e 및 Cap-2로부터 제조함	LC/MS: 3.93 min (조건 5); [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₇ F ₂ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 839.40; 측정값: 839.93.

[2386]



[2387]

[2388]

실시예 OL-19

[2389]

메틸 ((1S)-1-(((2R,3S)-3-히드록시-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-

[2390]

((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-

[2391]

일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)

[2392] -2-메틸프로필)카르바메이트

[2393] 단계 a: 중간체 OL-15를 중간체 1a와 유사한 방식으로 제조하였고, 여기서는 N-Boc-트랜스-3-히드록시-L-프롤린 대신에 N-Boc-L-프롤린을 사용하였다.

[2394] $^1\text{H NMR}$
(500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34/1.4 (2 br. s., 9H) 1.65-1.77 (m, 1H) 1.83-1.95 (m, 1H) 3.33-3.42 (m, 1H) 3.43-3.51 (m, 1H) 3.96-4.07 (m, 1H) 4.16 (s, 1H) 4.44-4.65 (m, 2H) 5.22-5.28 (m, 1H) 7.74 (d, $J=8.54$ Hz, 2H) 7.86-7.94 (m, 2H) 8.15-8.32 (m, 1H).

[2395] LC (조건 4): RT = 3.33 min; MS: $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{N}_4\text{NaO}_{10}$ 에 대한 분석적 계산값: 877.57; 측정값: 877.11.

[2396] 단계 b: 중간체 OL-16을 중간체 1b와 유사한 방식으로 중간체 OL-15로부터 제조하였다.

[2397] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16/1.39 (2 br. s., 9H) 1.71-1.81 (m, $J=6.10$ Hz, 1H) 2.01-2.17 (m, 1H) 3.37-3.50 (m, 1H) 3.50-3.62 (m, 1H) 4.15 (s, 1H) 4.49-4.70 (m, 1H) 5.36 (dd, $J=6.71$, 3.66 Hz, 1H) 7.44-7.62 (m, 3H) 7.68 (d, $J=7.02$ Hz, 2H) 11.96/11.99/12.26/12.30 (m, 1H).

[2398] LC (조건 8): RT = 1.87 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_3$ 에 대한 분석적 계산값: 408.08; 측정값: 408.09.

[2399] 단계 c: 중간체 OL-17을 1d의 제조와 유사한 방식으로 중간체 OL-16을 1c와 커플링시켜 제조하였다.

[2400] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09-1.49 (m, 18H) 1.71-2.04 (m, 4H) 2.06-2.28 (m, 2H) 3.33-3.40 (m, 1H) 3.41-3.65 (m, 3H) 4.18 (s, 1H) 4.52-4.69 (m, 1H) 4.70-4.88 (m, 1H) 5.38 (s, 1H) 6.64-7.35 (m, 1H) 7.39-7.96 (m, 9H) 11.71 - 12.0/12.10 - 12.36 (m, 2H).

[2401] LC (조건 2): RT = 1.36 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_5$ 에 대한 분석적 계산값: 641.77; 측정값: 641.39.

[2402] 단계 d: 중간체 OL-18을 1-1e의 제조와 유사한 방식으로 중간체 OL-17을 HCl로 탈보호하여 제조하였다.

[2403] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.92-2.07 (m, 2H) 2.14-2.25 (m, 1H) 2.35-2.44 (m, 1H) 3.15 (s, 4H) 3.32-3.41 (m, $J=7.02$, 7.02, 7.02 Hz, 1H) 3.41-3.51 (m, $J=7.32$ Hz, 2H) 3.54-3.66 (m, 1H) 4.68 (d, $J=4.27$ Hz, 1H) 4.78-4.89 (m, $J=4.88$ Hz, 1H) 5.04 (s, 1H) 6.89/7.73 (2d, $J=8.70$ Hz, 1H) 7.89 (dd, $J=8.24$, 4.58 Hz, 4H) 7.96-8.07 (m, 4H) 8.15 (d, $J=23.19$ Hz, 2H) 9.62-10.12 (m, 2H) 10.21-10.74 (m, 2H).).

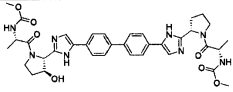
[2404] LC (조건 8): RT = 1.30 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 분석적 계산값: 441.24; 측정값: 441.18.

[2405] 단계 e: 실시예 OL-19를 실시예 1의 제조와 유사한 방식으로 중간체 OL-18을 Cap-51과 커플링시켜 제조하였다.

[2406] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.78 (d, $J=6.41$ Hz, 6H) 0.83 (d, $J=6.71$ Hz, 6H) 1.92-2.12 (m, 5H) 2.12-2.21 (m, 1H) 2.31 (dd, $J=12.21$, 5.80 Hz, 1H) 2.35-2.43 (m, 1H) 3.54 (d, $J=4.27$ Hz, 6H) 3.78-3.89 (m, 3H) 3.91-4.02 (m, 1H) 4.07-4.19 (m, 2H) 4.36-4.50 (m, 1H) 4.81 (d, $J=3.66$ Hz, 1H) 5.13 (t, $J=7.17$ Hz, 1H) 5.79 (s, 1H) 7.34 (dd, $J=11.29$, 8.85 Hz, 2H) 7.83-7.90 (m, 4H) 7.90-8.01 (m, 4H) 8.12 (s, 2H)

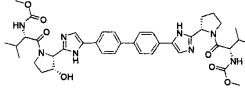
[2407] [주: 이미다졸 NH에 대한 시그널은 지나치게 광대역이어서 화학적 이동을 나타내지 못했음].). LC (조건 4): RT = 2.76 min; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_7$ 에 대한 분석적 계산값: 755.39; 측정값: 755.38. HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_7$ 에 대한 분석적 계산값: 755.3881; 측정값: 755.3873.

[2408] 하기 유사체를 Cap-52를 사용하고 실시예 1의 제조와 유사한 방식으로 중간체 OL-18로부터 제조하였다:

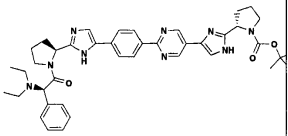
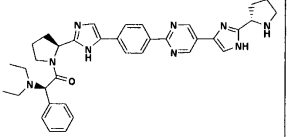
실시예 번호	화합물 명칭	구조	분석 데이터
OL-20	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2R,3S)-3-히드록시-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 OL-18 및 Cap-52로부터 제조함	LC/MS: 2.32 min (조건 4); [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₃ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 699.78; 측정값: 699.32.

[2409]

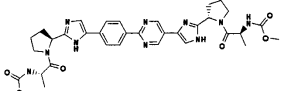
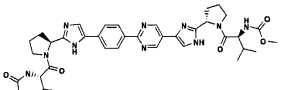
[2410] 하기 유사체를 OL-19의 제조와 유사한 방식을 이용하되 N-Boc-시스-3-히드록시-L-프롤린을 출발 물질로 사용하여 제조하였다:

실시예 번호	화합물 명칭	구조	분석 데이터
OL-21	메틸 ((1S)-1-(((2R)-3-히드록시-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 N-Boc-시스-3-히드록시-L-프롤린 및 Cap-51로부터 제조함	LC/MS: 2.74 min (조건 4); [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₁ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 755.39; 측정값: 755.34.

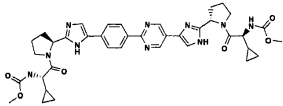
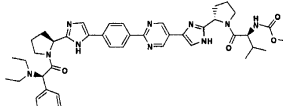
[2411]

실시예 번호	화합물 명칭	새로운 Cap 을 갖는 헤테로사이클	분석 데이터 (조건 1: 3 min 구배, 4 min 운행정; 조건 2: 2 min 구배, 3 min 운행)
D71	tert-부틸 (2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-5-피리미디닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르복실레이트	 152i-1 (148e 대신 사용함) 및 Cap-2로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.82 \text{ min}$, (97.7%), (조건 1) LRMS: $C_{41}H_{50}N_9O_3$에 대한 분석적 계산값: 716.40; 측정값: 716.44 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{41}H_{50}N_9O_3$에 대한 분석적 계산값: 716.4037; 측정값: 716.4056 $(M+H)^+$.
D72	(1R)-N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미디닐)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)에탄아민	 도입 화합물 71 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.56 \text{ min}$, (약 95.3%, 솔더(shoulder)를 가짐), (조건 1) LRMS: $C_{36}H_{42}N_9O$에 대한 분석적 계산값: 616.35; 측정값: 616.37 $(M+H)^+$. HRMS:

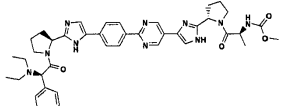
[2412]

			$C_{36}H_{42}N_9O$에 대한 분석적 계산값: 616.3512; 측정값: 616.3540 (M+H)⁺.
D73	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4-(5-(2-((2S)- 1-(N- (메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-2- 피리미딘)-페닐)- 1H-이미다졸-2- 일)-1- 피롤리딘)-1- 메틸-2- 옥소에틸)카르바 메이트	 152h-1 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시에 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.52$ min, (96.2%), (조건 1) LRMS: $C_{34}H_{41}N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 685.32; 측정값: 685.21 (M+H)⁺. HRMS: $C_{34}H_{41}N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 685.3211; 측정값: 685.3196 (M+H)⁺.
D74	메틸 ((1S)-1- (((2S)-2-(5-(2-(4- (2-((2S)-1-((2S)-2- (메톡시카르보닐) 아미노)-3- 메틸부타노일)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5- 일)페닐)-5- 피리미딘)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르	 152h-1 (148e 대신 사용함) 및 Cap-51로부터 실시에 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.09$ min, (95%), (조건 1) LRMS: $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 741.38; 측정값: 741.26 (M+H)⁺. HRMS: $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 741.3837; 측정값: 741.3824 (M+H)⁺.

[2413]

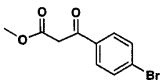
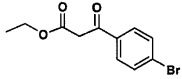
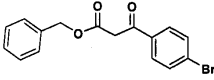
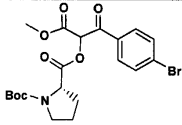
	바메이트		
D75	메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-시클로프로필-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-5-피리미딘)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트	 152h-1 (148e 대신 사용함) 및 Cap-54b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.98 \text{ min, (95\%), (조건 1)}$ LRMS: $C_{38}H_{45}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 737.35; 측정값: 737.22 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{38}H_{45}N_{10}O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 737.3524; 측정값: 737.3555 (M+H) ⁺ .
D76	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-5-피리미딘)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 도입 화합물 D72 (148e 대신 사용함) 및 Cap-51로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.69 \text{ min, (95\%), (조건 1)}$ LRMS: $C_{43}H_{53}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 773.43; 측정값: 773.30 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{43}H_{53}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 773.4251; 측정값: 773.4280 (M+H) ⁺ .

[2414]

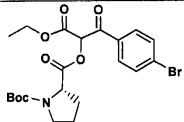
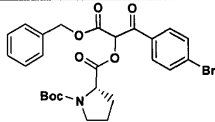
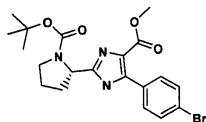
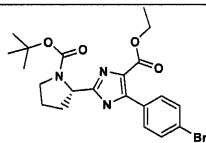
D77	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-(2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-5-피리미딘)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 도입 화합물 D72 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.81 \text{ min, (97.5\%), (조건 1)}$ LRMS: $C_{41}H_{49}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 745.39; 측정값: 745.27 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{41}H_{49}N_{10}O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 745.3938; 측정값: 745.3939 (M+H) ⁺ .

[2415]

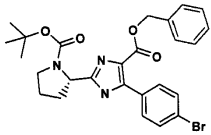
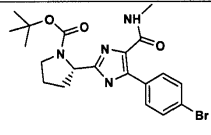
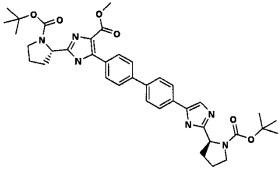
섹션 J

실시예 번호	화합물 명칭	구조	분석 데이터
J.1a		 4-브로모아세토펴논 및 디에틸카르보네이트로부터 제조함 [Bioorg.Med.Chem.Lett (2001)11, 641]	$t_R = 1.7 \text{ min, (조건 2)}$; LCMS: $C_{10}H_9BrO_3$ 측정값: 257 (M+H) +.
J.1b		 4-브로모아세토펴논 및 디에틸카르보네이트로부터 제조함 [Bioorg.Med.Chem.Lett (2001)11, 641].	$t_R = 1.9 \text{ min, (조건 2)}$; LCMS: $C_{11}H_{11}BrO_3$ 측정값: 271 (M+H) +.
J.1c		 4-브로모아세토펴논 및 디벤질카르보네이트로부터 제조함 [Bioorg.Med.Chem.Lett (2001)11, 641].	$t_R = 2.1 \text{ min, (조건 2)}$; LCMS: $C_{16}H_{13}BrO_3$ 측정값: 332 (M+H) +.
J1		 도입 화합물 J.1a (J.1b 대신 사용함) 및 프롤린으로부터 실시예 J2의 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.2 \text{ min, (조건 2)}$; LCMS: $C_{20}H_{24}BrNO_7$ 측정값: 470 (M+H) +.

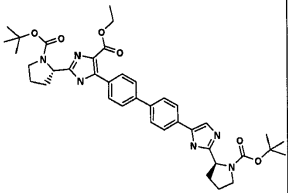
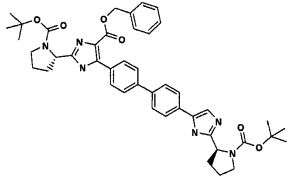
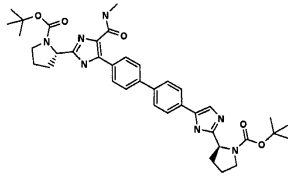
[2416]

J2		 도입 화합물 J.1b 및 프롤린으로부터 실시예 J2의 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.2\text{min}$, (조건 2); LCMS: $C_{21}H_{26}BrNO_7$ 측정값: 484 (M+H) +.
J3		 도입 화합물 J.1c (J.1b 대신 사용함) 및 프롤린으로부터 실시예 J2의 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.3\text{min}$, (조건 2); LCMS: $C_{26}H_{28}BrNO_7$ 측정값: 546 (M+H) +.
J4		 도입 화합물 J.1 (J.2 대신 사용함)로부터 실시예 J2의 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.84\text{ min}$, (100%) (조건 2); LRMS: $C_{20}H_{24}BrN_3O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 450.10; 측정값: 450.13 및 452.13 (M+H) ⁺ .
J5		 도입 화합물 J2로부터 J5에서의 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.93\text{ min}$, (99%) (조건 2); J5에서 보고함

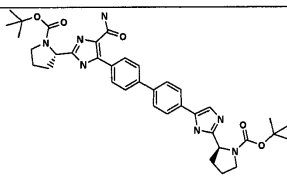
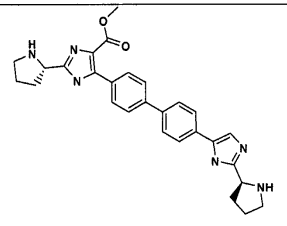
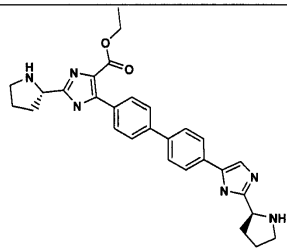
[2417]

J6		 도입 화합물 J3 (도입 화합물 J1 대신 사용함)으로부터 J5에서의 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.1 \text{ min}$, (93%) (조건 2); LRMS: $C_{26}H_{29}BrN_3O_4$에 대한 분석적 계산값: 526.13; 측정값: 526.16 및 528.16 (M+H)⁺.
J7		 도입 화합물 J5로부터 J7에서의 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.7 \text{ min}$, (100%) (조건 2); J7에서 보고함
J8	메틸 2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J4 (152c-1 대신 사용함) 및 1c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.70 \text{ min}$, (95%) (조건 2); LRMS: $C_{38}H_{47}N_6O_6$에 대한 분석적 계산값: 683.36; 측정값: 683.42 (M+H)⁺.

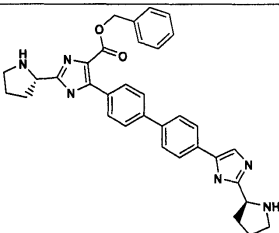
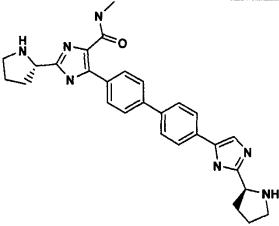
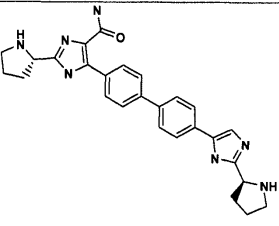
[2418]

J9	에틸 2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J5 (152e-1 대신 사용함) 및 1c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.78 \text{ min,}$ (97.5%) (조건 2); LRMS: $C_{39}H_{49}N_6O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 697.37; 측정값: 697.38 (M+H) ⁺ .
J10	벤질 2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J6 (152e-1 대신 사용함) 및 1c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.88 \text{ min, (85%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{44}H_{51}N_6O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 759.39; 측정값: 759.48 (M+H) ⁺ .
J11	tert-부틸 2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(메틸카르바모일)-1H-이미다졸-5-일)-2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J7 (152e-1 대신 사용함) 및 1c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.65 \text{ min, (90%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{38}H_{48}N_7O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 682.37; 측정값: 682.42 (M+H) ⁺ .

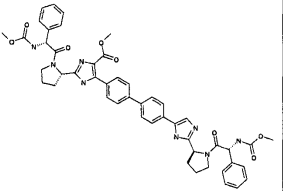
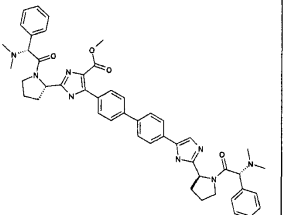
[2419]

	1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카복실레이트	152g-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	
J11.a		 도입 화합물 J9로부터 J11.a 에서 기재한 바와 같이 제조함	$t_R = 1.60 \text{ min, (조건 2);}$ LCMS: $C_{37}H_{46}N_7O_5$ 측정값: 668 (M+H) ⁺
J12		 도입 화합물 J8 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.25 \text{ min, (97\%) (조건 2);}$ LCMS: $C_{28}H_{31}N_6O_2$ 측정값: 483 (M+H) ⁺
J13		 도입 화합물 J9 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-	$t_R = 1.34 \text{ min, (조건 2);}$ LCMS: $C_{29}H_{33}N_6O_2$ 측정값: 497 (M+H) ⁺

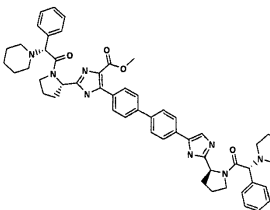
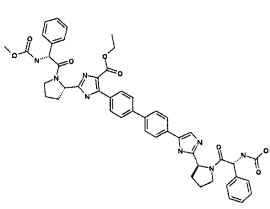
[2420]

		1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	
J14		 도입 화합물 J10 (152j-27 대신 사용함)으로부터 실시예 152k- 1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.51 \text{ min, (90\%)}$ (조건 2); LCMS: $C_{34}H_{35}N_6O_2$ 측정값: $559(M+H)^+$.
J15		 도입 화합물 J11 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k- 1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.32 \text{ min, (99\%)}$ (조건 2); LCMS: $C_{28}H_{32}N_7O$ 측정값: $482 (M+H)^+$.
J15.a		 도입 화합물 J11.a (152j-27 대신	$t_R = 1.07 \text{ min, (98\%)}$ (조건 2); LCMS: $C_{27}H_{30}N_7O$ 측정값: $468 (M+H)^+$.

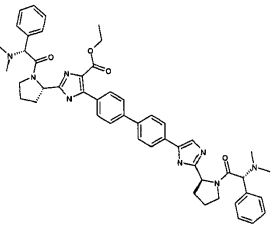
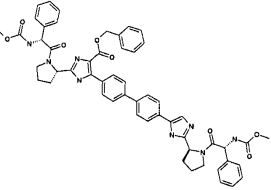
[2421]

		사용함)로부터 실시예 152k-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	
J16	메틸 2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J12 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.62 \text{ min,}$ (99.5%) (조건 2); LRMS: $C_{48}H_{49}N_8O_8$ 에 대한 분석적 계산값: 865.37; 측정값: 865.34 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{48}H_{49}N_8O_8$ 에 대한 분석적 계산값: 865.3673; 측정값: 865.3715 (M+H) ⁺ .
J17	메틸 2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J12 (148e 대신 사용함) 및 Cap-1로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.37 \text{ min, (92%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{48}H_{53}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 804.42; 측정값: 805.51 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{48}H_{53}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 805.4190; 측정값: 805.4211 (M+H) ⁺ .

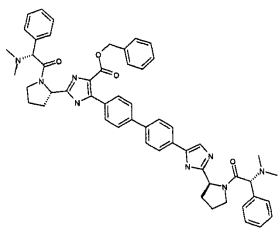
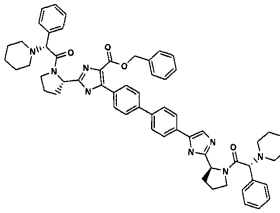
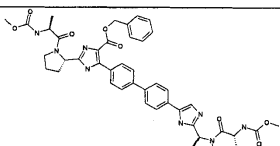
[2422]

J18	메틸 2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리디닐)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J12 (148e 대신 사용함) 및 Cap-14로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.46 \text{ min, (94\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{54}H_{61}N_8O_6$에 대한 분석적 계산값: 885.48; 측정값: 885.48 (M+H)⁺. HRMS: $C_{54}H_{61}N_8O_6$에 대한 분석적 계산값: 885.4816; 측정값: 885.4852 (M+H)⁺.
J19	에틸 2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J13 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.68 \text{ min, (99\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{49}H_{51}N_8O_8$에 대한 분석적 계산값: 879.38; 측정값: 879.37 (M+H)⁺. HRMS: $C_{49}H_{51}N_8O_8$에 대한 분석적 계산값: 879.3830; 측정값: 879.3814 (M+H)⁺.

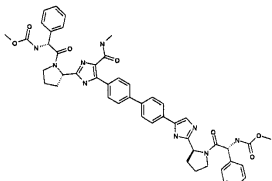
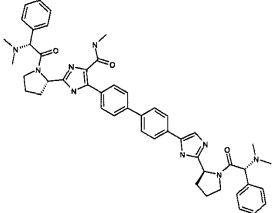
[2423]

J20	에틸 2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J13 (148e 대신 사용함) 및 Cap-1로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.45 \text{ min, (89\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{49}H_{55}N_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 818.44; 측정값: 818.40 (M+H)⁺. HRMS: $C_{49}H_{55}N_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 819.4346; 측정값: 819.4340 (M+H)⁺.
J21	벤질 2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J14 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.80 \text{ min, (92\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{54}H_{53}N_8O_8$에 대한 분석적 계산값: 941.40; 측정값: 941.39 (M+H)⁺. HRMS: $C_{54}H_{53}N_8O_8$에 대한 분석적 계산값: 941.3986; 측정값: 941.4033 (M+H)⁺.

