(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0066348
(43) 공개일자 2023년05월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/18 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) *A61K 31/443* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/18 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7008061
(22) 출원일자(국제) 2021년08월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/044895
(87) 국제공개번호 WO 2022/032068
국제공개일자 2022년02월10일
(30) 우선권주장
63/063,194 2020년08월07일 미국(US)

(71) 출원인
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노던 애비뉴 50
(72) 발명자
클레멘스, 제레미 제이.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
북서, 브렛 씨.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

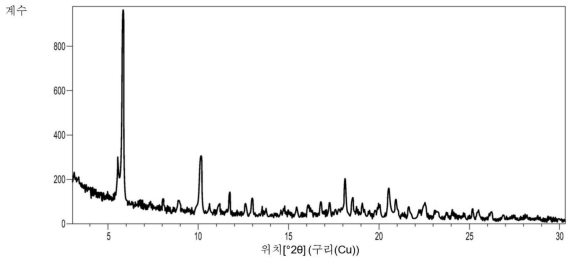
전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 **낭포성 섬유증 막횡단 전도도 조절자의 조정제**

(57) 요 약

본 개시는 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절자(CFTR)의 조절제, 적어도 하나의 이러한 조절제를 함유하는 약학적 조성물, 이러한 조절제 및 약학적 조성물을 사용해 낭성 섬유증을 치료하는 방법, 및 이러한 조절제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도



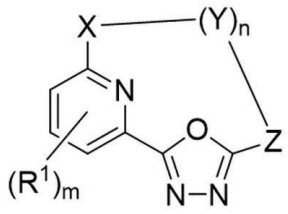
(52) CPC특허분류
A61K 31/439 (2013.01)
A61K 31/443 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
(72) 발명자
클리블랜드, 토마스
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
쿤, 티모티 알.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
갤런트, 미셸
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
그루텐후이스, 피터
(사망)
하디다 루아, 사라 사비나
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
라테뢰, 줄리
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
멜릴로, 비토
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
밀러, 마크 토마스
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
파라셀리, 프라수나
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
램토홀, 이먼 케이.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
레디, 툼쿤타 자가디스워
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
스투리노, 클라우디오
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
발데즈, 리노
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
조우, 징란
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
백, 민선
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50
베카라, 윌리엄 슐츠
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노턴 애비뉴 50

명 세 서

청구범위

청구항 1

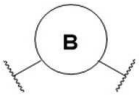
화합물 I:



I,

및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물로서, 식 중:

X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_3-C_8 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}-$로부터 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

고리 B는 다음으로부터 선택되고:

- C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),
- C_3-C_8 시클로알킬,
- 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및
- 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

- 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:
  - o 할로겐,
  - o 옥소,
  - o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및
  - o C_3-C_8 시클로알킬,

- 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

o 할로겐,

o CN,

o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

o C_1-C_6 알콕시,

o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

o C_3-C_8 시클로알킬,

- 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

o 할로겐,

o CN,

o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

- 할로겐,

- C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

o C_6-C_{10} 아릴,

- 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

o 할로겐,

o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

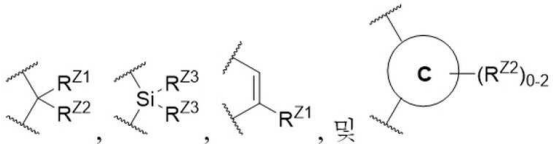
- 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

o 옥소;

각각의 $\mathbf{R}^1$은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-O\mathbf{R}^2$, $-N(\mathbf{R}^2)_2$, $-CO_2\mathbf{R}^2$, $-CO-N(\mathbf{R}^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2\mathbf{R}^2$, $-S\mathbf{R}^2$, $-SO\mathbf{R}^2$, $-PO(O\mathbf{R}^2)_2$, 및 $-PO(\mathbf{R}^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $\mathbf{R}^2$는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