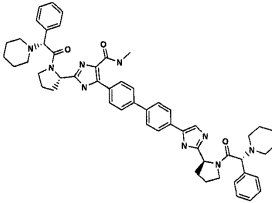
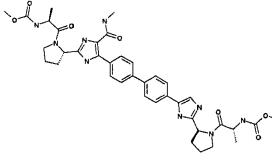
[2424]

J22	벤질 2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J14 (148e 대신 사용함) 및 Cap-1로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.56 \text{ min, (96\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{54}H_{57}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 881.45; 측정값: 881.46 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{54}H_{57}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 881.4503; 측정값: 881.4536 (M+H) ⁺ .
J23	벤질 2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-페닐-2-(1-피페리딘)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	 도입 화합물 J14 (148e 대신 사용함) 및 Cap-14로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.63 \text{ min, (96\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{60}H_{65}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 961.51; 측정값: 961.54 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{60}H_{65}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 961.5129; 측정값: 961.5164 (M+H) ⁺ .
J24	벤질 2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트		$t_R = 1.64 \text{ min, (94\%)}$ (조건 2); LRMS:

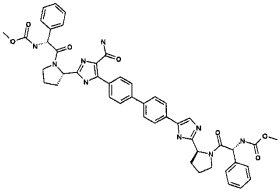
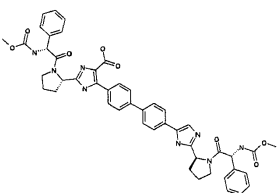
[2425]

	(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트	도입 화합물 J14 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$C_{44}H_{49}N_8O_8$ 에 대한 분석적 계산값: 817.37; 측정값: 817.38 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{44}H_{49}N_8O_8$ 에 대한 분석적 계산값: 817.3673; 측정값: 817.3675 (M+H) ⁺ .
J25	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-4-(메틸카르바모일)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 도입 화합물 J15 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.58 \text{ min,}$ (99.6%) (조건 2); LRMS: $C_{48}H_{50}N_9O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 864.38; 측정값: 864.47 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{48}H_{50}N_9O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 864.3833; 측정값: 864.3849 (M+H) ⁺ .
J26	2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디메틸아미노)-2-		$t_R = 1.31 \text{ min,}$ (93.2%) (조건 2); LRMS: $C_{48}H_{54}N_9O_3$ 에 대한 분석적 계산값:

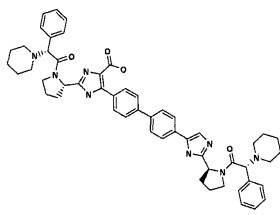
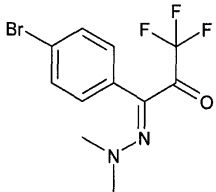
[2426]

	페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-N- 메틸-1H- 이미다졸-4- 카르복스아미드	도입 화합물 J15 (148e 대신 사용함) 및 Cap-1로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	804.44; 측정값: 804.51 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₈ H ₅₄ N ₉ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 804.4350; 측정값: 804.4369 (M+H) ⁺ .
J27	N-메틸-2-((2S)-1- ((2R)-2-페닐-2-(1- 피페리딘)아세 틸)-2- 피롤리딘)-5-(4'- (2-((2S)-1-((2R)-2- 페닐-2-(1- 피페리딘)아세 틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-4- 카르복스아미드	 도입 화합물 J15 (148e 대신 사용함) 및 Cap-14로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.39 min, (95.4%) (조건 2); LRMS: C ₅₄ H ₆₂ N ₉ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 884.50; 측정값: 884.52 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₅₄ H ₆₂ N ₉ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 884.4976; 측정값: 884.4973 (M+H) ⁺ .
J28	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (N- (메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 피롤리딘)-4- (메틸카르바모일)- 1H-이미다졸-5- 일)-4- 바이페닐)-1H-	 도입 화합물 J15 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.34 min, (89.3%) (조건 2); LRMS: C ₃₈ H ₄₆ N ₉ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 740.35; 측정값: 740.31 (M+H) ⁺ . HRMS:

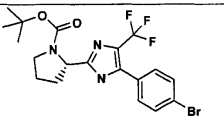
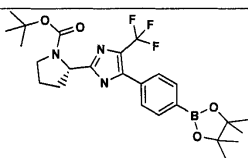
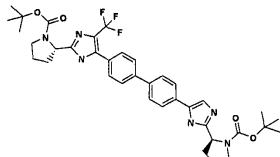
[2427]

	이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1- 메틸-2- 옥소에틸)카르바 메이트		$C_{38}H_{46}N_9O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 740.3520; 측정값: 740.3497 (M+H) ⁺ .
J29	메틸 ((1R)-2-((2S)- 2-(4-카르바모일- 5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소-1- 페닐에틸)카르바 메이트	 도입 화합물 J15.a (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.55$ min, (96.4%) (조건 2); LRMS: $C_{47}H_{48}N_9O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 740.35; 측정값: 740.31 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{47}H_{48}N_9O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 740.3520; 측정값: 740.3497 (M+H) ⁺ .
J30	2-((2S)-1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-5-(4'- (2-((2S)-1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-	 도입 화합물 21 (28c 대신 사용함)로부터 실시예 28의 단계 d에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.52$ min, (92.8%) (조건 2); LRMS: $C_{47}H_{47}N_8O_8$ 에 대한 분석적 계산값: 851.35; 측정값: 851.37 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{47}H_{47}N_8O_8$ 에 대한 분석적 계산값:

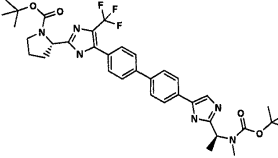
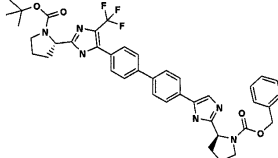
[2428]

	이미다졸-4- 카르복실산		851.3517; 측정값: 851.3553 (M+H) ⁺ .
J31	2-((2S)-1-((2R)-2- 페닐-2-(1- 피페리딘)아세 틸)-2- 피롤리딘)-5-(4'- (2-((2S)-1-((2R)-2- 페닐-2-(1- 피페리딘)아세 틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-4- 카르복실산	 도입 화합물 23 (28c 대신 사용함)으로부터 실시예 28 의 단계 d에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.36 \text{ min,}$ (96.5%) (조건 2); LRMS: $C_{53}H_{59}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 871.47; 측정값: 871.47 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{53}H_{59}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 871.4659; 측정값: 871.4692 (M+H) ⁺ .
J32		 4-브로모벤즈알데히드로부터 문헌 [J.Org.Chem. (1988), 53, 129]에 기재된 절차에 따라 제조함	$t_R = 1.96 \text{ min, (96%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{11}H_{11}BrF_3N_2O$ 에 대한 분석적 계산값: 323.00; 측정값: 323.05 및 325.05 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 (d, $J = 8.4 \text{ Hz, 2H}$), 7.21 (d, $J = 8.4 \text{ Hz, 2H}$), 3.06 (s, 6H).

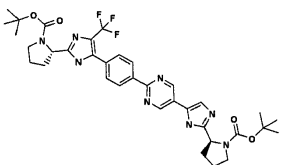
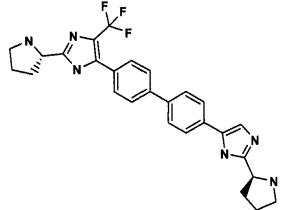
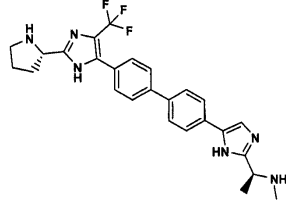
[2429]

J32.a		 도입 화합물 J32로부터 J32.a에서의 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.19 \text{ min, (96\%)}$ (조건 2); J32.a 에서 보고함
J32.b		 도입 화합물 J32.a (1b 대신 사용함)로부터 실시예 1의 단계 c에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.3 \text{ min, (73\%)}$ (조건 2); LCMS: $C_{25}H_{34}BF_3N_3O_4$ 측정값: 508 (M+H) +.
J33	tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카복실레이트	 도입 화합물 J32.a (152e-1 대신 사용함) 및 1c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.7 \text{ min, (95\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{37}H_{44}F_3N_6O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 693.34; 측정값: 693.33 (M+H) +. HRMS: $C_{37}H_{44}F_3N_6O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 693.3376; 측정값: 693.3370 (M+H) +.

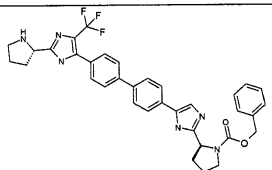
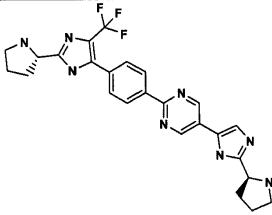
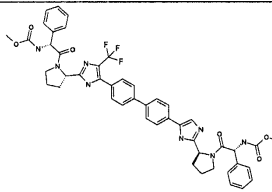
[2430]

J33.a	tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 도입 화합물 J32.a (152e-1 대신 사용함) 및 1-8c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.97 \text{ min, (97\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{36}H_{44}F_3N_6O_4$에 대한 분석적 계산값: 681.34; 측정값: 681.31 (M+H)⁺. HRMS: $C_{36}H_{44}F_3N_6O_4$에 대한 분석적 계산값: 681.3376; 측정값: 681.3383 (M+H)⁺.
J34	tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 도입 화합물 J32.a (152e-1 대신 사용함) 및 1-5c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.0 \text{ min, (95\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{40}H_{42}F_3N_6O_4$에 대한 분석적 계산값: 727.32; 측정값: 727.19 (M+H)⁺. HRMS: $C_{40}H_{42}F_3N_6O_4$에 대한 분석적 계산값: 727.3220; 측정값: 727.3251 (M+H)⁺.

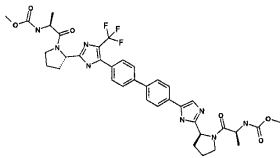
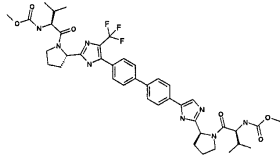
[2431]

J34.a	tert-부틸 (2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미디닐)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 도입 화합물 J32.b (152e-1 대신 사용함) 및 152d-1로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.97 \text{ min, (93\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{35}H_{42}F_3N_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 695.33; 측정값: 695.28 (M+H)⁺.
J35		 도입 화합물 J33 (152j-27 대신 사용함)으로부터 실시예 152k-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.46 \text{ min, (92\%)}$ (조건 2); LCMS: $C_{27}H_{28}F_3N_6O$ 측정값: 493 (M+H)⁺.
J35.a		 도입 화합물 J33.a (152j-27	LCMS: $C_{26}H_{28}F_3N_6$ 측정값: 481 (M+H)⁺.

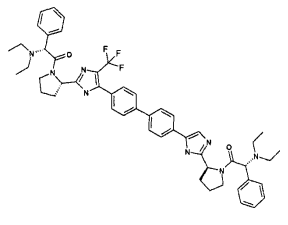
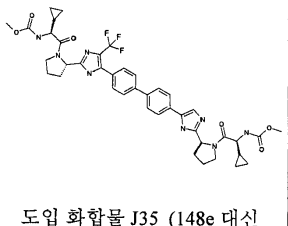
[2432]

		대신 사용함)로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	
J36		 도입 화합물 J34 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	LCMS: $C_{35}H_{34}F_3N_6O_2$ 측정값: 626 (M+H)⁺.
J36.a		 도입 화합물 J34.a (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.45$ min, (조건 2); LCMS: $C_{25}H_{26}F_3N_8$ 측정값: 495 (M+H)⁺.
J37	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-4-(트리플루오로메	 도입 화합물 J35 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.9$ min, (95%) (조건 2); LRMS: $C_{47}H_{46}F_3N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 875.35; 측정값: 875.35 (M+H)⁺. HRMS:

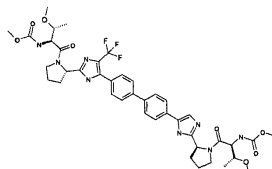
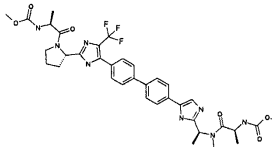
[2433]

	틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		$C_{47}H_{46}F_3N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 875.3492; 측정값: 875.3504 (M+H) ⁺ .
J38	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 도입 화합물 J35 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.7 \text{ min, (95.5\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{37}H_{42}F_3N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 751.32; 측정값: 751.32 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{37}H_{42}F_3N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 751.3179; 측정값: 751.3163 (M+H) ⁺ .
J39	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-	 도입 화합물 J35 (148e 대신 사용함) 및 Cap-51로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.9 \text{ min, (96\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{41}H_{50}F_3N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 807.38; 측정값: 807.33 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{41}H_{50}F_3N_8O_6$ 에

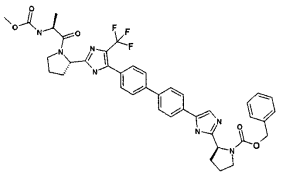
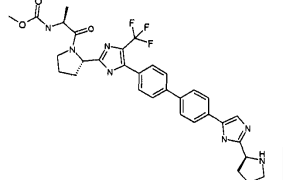
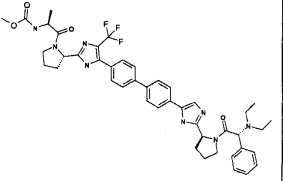
[2434]

	2-일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)-2- 메틸프로필)카르 바메이트		대한 분석적 계산값: 807.3805; 측정값: 807.3773 (M+H) ⁺ .
J40	(1R)-2-((2S)-2-(5- (4'-2-((2S)-1- (2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-4- (트리플루오로메 틸)-1H-이미다졸- 2-일)-1- 피롤리딘)-N,N- 디에틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민	 도입 화합물 J35 (148e 대신 사용함) 및 Cap-2로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.6 min, (95%) (조건 2); LRMS: C ₃₁ H ₃₈ F ₃ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 871.46; 측정값: 871.48 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₁ H ₃₈ F ₃ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 871.4635; 측정값: 871.4647 (M+H) ⁺ .
J41	메틸 ((1S)-1- 시클로프로필-2- (2S)-2-(5-(4'-2- (2S)-1-((2S)-2- 시클로프로필-2- (메톡시카르보닐) 아미노)아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-4- (트리플루오로메 틸)-1H-이미다졸-	 도입 화합물 J35 (148e 대신 사용함) 및 Cap-54b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.8 min, (96.9%) (조건 2); LRMS: C ₄₁ H ₄₆ F ₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 803.35; 측정값: 803.35 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₁ H ₄₆ F ₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 803.3492; 측정값:

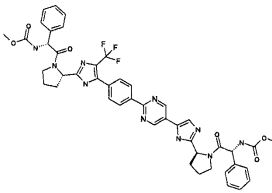
[2435]

	2-일)-1- 피롤리딘)-2- 옥소에틸)카르바 메이트		803.3507 (M+H) ⁺ .
J42	메틸 ((1S,2R)-2- 메톡시-1-(((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1- (N- (메톡시카르보닐)- O-메틸-L- 트레오닐)-2- 피롤리딘)-4- (트리플루오로메 틸)-1H-이미다졸- 5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르 보닐)프로필)카르 바메이트	 도입 화합물 J35 (148e 대신 사용함) 및 Cap-86 으로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t_R = 1.8 min, (92%) (조건 2); LRMS: C₄₁H₅₀F₃N₈O₈ 에 대한 분석적 계산값: 839.37; 측정값: 839.30 (M+H)⁺. HRMS: C₄₁H₅₀F₃N₈O₈ 에 대한 분석적 계산값: 839.3704; 측정값: 839.3677 (M+H)⁺.
J42.a	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((1S)-1- (N- (메톡시카르보닐)- L- 알라닐)(메틸)아미 노)에틸)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-4- (트리플루오로메 틸)-1H-이미다졸- 2-일)-1-	 도입 화합물 J35.a (148e 대신 사용함) 및 Cap-52 로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t_R = 1.69 min, (100%) (조건 2); LRMS: C₃₆H₄₂F₃N₈O₆ 에 대한 분석적 계산값: 739.32; 측정값: 739.31 (M+H)⁺. HRMS: C₃₆H₄₂F₃N₈O₆ 에 대한 분석적 계산값:

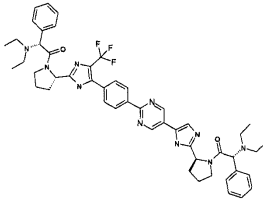
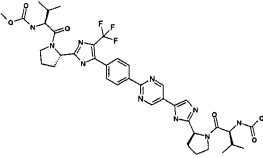
[2436]

	피롤리디닐)-1- 메틸-2- 옥소에틸)카르바 메이트		739.3179; 측정값: 739.3195 (M+H) ⁺ .
J43	벤질 (2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(N- (메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 피롤리디닐)-4- (트리플루오로메 틸)-1H-이미다졸- 5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘카르복실 레이트	 도입 화합물 J36 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시에 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.9 \text{ min, (95\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{40}H_{41}F_3N_7O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 756.31; 측정값: 756.19 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{40}H_{41}F_3N_7O_5$ 에 대한 분석적 계산값: 756.3121; 측정값: 756.3127 (M+H) ⁺ .
J44		 도입 화합물 J43 (152g-8 대신 사용함)으로부터 실시에 152i- 1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	LCMS: $C_{32}H_{35}F_3N_7O_3$ 측정값: 622 (M+H) ⁺ .
J45	메틸 ((1S)-2-((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-		$t_R = 1.7 \text{ min, (93\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{44}H_{50}F_3N_8O_4$ 에

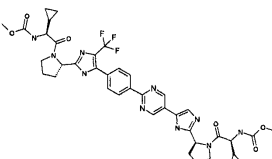
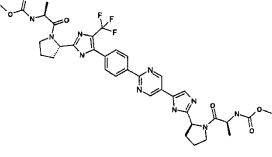
[2437]

	피롤리딘-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	도입 화합물 J44 (148c 대신 사용함) 및 Cap-2로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	대한 분석적 계산값: 811.39; 측정값: 811.34 (M+H)⁺. HRMS: C₄₄H₅₀F₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 811.3907; 측정값: 811.3913 (M+H)⁺.
J46	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미딘)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 도입 화합물 J34.a (148c 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t_R = 1.82 min, (98%) (조건 2); LRMS: C₄₅H₄₄F₃N₁₀O₆에 대한 분석적 계산값: 877.34; 측정값: 877.29 (M+H)⁺. HRMS: C₄₅H₄₄F₃N₁₀O₆에 대한 분석적 계산값: 877.3397; 측정값: 877.3403 (M+H)⁺.

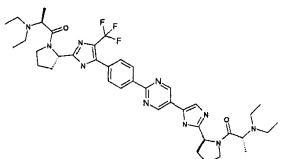
[2438]

J47	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미딘)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디에틸-2-옥소-1-페닐에탄아민	 도입 화합물 J34.a (148e 대신 사용함) 및 Cap-2로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.58 \text{ min, (97\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{49}H_{56}F_3N_{10}O_2$에 대한 분석적 계산값: 873.44; 측정값: 873.40 (M+H)⁺. HRMS: $C_{49}H_{56}F_3N_{10}O_2$에 대한 분석적 계산값: 873.4540; 측정값: 873.4536 (M+H)⁺.
J48	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-5-피리미딘)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 도입 화합물 J34.a (148e 대신 사용함) 및 Cap-51로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.85 \text{ min, (99\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{39}H_{48}F_3N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 809.37; 측정값: 809.37 (M+H)⁺. HRMS: $C_{39}H_{48}F_3N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 809.3710; 측정값: 809.3683 (M+H)⁺.

[2439]

J49	메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-시클로프로필-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미딘)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트	 도입 화합물 J34.a (148e 대신 사용함) 및 Cap-54b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.75 \text{ min}$, (100%) (조건 2); LRMS: $C_{39}H_{44}F_3N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 805.34; 측정값: 805.34 (M+H)⁺. HRMS: $C_{39}H_{44}F_3N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 805.3397; 측정값: 805.3384 (M+H)⁺.
J50	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미딘)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바	 도입 화합물 J34.a (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.61 \text{ min}$, (94%) (조건 2); LRMS: $C_{35}H_{40}F_3N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 753.31; 측정값: 753.31 (M+H)⁺. HRMS: $C_{35}H_{40}F_3N_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 753.3084; 측정값: 753.3099 (M+H)⁺.

[2440]

	메이트		
J51	(2R)-1-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)프로파노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미디닐)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디에틸-1-옥소-2-프로판아민	 도입 화합물 J34.a (148e 대신 사용함) 및 Cap-70b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.41 \text{ min, (92\%)}$ (조건 2); LRMS: $C_{39}H_{52}F_3N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 749.42; 측정값: 749.37 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{39}H_{52}F_3N_{10}O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 749.4227; 측정값: 749.4223 (M+H) ⁺ .

[2441]

[2442]

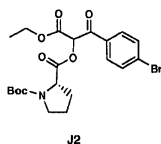
조건 1: LCMS 조건: 페노메넥스-루나 4.6×50 mm S10, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 4 min 중지 시간, 4 mL/min, 220 nm, A: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA; B: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA.

[2443]

조건 2: LCMS 조건: 페노메넥스-루나 4.6×50 mm S10, 2분에 걸쳐 0 → 100% B, 3 min 중지 시간, 4 mL/min, 220 nm, A: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA; B: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA.

[2444]

실시예 J2. (2S)-2-(1-(4-브로모페닐)-3-에톡시-1,3-디옥스포프로판-2-일) 1-tert-부틸 피롤리딘-1,2-디카르복실레이트



[2445]

[2446]

에틸 3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 (15 g, 55 mmol)를 CH₂Cl₂ (600 mL) 중에 용해하고, 새로 재결정화한 NBS (9.8 g, 55 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하여 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고 농축시켜 잔류물을 수득하였고, 이것을 정제하지는 않았다. 에틸 2-브로모-3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 (16.5 g, 48 mmol) 및 N-Boc-L-프롤린 (10 g, 48 mmol)을 아세트니트릴 (450 mL)에 용해시키고, 후니그 염기 (16 mL, 95 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 18시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발로 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 0.1 N HCl 및 염수로 세척하였다.

[2447]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68-6.65 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.0-1.95 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.11 (t, *J* = 7.3Hz, 3H).

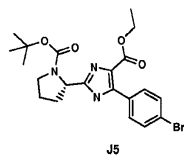
[2448]

LRMS: C₂₁H₂₆BrNO₇에 대한 분석적 계산값: 484.09; 측정값: 410.08 (M+H)⁺.

[2449]

실시예 J5.

[2450] (S)-에틸 5-(4-브로모페닐)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트



[2451]

[2452] 1 L 압력병에 크실렌 125 mL 중 (2S)-2-(1-(4-브로모페닐)-3-에톡시-1,3-디옥소프로판-2-일) 1-tert-부틸 피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 J2 (7 g, 35 mmol) 및 NH_4OAc 11 g을 충전하고, 상기 반응물을 140°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에 상기 용액을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 농축시키고, 생성된 잔류물을 바이오티지 40 m 실리카 겔 카트리지에 적용시키고 20% → 100% 구배의 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켜 3 g (45%)을 수득하였다.

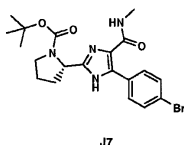
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.75 (br. s, 7.82), (br. s, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.23 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.68-3.50 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 3H), 1.48/1.13 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.3Hz, 3H).

[2453]

[2454] LRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 464.12; 측정값: 464.15 및 466.15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2455] 실시예 J7.

[2456] (S)-tert-부틸 2-(5-(4-브로모페닐)-4-(메틸카르바모일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[2457]

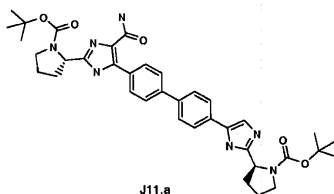
[2458] (S)-에틸 5-(4-브로모페닐)-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (1 g, 2.1 mmol)를 MeOH (35 mL) 중 2 M 메틸아민 중에 용해하고, 압력 용기에서 70°C로 48시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 바이오티지 25 m 실리카 겔 카트리지에 적용시키고 10% → 100% 구배의 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켜 556 mg (57%)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.5 (br.s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.69-3.52 (br.s, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.71 (d, 4.8 Hz, 3H), 2.30-1.78 (m, 4H), 1.19-1.14 (m, 9H).

[2459]

[2460] LRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrN}_4\text{O}_3$ 에 대한 분석적 계산값: 449.12; 측정값: 449.15 및 451.14 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2461] 실시예 J11.a.