Z는 

로부터 선택되되; **고리 C**는 C_6-C_{10} 아릴 및 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

n은 4, 5, 6, 7, 및 8로부터 선택되고;

m은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, **X**는 -O-인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 각각의 R^{Y}는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_3-C_8 시클로알킬, 및 -OR^{Y1}로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, -OR^{Y1}은 -OH인, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

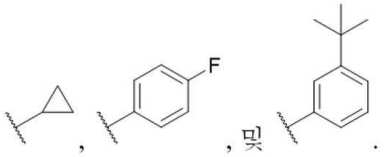
제1항 내지 제4항 어느 한 항에 있어서, 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

- C_3-C_8 시클로알킬,

- C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

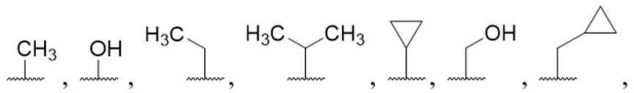
청구항 6

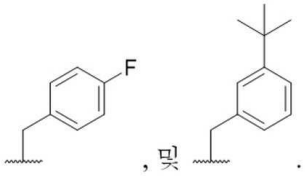
제1항 내지 제5항 어느 한 항에 있어서, 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 7

제1항 내지 제6항 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

수소, 불소, 

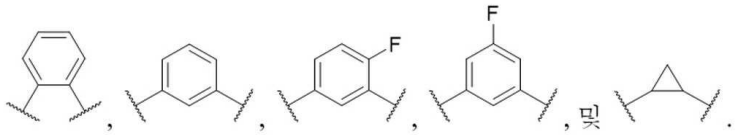


청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 페닐 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 B**는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

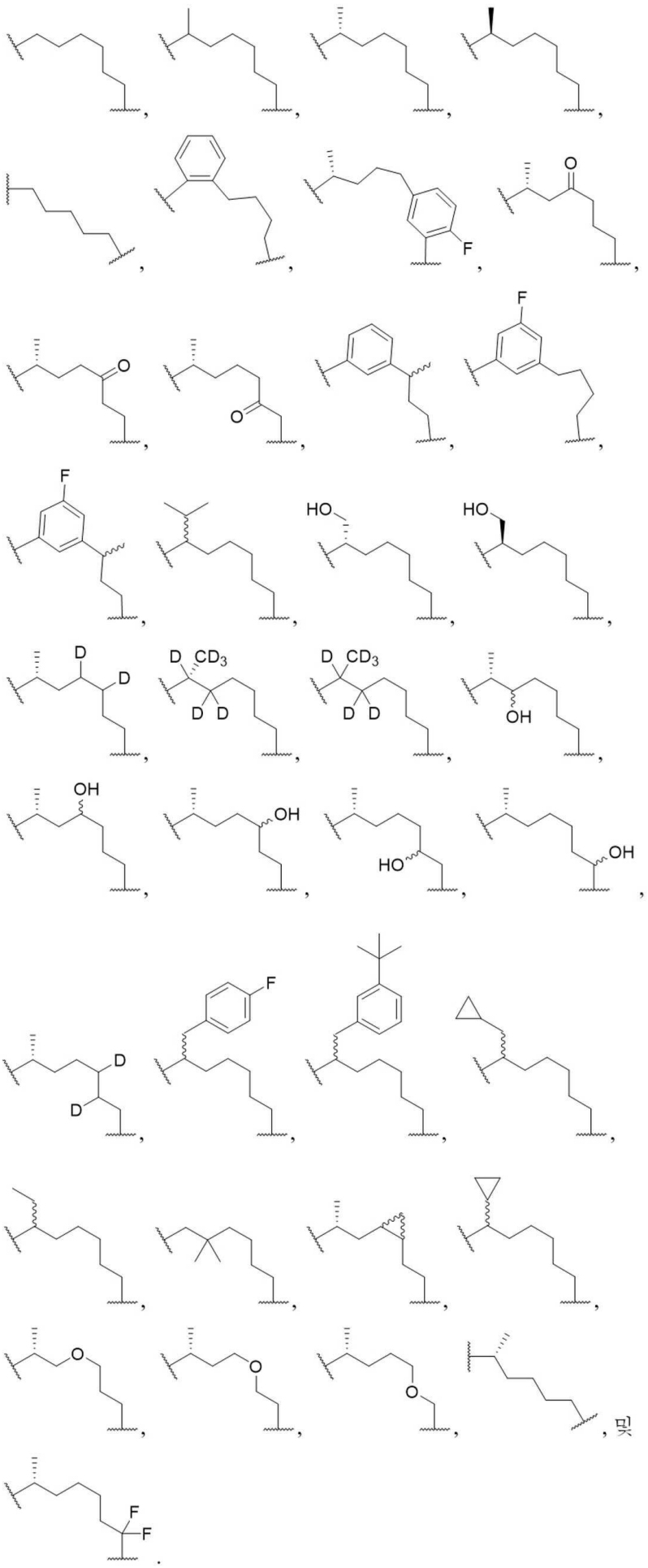


청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, **n**은 4, 5, 및 6으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, -(Y)$_n$-은 다음으로부터 선택된 기인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



, 및

.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1은 C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-N(R^2)_2$, 및 $-CO_2R^2$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

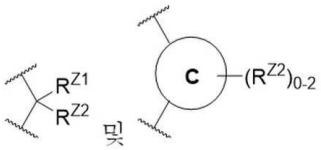
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1은 $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, CO_2H, 및 CH_2OH로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

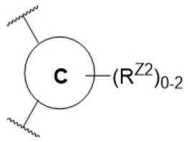
청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 

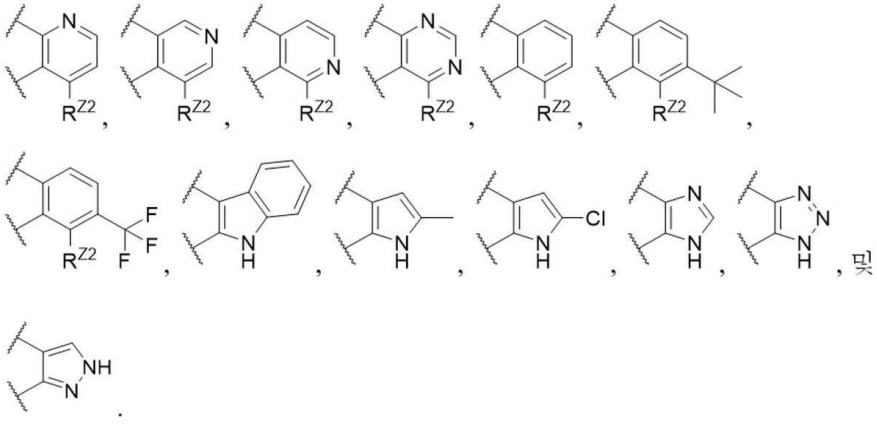
로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 기:



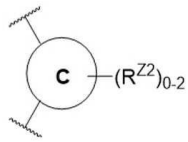
는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



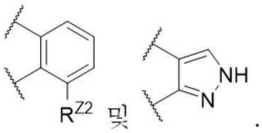
.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 기:



는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Z1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

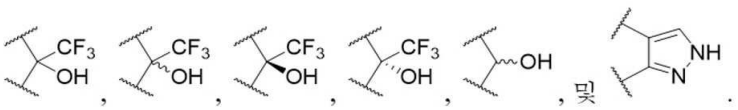
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Z1}은 수소 및 $-CF_3$으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Z2}는 하이드록시인, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



.