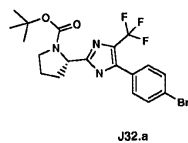


[2462]

[2463] 도입 화합물 J9 (1.1 g, 1.58 mmol)를 에탄올 (60 mL)에 용해시키고, 28% 진한 수산화암모늄 용액 (10 mL)을 첨가하고, 상기 반응물을 압력 용기에서 75°C로 48시간 동안 가열하였다. 용매를 회전 증발로 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 농축시키고 25 M 바이오티지 카트리지에 적용하고 10% → 100% 에틸 아세테이트/ CH_2Cl_2 의 구배 용리를 사용하여 J11.a 90 mg (8.5%)을 수득하였고, 출발 물질 J9를 696 mg (63%) 회수하였다.

[2464] 실시예 J32.a.

[2465] (S)-tert-부틸 2-(5-(4-브로모페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



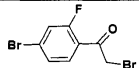
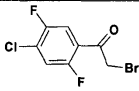
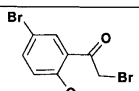
[2466]

[2467] 3-(4-브로모페닐)-3-(2,2-디메틸히드라조노)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 (2.0 g, 6.2 mmol)을 5 N 황산 (60 mL) 중에 현탁시켜 45℃에서 6시간 동안 가열하였다. 온도를 2시간 동안 85℃로 올렸다가 냉각시킨 후에 침전물이 형성되었다. 상기 물질을 여과로 분리하여 1-(4-브로모페닐)-3,3,3-트리플루오로프로판-1,2-디온 1.6 g (92%)을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 디온 (1.6 g, 5.7 mmol)을 메탄올 (30 mL)에 용해시키고, N-(tert-부톡시카르보닐)-L-프롤리날 (1 g, 5.0 mmol)을 첨가한 후에 28% 수산화암모늄 용액 (10 mL)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고 디클로로메탄 (200 mL)에 부어 물로 세척하고 MgSO₄로 건조시켰다. 여과하고 농축시켜 40 M 바이오티지 카트리지에 적용하고 5% → 30% 에틸 아세테이트/헥산의 구배 용리를 사용하여 J32.a 1.3 g (50%)을 수득하였다.

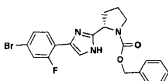
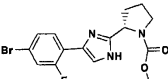
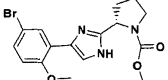
[2468]

[2469] LRMS: C₁₉H₂₀BrF₃N₃O₂에 대한 분석적 계산값: 458.07; 측정값: 458.06 및 460.06 (M-H)⁻. HRMS: C₁₉H₂₂BrF₃N₃O₂에 대한 분석적 계산값: 460.0847; 측정값: 460.0866 및 462.0840 (M+H)⁺.

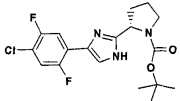
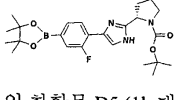
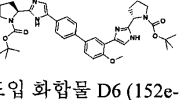
섹션 D

도입 화합물	화합물 명칭	구조	** 데이터
D1		 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에타논 (판매처: 마르샬톤(Marshallton) 50043)으로부터 D5 에 약술한 브롬화 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.65 \text{ min, (86.7\%)}$ LCMS: C_8H_7BrFO 에 대한 분석적 계산값: 296.88; 측정값: 296.91 (M+H)⁺.
D2		 1-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)에타논 (판매처: 오우크우드 프로덕츠(Oakwood products), 001626)으로부터 D5 에 약술한 브롬화 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.66 \text{ min, (80\%)}$ LCMS: $C_8H_4BrClFO$ 에 대한 분석적 계산값: 270.92; 측정값: ND (M+H)⁺.
D3		 2-브로모-1-(5-브로모-2-메톡시페닐)에타논 [Andersh et al., Synth. Comm. 2000, 30 (12), 2091-98]으로부터	$t_R = 2.57 \text{ min, (95\%)}$ LCMS: $C_9H_9BrO_2$ 에 대한 분석적 계산값: 228.99; 측정값: 229.00 (M+H)⁺.

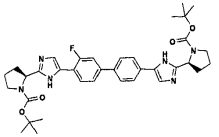
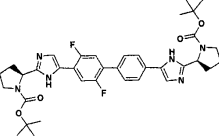
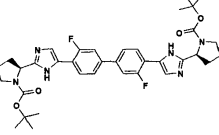
[2470]

		D5에 약술한 브롬화 조건을 이용하여 제조함	
D4		 도입 화합물 D1 및 CBz-L-프롤린 (Boc-L-프롤린 대신 사용함)으로부터 D5에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.38 \text{ min, (95.0\%)}$ LRMS: $C_{19}H_{20}^{79}\text{BrFN}_3\text{O}_2$에 대한 분석적 계산값: 444.07; 측정값: 444.04 (M+H)⁺. HRMS: $C_{19}H_{20}^{79}\text{BrFN}_3\text{O}_2$에 대한 분석적 계산값 444.0721; 측정값: 444.0736 (M+H)⁺
D5		 D5에서의 실험 조건	$t_R = 2.27 \text{ min, (95\%)}$ LRMS: $C_{18}H_{22}\text{BrFN}_3\text{O}_2$에 대한 분석적 계산값: 410.09 및 412.08; 측정값: 410.08 및 412.08 (M+H)⁺. HRMS: $C_{18}H_{22}^{79}\text{BrFN}_3\text{O}_2$에 대한 분석적 계산값 410.0879; 측정값: 410.0893 (M+H)⁺.
D6		 도입 화합물 D3 (도입 화합물 D1 대신 사용함)으로부터 D5에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.26 \text{ min, (95\%)}$ LRMS: $C_{19}H_{25}\text{BrN}_3\text{O}_3$에 대한 분석적 계산값: 422.11 및 424.11; 측정값: 422.10 및 424.10 (M+H)⁺. HRMS: $C_{19}H_{25}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_3$에

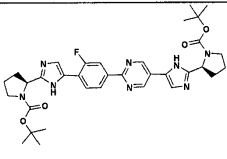
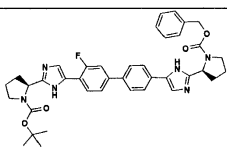
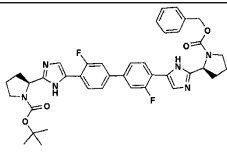
[2471]

			대한 분석적 계산값 422.1079; 측정값: 422.1089 (M+H)⁺.
D7		 도입 화합물 D2 (도입 화합물 D1 대신 사용함)로부터 포함된 실험에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t_R = 2.28 min, (95%) LRMS: C₁₈H₂₁ClF₂N₃O₂에 대한 분석적 계산값: 384.13; 측정값: 384.13 (M+H)⁺. HRMS: C₁₈H₂₁ClF₂N₃O₂에 대한 분석적 계산값 384.1290; 측정값: 384.1301 (M+H)⁺.
D8		 도입 화합물 D5 (1b 대신 사용함)로부터 실시예 1의 단계 c에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t_R = 2.62 min, (약 50%) 및 1.95 min (약 50%, 보론산) LRMS: C₂₄H₃₄BFN₃O₄에 대한 분석적 계산값: 458.26; 측정값: 458.23 (M+H)⁺. HRMS: C₂₄H₃₄BFN₃O₄에 대한 분석적 계산값 458.2626; 측정값: 458.2610 (M+H)⁺.
D9	tert-부틸 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-메톡시-3-	 도입 화합물 D6 (152e-1 대신 사용함) 및 1c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을	t_R = 2.28 min, (95%) LRMS: C₃₇H₄₇N₆O₅에 대한 분석적 계산값: 655.36; 측정값: 655.37 (M+H)⁺. HRMS: C₃₇H₄₇N₆O₅에 대한

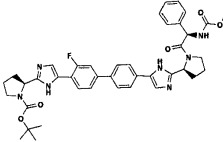
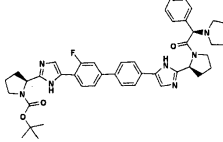
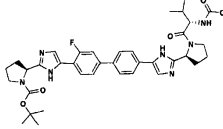
[2472]

	바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카복실레이트	이용하여 제조함	분석적 계산값 655.3608; 측정값: 655.3627 (M+H) ⁺ .
D10	디-tert-부틸 (2S,2'S)-2,2'-(3-플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-4,2-디일)디(1-피롤리딘카복실레이트)	 도입 화합물 D5 (152e-1 대신 사용함) 및 1c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 2.21 min, (99.2%) LCMS: C ₃₆ H ₄₄ FN ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 643.34; 측정값: 643.51 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₆ H ₄₄ FN ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 643.3403; 측정값: 643.3390 (M+H) ⁺ .
D11	tert-부틸 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2,5-디플루오로-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카복실레이트	 도입 화합물 D7 (152e-1 대신 사용함) 및 1c로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 2.24 min, (95%) LRMS: C ₃₆ H ₄₃ F ₂ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 661.33; 측정값: 661.35 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₆ H ₄₃ F ₂ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 661.3314; 측정값: 661.3336 (M+H) ⁺ .
D12	디-tert-부틸 (2S,2'S)-2,2'-(3,3'-디플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일)디(1-피롤리딘카복실레이트)	 도입 화합물 D5 (152e-1)	t _R = 2.20min, (95%) LRMS: C ₃₆ H ₄₃ F ₂ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 661.33; 측정값: 661.22 (M+H) ⁺ .

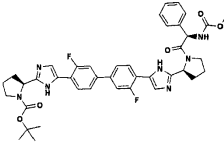
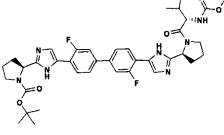
[2473]

	디일)디(1-피롤리딘카르복실레이트)	대신 사용함)으로부터 실시예 153a-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	HRMS: $C_{36}H_{43}F_2N_6O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 661.3314; 측정값: 661.3307 (M+H) ⁺
D13	tert-부틸 (2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-4-일)-3-플루오로페닐)-5-피리미딘)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 도입 화합물 D8 (1c 대신 사용함) 및 152b-1 로부터 실시예 152g-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.27\text{min}$, (95%) LRMS: $C_{34}H_{42}FN_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 645.33; 측정값: 645.34 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{34}H_{42}FN_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 645.3313; 측정값: 645.3323 (M+H) ⁺ .
D14	tert-부틸 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 도입 화합물 D5 (152e-1 대신 사용함) 및 1-5c 로부터 실시예 152g-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.26\text{min}$, (95%) LRMS: $C_{39}H_{42}FN_6O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 677.33; 측정값: 677.33 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{39}H_{42}FN_6O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 677.3252; 측정값: 677.3278 (M+H) ⁺ .
D15	tert-부틸 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 도입 화합물 D8 (1c 대신 사용함) 및 1-5c 로부터 실시예 152g-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.36\text{min}$, (97.3%) LRMS: $C_{39}H_{41}F_2N_6O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 695.32; 측정값: 695.33 (M+H) ⁺ .

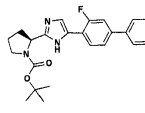
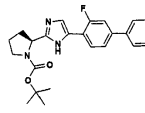
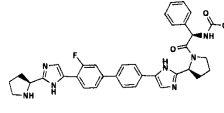
[2474]

	3,3'-디플루오로-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	사용함) 및 도입 화합물 D4로부터 실시예 152g-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	HRMS: C ₃₉ H ₄₁ F ₂ N ₆ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 695.3157; 측정값: 695.3151 (M+H) ⁺ .
D16	tert-부틸 (2S)-2-(5-(3-플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 도입 화합물 D21 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 2.16 min, (91.0%) LRMS: C ₄₁ H ₄₅ FN ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 734.35; 측정값: 734.36 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₁ H ₄₅ FN ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 734.3466; 측정값: 734.3474 (M+H) ⁺ .
D17	tert-부틸 (2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 도입 화합물 D21 (148e 대신 사용함) 및 Cap-2로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.95 min, (95%) LRMS: C ₄₃ H ₅₁ FN ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값 732.40; 측정값: 732.44 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₃ H ₅₁ FN ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값 732.4037; 측정값: 732.4065 (M+H) ⁺ .
D18	tert-부틸 (2S)-2-(5-(3-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-		t _R = 2.14 min, (95%) LRMS: C ₃₈ H ₄₇ FN ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값:

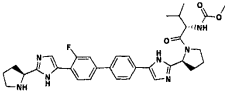
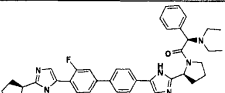
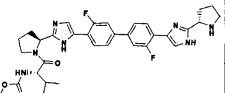
[2475]

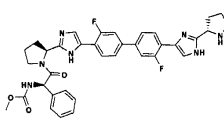
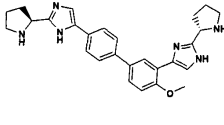
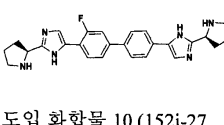
	(메톡시카르보닐)- L-발릴)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘카르복실 레이트	도입 화합물 D21 (148e 대신 사용함) 및 Cap-51 로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	700.36; 측정값: 700.37 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₈ H ₄₇ FN ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 700.3623; 측정값: 700.3596 (M+H) ⁺ .
D19	tert-부틸 (2S)-2-(5- (3,3'-디플루오로-4'- (2-((2S)-1-((2R)-2- (메톡시카르보닐) 아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘카르복실 레이트	 도입 화합물 D22 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4 로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 2.23 min, (95%) LRMS: C ₄₁ H ₄₄ F ₂ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 752.34; 측정값: 752.35 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₁ H ₄₄ F ₂ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 752.3372; 측정값: 752.3385 (M+H) ⁺ .
D20	tert-부틸 (2S)-2-(5- (3,3'-디플루오로-4'- (2-((2S)-1-(N- (메톡시카르보닐)- L-발릴)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘카르복실 레이트	 도입 화합물 D22 (148e 대신 사용함) 및 Cap-51 로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 2.16 min, (90%) LRMS: C ₃₈ H ₄₆ F ₂ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 718.35; 측정값: 718.36 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₈ H ₄₆ F ₂ N ₇ O ₅ 에 대한 분석적 계산값 718.3528; 측정값: 718.3505 (M+H) ⁺ .

[2476]

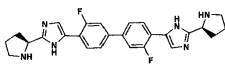
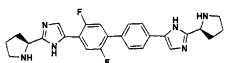
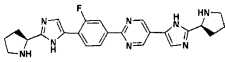
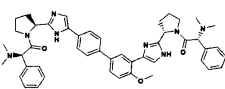
D21	tert-부틸 (2S)-2-(5-(3-플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트 트리아세테이트	 도입 화합물 D14 (152g-8 대신 사용함)로부터 실시예 152i-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.94 \text{ min, (95\%)}$ LRMS: $C_{31}H_{36}FN_6O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 543.29; 측정값: 543.30. HRMS: $C_{31}H_{36}FN_6O_2$ 에 대한 분석적 계산값 543.2884; 측정값: 543.2872 (M+H)⁺.
D22	tert-부틸 (2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘카르복실레이트	 도입 화합물 D15 (152g-8 대신 사용함)로부터 실시예 152i-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.14 \text{ min, (95\%)}$ LRMS: $C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 561.28; 측정값: 561.29 (M+H)⁺. HRMS: $C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$ 에 대한 분석적 계산값 561.2790; 측정값: 561.2766 (M+H)⁺.
D23	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 도입 화합물 D16 (152j-27 대신 사용함)으로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.90 \text{ min, (94\%)}$ LRMS: $C_{36}H_{37}FN_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값 634.29; 측정값: 634.29 (M+H)⁺. HRMS: $C_{36}H_{37}FN_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값 634.2942; 측정값: 634.2948 (M+H)⁺.

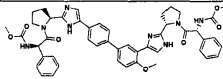
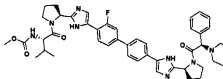
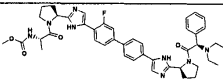
[2477]

D24	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 도입 화합물 D18 (152j-27 대신 사용함) 로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.89 \text{ min, (95\%)}$ LRMS: $C_{33}H_{39}FN_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 600.31; 측정값: 600.32 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{33}H_{39}FN_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값 600.3098; 측정값: 600.3121 $(M+H)^+$.
D25	(1R)-N,N-디에틸-2-((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에탄아민	 도입 화합물 D17 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.72 \text{ min, (90\%)}$ LRMS: $C_{38}H_{43}FN_7O$ 에 대한 분석적 계산값: 632.35; 측정값: 632.36 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{38}H_{43}FN_7O$ 에 대한 분석적 계산값 632.3513; 측정값: 632.3527 $(M+H)^+$.
D26	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 도입 화합물 D20 (152j-27 대신 사용함) 으로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.96 \text{ min, (95\%)}$ LRMS: $C_{33}H_{38}F_2N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 618.30; 측정값: 618.31 $(M+H)^+$. HRMS: $C_{33}H_{38}F_2N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값 618.3004; 측정값: 618.3024 $(M+H)^+$.

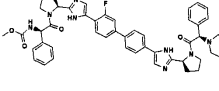
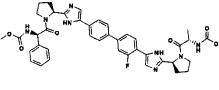
D27	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 도입 화합물 D19 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.63 \text{ min}$, (95%) LRMS: $C_{36}H_{36}F_2N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 652.28; 측정값: 652.29 (M+H)⁺. HRMS: $C_{36}H_{36}F_2N_7O_3$ 에 대한 분석적 계산값 652.2848; 측정값: 652.2858 (M+H)⁺.
D28	5,5'-(4-메톡시-3,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸)	 도입 화합물 D9 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.53 \text{ min}$, (98.2%) LRMS: $C_{27}H_{31}N_6O$ 에 대한 분석적 계산값: 455.26; 측정값: 455.26 (M+H)⁺. HRMS: $C_{27}H_{31}N_6O$ 에 대한 분석적 계산값 455.2559; 측정값: 455.2576 (M+H)⁺.
D29	5,5'-(3-플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸) 테트라아세테이트	 도입 화합물 10 (152j-27 대신 사용함)으로부터 실시예 152k-1 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.55 \text{ min}$, (95%) LRMS: $C_{26}H_{28}FN_6$ 에 대한 분석적 계산값 443.24; 측정값: 443.24 (M+H)⁺. HRMS: $C_{26}H_{28}FN_6$ 에 대한 분석적 계산값 443.2359; 측정값: 443.2371 (M+H)⁺.

[2479]

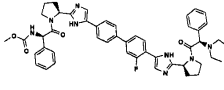
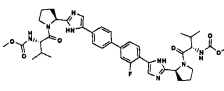
D30		 도입 화합물 D12 (152j-27 대신 사용함) 으로부터 실시예 152k-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.72 \text{ min, (77.5\%)}$ LRMS: $C_{26}H_{27}F_2N_6$ 에 대한 분석적 계산값: 461.23; 측정값: 461.25 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{26}H_{27}F_2N_6$ 에 대한 분석적 계산값 461.2265; 측정값: 461.2272 (M+H) ⁺ .
D31	5,5'-(2,5-디플루오로-4,4'-바이페닐디일)비스(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸)	 도입 화합물 D11 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.67 \text{ min, (95\%)}$ LRMS: $C_{26}H_{27}F_2N_6$ 에 대한 분석적 계산값: 461.23; 측정값: 461.23 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{26}H_{27}F_2N_6$ 에 대한 분석적 계산값 461.2265; 측정값: 461.2287 (M+H) ⁺ .
D32	2-(3-플루오로-4-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-5-(2-((2S)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘	 도입 화합물 D13 (152j-27 대신 사용함)로부터 실시예 152k-1에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.63 \text{ min, (95\%)}$ LRMS: $C_{24}H_{26}FN_8$ 에 대한 분석적 계산값: 445.23; 측정값: 445.23 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{24}H_{26}FN_8$ 에 대한 분석적 계산값 445.2264; 측정값: 445.2268 (M+H) ⁺ .
D33	(1R,1'R)-2,2'-((4-메톡시-3,4'-바이페닐디일)비스(1,2,3,4-테트라하이드로-1H-이미다졸-5-일))		$t_R = 1.71 \text{ min, (95\%)}$ LRMS: $C_{47}H_{53}N_8O_3$ 에 대한

	1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일))비스 (N,N-디메틸-2-옥소- 1-페닐에탄아민)	도입 화합물 D28 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 1로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	분석적 계산값: 777.42; 측정값: 777.41 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₇ H ₅₃ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값 777.4241; 측정값: 777.4254 (M+H) ⁺ .
D34	디메틸 ((4-메톡시- 3,4'- 바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)- 2-옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스카 르바메이트	 도입 화합물 D28 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 2.09 min, (95%) LRMS: C ₄₇ H ₄₉ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 837.37; 측정값: 837.34 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₇ H ₄₉ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 837.3724; 측정값: 837.3690 (M+H) ⁺ .
D35	메틸 ((1S)-1-(((2S)- 2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-3- 플루오로-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보 닐)-2- 메틸프로필)카르바 메이트	 도입 화합물 D25 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 51로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.85 min, (97.2%) LRMS: C ₄₅ H ₅₄ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 789.43; 측정값: 789.43 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₅ H ₅₄ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 789.4252; 측정값: 789.4225 (M+H) ⁺ .
D36	메틸 ((1S)-2-((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1-		t _R = 1.76 min, (97.9%)

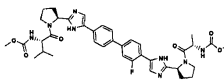
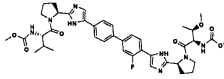
[2481]

	((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	도입 화합물 D25 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	LRMS: C₄₃H₅₀FN₈O₄에 대한 분석적 계산값 761.39; 측정값: 761.26 (M+H)⁺. HRMS: C₄₃H₅₀FN₈O₄에 대한 분석적 계산값 761.3939; 측정값: 761.3967 (M+H)⁺.
D37	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 도입 화합물 D25 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t_R = 1.90 min, (98.6%) LRMS: C₄₈H₅₂FN₈O₄에 대한 분석적 계산값 823.41; 측정값: 823.42 (M+H)⁺. HRMS: C₄₈H₅₂FN₈O₄에 대한 분석적 계산값 823.4096; 측정값: 823.4102 (M+H)⁺.
D38	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-	 도입 화합물 D23 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에	t_R = 1.89 min, (98.2%) LRMS: C₄₇H₄₉N₈O₇에 대한 분석적 계산값: 763.34; 측정값: 763.32 (M+H)⁺.

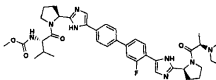
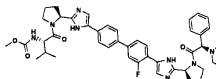
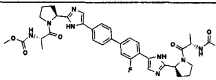
[2482]

	이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메 이트	약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	HRMS: C ₄₁ H ₄₄ FN ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 763.3368; 측정값: 763.3358 (M+H) ⁺ .
D39	메틸 ((1R)-2-((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-3'- 플루오로-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메 이트	 도입 화합물 D23 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 2로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.88 min, (98.7%) LRMS: C ₄₈ H ₅₂ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 823.41; 측정값: 823.39 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₈ H ₅₂ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 823.4096; 측정값: 823.4127 (M+H) ⁺ .
D40	메틸 ((1S)-1-(((2S)- 2-(5-(3'-플루오로-4'- (2-((2S)-1-((2S)-2- ((메톡시카르보닐) 아미노)-3- 메틸부타노일)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보	 도입 화합물 D29 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 51로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.97 min, (98.4%) LRMS: C ₄₀ H ₅₀ FN ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 757.38; 측정값: 757.32 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₀ H ₅₀ FN ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 757.3837; 측정값: 757.3815 (M+H) ⁺ .