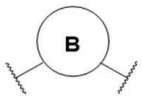
청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1 및 2로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 -O-이고;

각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^Y는 수소 및 C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

고리 B는 C_3-C_8 시클로알킬기로부터 선택되고:

각각의 Q는 C_3-C_8 시클로알킬 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기

로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 R^1은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨) 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택되고;

Z는 이고;

R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택되고;

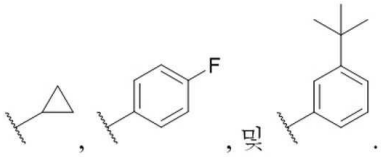
R^{Z2}는 하이드록시이고;

n은 5 및 6으로부터 선택되고;

m은 2인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

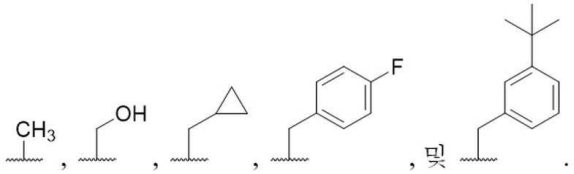
청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

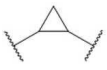


청구항 25

제1항 내지 제24항 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

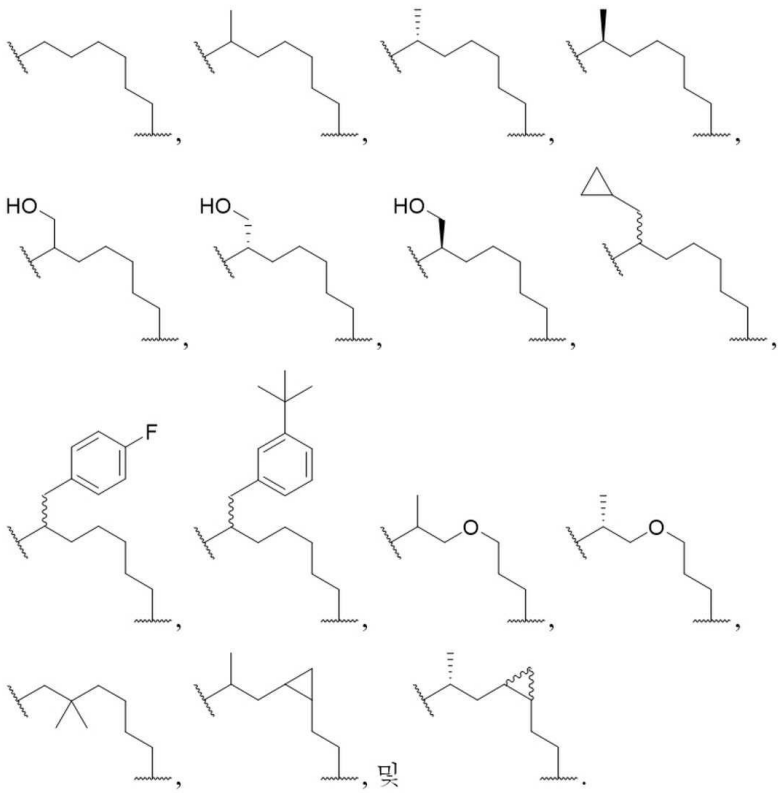
수소, 

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 B**는  인, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, $-(Y)_n-$은 다음으로부터 선택된 기인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Z1}은 $-CF_3$인, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, n은 5인, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, n은 6인, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

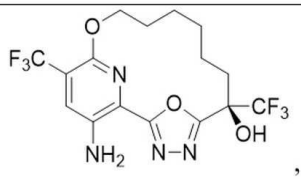
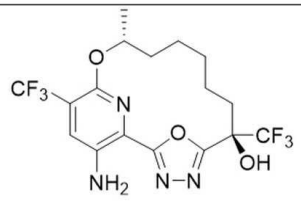
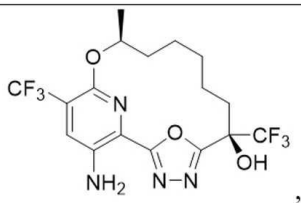
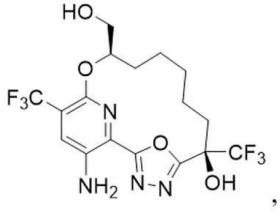
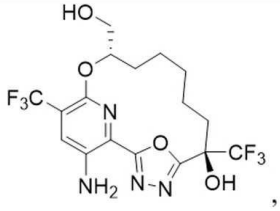
표 12의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물.

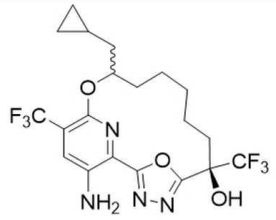
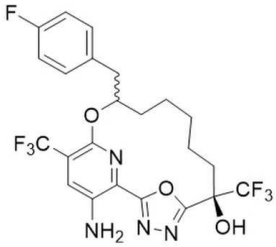
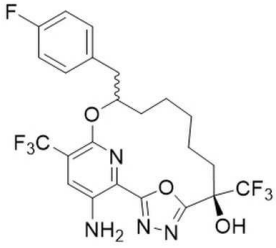
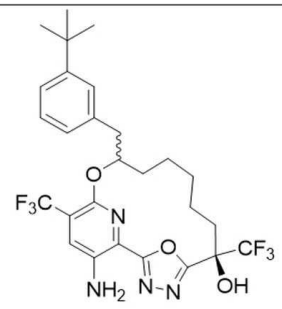
청구항 32

표 13의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물.

청구항 33

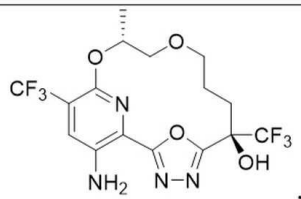
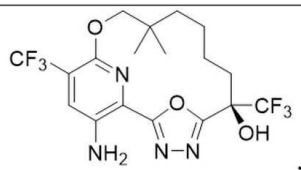
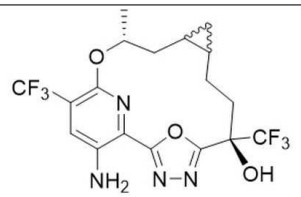
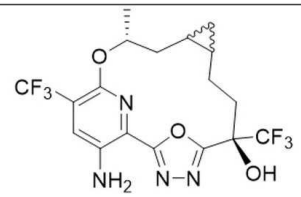
제31항에 있어서, 다음으로부터 선택되는 화합물, 이의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염:

화합물 번호	구조
5	 ,
11	
14	 ,
36	 ,
37	 ,

화합물 번호	구조
47	 거울상이성질체 1 ,
49	 거울상이성질체 1 ,
50	 거울상이성질체 2 ,
52	 거울상이성질체 2

청구항 34

제32항에 있어서, 다음으로부터 선택되는 화합물, 이의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염:

화합물 번호	구조
59	 ,
61	 ,
63	 거울상이성질체 1 ,
64	 거울상이성질체 2

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 37

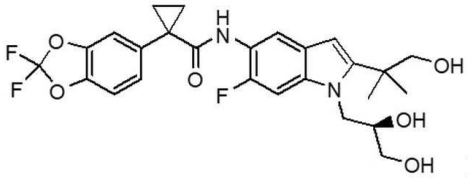
제36항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 조절 활성을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 중수소화된 유도체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 교정제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 39

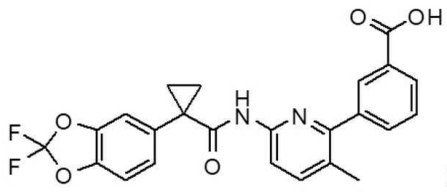
제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (*R*)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-*N*-(1-(2,3-디하이드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드(화합물 II)를 포함하는, 약학적 조성물:



II .

청구항 40

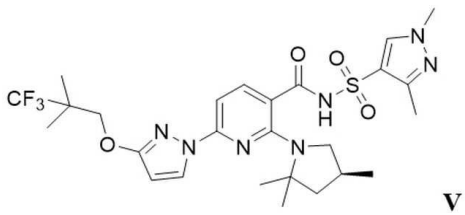
제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산(화합물 **IV**)을 포함하는, 약학적 조성물:



IV .