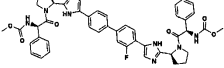
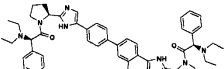
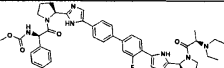
[2483]

	닐)-2- 메틸프로필)카르바 메이트		
D41	메틸 ((1S)-1-(((2S)- 2-(5-(3'-플루오로-4'- (2-((2S)-1-(N- (메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보 닐)-2- 메틸프로필)카르바 메이트	 도입 화합물 D24 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.82 \text{ min, (95.0\%)}$ LRMS: $C_{38}H_{46}FN_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 729.35; 측정값: 729.29 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{38}H_{46}FN_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 729.3524; 측정값: 729.3523 (M+H) ⁺ .
D42	메틸 ((1S,2R)-1- (((2S)-2-(5-(3- 플루오로-4'-((2S)- 1-(N- (메톡시카르보닐)- L-발릴)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보 닐)-2- 메톡시프로필)카르 바메이트	 도입 화합물 D24 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 86으로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.91 \text{ min, (94.0\%)}$ LRMS: $C_{40}H_{50}FN_8O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 773.38; 측정값: 773.31 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{40}H_{50}FN_8O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 773.3786; 측정값: 773.3759 (M+H) ⁺ .

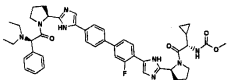
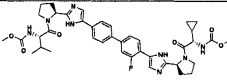
[2484]

D43	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3'-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 도입 화합물 D24 (148e 대신 사용함) 및 Cap-69b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.72 \text{ min, (97.6\%)}$ LRMS: $C_{40}H_{52}FN_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 727.41; 측정값: 727.35 (M+H)⁺. HRMS: $C_{40}H_{52}FN_8O_4$에 대한 분석적 계산값 727.4096; 측정값: 727.4091 (M+H)⁺.
D44	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3'-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 도입 화합물 D24 (148e 대신 사용함) 및 Cap-2로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.83 \text{ min, (96.9\%)}$ LRMS: $C_{45}H_{54}FN_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 789.43; 측정값: 789.36 (M+H)⁺. HRMS: $C_{45}H_{54}FN_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 789.4252; 측정값: 789.4225 (M+H)⁺.
D45	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(3'-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-	 도입 화합물 D29 (148e 대신 사용함) 및 Cap-	$t_R = 1.69 \text{ min, (97.7\%)}$ LRMS: $C_{36}H_{42}FN_8O_6$에 대한 분석적 계산값: 701.32; 측정값: 701.30

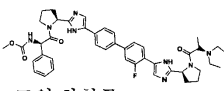
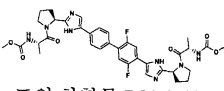
[2485]

	피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1-메틸- 2- 옥소에틸)카르바메 이트	52 로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	(M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₆ H ₄₂ FN ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 701.3222; 측정값: 701.3211 (M+H) ⁺ .
D46	디메틸 ((3- 플루오로-4,4'- 바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)- 2-옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스카 르바메이트	 도입 화합물 D29 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 4 로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 2.05 min, (99.9%) LRMS: C ₄₆ H ₄₆ FN ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 825.35; 측정값: 825.35 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₆ H ₄₆ FN ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 825.3524; 측정값: 825.3522 (M+H) ⁺ .
D47	(1R,1'R)-2,2'-((3- 플루오로-4,4'- 바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일)))비스 (N,N-디에틸-2-옥소- 1-페닐에탄아민)	 도입 화합물 D29 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 2 로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.72 min, (99.5%) LRMS: C ₅₀ H ₅₈ FN ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 821.47; 측정값: 821.44 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₅₀ H ₅₈ FN ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값 821.4667; 측정값: 821.4636 (M+H) ⁺ .
D48	메틸 ((1R)-2-((2S)-2- 5-(4'-2-((2S)-1-		t _R = 1.76min, (99.7%) LRMS: C ₄₃ H ₅₀ FN ₈ O ₄ 에

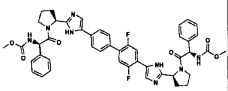
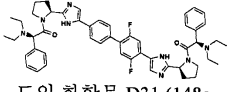
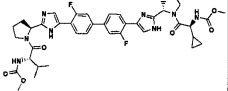
[2486]

	(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3'-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	도입 화합물 D23 (148e 대신 사용함) 및 Cap-69b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	대한 분석적 계산값: 761.39; 측정값: 761.27 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₃ H ₅₀ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 761.3939; 측정값: 761.3952 (M+H) ⁺ .
D49	메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트	 도입 화합물 D25 (148e 대신 사용함) 및 Cap-54b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.92 min, (98.7%) LRMS: C ₄₅ H ₅₂ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 787.41; 측정값: 787.36 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₅ H ₅₂ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 787.4096; 측정값: 787.4074 (M+H) ⁺ .
D50	메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(3-플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-	 도입 화합물 D24 (148e 대신 사용함) 및 Cap-54b로부터 실시예 148에 약술한 실험	t _R = 1.94 min, (99.0%) LRMS: C ₄₀ H ₄₈ F ₂ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값 755.37; 측정값: 755.32 (M+H) ⁺ .

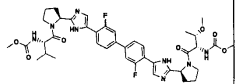
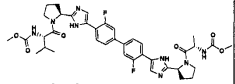
[2487]

	피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트	조건을 이용하여 제조함	HRMS: C ₄₀ H ₄₈ FN ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 755.3681; 측정값: 755.3670 (M+H) ⁺ .
D51	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3'-플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 도입 화합물 D23 (148e 대신 사용함) 및 Cap-69b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.92 min, (98.3%) LRMS: C ₄₃ H ₅₀ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 761.39; 측정값: 761.35 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₃ H ₅₀ FN ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값 761.3939; 측정값: 761.3956 (M+H) ⁺ .
D52	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(2',5'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 도입 화합물 D31 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.69 min, (99.2%) LRMS: C ₃₆ H ₄₁ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 719.31; 측정값: 719.29 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₆ H ₄₁ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 719.3117; 측정값: 719.3109 (M+H) ⁺ .

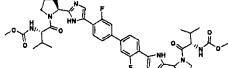
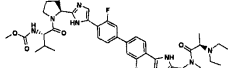
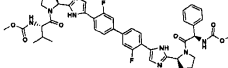
[2488]

	이트		
D53	디메틸 ((2,5- 디플루오로-4,4'- 바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)- 2-옥소-1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스카 르바메이트	 도입 화합물 D31 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 4로부터 10889PSP 의 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.08 \text{ min, (100.0\%)}$ LRMS: $C_{46}H_{45}F_2N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 843.34; 측정값: 843.34 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{46}H_{45}F_2N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 843.3430; 측정값: 843.3458 (M+H) ⁺ .
D54	(1R,1'R)-2,2'-((2,5- 디플루오로-4,4'- 바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2- 디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일)))비스 (N,N-디에틸-2-옥소- 1-페닐에탄아민)	 도입 화합물 D31 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 2로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.76 \text{ min, (99.8\%)}$ LRMS: $C_{50}H_{57}F_2N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값 839.46; 측정값: 839.43 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{50}H_{57}F_2N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값 839.4573; 측정값: 839.4585 (M+H) ⁺ .
D55	메틸 ((1S)-1- 시클로프로필-2- ((2S)-2-(5-(3,3'- 디플루오로-4'- ((2S)-1-(N- (메톡시카르보닐)- L-발릴)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4-	 도입 화합물 D26 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 54b로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.93 \text{ min, (98.5\%)}$ LRMS: $C_{40}H_{47}F_2N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 773.36; 측정값: 773.31 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{40}H_{47}F_2N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 773.3567; 측정값:

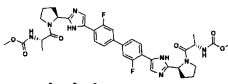
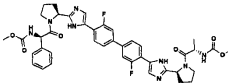
[2489]

	바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2- 옥소에틸)카르바메 이트		773.3587 (M+H) ⁺ .
D56	메틸 ((1S,2R)-1- (((2S)-2-(5-(3,3'- 디플루오로-4'-(2- ((2S)-1-(N- (메톡시카르보닐)- L-발릴)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르보 닐)-2- 메톡시프로필)카르 바메이트	 도입 화합물 D26 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 86 으로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.00 \text{ min, (98.0\%)}$ LRMS: C ₄₀ H ₄₉ F ₂ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값 791.37; 측정값: 791.32 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₀ H ₄₉ F ₂ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값 791.3692; 측정값: 791.3682 (M+H) ⁺ .
D57	메틸 ((1S)-1-(((2S)- 2-(5-(3,3'- 디플루오로-4'-(2- ((2S)-1-(N- (메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르보 닐)-2- 메틸프로필)카르바	 도입 화합물 D26 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 52 로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.86 \text{ min, (95.6\%)}$ LRMS: C ₃₈ H ₄₅ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 747.34; 측정값: 747.30 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₈ H ₄₅ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 747.3430; 측정값: 747.3425 (M+H) ⁺ .

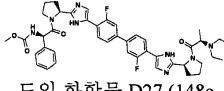
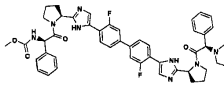
[2490]

	메이트		
D58	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 도입 화합물 D26 (148e 대신 사용함) 및 Cap-51로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.02 \text{ min, (96.3\%)}$ LRMS: $C_{40}H_{49}F_2N_8O_6$에 대한 분석적 계산값: 775.37; 측정값: 775.31 (M+H)⁺. HRMS: $C_{40}H_{49}F_2N_8O_6$에 대한 분석적 계산값 775.3743; 측정값: 775.3734 (M+H)⁺.
D59	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-3,3'-디플루오로-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 도입 화합물 D26 (148e 대신 사용함) 및 Cap-69b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.78 \text{ min, (98.2\%)}$ LRMS: $C_{40}H_{51}F_2N_8O_4$에 대한 분석적 계산값: 745.40; 측정값: 745.34 (M+H)⁺. HRMS: $C_{40}H_{51}F_2N_8O_4$에 대한 분석적 계산값 745.4001; 측정값: 745.4008 (M+H)⁺.
D60	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-		$t_R = 2.08 \text{ min, (99.1\%)}$ LRMS: $C_{43}H_{47}F_2N_8O_6$에

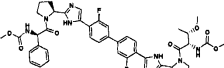
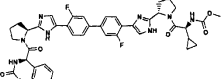
[2491]

	((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	도입 화합물 D26 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	대한 분석적 계산값: 809.36; 측정값: 809.29 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₃ H ₄₇ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 809.3587; 측정값: 809.3568 (M+H) ⁺ .
D61	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 도입 화합물 D30 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.71min, (94.3%) LRMS: C ₃₆ H ₄₁ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 719.31; 측정값: 719.19 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₆ H ₄₁ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 719.3117; 측정값: 719.3115 (M+H) ⁺ .
D62	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-	 도입 화합물 D27 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을	t _R = 1.94 min, (98.3%) LRMS: C ₄₁ H ₄₃ F ₂ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 781.33; 측정값: 781.26 (M+H) ⁺ .

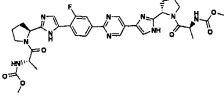
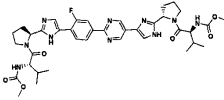
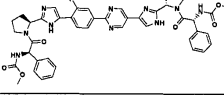
[2492]

	바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메 이트	이용하여 제조함	HRMS: $C_{41}H_{43}F_2N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 781.3274; 측정값: 781.3264 (M+H) ⁺ .
D63	메틸 ((1R)-2-((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1- (N,N-디에틸-D- 알라닐)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-3,3'- 디플루오로-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메 이트	 도입 화합물 D27 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 69b로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.44 \text{ min, (99.0\%)}$ LRMS: $C_{43}H_{49}F_2N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 779.38; 측정값: 779.32 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{43}H_{49}F_2N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 779.3845; 측정값: 779.3842 (M+H) ⁺ .
D64	메틸 ((1R)-2-((2S)-2- (5-(4'-(2-((2S)-1- (2R)-2- (디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-3,3'- 디플루오로-4- 바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소- 1- 페닐에틸)카르바메	 도입 화합물 D27 (148e 대신 사용함) 및 Cap- 2로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.94 \text{ min, (95.3\%)}$ LRMS: $C_{48}H_{51}F_2N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 841.40; 측정값: 841.33 (M+H) ⁺ . HRMS: $C_{48}H_{51}F_2N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값 841.4001; 측정값: 841.3991 (M+H) ⁺ .

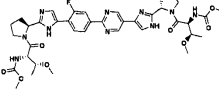
[2493]

	이트		
D65	메틸 ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트 비스(트리플루오로아세테이트)	 도입 화합물 D27 (148e 대신 사용함) 및 Cap-86 으로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.00 \text{ min, (96.2\%)}$ LRMS: $C_{43}H_{47}F_2N_8O_7$ 에 대한 분석적 계산값 825.35; 측정값: 825.28 (M+H)⁺. HRMS: $C_{43}H_{47}F_2N_8O_7$ 에 대한 분석적 계산값 825.3536; 측정값: 825.3527 (M+H)⁺.
D66	메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(3,3'-디플루오로-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메	 도입 화합물 D27 (148e 대신 사용함) 및 Cap-54b 으로부터 실시예 148 에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 2.01 \text{ min, (99.5\%)}$ LRMS: $C_{43}H_{45}F_2N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 807.34; 측정값: 807.29 (M+H)⁺. HRMS: $C_{43}H_{45}F_2N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값 807.3430; 측정값: 807.3409 (M+H)⁺.

[2494]

	이트		
D67	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(2-플루오로-4-(5-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미딘)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 도입 화합물 D32 (148e 대신 사용함) 및 Cap-52로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.58 \text{ min}$, (91.1%) LRMS: $C_{34}H_{40}FN_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 703.31; 측정값: 703.27 (M+H)⁺. HRMS: $C_{34}H_{40}FN_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값 703.3116; 측정값: 703.3101 (M+H)⁺.
D68	메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(2-플루오로-4-(5-(2-((2S)-1-(2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미딘)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 도입 화합물 D32 (148e 대신 사용함) 및 Cap-51로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	$t_R = 1.95 \text{ min}$, (99.3%) LRMS: $C_{38}H_{48}FN_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값: 759.37; 측정값: 759.30 (M+H)⁺. HRMS: $C_{38}H_{48}FN_{10}O_6$에 대한 분석적 계산값 759.3742; 측정값: 759.3715 (M+H)⁺.
D69	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(3-플루오로-4-(2-((2S)-1-((2R)-2-		$t_R = 2.05 \text{ min}$, (99.3%) LRMS: $C_{44}H_{44}FN_{10}O_6$에

[2495]

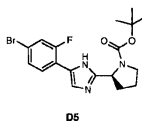
	((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-5-피리미딘)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	도입 화합물 D32 (148e 대신 사용함) 및 Cap-4로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	대한 분석적 계산값: 827.34; 측정값: 827.27 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₄₄ H ₄₄ FN ₁₀ O ₆ 에 대한 분석적 계산값 827.3429; 측정값: 827.3407 (M+H) ⁺ .
D70	메틸 ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(2-플루오로-4-(5-(2-(2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-트레오닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-2-피리미딘)페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메톡시프로필)카르바메이트	 도입 화합물 D32 (148e 대신 사용함) 및 Cap-86으로부터 실시예 148에 약술한 실험 조건을 이용하여 제조함	t _R = 1.79 min, (93.0%) LRMS: C ₃₈ H ₄₈ FN ₁₀ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 791.36; 측정값: 791.31 (M+H) ⁺ . HRMS: C ₃₈ H ₄₈ FN ₁₀ O ₈ 에 대한 분석적 계산값 791.3641; 측정값: 791.3636 (M+H) ⁺ .

[2496]

[2497] **LCMS 조건: 페노메덱스-루나 4.6×50 mm S10, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 4 min 중지 시간, 4 mL/min, 220 nm, A: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA; B: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA.

[2498] 실시예 D5.

[2499] (S)-tert-부틸 2-(5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[2500]

[2501] 브롬 (0.54 mL, 10.6 mmol)을 디옥산 (80 mL) 및 테트라히드로푸란 (80 mL) 중 4-브로모-2-플루오로아세트페논 (2.30 g, 10.6 mmol)의 차가운 (0℃) 용액에 적가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하고, 15시간 동안 RT로 가온시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 NaHCO₃ 용액, 5% 티오황산나트륨 용액 및 염수로 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시켰다. 2-브로모-1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에탄은 (D1)을 무색의 필름으로 단리하였고, 이것은 고진공 하에서의 추가 농축후에 고화되었다. 상기 고체를 무수 아세트니트릴 (50 mL)에 용해하고, N-Boc-L-프롤린 (2.28 g, 10.6 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.85 mL, 10.6 mmol)으로 처리하였다. 3시간 동안 RT에서 교반한 후에 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 0.1 N 염산, 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과하고 농축시켰다. 상기 잔류물을 크실렌 (50 mL)에 용해시키고, 고체 NH₄OAc (4.1 g, 53.0 mmol)로 처리하였다. 상기

혼합물을 140℃에서 2시간 동안 두꺼운 벽의 나선형 마개(screw-top)가 달린 플라스크에서 가열한 후에 주위 온도로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하여 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척한 후에 건조 (Na₂SO₄)시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서의 바이오티지™ 플래쉬 크로마토그래피 (65 M 컬럼, 16% B, 1800 mL로 사전 평형화시킨 후에 16% B → 16% B, 450 mL, 16% B → 50% B, 2199 mL, 마지막으로 50% B → 100% B, 2199 mL의 구배 용리를 사용함)로 정제하여 표제 화합물 (D5) (3.61 g, 83%)을 갈색빛/카라멜 색상의 오일로서 수득하였다. 표제 화합물 중 일부 (40 mg)를 분취용 HPLC (14분에 걸쳐 20% B → 100% B [여기서, B는 10:90 H₂O/ACN 중 10 mM NH₄OAc이고, A는 95:5 H₂O/CAN 중 10 mM NH₄OAc임], 40 mL/min 유속의 페노메넥스-제미니 30×100 mm S10 컬럼을 사용함)로 추가 정제하여 순수한 표제 화합물 (31.8 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13-11.95 (m, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.54 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.86-4.77 (2m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.28-2.14 (2m, 1H), 2.05-1.78 (2m, 3H), 1.39 and 1.14 (2s, 9H).

[2502]

[2503]

HPLC 페노메넥스 루나 C-18 4.6×50 mm, 3분에 걸쳐 0 → 100% B, 1분 유지 시간, A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA, B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, RT = 2.27 min, 95% 균등 지수.

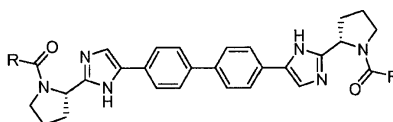
[2504]

LRMS: C₁₈H₂₂BrFN₃O₂에 대한 분석적 계산값: 410.09 및 412.09; 측정값: 410.08 및 412.08 (M+H)⁺.

[2505]

HRMS: C₁₈H₂₂BrFN₃O₂에 대한 분석적 계산값: 410.0879; 측정값: 410.0893 (M+H)⁺.

실시예 M1-M27



[2506]

[2507]

실시예 M1 내지 실시예 M27을 1e 및 각각의 산을 사용하고 실시예 1에 대해 기재한 방법을 이용하여 제조하였다. 달리 언급하지 않는다면, 생성물은 TFA 염으로서 제조되었다. LC 조건은 다음과 같았다:

[2508]

조건 1

[2509]

컬럼 = 페노메넥스-루나 3.0×50 mm S10

[2510]

시작 % B = 0

[2511]

최종 % B = 100

[2512]

구배 시간 = 2 min

[2513]

중지 시간 = 3 min

[2514]

유속 = 4 mL/min

[2515]

파장 = 220 nm

[2516]

용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O 중 0.1% TFA

[2517]

용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O 중 0.1% TFA

[2518]

조건 2

[2519]

컬럼 = 페노메넥스-루나 4.6×50 mm S10

[2520]

시작 % B = 0

[2521]

최종 % B = 100

[2522] 구배 시간 = 2 min

[2523] 중지 시간 = 3 min

[2524] 유속 = 5 mL/min

[2525] 과장 = 220 nm

[2526] 용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O 중 0.1% TFA

[2527] 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O 중 0.1% TFA

[2528] 조건 3

[2529] 컬럼 = HPLC 엑스-테라 C18 3.0×50 mm S7

[2530] 시작 % B = 0

[2531] 최종 % B = 100

[2532] 구배 시간 = 3 min

[2533] 중지 시간 = 4 min

[2534] 유속 = 4 mL/min

[2535] 과장 = 220 nm

[2536] 용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O 중 0.1% TFA

[2537] 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O 중 0.1% TFA

[2538] 조건 M1

[2539] 컬럼 = 루나 4.6×50 mm S10

[2540] 시작 % B = 0

[2541] 최종 % B = 100

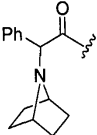
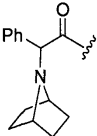
[2542] 구배 시간 = 3 min

[2543] 중지 시간 = 4 min

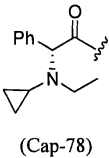
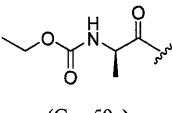
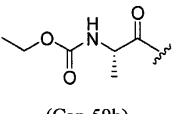
[2544] 유속 = 4 mL/min

[2545] 용매 A = 95% H₂O : 5% CH₃CN, 10 mm 암모늄 아세테이트

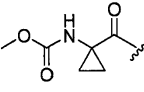
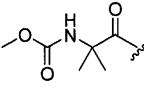
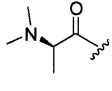
[2546] 용매 B = 5% H₂O : 95% CH₃CN, 10 mm 암모늄 아세테이트

실시예	화합물 명칭	 (공급원)	<i>RT</i> (LC-조건); % 균등 지수; <i>MS</i> 데이터; ¹ H <i>NMR</i> 데이터
M1	7,7'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일(2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄)	 (Cap-77a)	1.04 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₄ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 851.48; 측정값: 851.55; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₄ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 851.4761; 측정값: 851.4780
M2	7,7'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일(2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄)	 (Cap-77b)	1.13 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₄ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 851.48; 측정값: 851.57; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₄ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 851.4761; 측정값: 851.4792

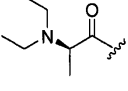
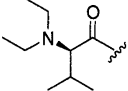
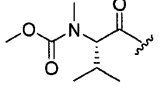
[2547]

M3	N,N'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스(N-에틸시클로프로판아민)	 (Cap-78)	1.13 min (조건 1); >95%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₅₂ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 827.48; 측정값: 827.69; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₂ H ₅₉ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 827.4761; 측정값: 827.4782
M4	에틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(에톡시카르보닐)-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-59a)	1.20 min (조건 1); >97%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.36; 측정값: 711.46; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.3619; 측정값: 711.3638
M5	에틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(에톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-59b)	1.16 min (조건 1); 97%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.36; 측정값: 711.48; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한

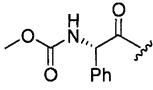
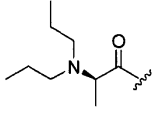
[2548]

	옥소에틸)카르바메이트		분석적 계산값: 711.3619; 측정값: 711.3621
M6	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일카르보닐- 1,1- 시클로프로판디일))비스 카르바메이트	 (Cap-60)	1.12 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 707.33; 측정값: 707.45; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 707.3306; 측정값: 707.3309
M7	메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'- (2S)-1-(2- (메톡시카르보닐)아미노) -2-메틸프로파노일)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸- 5-일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1,1-디메틸-2- 옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-61)	1.21 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.36; 측정값: 711.53; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.3619; 측정값: 711.3652
M8	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일))비스(N,N- 디메틸-1-옥소-2-	 (Cap-83)	0.91 min (조건 1); >80%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 623.38; 측정값:

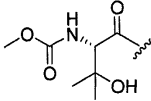
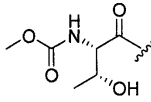
[2549]

	프로판아민)		623.46; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 623.3822; 측정값: 623.3819
M9	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일))비스(N,N- 디에틸-1-옥소-2- 프로판아민)	 (Cap-69a)	1.00 min (조건 1); >95%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{55}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 623.38; 측정값: 679.67; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{55}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 679.4448; 측정값: 679.4432
M10	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일))비스(N,N- 디에틸-3-메틸-1-옥소-2- 부탄아민)	 (Cap-72)	1.03 min (조건 1); >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{63}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 735.51; 측정값: 735.76; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{63}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 735.5074; 측정값: 735.5060
M11	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((2S)-2- ((메톡시카르보닐)(메틸)		1.46 min (조건 1); >98%; LC/MS: $[M+H]^+$

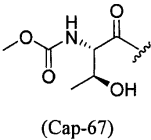
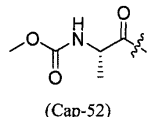
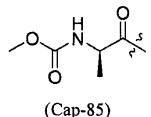
[2550]

	아미노)-3-메틸부타노일)- 2-피롤리딘닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸- 2-일)-1- 피롤리딘닐)카르보닐)-2- 메틸프로필)메틸카르바메 이트	(Cap-62)	$C_{42}H_{55}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 767.42; 측정값: 767.38; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{55}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 767.4245; 측정값: 767.4252
M12	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1S)-2-옥소- 1-페닐-2,1- 에탄디일)))비스카르바메 이트	 (Cap-82)	1.32 min (조건 1); >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 807.36; 측정값: 807.32; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 807.3619; 측정값: 807.3651
M13	N,N'-(4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((2R)-1- 옥소-1,2- 프로판디일)))비스(N- 프로필-1-프로판아민)	 (Cap-70a)	1.09 min (조건 1); >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{63}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 735.51; 측정값: 735.46; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{63}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 735.5074; 측정값: 735.5063

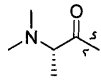
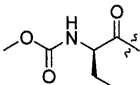
[2551]

M14	메틸 ((1S)-2-히드록시-1- (((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (2S)-3-히드록시-2- (메톡시카르보닐)아미노)- 3-메틸부타노일)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸- 5-일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-65)	1.13 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₁ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 771.38; 측정값: 771.21
M15	메틸 ((1S,2R)-2-히드록시- 1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (2S,3R)-3-히드록시-2- (메톡시카르보닐)아미노)- 부타노일)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸- 2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)프 로필)카르바메이트	 (Cap-66)	1.10 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 743.35; 측정값: 743.23; ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz), ~14.5 (br s, 4H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.5, 4H), 7.89 (d, J = 8.4, 4H), 7.10/7.05 (2 개 중첩 d, J = 8.0, 8.4, 1.82H), 6.57 (app br s, 0.18H), 5.78 (br d, J = 7.9, 0.18H), 5.16 (m, 1.82H), 4.27 (dd, J = 8.0, 5.3, 1.82H), 4.10 (m, 0.18H), 3.96-3.81 (m, 6H), 3.55 (s,

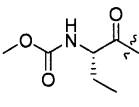
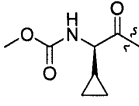
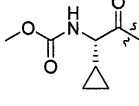
[2552]

			5.46H), 3.37 (s, 0.54H), 2.41 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 6H), 1.10 (d, $J = 6.3$, 0.54H), 1.04 (d, $J = 6.3$, 5.46H).
M16	메틸 ((1S,2S)-2-히드록시-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3S)-3-히드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트	 (Cap-67)	1.11 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 743.35; 측정값: 743.23
M17	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-52)	1.64 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 683.33; 측정값: 683.30; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 683.3306; 측정값: 683.3305.
M18	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-	 (Cap-85)	1.70 min (조건 2); 97%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값:

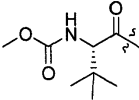
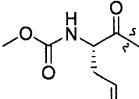
[2553]

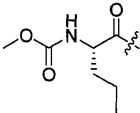
	바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트		683.33; 측정값: 683.32; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 683.3306; 측정값: 683.3318.
M19	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일))비스(N,N-디메틸-1-옥소-2-프로판아민)	 (Cap-13)	1.43 min (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 623.38; 측정값: 623.43; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₄₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 623.3822; 측정값: 623.3837.
M20	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((2R)-1-옥소-1,2-부탄디일)))비스카르바메이트	 (Cap-53a)	1.82 min (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.36; 측정값: 711.35; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.3619; 측정값: 711.3649.

[2554]

M21	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((2S)-1-옥소- 1,2- 부탄디일)))비스카르바메 이트	 (Cap-53b)	1.81 min (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.36; 측정값: 711.35; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.3619; 측정값: 711.3643.
M22	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1R)-1- 시클로프로필-2-옥소-2,1- 에탄디일)))비스카르바메 이트	 (Cap-54a)	1.83 min (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 735.36; 측정값: 735.44; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 735.3619; 측정값: 735.3614.
M23	디메틸 (4,4'- 바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(2S)-2,1- 피롤리딘디일((1S)-1- 시클로프로필-2-옥소-2,1- 에탄디일)))비스카르바메 이트	 (Cap-54b)	1.81 min (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 735.36; 측정값: 735.43; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한

[2555]

			분석적 계산값: 735.3619; 측정값: 735.3651.
M24	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트		2.11 min (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₅ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 767.42; 측정값: 767.58; HRMS: C ₄₂ H ₅₅ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 767.4245; 측정값: 767.4230.
M25	디메틸 (4,4'-바이페닐다이일비스(1H-이미다졸-5,2-다이일(2S)-2,1-피롤리딘다이일((4S)-5-옥소-1-펜텐-5,4-다이일)))비스카르바메이트	 (Cap-55)	1.91 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 735.36; 측정값: 735.47; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 735.3619; 측정값: 735.3630.
M26	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-O-메틸-L-세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-	[2556]	

	바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-(메톡시메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트		743.49; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 743.3517; 측정값: 743.3489.
M27	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)펜타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)부틸)카르바메이트	 (Cap-57)	1.98 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 739.39; 측정값: 739.52; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 739.3932; 측정값: 739.3904.

[2557]

[2558]

[2559]

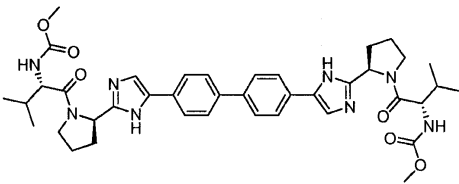
[2560]

[2561]

실시예 M28

메틸 ((1S)-1-(((2R)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트

[2562]

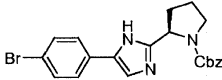


[2563]

[2564]

브로마이드 M28a를 그의 거울상이성질체 28b에 대해 기재한 절차에 따라 D-프롤린으로부터 제조하였다.

실시예 M28, 단계 b

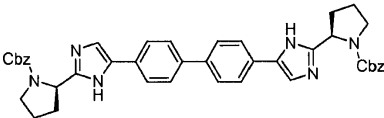


[2565]

[2566]

보로네이트 에스테르 M28b를 중간체 1c에 대해 기재한 절차에 따라 브로마이드 M28a로부터 제조하였다. LC: RT = 1.57 min (조건 1); LC/MS: [M+H]⁺ C₂₇H₃₃BN₃O₄에 대한 분석적 계산값: 474.26; 측정값: 474.24.

실시예 M28, 단계 c



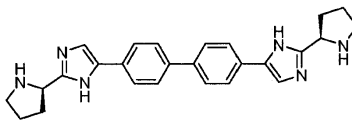
[2567]

[2568]

바이페닐 M28c를 중간체 1d에 대해 기재한 절차에 따라 브로마이드 M28a 및 보로네이트 M28b로부터 제조하였다.

LC: RT = 1.43 min (조건 1); LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₂H₄₁N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 693.32; 측정값: 693.38.

실시예 M28, 단계 d



피롤리딘 M28d를 중간체 28d에 대해 기재한 절차에 따라 카르바메이트 M28c로부터 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400

MHz): δ 11.83 (br s, 2H), 7.80 (d, J = 8.3, 4H), 7.66 (d, J = 8.3, 4H), 7.46 (br s, 2H),

4.16 (app t, J = 7.2, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H),

1.94-1.85 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H).

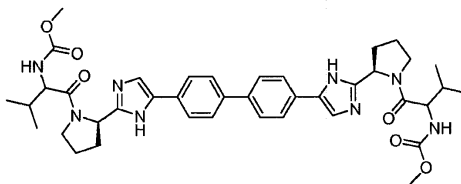
[주: 3.2-2.6 ppm 영역에는 피롤리딘 NH의 것이라 여겨지는 광대역 기준선 시그널이 있음]. LC: RT = 1.02 min (조건 1); LC/MS: $[M+H]^+$ C₂₆H₂₉N₆에 대한 분석적 계산값: 425.25; 측정값: 425.27.

실시예 M28

실시예 M28을 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따라 중간체 M28d 및 Cap-51로부터 TFA 염으로서 제조하였다.

LC: RT = 1.33 min (조건 1); 96% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₀H₅₁N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 739.32; 측정값: 739.43; HRMS: $[M+H]^+$ C₄₀H₅₁N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 739.3932; 측정값: 739.3907.

실시예 M28-1



실시예 M28-1의 TFA 염을 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따라 중간체 M28d 및 라세미체 버전의 Cap-51로부터 3종 입체이성질체의 혼합물로서 제조하였다. 샘플을 하기 조건하에서 분석하였을 때, 체류 시간이 21.74 min, 22.62 min 및 23.40 min이고 정확한 분자량을 나타내는 3개의 피크가 관찰되었다:

워터스 악퀴티(Waters Acquity) HPLC, 마이크로매스(Micromass) ZQ MS (전기분무 프로브) 및 워터스 2996 PDA 검출. (315 nm에서 UV 검출)

컬럼: 악퀴티 UPLC; BEH C18; 1.7 μm; 100×2.1 mm ID; (대략 30C)

이동상 A: 물, 25 mM 암모늄 아세테이트, pH = 5

이동상 B: 아세토니트릴

유속: 0.50 mL/min

10% → 50% B 0 → 35.0 min

50% → 98% B 35.0 → 45.0 min

98% B 유지 45.0 → 48.0 min

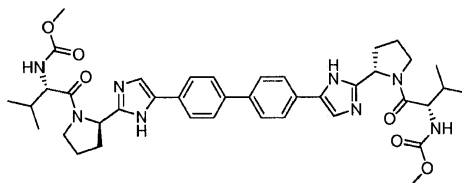
98% B → 100% B 48.0 → 48.5 min

100% B 유지 48.5 → 50.0 min

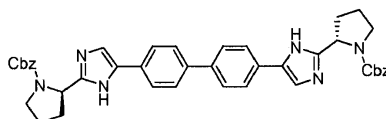
실시예 M28-2

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐

[2589] 아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)
 [2590] -1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트



실시예 M28-2, 단계 a

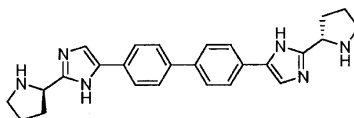


[2591]
 [2592] 카르바메이트 M28-2a를 중간체 1d에 대해 기재한 절차에 따라 보로네이트 에스테르 M28b 및 브로마이드 28b로부터 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ =
 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.25/12.01/11.93 (three br s, 2H), 7.86-6.98 (m, 20H), 5.13-
 4.88 (m, 6H), 3.63 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.35-1.84 (M, 8H).

[2593]
 [2594] LC: RT = 1.46 min (조건 1); LC/MS: [M+H]⁺ C₄₂H₄₁N₆O₄에 대한 분석적 계산값: 693.32; 측정값: 693.34.

실시예 M28-2, 단계 b



[2595]
 [2596] 피롤리딘 M28-2b를 중간체 28d에 대해 기재한 절차에 따라 카르바메이트 M28-2a로부터 제조하였다.

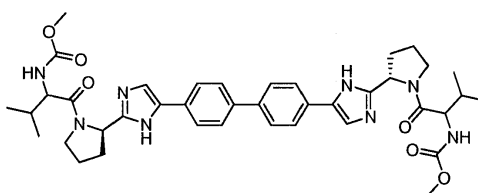
¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400
 MHz): δ 11.84 (br s, 2H), 7.80 (d, J = 8.3, 4H), 7.66 (d, J = 8.3, 4H), 7.46 (br s, 2H),
 4.87 (m, 0.05H), 4.16 (app t, J = 7.2, 1.95H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H),
 2.10-2.01 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H).

[2597]
 [2598] [주: 약 3.1-2.6 ppm 영역에는 피롤리딘 NH의 것이라 여겨지는 광대역 기준선 시그널이 있음]. LC: RT = 0.96
 min (조건 1); LC/MS: [M+H]⁺ C₂₆H₂₉N₆에 대한 분석적 계산값: 425.25; 측정값: 425.28.

[2599] 실시예 M28-2

[2600] 실시예 M28-2를 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따라 중간체 M28-2b 및 Cap-51로부터 TFA 염으로서 제조하였다.
 LC: RT = 1.96분 (조건 2); 98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₀H₅₁N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 739.39; 측정값:
 739.47.

실시예 M28-3



[2601]
 [2602] 실시예 M28-3의 TFA 염을 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따라 중간체 M28-2b 및 라세미체 버전의 Cap-51로부터 4중 입체이성질체의 혼합물로서 제조하였다. 샘플을 실시예 M28-1에 대해 기재한 LC/MS 조건하에서 분석하였을

때, 체류 시간이 21.28 min, 22.19 min 및 23.01 min이고 정확한 분자량을 나타내는 3개의 피크가 관찰되었다.

[2603]

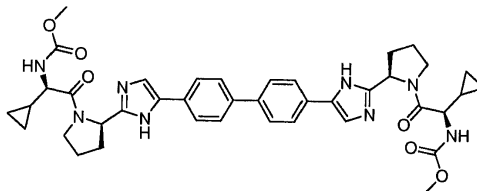
실시예 M29

[2604]

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2R)-2,1-

[2605]

피롤리딘디일((1R)-1-시클로프로필-2-옥소-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트

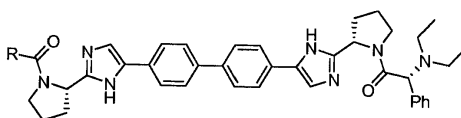


[2606]

[2607]

실시예 M29를 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따라 중간체 M28d 및 Cap-54a로부터 TFA 염으로서 제조하였다. LC: RT = 1.21 min (조건 1); >98% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 735.36; 측정값: 735.42; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 735.3619; 측정값: 735.3598.

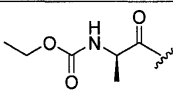
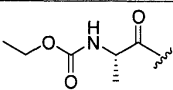
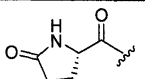
실시예 M30-M62



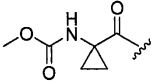
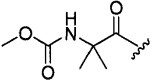
[2608]

[2609]

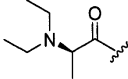
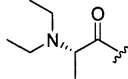
실시예 M30 내지 실시예 M62를 실시예 28에 대해 기재한 것과 동일한 방법을 이용하여 CJ-24 및 각각의 cap으로부터 TFA 염으로서 제조하였다:

실시예	화합물 명칭	 (공급원)	<i>RT</i> (LC-조건); % 균등 지수; <i>MS</i> 데이터
M30	에틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-59a)	1.13 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.42; 측정값: 757.50; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.4190; 측정값: 757.4181
M31	에틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-59b)	1.07 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.42; 측정값: 757.55; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.4190; 측정값: 757.4225
M32	(5S)-5-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-		1.02 min (조건 1); >98%; LC/MS:

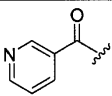
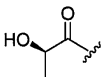
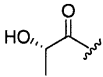
[2610]

	페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르보닐)-2- 피롤리디논		[M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₉ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 725.39; 측정값: 725.48; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₉ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 725.3928; 측정값: 725.3926
M33	메틸 (1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)카르보닐)시클로프로필) 카르바메이트	 (Cap-60)	1.12 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 755.40; 측정값: 755.61; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 755.4033; 측정값: 755.4066
M34	메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-(디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-1,1-디메틸-2- 옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-61)	1.16 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.42; 측정값: 757.63; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.4190; 측정값:

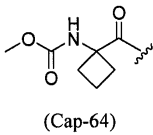
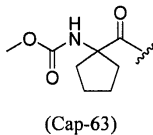
[2611]

			757.4164
M35	(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디에틸-1-옥소-2-프로판아민	 (Cap-69a)	1.06 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 741.46; 측정값: 741.64; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 741.4604; 측정값: 741.4597
M36	(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디에틸-1-옥소-2-프로판아민	 (Cap-69b)	1.04 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 741.46; 측정값: 741.63; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 741.4604; 측정값: 741.4581
M37	(1R)-N,N-디에틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-옥사졸-2-일카르보닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에탄아민		1.11 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₅ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 709.36; 측정값: 709.51; HRMS: [M+H] ⁺

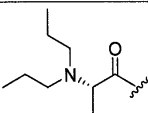
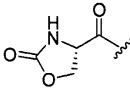
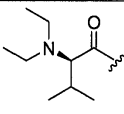
[2612]

			C ₄₂ H ₄₅ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 709.3615; 측정값: 709.3615
M38	(1R)-N,N-디에틸-2-옥소-1- 페닐-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (3-피롤리딘카르보닐)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5- 일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)에탄아민		1.09 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 719.38; 측정값: 719.51; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₄₇ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 719.3822; 측정값: 719.3829
M39	(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-(디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐)- 1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1-옥소-2-프로판올		1.09 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₈ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 686.38; 측정값: 686.58; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₈ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 686.3819; 측정값: 686.3843
M40	(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- ((2R)-2-(디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐)- 1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1-옥소-2-프로판올		1.09 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₈ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값:

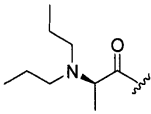
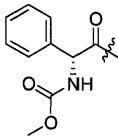
[2613]

	1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1-옥소-2-프로판올		686.38; 측정값: 686.57; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₈ N ₇ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 686.3819; 측정값: 686.3832
M41	메틸 (1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)시클로부 틸)카르바메이트	 (Cap-64)	1.19 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 769.42; 측정값: 769.66; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 769.419; 측정값: 769.4155
M42	메틸 (1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)- 1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2- 페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)카르보닐)시클로펜 틸)카르바메이트	 (Cap-63)	1.25 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 783.43; 측정값: 783.69; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 783.4346; 측정값: 783.4357

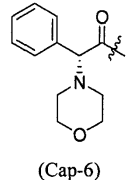
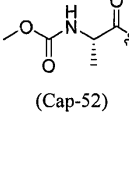
[2614]

M43	N-((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)-N-프로필-1-프로판아민	 (Cap-70b)	1.10 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₆₁ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 769.49; 측정값: 769.69; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₆₁ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 769.4917; 측정값: 769.4925
M44	(4S)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온	 (Cap-81)	1.08 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 727.37; 측정값: 727.56; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 727.3720; 측정값: 727.3740
M45	(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-N,N-디에틸-3-메틸-1-옥소-2-부탄아민	 (Cap-72)	1.08 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₆₁ N ₈ O ₂ 에 대한 분석적 계산값: 769.49; 측정값: 769.73; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₆₁ N ₈ O ₂ 에 대한

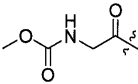
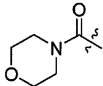
[2615]

			분석적 계산값: 769.4917; 측정값: 769.4898
M46	N-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)-N-프로필-1-프로판아민	 (Cap-70a)	1.12 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₇H₆₁N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 769.49; 측정값: 769.45; HRMS: [M+H]⁺ C₄₇H₆₁N₈O₂에 대한 분석적 계산값: 769.4917; 측정값: 769.4915
M47	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 (Cap-4)	1.85 min (조건 2); 97%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₈H₅₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 805.42; 측정값: 805.4; HRMS: [M+H]⁺: C₄₈H₅₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 805.4190; 측정값: 805.4196.

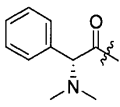
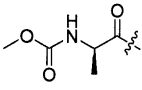
[2616]

M48	(1R)-N,N-디에틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-모르폴리닐)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에탄아민	 (Cap-6)	1.69 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₀H₂₇N₃O₃에 대한 분석적 계산값: 817.45; 측정값: 817.48; HRMS: [M+H]⁺ C₃₀H₂₇N₃O₃에 대한 분석적 계산값: 817.4554; 측정값: 817.4589.
M49	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-52)	1.67 min (조건 2); 92%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₃H₅₁N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 743.40; 측정값: 743.42; HRMS: [M+H]⁺ C₄₃H₅₁N₈O₄에 대한 분석적 계산값:

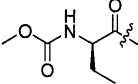
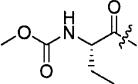
[2617]

			743.4033; 측정값: 743.4053.
M50	메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2- 피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트		1.63 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 729.39; 측정값: 729.39; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 729.3877; 측정값: 729.3888.
M51	(1R)-N,N-디에틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1- (4-모르폴리닐카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H- 이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H- 이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1- 페닐에탄아민		1.67 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₁ N ₈ O ₃ 에 대한 분석적 계산값: 727.41; 측정값: 727.40; HRMS: [M+H] ⁺

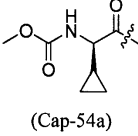
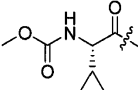
[2618]

			$C_{43}H_{51}N_8O_3$ 에 대한 분석적 계산값: 727.4084; 측정값: 727.4117.
M52	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-N,N-디메틸-2-옥소-1- 페닐에탄아민	 (Cap-1)	1.65 min (조건 2); 92%; LC/MS: [M+H] ⁺ $C_{48}H_{55}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 775.44; 측정값: 775.48; HRMS: [M+H] ⁺ $C_{48}H_{55}N_8O_2$ 에 대한 분석적 계산값: 775.4448; 측정값: 775.4433.
M53	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)- 2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-1-메틸-2- 옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-85)	1.68 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ $C_{43}H_{51}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 743.40; 측정값:

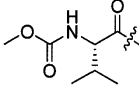
[2619]

			743.42; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 743.4033; 측정값: 743.4055.
M54	메틸 ((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트	 (Cap-53a)	1.78 min; (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.42; 측정값: 757.42; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.4190; 측정값: 757.4216.
M55	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)프로필)카르바메이트	 (Cap-53b)	1.74 min (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적

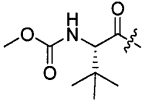
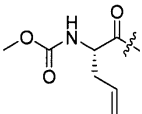
[2620]

			계산값: 757.42; 측정값: 757.41; HRMS: [M+H]⁺ C₄₄H₅₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 757.4190; 측정값: 757.4212 .
M56	메틸 ((1R)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-54a)	1.74 min (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 769.42; 측정값: 769.52; HRMS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 769.4190; 측정값: 769.4188 .
M57	메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-		1.72 min (조건 2); >99%; LC/MS:

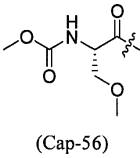
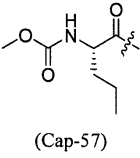
[2621]

	일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트	(Cap-54b)	[M+H]⁺ C₄₅H₅₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 769.42; 측정 값: 769.53; HRMS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 769.4190; 측정 값: 769.4218.
M58	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-51)	1.76 min (조건 2); >99%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₅N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 771.43; 측정 값: 771.54; HRMS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₃N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 771.4346; 측정 값: 771.4379.

[2622]

M59	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트		1.92 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 785.45; 측정값: 785.63; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 785.4503; 측정값: 785.4515.
M60	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-3-부텐-1-일)카르바메이트	 (Cap-55)	1.81 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 769.42; 측정값: 769.55; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값:

[2623]

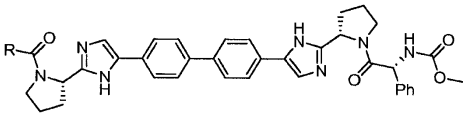
			769.4190; 측정값: 769.4157.
M61	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-(메톡시메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-56)	1.73 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 773.41; 측정값: 773.55; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 773.4139; 측정값: 773.4107.
M62	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)부틸)카르바메이트	 (Cap-57)	1.73 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 771.43; 측정값: 771.56 (M+H) ⁺ ; HRMS:

[2624]

			[M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 771.4346; 측정값: 771.4315.