청구항 41

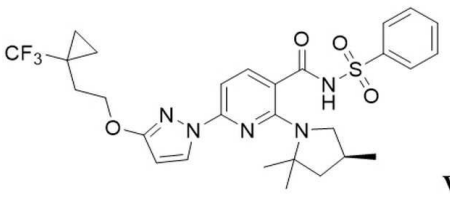
제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 *N*-(1,3-디메틸피라졸-4-일)설포닐-6-[3-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-프로폭시)피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드(화합물 **V**)를 포함하는, 약학적 조성물:



V .

청구항 42

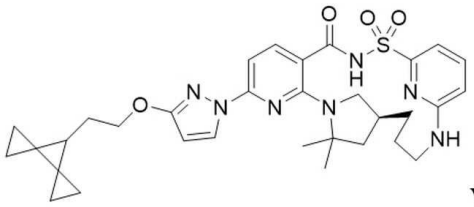
제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 *N*-(벤젠설포닐)-6-[3-[2-[1-(트리플루오로메틸) 시클로프로필]에톡시]피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드(화합물 **VI**)를 포함하는, 약학적 조성물:



VI .

청구항 43

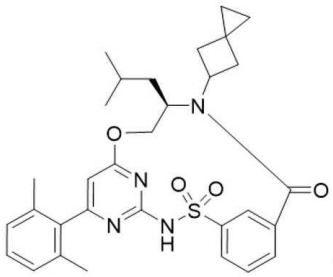
제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (들) (14*S*)-8-[3-(2-{디스피로[2.0.2.1]헵탄-7-일}에톡시)-1*H*-피라졸-1-일]-12,12-디메틸-2λ^6-티아-3,9,11,18,23-펜타아자테트라시클로[17.3.1.111,14.05,10]테트라코사-1(22),5,7,9,19(23),20-헥사엔-2,2,4-트리온(화합물 **VII**)을 포함하는, 약학적 조성물:



VII .

청구항 44

제36항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (들) (11*R*)-6-(2,6-디메틸페닐)-11-(2-메틸프로필)-12-{스피로[2.3]헥산-5-일}-9-옥사-2λ^{6}-티아-3,5,12,19-테트라아자트리시클로[12.3.1.14,8]노나데카-1(17),4(19),5,7,14(18),15-헥사엔-2,2,13-트리온(화합물 **VIII**)을 포함하는, 약학적 조성물:



VIII .

청구항 45

제36항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 PTI-428, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, 및 PTI-801로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 46

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 강화제 인핸서를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 47

제36항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 ASP-11을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 48

낭성 섬유증을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 제35항 내지 제47항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 50

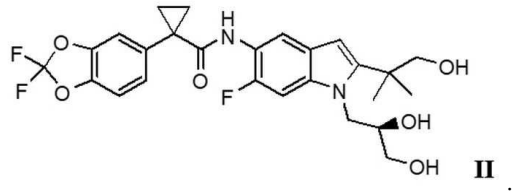
제49항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 조절 활성을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 중수소화된 유도체를 포함하는, 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 교정제를 포함하는, 방법.

청구항 52

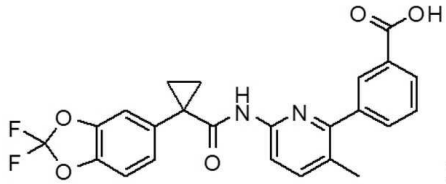
제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (*R*)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-*N*-(1-(2,3-디하이드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드(화합물 II)를 포함하는, 방법:



II .

청구항 53

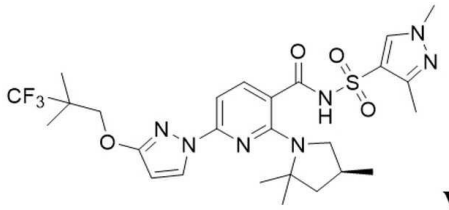
제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산(화합물 IV)을 포함하는, 방법:



IV .

청구항 54

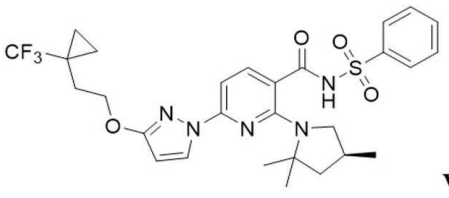
제49항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 *N*-(1,3-디메틸피라졸-4-일)설포닐-6-[3-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-프로폭시)피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드(화합물 V)를 포함하는, 방법:



V .