[2625]

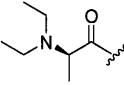
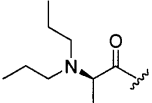
실시예 M63-M66



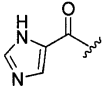
[2626]

[2627]

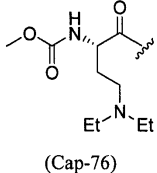
실시예 M63 내지 실시예 M66x를 실시예 28에 대해 기재한 방법을 이용하여 28f 및 각각의 산으로부터 제조하였다. 달리 언급하지 않는다면, 생성물은 TFA 염으로서 제조되었다:

실시예	화합물 명칭	 (공급원)	<i>RT</i> (LC-조건); % 균등 지수; <i>MS</i> 데이터
M63	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 (Cap-69a)	1.17 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 743.40; 측정값: 743.41; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₁ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 743.4033; 측정값: 743.4017
M64	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-D-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-	 (Cap-70a)	1.22 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₅ N ₈ O ₄ 에

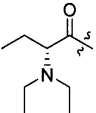
[2628]

	페닐에틸)카르바메이트		대한 분석적 계산값: 771.43; 측정값: 771.39; HRMS: [M+H]⁺ C₄₅H₃₅N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 771.4346; 측정값: 771.4361
M65	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-5-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트		1.15 min (조건 1); >90%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₀H₄₀N₉O₄에 대한 분석적 계산값: 710.32; 측정값: 710.31; HRMS: [M+H]⁺ C₄₀H₄₀N₉O₄에 대한 분석적 계산값: 710.3203; 측정값: 710.3180

[2629]

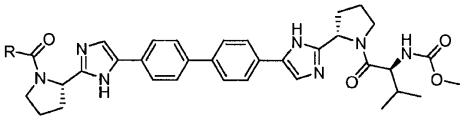
M66a 및 M66b	M66a: 메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(디에틸아미노)-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트	 (Cap-76)	매우 유사한 스펙트럼 메이터를 나타내는 2 종의 화합물 중 하나가 풍부한 2 개의 분획물을 단리하였음. M66a: 1.19 min (조건 1); 97%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₆H₅₆N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 830.44; 측정값: 830.39 M66b: 1.21 min (조건 1); >97%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₆H₅₆N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 830.44; 측정값:

[2630]

			830.39; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₆ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 830.4354; 측정값: 830.4316
M66x (AcOH)	메틸 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((디에틸아미노)부타노일)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-2-옥소-1- 페닐에틸)카르바메이트		1.80 분 (조건 2); (98%); LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.42; 측정값: 757.48; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 757.4190; 측정값: 757.4156

[2631]

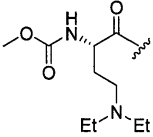
실시예 M67-M91



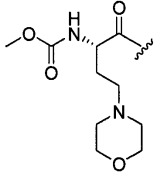
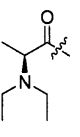
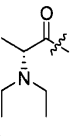
[2632]

[2633]

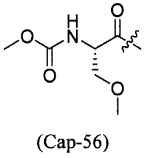
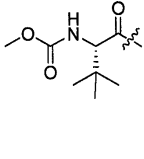
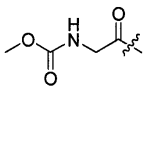
실시예 M67 내지 실시예 M91y를 실시예 28에 대해 기재한 방법을 이용하여 28d 및 각각의 산으로부터 제조하였다. 달리 언급하지 않는다면, 최종 생성물은 TFA 염으로서 제조되었다:

실시예	화합물 명칭	 (공급원)	<i>RT</i> (LC-조건); % 균등 지수; <i>MS</i> 데이터
M67a 및 M67b	M67a: 메틸 ((1 <i>S</i>)-1-(((2 <i>S</i>)- 2-(5-(4'-(2-((2 <i>S</i>)-1-(4- (디에틸아미노)-2- ((메톡시카르보닐)아미노) 부타노일)-2-피롤리디닐)- 1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)-4- 바이페닐릴)-1 <i>H</i> -이미다졸- 2-일)-1- 피롤리디닐)카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-76)	매우 유사한 스펙트럼 데이터를 나타내는 2 종의 화합물 중 하나가 풍부한 2 개의 분획물을 분리하였음. M67a: 1.16 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₈ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 796.45; 측정값: 796.40 M67b: 1.17 min (조건 1); >96%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₈ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 796.45; 측정값: 796.40; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₈ N ₉ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 796.4510; 측정값: 796.4537

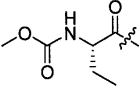
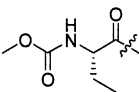
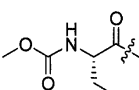
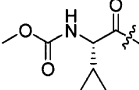
[2634]

M68 (.AcOH)	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-3-(4-모르폴리닐)프로필)카르바메이트	 (Cap-79)	1.10 min (조건 1); >96%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₆ N ₉ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 810.43; 측정값: 810.44; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₆ N ₉ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 810.4303; 측정값: 810.4333
M69	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-69b)	1.72 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 709.42; 측정값: 709.56; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 709.4190; 측정값: 709.4219.
M70	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-69a)	1.75 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 709.42; 측정값: 709.55; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: : 709.4190; 측정값: 709.4184.

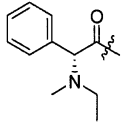
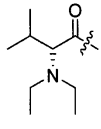
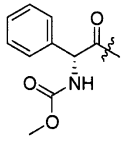
[2635]

M71	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-(메톡시메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-56)	1.81 min (조건 2); 97%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₉ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 741.37; 측정값: 741.48; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₉ N ₈ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 741.3724; 측정값: 741.3738.
M72	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		2.07 min (조건 2); 97%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 753.41; 측정값: 753.53; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 753.4088; 측정값: 753.4111.
M73	메틸 (2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-2-옥소에틸)카르바메이트		1.80 min (조건 2); 97%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₇ H ₄₅ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 697.35; 측정값: 697.32; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₇ H ₄₅ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 697.3462; 측정값: 697.3443.

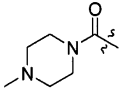
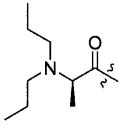
[2636]

M74	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-53b)	1.90 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 725.37; 측정값: 725.36; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 725.3775; 측정값: 725.3742.
M75	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)부틸)카르바메이트	 (Cap-57)	1.96 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 739.39; 측정값: 739.37; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: : 739.3932; 측정값: 739.3953.
M76	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-3-부텐-1-일)카르바메이트	 (Cap-55)	1.91 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 737.38; 측정값: 737.38; HRMS: C ₄₀ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 737.3775; 측정값: 737.3744.
M77	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-시클로프로필)-2-		1.90 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한

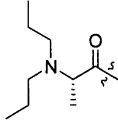
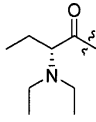
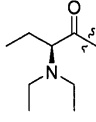
[2637]

	((메톡시카르보닐)아미노)- 아세틸)-2-피롤리딘)- 1H-이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸- 2-일)-1- 피롤리딘)-카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트	(Cap-54b)	분석적 계산값: 737.38; 측정값: 737.34; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 737.3775; 측정값: 737.3764.
M78	메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((2R)-2- (에틸(메틸)아미노)-2- 페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸- 5-일)-4-바이페닐)-1H- 이미다졸-2-일)-1- 피롤리딘)-카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-3)	1.82 min (조건 2); 98%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 757.42; 측정값: 757.42; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 757.4190; 측정값: 757.4188.
M79	메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D- 발릴)-2-피롤리딘)-1H- 이미다졸-5-일)-4- 바이페닐)-1H-이미다졸- 2-일)-1- 피롤리딘)-카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-72)	1.78 min (조건 2); 94%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{57}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 737.45; 측정값: 737.45; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{57}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 737.4503; 측정값: 737.4488.
M80	메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(5-(4'- (2-((2S)-1-((2R)-2- ((메톡시카르보닐)아미노)- 2-페닐아세틸)-2- 피롤리딘)-1H-이미다졸-	 (Cap-4)	2.05 min (조건 2); 99%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 773.37; 측정값: 773.40;

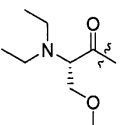
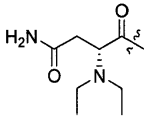
[2638]

	5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 773.375; 측정값: 773.3759.
M81	메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트		2.05 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₈ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 666.38; 측정값: 666.37; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₈ N ₇ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 666.3768; 측정값: 666.3785.
M82	메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐)-2-피롤리딘)1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트		1.75 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₅₀ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 708.40; 측정값: 708.38; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₅₀ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 708.3986; 측정값: 708.3974.
M83	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-D-알라닐)-2-피롤리딘)1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-	 (Cap-70a)	1.81 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 737.45; 측정값: 737.47; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₇ N ₈ O ₄ 에 대한

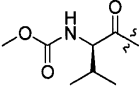
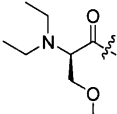
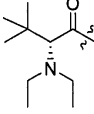
[2639]

	메틸프로필)카르바메이트		분석적 계산값: 737.4503; 측정값: 737.4480.
M84	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-70b)	1.78 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 737.45; 측정값: 737.47; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₇ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 737.4503; 측정값: 737.4491 .
M85	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(디에틸아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-71a)	1.76 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 723.43; 측정값: 723.47; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 723.4346; 측정값: 723.4335 .
M86	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(디에틸아미노)부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-71b)	1.73 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 723.43; 측정값: 723.47; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₅ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 723.4346; 측정값:

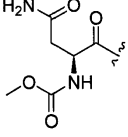
[2640]

			723.4343.
M87	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-이미다졸-4-일카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		1.67 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₇ H ₄₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 676.34; 측정값: 676.45; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₇ H ₄₂ N ₉ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 676.3360; 측정값: 676.3344.
M88	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-O-메틸-L-세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		1.67 min (조건 2); 97%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₅ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 739.43; 측정값: 739.54; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₅ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 739.4295; 측정값: 739.4327.
M89	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N ² ,N ² -디에틸-D-아스파라기닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트		1.76 min (조건 2); 97%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₄ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 752.42; 측정값: 752.43; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₄ N ₉ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 752.4248; 측정값: 752.4263.

[2641]

M90	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-(2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-84)	2.00 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 739.39; 측정값: 739.46; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 739.3932; 측정값: 739.3901.
M91	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-O-메틸-D-세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-75)	1.73 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₅ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 739.43; 측정값: 739.39; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₅₅ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 739.4295; 측정값: 739.4277.
M91x	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-3-메틸-D-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-58)	1.78 분 (조건 2); (97%); LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 751.47; 측정값: 751.50; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 751.4659; 측정값: 751.4648.

[2642]

M91y	메틸 ((1S)-3-아미노-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-3-옥소프로필)카르바메이트 (선호되지 않는 명칭임)	 (Cap-58)	1.92 min (조건 2); (>97%); LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₈ N ₉ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 754.37; 측정값: 754.42; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₈ N ₉ O ₇ 에 대한 분석적 계산값: 754.3677; 측정값: 754.3676.

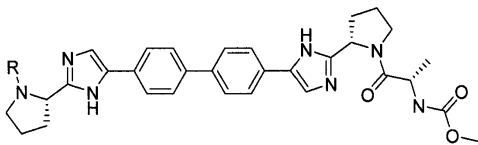
[2643]

[2644]

실시예 M92-M103

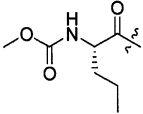
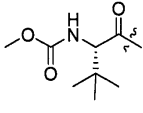
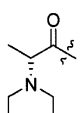
[2645]

실시예 M92 내지 실시예 M103을 실시예 28에 대해 기재한 방법을 이용하여 28d 및 각각의 산으로부터 제조하였다. 달리 언급하지 않는다면, 최종 생성물은 TFA 염으로서 제조되었다.

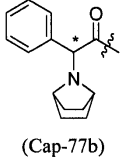
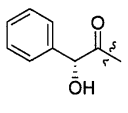
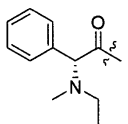


실시예	화합물 명칭	R (공급원)	분석 데이터
M92	메틸 ((1S)-1-메틸-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-옥사졸-2-일)카르보닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트		1.70 min (조건 2); 95%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₅ H ₃₇ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 649.29; 측정값: 649.41; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₅ H ₃₇ N ₈ O ₅ 에 대한 분석적 계산값: 649.2887; 측정값: 649.2867
M93	메틸 ((1S)-1-시클로프로필-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-54b)	1.76 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₅ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 709.35; 측정값: 709.50; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₅ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 709.3462; 측정값: 709.3478

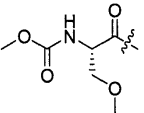
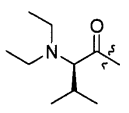
[2646]

M94	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)부틸)카르바메이트	 (Cap-57)	1.84 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.36; 측정값: 711.54; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 711.3619; 측정값: 711.3590.
M95	메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)카르보닐)-2,2-디메틸프로필)카르바메이트		1.91 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 725.37; 측정값: 725.54; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₉ H ₄₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 725.3775; 측정값: 725.3809.
M96	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-알라닐)-2-피롤리딘일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘일)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-69a)	1.61 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 681.39; 측정값: 681.54; HRMS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₉ N ₈ O ₄ 에 대한

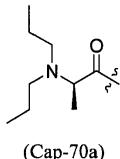
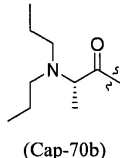
[2647]

			분석적 계산값: 681.3877; 측정값: 681.3867.
M97	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(7-아자바이시클로[2.2.1]hept-7-일(페닐)아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-77b)	1.72 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₁N₈O₄ 에 대한 분석적 계산값: 767.40; 측정값: 767.59; HRMS: [M+H]⁺ C₄₅H₅₁N₈O₄ 에 대한 분석적 계산값: 767.4033; 측정값: 767.4067.
M98	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-히드록시-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트		1.80 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₉H₄₂N₇O₅ 에 대한 분석적 계산값: 688.32; 측정값: 688.48; HRMS: [M+H]⁺ C₃₉H₄₂N₇O₅ 에 대한 분석적 계산값: 688.3247; 측정값: 688.3263.
M99	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(에틸(메틸)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-	 (Cap-3)	1.70 min (조건 2); 99%; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₂H₄₉N₈O₄ 에 대한 분석적 계산값: 729.39; 측정값:

[2648]

	바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트		729.56; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{49}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 729.3877; 측정값: 729.3887.
M100	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-알라닐)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-(메톡시메틸)-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-56)	1.75 min (조건 2); 99%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{45}N_8O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 713.34; 측정값: 713.34; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{45}N_8O_7$ 에 대한 분석적 계산값: 713.3411; 측정값: 713.3386.
M101	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-2-((2S)-1-(N,N-디에틸-D-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-72)	1.66 min (조건 2); 94%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 709.42; 측정값: 709.42; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 709.4190; 측정값: 709.4166.

[2649]

M102	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-D-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-70a)	1.71 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 709.42; 측정값: 709.48; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 709.4190; 측정값: 709.4191.
M103	메틸 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-디프로필-L-알라닐)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-1-메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-70b)	1.66 min (조건 2); 98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 709.42; 측정값: 709.42; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₅₃ N ₈ O ₄ 에 대한 분석적 계산값: 709.4190; 측정값: 709.4198.

[2650]

[2651]

실시예 M104

[2652]

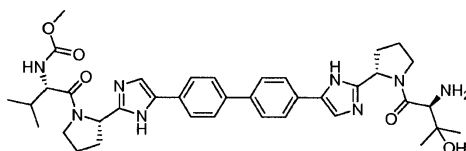
메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-히드록시-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-

[2653]

이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-

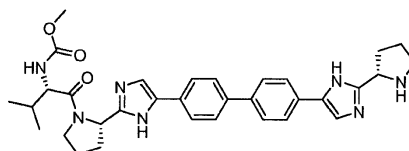
[2654]

메틸프로필)카르바메이트



[2655]

실시예 M104, 단계 a



[2656]

[2657]

피롤리딘 M104a를 피롤리딘 28f에 대해 기재한 절차에 따라 중간체 28d 및 Cap-51로부터 제조하였다.

[2658]

실시예 M104

[2659]

HATU (96.3 mg, 0.253 mmol)를 피롤리딘 M104a (150 mg, 0.217 mmol), (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-3-메틸부탄산 (65.8 mg, 0.282 mmol) 및 i-Pr₂EtN (180 μ l, 1.03 mmol)의 DMF (5.0 mL) 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 조건에서 35분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하여 잔류물을 역상 HPLC (MeOH/H₂O/TFA)로 정제하고, 분획들을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 25% TFA/CH₂Cl₂ (6.0 mL)로 처리하여 3.25시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 유리-염기화

(MCX; MeOH 세척; 2.0 M NH₃/MeOH 용리)하여 실시예 M104를 회백색 발포체 (107 mg)로서 수득하였다. LC (조건 2): RT = 1.03 min; >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₈H₄₉N₈O₅에 대한 분석적 계산값 = 697.38; 측정값: 697.28.

[2660]

실시예 M105

[2661]

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-히드록시-2-

[2662]

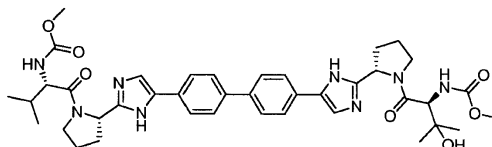
((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-

[2663]

일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-

[2664]

메틸프로필)카르바메이트



[2665]

[2666]

메틸 클로로포르메이트 (20 μl, 0.258 mmol)를 실시예 M104 (82.9 mg, 0.119 mmol) 및 i-Pr₂EtN (50 μl, 0.287 mmol)의 THF (2.0 mL) 용액에 첨가하고, 65분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 2.0 M NH₃/MeOH (3 mL)로 처리하여 2.75시간 동안 교반하고, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC (MeOH/H₂O/TFA)로 정제하여 실시예 M105의 TFA 염을 백색 발포체 (64.1 mg)로서 수득하였다. LC (조건 2): RT = 1.17 min; >98% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₀H₅₁N₈O₇에 대한 분석적 계산값 = 755.39; 측정값: 755.25.

[2667]

실시예 M106

[2668]

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-4-히드록시-2-

[2669]

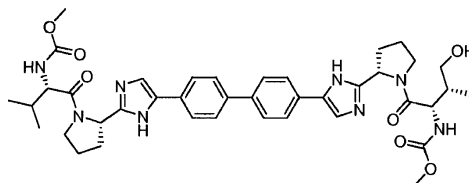
((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-

[2670]

바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)

[2671]

카르바메이트



[2672]

[2673]

HATU (69 mg, 0.181 mmol)를 피롤리딘 M104a (101 mg, 0.173 mmol), Cap-80b (55.9 mg, 약 0.183 mmol) 및 i-Pr₂EtN (90 μl, 0.515 mmol)의 DMF (3.0 mL) 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 조건에서 70분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)로 정제하여 우세한 시그널 물을 회수하였다. 수집된 분획이 주위 조건에서 수시간 동안 방치되도록 한 후에 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였고, 이 시점에서 커플링된 생성물의 전체 탈실릴화가 달성되었다. 생성된 생성물을 역상 HPLC 정제 (ACN/H₂O/NH₄OAc)하여 실시예 M106을 회백색 발포체 (32.2 mg)로서 수득하였다. LC (조건 2): RT = 1.19 min; >95% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₀H₅₁N₈O₇에 대한 분석적 계산값 = 755.39; 측정값: 755.85.

[2674]

실시예 M107

[2675]

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3S)-4-히드록시-2-

[2676]

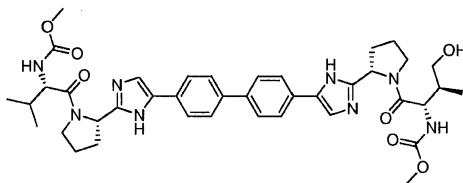
((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-

[2677]

바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)

[2678]

카르바메이트



[2679]

[2680] 실시예 M107을 실시예 M106의 합성에 대해 기재한 절차에 따라 피롤리딘 M104a 및 Cap-80a로부터 제조하였다. LC (조건 2): RT = 1.20 min; 약 95% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₀H₅₁N₈O₇에 대한 분석적 계산값 = 755.39; 측정값: 755.78.

[2681]

실시예 M108

[2682]

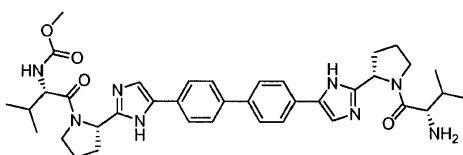
메틸 ((1S)-2-메틸-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-발릴-2-피롤리딘)-1H-

[2683]

이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-

[2684]

피롤리딘)카르보닐)프로필)카르바메이트



[2685]

[2686] HATU (70.1 mg, 0.184 mmol)를 피롤리딘 M104a (100.7 mg, 0.173 mmol), (L)-Boc-발린 (49.6 mg, 0.228 mmol) 및 i-Pr₂EtN (70 μ l, 0.40 mmol)의 DMF (3.0 mL) 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 조건에서 65분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 바이오티지 (60% → 100% EtOAc/헥산)으로 정제하여 커플링된 생성물 116.6 mg을 수득하였다.

[2687]

상기 생성물 (112 mg)을 25% TFA/CH₂Cl₂ (2 mL)로 처리하고, 상기 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 조질의 물질을 MCX 수지 (MeOH 세척; 2.0 M NH₃/MeOH 용리) 및 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)의 조합으로 정제하여 실시예 M108의 TFA 염을 백색 발포체 (98.5 mg)로서 수득하였다. LC (조건 2): RT = 1.14 min; >98% 균등 지수; LC/MS: $[M+H]^+$ C₃₈H₄₉N₈O₄에 대한 분석적 계산값 = 681.39; 측정값: 681.36. HRMS: $[M+H]^+$ C₃₈H₄₉N₈O₄에 대한 계산값: 681.3877; 측정값: 681.3865.

[2688]

실시예 M109 (R = Bn) 및 M110 (R = Me)

[2689]

M109: 벤질 (3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-

[2690]

(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-

[2691]

바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-4-옥소부타노에이트

[2692]

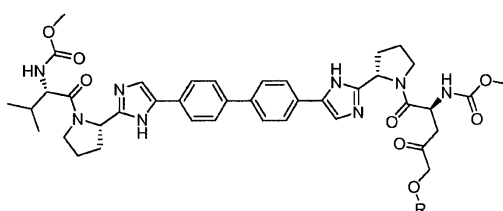
M110: 메틸 (3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-

[2693]

(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-

[2694]

바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-4-옥소부타노에이트



[2695]

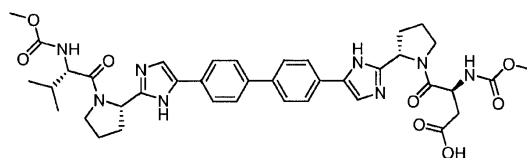
[2696] HATU (109 mg, 0.287 mmol)를 피롤리딘 M104a (151 mg, 0.260 mmol), Cap-68 (109 mg, 387 mmol) 및 i-Pr₂EtN (100 mL, 0.574 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 조건에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 조질의 물질을 MCX 수지 (MeOH 세척; 2.0 M NH₃/MeOH 용리) 및 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)의 조합으로 정제하여 실시예 M109의 TFA 염 (88.0 mg) 및 실시예 M110의 TFA 염 (90.2 mg)을 수득하였다. 실시예 M109: LC (조건 2): RT = 2.16; 97% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₆H₅₃N₈O₈에 대한 분석적 계산값: 845.40; 측정값: 845.51. HRMS: [M+H]⁺ C₄₆H₅₃N₈O₈에 대한 계산값: 845.3986; 측정값: 845.3983. 실시예 M110: LC (조건 2): RT = 1.92; 97% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₀H₄₉N₈O₄에 대한 분석적 계산값: 769.47; 측정값: 769.46. HRMS: [M+H]⁺ C₄₀H₄₉N₈O₄에 대한 계산값: 769.3673; 측정값: 769.3682.

[2697] 실시예 M111

[2698] (3S)-3-((메톡시카르보닐)아미노)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-

[2699] (메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-

[2700] 이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)-4-옥소부탄산



[2701]

[2702] 메탄올 (5 mL) 중 실시예 M109 (69.7 mg, 0.082 mmol) 및 10% Pd/C (10 mg)의 혼합물을 실온에서 H₂ 별론 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 규조토 (셀라이트[®])를 통해 여과하여 진공 하에 농축시키고, 생성된 물질을 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)로 정제하여 실시예 M111의 TFA 염을 회백색 발포체 (54.0 mg)로서 수득하였다. LC (조건 2): RT = 1.18; 99% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₃₉H₄₇N₈O₈에 대한 분석적 계산값: 755.35; 측정값: 755.32. HRMS: [M+H]⁺ C₃₉H₄₇N₈O₈에 대한 계산값: 755.3517; 측정값: 755.3525.

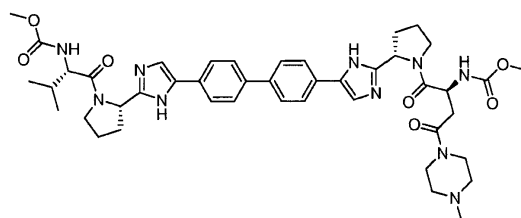
[2703] 실시예 M112

[2704] 메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)

[2705] 아미노)-4-(4-메틸-1-피페라지)-4-옥소부타노일)-2-피롤리딘)-1H-

[2706] 이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-

[2707] 피롤리딘)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트



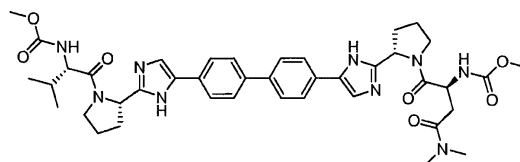
[2708]

[2709] HATU (30.6 mg, 0.080 mmol)를 실시예 M111 (55.3 mg, 0.0733 mmol), N-메틸 피페라진 (11.0 mg, 0.11 mmol) 및 i-Pr₂EtN (25 μL, 0.14 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 조건에서 1.5시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 MCX 수지 및 역상 HPLC (H₂O/MeOH/TFA)의 조합으로 정제하여 실시예 M112의 TFA 염을 회백색 발포체 (51.4 mg)로서 수득하였다. LC (조건 2): RT = 1.75; 91% 균등 지수; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₄H₅₇N₁₀O₇에 대한 분석적 계산값: 837.44; 측정값: 837.59. HRMS:

$[M+H]^+$ C₄₄H₅₇N₁₀O₇에 대한 계산값: 837.4412; 측정값: 837.4453.

[2710] 실시예 M113

[2711] 메틸 ((1S)-3-(디메틸아미노)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-
[2712] ((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-
[2713] 바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-3-
[2714] 옥소프로필)카르바메이트

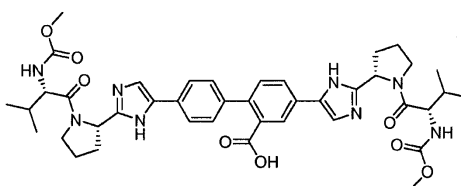


[2715]

[2716] 실시예 M118을 실시예 M112에 대해 기재한 절차에 따라 실시예 M111 및 Me₂N.HCl로부터 제조하였다. LC (조건 2): RT = 1.89; 99% 균등 지수. LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₁H₅₂N₉O₇에 대한 분석적 계산값: 782.40; 측정값: 782.47. HRMS: $[M+H]^+$ C₄₁H₅₂N₉O₇에 대한 계산값: 782.3990; 측정값: 782.4008.

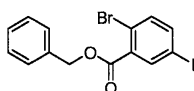
[2717] 실시예 M114

[2718] 4,4'-비스(2-((2S)-1-(N-(메톡시카르보닐)-L-발릴)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-
[2719] 일)-2-바이페닐카르복실산



[2720]

실시예 M114, 단계 a



[2721]

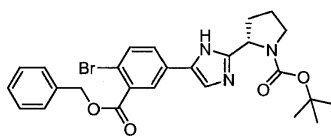
[2722] DMF (20 mL)를 KHCO₃ (1.84 g, 18.4 mmol) 및 2-브로모-5-요오도벤조산 (4.99 g, 15.3 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 브롬화벤질 (2.4 mL, 20.2 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하고, 주위 조건에서 약 20시간 동안 교반을 계속하였다. 휘발성 성분의 대부분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하고, 유기 층을 물 (50 mL)로 세척하여 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고 농축시켰다. 생성된 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (7% EtOAc/헥산)로 정제하여 에스테르 M114a를 무색의 점성 오일 (6.01 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 8.07 (d, J = 2.0, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H), 7.53 (d, J = 8.4, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 5.34 (s, 2H).

[2723]

[2724] LC (조건 1): RT = 2.1 min; LC/MS: $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{10}BrINaO_2$ 에 대한 분석적 계산값: 438.88; 측정값: 438.83.

실시예 M114, 단계 b-d



[2725]

[2726] 1-브로모-4-요오도-2-메틸벤젠으로부터 브로마이드 121c를 합성하는 데 이용된 3-단계 프로토콜을 이용하여 에스테르 M114a를 에스테르 M114d로 정교화시켰다.

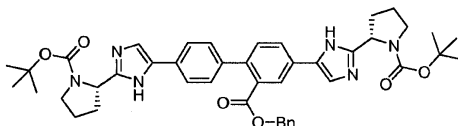
M114d: ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ

12.04/11.97 (br s, 1H), 8.12 (d, J = 2.0, 0.92H), 7.99 (app br s, 0.08H), 7.81 (dd, J = 8.3, 2.0, 0.92H), 7.74-7.62 (m, 2.08H), 7.50 (app br d, J = 7.0, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.52 (app br s, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.24-1.79 (m, 4H), 1.39/5.11 (two s, 9H).

[2727]

[2728] LC (조건 1): RT = 1.66 min; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}BrN_3O_4$ 에 대한 분석적 계산값: 526.13; 측정값: 526.16.

실시예 M114, 단계 e



[2729]

[2730] 에스테르 M114e를 이량체 1d의 제법에 따라 브로마이드 M114d 및 보로네이트 1c로부터 제조하였다.

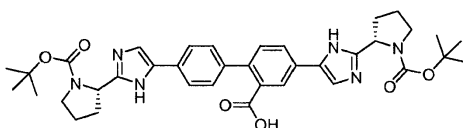
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ

12.18/12.00/11.91/11.83 (four br s, 2H), 8.11-7.03 (m, 14H), 5.10 (s, 2H), 4.85-4.78 (m, 2H), 3.55 (app br s, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.29-1.80 (m, 8H), 1.41/1.16 (two s, 18H).

[2731]

[2732] LC (조건 1): RT = 1.54 min; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{51}N_6O_6$ 에 대한 분석적 계산값: 759.39; 측정값: 759.63.

실시예 M114, 단계 f



[2733]

[2734] MeOH (20 mL) 중 벤질 에스테르 M114e (1.005 g, 1.325 mmol) 및 10% Pd/C (236 mg)의 혼합물을 H_2 벌룬 하에 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 MeOH 및 CH_2Cl_2 의 1:1 혼합물로 처리하여 규조토 (셀라이트®-521) 패드를 통해 여과하고, 여액을 회전 증발시켜 산 M114f (840 mg)를 수득하였고, 이것은 스즈키 커플링 단계에서 남은 Ph_3PO 로 오염되어 있었다.

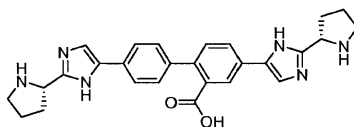
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ

12.17/11.98/11.89/11.81 (four app br s, 2H), 8.04-7.31 (m, 9H), 4.85-4.78 (m, 2H), 3.55 (app br s, 2H), ~3.37 (m, 2H, 물 시그널과 중첩됨) 2.27-1.84 (m, 8H), 1.41/1.16 (two s, 18H).

[2735]

[2736] LC (조건 1): RT = 1.37 min; LC/MS: $[M+H]^+$ C₃₇H₄₅N₆O₆에 대한 분석적 계산값: 669.34; 측정값: 669.53.

실시예 M114, 단계 g



[2737]

[2738] 4 N HCl/디옥산 (8.0 mL) 및 CH₂Cl₂ (2.0 mL)를 순차적으로 카르바메이트 M114f (417 mg, 0.623 mmol)에 첨가하고, 상기 혼합물을 격렬하게 5.5시간 동안 교반한 후에 휘발성 성분을 진공 하에 제거하여 피롤리딘 M114 g의 HCl (.4×) 염 (487 mg)을 수득하였으며, 이것은 Ph₃PO 불순물로 오염되어 있었다.

D₂O 교환 이후의

¹H NMR (DMSO- d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 8.23 (d, J = 1.7, 1H), 8.09-8.04 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.3, 2H), 7.53 (d, J = 8.1, 1H), 7.48 (d, J = 8.3, 2H), 5.00 (app br t, J = 8.3, 1H), 4.90 (app br t, J = 8.4, 1H), 3.6-3.3 (m, 4H), 2.5-1.99 (m, 8H).

[2739]

[2740] LC (조건 1): RT = 0.92 min; LC/MS: $[M+H]^+$ C₂₇H₂₉N₆O₂에 대한 분석적 계산값: 469.24; 측정값: 469.31.

[2741]

실시예 M114

[2742]

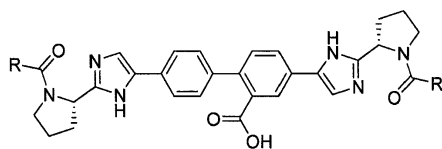
HATU (79.9 mg, 0.21 mmol)를 피롤리딘 M114 g.4HCl (80 mg, 0.13 mmol), Cap-51 (92.4 mg, 0.527 mmol) 및 i-Pr₂EtN (160 μl, 0.919 mmol)의 DMF (3.0 mL) 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 조건에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 MCX (MeOH 세척; 2.0 M NH₃/MeOH 용리) 및 역상 HPLC (CH₃CN/H₂O/NH₄OAc)의 조합으로 정제하여 실시예 M114의 아세트산 염을 수득하였다. LC (조건 1): RT = 1.20 min; >98 균등 지수. LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₁H₅₁N₈O₈에 대한 분석적 계산값: 783.38; 측정값: 783.34. HRMS: $[M+H]^+$ C₄₁H₅₁N₈O₈에 대한 계산값: 783.3830; 측정값: 783.3793.

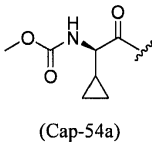
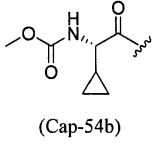
[2743]

실시예 M115-M116

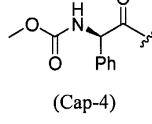
[2744]

실시예 M115 및 실시예 M116을 실시예 M114에 대해 기재한 것과 동일한 방법을 이용하고 Cap-51을 적절한 산으로 바꿔서 제조하였다. 생성물은, HPLC 정제 단계 이동상의 성질에 따라 아세트산 또는 TFA 염으로 분리하였다.



실시예	화합물 명칭	 (공급원)	<i>RT</i> (LC-조건); % 균등 지수; <i>MS</i> 데이터
M115 (AcOH)	4,4'-비스(2-((2S)-1-((2R)-2-시클로프로필-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-2-바이페닐카르복실산	 (Cap-54a)	1.17 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 779.35; 측정값: 779.33; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 779.3517; 측정값: 779.3498
M116 (2.TFA)	4,4'-비스(2-((2S)-1-((2S)-2-시클로프로필-2-((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-2-바이페닐카르복실산	 (Cap-54b)	1.13 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 779.35; 측정값: 779.33; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₁ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 779.3517; 측정값: 779.3551

[2745]

M117 (2.TFA)	4,4'-비스(2-((2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-2-바이페닐카르복실산	 (Cap-4)	1.29 min (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 851.35; 측정값: 851.33; HRMS: [M+H] ⁺ C ₄₇ H ₄₇ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값: 851.3517; 측정값: 851.3480

[2746]

[2747]

[2748]

[2749]

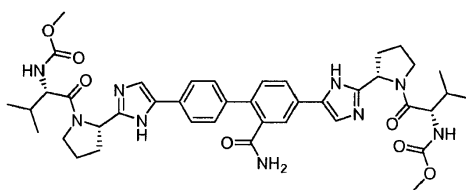
[2750]

실시예 M118

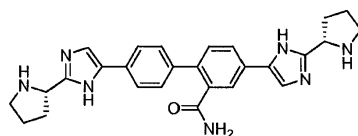
메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2'-카르바모일-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-

[2751]

메틸프로필)카르바메이트



실시예 M118, 단계 a



[2752]

[2753]

Et₃N (300 μ l, 2.15 mmol)을 DMF (8.0 mL) 중 산 M114f (198.3 mg, 0.297 mmol), HOBt (94.2 mg, 0.697 mmol), EDCI (0.66 mmol), NH₄Cl (101 mg, 1.89 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 17시간 동안 주위 조건에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0.45 μ m 필터로 여과하여 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 농축시키고, 생성된 조질의 물질을 역상 HPLC (MeOH/H₂O/TFA)로 정제하였다.

[2754]

상기 생성물을 25% TFA/CH₂Cl₂ (4.0 mL)로 처리하고, 상기 반응 혼합물을 2.5시간 동안 주위 조건에서 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 유리-염기화 (MCX; MeOH 세척; 2.0 M NH₃/MeOH 용리)하여 아미드 M118a (67.2 mg)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5

ppm, 400 MHz): δ 11.83 (br s, 2H), 7.81-7.80 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.3, 2H), 7.65 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3, 2H), 7.36 (d, J = 8.3, 1H), 7.31 (br s, 1H), 4.16 (app t, J = 7.2, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 4H).

[2755]

[2756]

LC (조건 1): RT = 0.89 min; >95 균등 지수. LC/MS: [M+H]⁺ C₂₇H₃₀N₇O에 대한 분석적 계산값: 468.25; 측정값: 468.24.

[2757]

실시예 M118

[2758]

실시예 M118의 TFA 염을 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따라 중간체 M118a 및 Cap-51로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.16 min; 97% 균등 지수. LC/MS: [M+H]⁺ C₄₁H₅₂N₉O₇에 대한 분석적 계산값: 782.40; 측정값: 782.40. HRMS: [M+H]⁺ C₄₁H₅₂N₉O₇에 대한 분석적 계산값: 782.3990; 측정값: 782.3979.

[2759]

실시예 M119

[2760]

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(히드록시메틸)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-

[2761]

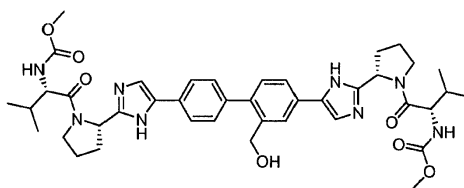
((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-

[2762]

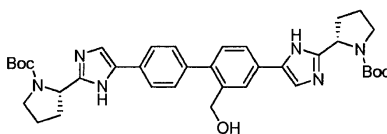
일)-4-바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-

[2763]

메틸프로필)카르바메이트



실시예 M119, 단계 a



[2764]

[2765]

DIBAL-H (8.0 mL의 1.0 M/CH₂Cl₂, 8.0 mmol)를 벤질 에스테르 M114e (1.216 g, 1.60 mmol)의 빙수 냉각된 CH₂Cl₂ (20 mL) 용액에 적가하고, 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, DIBAL-H (0.5 mL의 1.0 M/CH₂Cl₂, 0.5 mmol)를 더 첨가하고, 약 2.5시간 동안 교반을 계속하였다. 상기 반응물을 과량의 포화 NH₄Cl 용액으로 킨칭시키고, 혼합물을 물로 희석하고 CH₂Cl₂ (3×)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조질의 물질을 바이오티지 (100 g 실리카 겔; 2-6% MeOH/EtOAc)로 정제하여 알콜 M119a를 회백색 발포체 (610 mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400

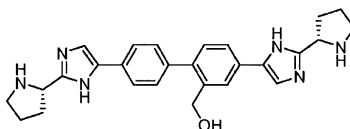
MHz): δ 12.23 (br s, 0.19 H), 12.17 (br s, 0.19H), 11.89 (br s, 0.81H), 11.82 (br s, 0.81H), 7.97 (s, 0.81H), 7.84 (s, 0.19H), 7.78 (d, J = 8.1, 1.62H), 7.69-7.20 (m, 6.38H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 2H), ~3.54 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.30-1.80 (m, 8H), 1.41/1.17 (two s, 18H).

[2766]

[2767]

LC (조건 1): RT = 1.36 min. LC/MS: [M+H]⁺ C₃₇H₄₇N₆O₅에 대한 분석적 계산값: 655.36; 측정값: 655.34.

실시예 M119, 단계 b



[2768]

[2769]

25% TFA/CH₂Cl₂ (3.0 mL)를 카르바메이트 M119a (105 mg, 0.160 mmol)에 첨가하고, 상기 혼합물을 주위 조건에서 4.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 유리-염기화 (MCX; MeOH 세척; 2.0 M NH₃/MeOH 용리)하여 피롤리딘 M119b를 수득하였고, 이것은 위치화학(regiochemistry)이 알려지지 않은 그의 트리플루오로아세틸화 유도체로 오염되어 있었다. 상기 샘플을 MeOH (1.5 mL) 중에 용해시키고, 1.0 M NaOH/H₂O (300 μl, 0.3 mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 2.75시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 MCX 정제 (MeOH 세척; 2.0 M NH₃/MeOH 용리)하여 M119b를 백색 고체의 필름 (63.8 mg)으로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 11.82 (br s, 2H), 7.96 (s,

1H), 7.77 (d, J = 8.0, 2H), 7.66 (d, J = 8.0, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0, 2H), 7.21 (d, J = 8.0, 1H), 5.16 (app br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (app t, J = 7.1, 2H), 3.00-2.82 (two m, 4H; 이 영역에는 피롤리딘 NH로부터의 광대역 기준선 시그널이 있으며, 통합시키지 않았음), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 4H).

[2770]

[2771]

LC (조건 1): RT = 0.78 min. LC/MS: [M+H]⁺ C₂₇H₃₁N₆O에 대한 분석적 계산값: 455.26; 측정값: 455.27.

[2772]

실시예 M119

[2773]

실시예 M119를 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따르되 ACN/H₂O/NH₄OAc 용매 시스템을 사용한 역상 HPLC를 정제

단계에 이용하여 M119b 및 Cap-51로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.15 min; 98% 균등 지수. LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₁H₅₃N₈O₇에 대한 분석적 계산값: 769.40; 측정값: 769.40. HRMS: $[M+H]^+$ C₄₁H₅₃N₈O₇에 대한 분석적 계산값: 769.4037; 측정값: 769.4023.

[2774]

실시예 M120

[2775]

메틸 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((디메틸아미노)메틸)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-

[2776]

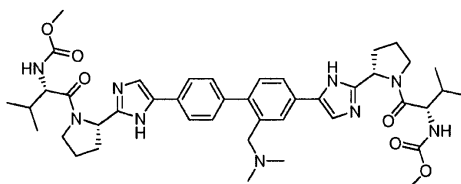
((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-피롤리딘)-1H-이미다졸-5-일)-4-

[2777]

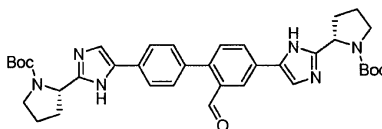
바이페닐)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리딘)카르보닐)-2-

[2778]

메틸프로필)카르바메이트



실시예 M120, 단계 a

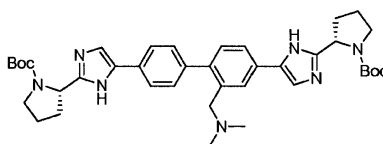


[2779]

[2780]

CH₂Cl₂ (6.0 mL)를 알콜 M119a (501 mg, 0.765 mmol), TPAP (29.1, 0.083 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (135.8 mg, 1.159 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 생성된 불균질 혼합물을 주위 조건에서 14.5시간 동안 격렬하게 교반하였다. TPAP (11.0 mg, 0.031 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (39 mg, 0.33 mmol)를 더 첨가하고, 24 시간 동안 교반을 계속하였다. 상기 혼합물을 규조토 (셀라이트®)로 여과하고, 여액을 회전 증발시키고, 생성된 조질의 물질을 바이오티지 (2% MeOH/EtOAc)로 정제하여 알데히드 M120a를 황색 점성 오일 (195.6 mg)로서 수득하였다. LC (조건 1): RT = 1.37 min. LC/MS: $[M+H]^+$ C₃₇H₄₅N₆O₅에 대한 분석적 계산값: 653.35; 측정값: 653.40.

실시예 M120, 단계 b

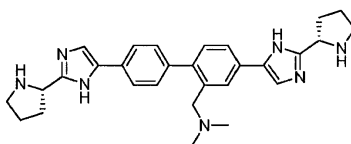


[2781]

[2782]

NaCNBH₃ (33 mg, 0.50 mmol)을 알데히드 M120a (195.6 mg, 0.30 mmol) 및 Me₂NH (H₂O 중 40% 용액 200 μ l)의 MeOH (3.0 mL) 용액의 1개 배치에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (샘플은 실리카 겔 메쉬로 로딩함. 3-15% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 아민 M120b를 회백색 발포체 (120 mg)로서 수득하였다. LC (조건 1): RT = 1.32 min. LC/MS: $[M+H]^+$ C₃₉H₅₂N₇O₄에 대한 분석적 계산값: 682.41; 측정값: 682.42.

실시예 M120, 단계 c



[2783]

[2784] 카르바메이트 M120b를 1d로부터 1e를 제조하는 것에 대해 기재된 프로토콜을 이용하여 M120c로 전환시켰다.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400

MHz): δ 11.82 (br s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0, 2H), 7.65 (d, J = 7.8, 1H), 7.45/7.43 (중첩되는 2개의 br s, 2H), 7.37 (d, J = 7.8, 2H), 7.21 (d, J = 7.8, 1H), 4.87 (m, 0.1H), 4.17 (m, 1.90H), ~3.3 (Me₂NCH₂의 시그널은 물 시그널과 중첩됨), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 4H).

[2785]

[2786] LC (조건 1): RT = 0.79 min. LC/MS: [M+H]⁺ C₂₉H₃₆N₇에 대한 분석적 계산값: 482.30; 측정값: 482.35.

[2787]

실시예 M120

[2788]

실시예 M120의 TFA 염을 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따라 피롤리딘 M120c 및 Cap-51로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.06 min; 96% 균등 지수. LC/MS: [M+H]⁺ C₄₃H₅₈N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 796.45; 측정값: 796.48. HRMS: [M+H]⁺ C₄₃H₅₈N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 796.4510; 측정값: 796.4515.

[2789]

실시예 M121

[2790]

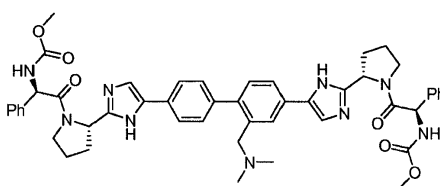
디메틸 ((2-((디메틸아미노)메틸)-4,4'-바이페닐디일)비스(1H-이미다졸-5,2-

[2791]

디일(2S)-2,1-피롤리딘디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))

[2792]

비스카르바메이트



[2793]

[2794]

실시예 M121의 TFA 염을 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따라 M120c 및 Cap-4로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.15 min; >98% 균등 지수. LC/MS: [M+H]⁺ C₄₉H₅₄N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 796.45; 측정값: 864.46. HRMS: [M+H]⁺ C₄₉H₅₄N₉O₆에 대한 분석적 계산값: 864.4197; 측정값: 864.4222.

[2795]

실시예 M122

[2796]

메틸 ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-

[2797]

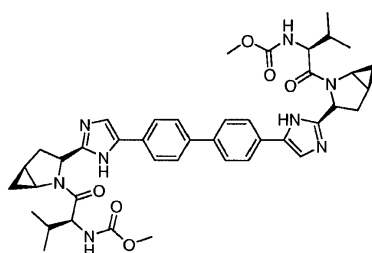
((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-

[2798]

일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로

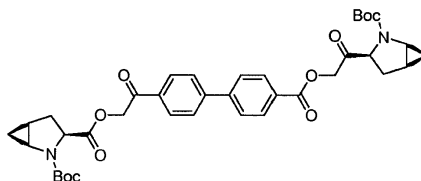
[2799]

[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트



[2800]

실시예 M122, 단계 a



[2801]

[2802]

다이소프로필 에틸아민 (1.81 mL, 10.4 mmol)을 (1S,3S,5S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실산 (2.36 g, 10.4 mmol) 및 (2-(4'-(2-브로모아세틸)바이페닐-4-일)-2-옥소에틸)브로모늄 (2.0 g, 5.05 mmol)의 아세트니트릴 (20 mL) 용액에 서서히 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 조건에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 (1:1, 각각 40 mL씩) 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 (2×10 mL) 및 염수로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)시켜 여과하였고, 진공 하에 농축시켜 케토에스테르 M122a (3.58 g)를 점성의 호박색 오일로서 수득하였고, 이것은 냉장고 보관시에 고화되었다.

^1H NMR

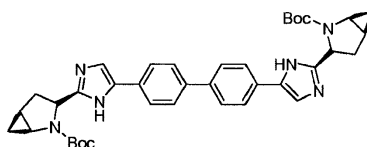
(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): δ 8.20 (m, 4H), 7.97 (d, $J = 8.5$, 4H), 5.71-5.48 (m, 4H), 4.69 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.44/1.38 (two s, 18H), 0.78 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

[2803]

[2804]

LC (조건 1): RT = 1.70 min; LC/MS: 분자 이온을 골라내지 않았음.

실시예 M122, 단계 b

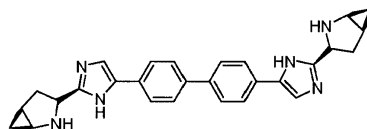


[2805]

[2806]

암모늄 아세테이트 (2.89 g, 37.5 mmol)를 케토에스테르 M122a (2.58 g, 3.75 mmol)의 톨루엔 (20 mL) 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 120°C에서 4.5시간 동안 가열하였고, 이 동안에 딘-스타르크 장치로 형성시킨 물을 공비증류시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 포화 NaHCO_3 용액 (10 mL)을 상기 고체에 첨가하고, 상기 혼합물을 30분 동안 교반하고, 고체를 여과하여 진공 하에 건조시키고 바이오티지 정제 (28% $\rightarrow$ 100% EtOAc/헥산)하여 이미다졸 M122b를 맑은 황색 고체 (0.6 g)로서 수득하였다. LC (조건 1): RT = 1.52 min; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 분석적 계산값: 649.35; 측정값: 649.78.

실시예 M122, 단계 c



[2807]

[2808]

디옥산 (5 mL) 중 4 N HCl을 카르바메이트 M122b (0.8 g, 1.2 mmol)의 빙수 냉각된 디옥산 (16 mL) 용액에 첨가하고, 빙수조를 치우고, 상기 혼합물을 주위 조건에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 동안에 형성된 커다란 고체 덩어리를 스페툴라로 부수었다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하여 피롤리딘 M122c (.4 HCl)를 황색 고체 (0.73 g)로서 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): δ 7.90 (d, $J = 8.3$, 4H), 7.84 (br s, 2H), 7.79 (d, $J = 8.3$, 4H), 5.24 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), ~2.50 (2H, 용매 시그널과 중첩됨), 1.93 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.96 (m, 2H).

[2809]

[2810]

LC (조건 1): RT = 1.03 min; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6$ 에 대한 분석적 계산값: 449.25; 측정값: 449.59.

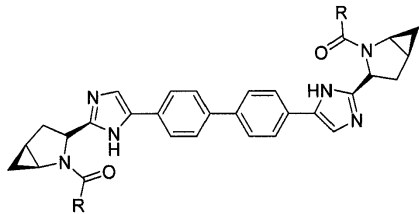
[2811]

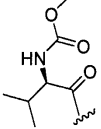
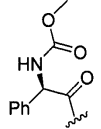
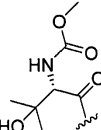
실시예 M122

[2812] 실시예 M122의 TFA 염을 실시예 1에 대해 기재한 절차에 따라 M122c 및 Cap-51로부터 제조하였다. LC (조건 1): RT = 1.34 min; LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₂H₅₁N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 763.39; 측정값: 763.73.

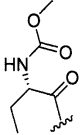
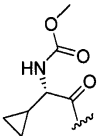
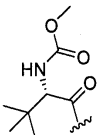
[2813] 실시예 M123-M130

[2814] 실시예 M123 내지 실시예 M130을 실시예 M122에 대해 기재한 절차에 따라 제조하였다. 실시예 M123 내지 실시예 M129는 TFA 염으로서 제조되었고, 실시예 M130은 유리 염기로서 제조되었다.

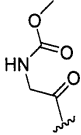
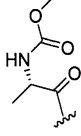


실시예	화합물 명칭	 (공급원)	RT (LC-조건); % 균등 지수; MS 데이터
M123	메틸 ((1R)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-84)	1.372 분 (조건 1); >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ C ₄₂ H ₅₁ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 763.39; 측정값: 763.73
M124	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(1S,3S,5S)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3,2-디일((1R)-2-옥소-1-페닐-2,1-에탄디일)))비스카르바메이트	 (Cap-4)	2.28 분 (조건 M1); >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ C ₄₈ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 831.36; 측정값: 831.36
M125	메틸 ((1S)-2-히드록시-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-3-히드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-		1.76 분 (조건 M1); >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ C ₄₂ H ₅₁ N ₈ O ₈ 에 대한 분석적 계산값:

[2815]

	메틸부타노일)-2- 아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)- 1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2-일)-2- 아자바이시클로[3.1.0]헥스-2- 일)카르보닐)-2- 메틸프로필)카르바메이트	(Cap-65)	795.38; 측정값: 795.37
M126	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(1S,3S,5S)-2- 아자바이시클로[3.1.0]헥산-3,2- 디일((2S)-1-옥소-1,2- 부탄디일)))비스카르바메이트	 (Cap-53b)	1.25 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 735.36; 측정값: 735.68
M127	디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스(1H- 이미다졸-5,2-디일(1S,3S,5S)-2- 아자바이시클로[3.1.0]헥산-3,2- 디일((1S)-1-시클로프로필-2-옥소- 2,1-에탄디일)))비스카르바메이트	 (Cap-54b)	1.27 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 759.36; 측정값: 759.72
M128	메틸 ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-2- ((1S,3S,5S)-2-((2S)-2- (메톡시카르보닐)아미노)-3,3- 디메틸부타노일)-2- 아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)- 1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2-일)-2- 아자바이시클로[3.1.0]헥스-2- 일)카르보닐)-2,2- 디메틸프로필)카르바메이트	 (Cap-52)	2.48 분 (조건 M1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₅ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 791.42; 측정값: 791.41

[2816]

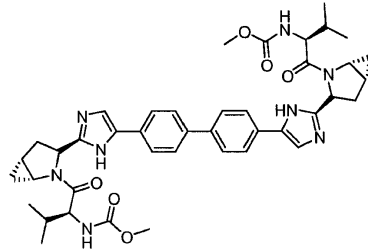
M129	메틸 (2-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-2- ((1S,3S,5S)-2- (((메톡시카르보닐)아미노)아세틸)- 2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)- 1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2-일)-2- 아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)-2- 옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-53a)	1.10 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₆ H ₃₉ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 679.74; 측정값: 679.77
M130	메틸 ((1S)-2-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-2- ((1S,3S,5S)-2-(N-(메톡시카르보닐)- L-알라닐)-2- 아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)- 1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)- 1H-이미다졸-2-일)-2- 아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-일)-1- 메틸-2-옥소에틸)카르바메이트	 (Cap-52)	1.16 분 (조건 1); >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₃ N ₈ O ₆ 에 대한 분석적 계산값: 707.33; 측정값: 707.69

[2817]

[2818]

실시예 M131

- [2819] 메틸 ((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-
[2820] ((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-
[2821] 일)-1H-이미다졸-5-일)-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2-아자바이시클로
[2822] [3.1.0]헥스-2-일)카르보닐)-2-메틸프로필)카르바메이트



- [2823]
- [2824] 실시예 M131을 그의 부분입체이성질체 실시예 M122에 대해 기재한 절차에 따라 문헌의 프로토콜 [Hanessian et al., Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 1881-1884]을 이용하여 합성한 (1R,3S,5R)-2-(tert-부톡시카르보닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실산으로부터 출발하여 제조하였다. LC (조건 I): RT = 1.273 min; LC/MS: [M+H]⁺ C₄₂H₅₀N₈O₆에 대한 분석적 계산값: 763.39; 측정값: 763.94.

[2825] 생물학적 활성

- [2826] 본 개시내용에서는 HCV 레플리온(Replion) 검정이 이용되었고, 이것은 본원과 공동 명의의 PCT/US2006/022197 및 문헌 [O'Boyle et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr;49(4):1346-53]에 기재된 바와 같이 준비하여 수행하고 검증하였다.
- [2827] HCV 1b-377-neo 레플리온 세포를 사용하여 본원에 기재한 화합물류 및 NS5A에서의 Y2065H 돌연변이로 인해 화합물 A에 대해 내성인 세포 (출원 PCT/US2006/022197에 기재됨)를 시험하였다. 시험한 화합물은 화합물 A에 내성인 세포에 대한 억제 활성이 야생형 세포에 대한 것보다 10배 넘게 덜한 것으로 결정되었고, 이는 상기 2종의 화합물류 사이의 관련 작용 기작을 나타낸다. 따라서, 본 개시내용의 화합물은 HCV NS5A 단백질의 기능을 억제하는 데 효과적일 수 있고, 출원 PCT/US2006/022197 및 공동 명의의 WO/04014852에 이전에 기재된 바와 같이 조합시에 효과적인 것으로 이해된다. 추가로, 본 개시내용의 화합물은 HCV 1b 유전자형에 대하여 효과적일 수 있다. 또한, 본 개시내용의 화합물이 HCV의 다양한 유전자형을 억제할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 표 2는 HCV 1b 유전자형에 대한 본 개시내용의 대표적인 화합물의 EC₅₀ 값을 보여준다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a 및 5a 유전자형에 대해 활성이다. HCV 1b에 대한 EC₅₀ 범위는 다음과 같다: A = 1 내지 10 μM; B = 100 내지 999 nM; C = 1 내지 99 nM; 및 D = 10 내지 999 pM.
- [2828] 본 개시내용의 화합물은 NS5A 억제제를 포함하는 기작 또는 NS5A 억제 이외의 기작으로 HCV를 억제할 수 있다. 한 실시양태에서는 본 개시내용의 화합물이 HCV 레플리온을 억제하고, 또 다른 실시양태는 본 개시내용의 화합물이 NS5A를 억제한다.

표 2

실시예	범위	실시예	범위	실시예	범위
1	D	152j-3	D	24-1	D
24-4e	C	152j-20	C	24-2	D
24-4f	B	152j-17	D	24-3	D
24-4g	A	152j-18	D	28-1	D
25-1	D	152j-3	D	28-2	D
25-2	D	152j-5	D	28-3	D
25-3	D	152j-6	D	28-4	D
25-4	D	152l-2	D	28-5	D
25-5	D	152l-1	D	84-1	D
25-6	C	152j-24	D	84-2	D
25-7	C	152j-23	D	84-3	D
25-8	D	153c-7	C	84-4	D
24-4h	D	152j-22	D	84-7	C
120-9	D	24-18-2	D	84-10	C
120	D	24-18-1	D	84-12	D
120-5	C	24-18-4	D	84-14	C
120-6	C	24-18-5	D	84-15	C
120-7	D	24-18-6	D	84-17	D
120-8	C	24-18-3	D	84-18	C
103-3	D	152j-21	D	84-19	C
103-4	D	152l-3	D	84-20	C
103-1	D	131.1-2	D	84-24	D
103-2	D	131.1-1	D	84-26	D
103-5	D	24-4a	D	84-27	D
103-6	C	120-1	D	84-28	D
103-8	D	120-2	D	84-32	D
103-7	D	120-3	D	84-33	D
151이성질체1	C	120-4	D	84-34	C
151이성질체2	B	24-10	D	84-35	D
152j-9	C	24-9	D	84-36	D
152j-10	C	24-8	D	84-38	D
152j-1	C	24-11	C	84-39	D
152j-2	D	24-12	C	84-40	D
153c-5	C	11	C	84-44	D
153c-6	C	24-16	D	84-46	D
153c-2	C	24-18	D	84-47	D
153c-1	C	24-17	D	84-48	D
152j-7	C	24-15	C	84-49	D
152j-8	D	24-13	B	84-50	D
153c-3	A	24-14	C	84-51	D
153c-4	A	24-4b	C	84-52	D
152j-11	D	24-4c	D	84-53	D
152j-12	D	24-4d	D	84-54	D
152j-15	D	148	C	84-55	D
152j-28	D	149	D	84-56	D
152j-13	C	150	C	84-57	D
152j-14	C	24-5	D	84-58	D
152j-19	D	24-6	D	84-59	D
152j-16	D	24-7	D	84-60	D

[2829]

실시예	범위
84-61	D
84-62	D
84-63	D
84-64	D
84-65	C-D
84-66	C-D
84-67	D
84-68	C
84-69	D
84-70	C
84-71	C
84-72	C
84-73	C
84-74	D
84-75	C
84-76	D
84-77	D
84-78	D
84-79	D
84-80	D
84-81	D
84-82	D
84-83	D
84-84	D
84-85	D
84-86	D
84-87	D
94-1	D
94-2	C
94-3	D
94-6	C-D
94-9	D
94-10	D
94-12	C
94-13	D
94-17	D
94-19	D
94-20	C
94-24	D
94-25	D
94-26	D
94-27	C
94-30	D
94-32	C
94-33	C
94-34	C
94-36	D
94-37	C
94-38	D
94-42	D

실시예	범위
94-44	D
94-45	D
94-46	D
94-47	D
94-48	D
94-49	D
94-50	D
94-51	D
94-52	D
94-53	D
94-54	D
94-55	D
94-56	D
107-1	D
107-2	D
107-3	D
107-4	D
107-5	D
107-6	D
107-7	D
107-8	D
107-9	D
107-10	D
107-11	D
107-12	D
107-13	D
107-14	D
107-15	D
107-16	D
107-17	D
107-18	D
107-19	D
107-20	D
107-21	D
107-22	D
107-23	D
107-24	D
107-25	D
107-26	D
107-27	D
107-28	D
107-29	D
107-30	D
107-31	D
107-32	D
107-33	D
107-34	D
107-35	D
107-36	D
107-37	D

실시예	범위
107-38	D
107-39	D
107-40	D
107-41	D
107-42	D
107-43	D
107-44	D
2	D
3	D
4	D
5	C
6	C
7	D
8	D
24-23	D
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	B
15	C
16	C
17	D
18	D
19	D
20	C
21	D
22	D
23	D
24	C
25	D
26	C
27	C
28	C
29	D
30	C
31	D
32	C
33	D
34	D
35	D
36	D
37	D
38	D
39	D
40	D
41	D
42	D
43	D

[2830]

44	D
45	D
46	D
47	D
48	D
49	D
50	B
51	D
52	D
53	D
54	D
55	D
56	D
57	D
58	D
59	D
60	D
61	D
62	D
63	D
64	D
65	C
67	D
68	D
69	D
70	C
71	D
72	C
73	D
74	D
75	D
76	D
77	D

78	D
79	D
80	D
81	D
82	D
83	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	D
89	D
90	D
91	D
92	D
93	D
94	D
95	D
96	D
97	D
98	D
99	D
100	D
101	D
102	D
103	D
104	D
105	D
106	D
107	D
108	D
109	C
110	D
111	D

112	D
113	D
114	D
115	D
116	D
117	D
118	D
119	D
120	D
121	D
122	D
123	D
124	D
125	D
126	D
127	D
128	D
129	D
130	D
131	D
132	D
133	C
134	D
135	D
136	D
138	D
139	D
140	D
141	D
142	C
143	D
144	D
145	D

146	D
147	D
LS2	C
LS3	C
LS4	C
LS16	C
LS6	B
LS11	A
LS14	D
LS20	D
LS21	D
LS22	D
LS23	D
LS24	D
LS25	D
LS26	D

LS27 부분 입체이성질체1	D
LS27 부분 입체이성질체2	D
LS36	D
LS37	D
F5	D
F6	D
F7	D
F8	D
F14	D
F15	D
F16	D
F17	D
F20	B
F21	B

F22	B
F25	D
F26	C
F27	C
F28	C
F29	C
F30	C
F32	B
F33	B
F34	C
F35	B
F37	B
F38	D
F39	D
부분입체이성질체	

[2831]

F41	D
F43	D
F48	D
F49	C
F51	D
F52	D
F53	D
F54	D
F55	D
F56	D
F57	D
F58	D
F60	D
F61	C
F62	C
F63	D
F64	C
F65	B
F66	C
F67	C
F69	B
F70	B
F71	D
cj-48	B
cj-49	C
cj-50	D
cj-51	D
cj-52	D
cj-53	D
cj-54	D
cj-55	D
cj-56	D
cj-57	D
cj-58	D
cj-59	D
cj-60	D
cj-61	D
cj-62	D
cj-63	D
cj-64	D
cj-65	D
cj-66	D
cj-67	D
cj-68	D
cj-69	D
cj-70	D
cj-71	D
cj-72	D
cj-73	D
cj-74	C
cj-75	D

cj-76	D
cj-77	D
cj-78	D
cj-79	D
cj-80	D
cj-81	D
cj-82	D
cj-83	D
cj-84	D
cj-85	D
cj-86	D
cj-87	D
cj-88	D
cj-89	D
cj-90	D
cj-91	D
cj-92	C
cj-93	D
cj-94	D
cj-95	D
cj-96	D
cj-97	D
cj-98	D
cj-99	D
cj-100	D
cj-101	D
cj-102	D
cj-103	D
cj-104	D
cj-105	D
cj-106	D
cj-107	D
cj-108	D
cj-109	D
cj-110	D
cj-111	D
cj-112	D
cj-113	D
cj-114	D
cj-115	D
cj-116	D
cj-117	D
cj-118	D
cj-119	D
cj-120	D
cj-121	D
cj-122	D
cj-45	D
cj-41	D
cj-47	C
cj-43	D

cj-44	D
cj-40	D
cj-46	D
cj-42	D
cj-36	D
cj-37	D
cj-38	D
cj-39	D
cj-32	D
cj-33	D
cj-34	D
cj-35	C
cj-136	D
cj-137	C
cj-138	A
cj-139	C
cj-140	B
cj-141	A
cj-142	A
cj-143	A
cj-144	D
cj-145	C
cj-146	B
cj-147	C
cj-148	C
cj-149	C
cj-150	C
cj-151	C
cj-152	C
cj-153	D
cj-154	D
cj-155	C
cj-156	D
cj-126	D
cj-127	C
cj-128	D
cj-129	D
cj-130	D
cj-131	C
cj-132	B
cj-133	C
cj-134	C
cj-135	C
cj-125	C
cj-15c	D
cj-20c	D
cj-20b	D
cj-20a	D
cj-17	D
cj-16	D
cj-20d	D

[2832]

cj-20	D
cj-15a	D
cj-15	D
cj-15d	D
cj-11n	C
cj-11o	C
cj-11p	D
cj-11m	C
cj-11h	D
cj-11i	D
cj-11j	D
cj-11k	D
cj-11e	A
cj-11f	C
cj-11g	C
cj-11d	D
cj-11b	D
cj-11	D
cj-11a	D
cj-11c	D
JG-3	D
JG-4	C
JG-5	D
JG-6	C
JG-7	D
JG-8	D
JG-9	D
JG-10	C
JG-12	D
JG-13	C
JG-14	D
JG-15	D
JG-16	D
JG-17	D
OL-1	D
OL-2	D
OL-3	C
OL-4	D

OL-5	D
OL-6	D
OL-7	D
OL-8	D
OL-9	D
OL-10	D
OL-11	D
OL-12	D
OL-13	D
OL-19	D
OL-20	C
OL-21	D
D73	D
D74	D
D75	D
D76	D
D77	D
J16	D
J17	D
J18	D
J19	D
J20	D
J21	D
J22	D
J23	D
J24	D
J25	D
J26	D
J27	D
J28	C
J29	D
J30	C
J31	D
J37	D
J38	D
J39	D
J40	D
J41	D
J42	D
J42.a	D
J45	D
J46	D
J47	D
J48	D
J49	D
J50	D
J51	C
D33	D
D34	D
D35	D
D36	D

D37	D
D38	D
D39	D
D40	D
D41	D
D42	D
D43	D
D44	D
D45	D
D46	D
D47	D
D48	D
D49	D
D50	D
D51	D
D52	D
D53	D
D54	D
D55	D
D56	D
D57	D
D58	D
D59	D
D60	D
D61	D
D62	D
D63	D
D64	D
D65	D
D66	D
D67	D
D68	D
D69	D
D70	D
M1	>A
M2	C
M3	C
M4	B
M5	A
M6	A
M7	>A
M8	A
M9	B
M10	>A
M11	C
M12	C
M13	B
M14	B
M15	B
M16	A
M17	B

[2833]

M18	A	M58	C	M93	C
M19	>A	M59	C	M94	C
M21	C	M60	C	M95	C
M22	A	M61	C	M96	B
M23	C	M62	C	M97	C
M24	C	M63	C	M98	C
M25	C	M64	C	M99	C
M26	B	M65	C	M100	C
M27	C	M66a	B	M101	B
M28	A	M66b	B	M102	C
M28-2	B	M66x	C	M103	B
M29	>A	M67a	B	M104	B
M30	C	M67b	B	M105	C
M31	C	M68	B	M106	C
M32	B	M69	B	M107	C
M33	C	M70	C	M108	C
M34	C	M71	C	M109	C
M35	C	M72	C	M110	C
M36	C	M73	B	M111	A
M37	C	M74	C	M112	C
M38	C	M75	C	M113	C
M39	C	M76	C	M114	>A
M40	C	M77	C	M115	>A
M41	C	M78	C	M116	>A
M42	C	M79	C	M117	>A
M43	C	M80	C	M118	>A
M44	B	M81	B	M119	B
M45	C	M82	C	M120	B
M46	C	M83	C	M121	B
M47	C	M84	C	M122	C
M48	C	M85	C	M123	A
M49	C	M86	C	M124	C
M50	C	M87	C	M125	C
M51	C	M88	C	M126	C
M52	C	M89	C	M127	C
M53	C	M90	A	M128	C
M54	C	M91	C	M129	A
M55	C	M91x	C	M130	C
M56	C	M91y	B		
M57	C	M92	A		

[2834]

[2835]

당업자에게는 본 개시내용이 전술한 예시적인 실시예로 제한되지 않으며, 본 발명의 본질적인 사상에서 벗어나지 않고도 다른 특정 형태로 구현될 수 있다는 것이 명백할 것이다. 따라서, 실시예는 모든 면에서 예시적이며, 비-제한적이라고 고려되며, 전술한 실시예가 아니라 첨부된 청구의 범위를 참조해야 하며, 이에 따라 청구범위의 등가물의 의미 및 범위 내에 속하는 모든 변화가 본원에 포함되는 것으로 한다.

[2836]

본 개시내용의 화합물은 NS5A 억제제를 포함하는 기작 또는 NS5A 억제 이외의 기작으로 HCV를 억제할 수 있다. 한 실시양태에서는 본 개시내용의 화합물이 HCV 레플리콘을 억제하고, 또 다른 실시양태는 본 개시내용의 화합물이 NS5A를 억제한다. 본 개시내용의 화합물은 여러 유전자형의 HCV를 억제할 수 있다.