청구항 55

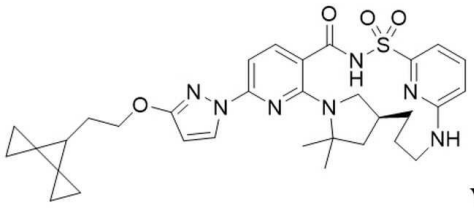
제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 *N*-(벤젠설포닐)-6-[3-[2-[1-(트리플루오로메틸) 시클로프로필]에톡시]피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드(화합물 VI)를 포함하는, 방법:



VI .

청구항 56

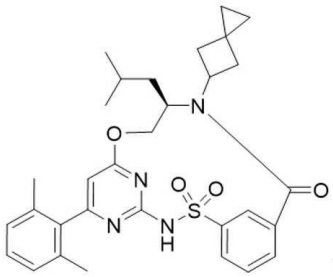
제49항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (들) (14*S*)-8-[3-(2-{디스피로[2.0.2.1]헵탄-7-일}에톡시)-1*H*-피라졸-1-일]-12,12-디메틸-2λ^6-티아-3,9,11,18,23-펜타아자테트라시클로[17.3.1,111,14.05,10]테트라코사-1(22),5,7,9,19(23),20-헥사엔-2,2,4-트리온(화합물 VII)을 포함하는, 약학적 조성물:



VII

청구항 57

제49항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (들) (11*R*)-6-(2,6-디메틸페닐)-11-(2-메틸프로필)-12-{스피로[2.3]헥산-5-일}-9-옥사-2λ^{6}-티아-3,5,12,19-테트라아자트리시클로[12.3.1.14,8]노나데카-1(17),4(19),5,7,14(18),15-헥사엔-2,2,13-트리온(화합물 VIII)을 포함하는, 방법:



VIII .

청구항 58

제49항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 PTI-428, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, 및 PTI-801로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는, 방법.

청구항 59

제49항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 강화제 인핸서를 포함하는, 방법.

청구항 60

제49항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 ASP-11을 포함하는, 방법.

청구항 61

낭성 섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제35항 내지 제47항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물.

청구항 62

낭성 섬유증의 치료를 위한 의약을 제조하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제35항 내지 제47항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2020년 8월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/063,194호의 이익을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 통합된다.

[0002] 본 발명은 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절자(CFTR)의 조절제, 상기 조절제를 함유하는 약학적 조성물, 이러한 조절제 및 약학적 조성물을 사용해 낭성 섬유증 및 CFTR-매개 장애를 치료하는 방법, 및 이러한 조절제를 제조

하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 낭성 섬유증(CF)은 전 세계적으로 약 83,000명의 아동과 성인에게 영향을 미치는 열성 유전 질환이다. CF 치료의 진전에도 불구하고, 치료법은 없다.

[0004] CF 환자의 경우, 호흡기 상피에서 내인성으로 발현된 CFTR의 돌연변이는 정단 음이온 분비를 감소시켜 이온 및 체액 수송의 불균형을 유발한다. 이로 인한 음이온 수송의 감소는 폐에서 점액 축적을 증가시키고, CF 환자를 결국 사망에 이르게 하는 미생물 감염을 수반하는 데 기여한다. 호흡기 질환 이외에, CF 환자들은 일반적으로 위장 문제 및 췌장 기능 부전을 앓고 있으며, 치료하지 않고 방치하는 경우 사망에 이르게 된다. 또한, 남성 남성 섬유증 환자의 대부분은 불임이고, 여성 낭성 섬유증 환자들 가운데 생식력이 감소되는 경우도 있다.

[0005] CFTR 유전자의 서열 분석은 다양한 질병 유발 돌연변이를 밝혀냈다(Cutting, G. R. 등의 문헌[(1990) Nature 346:366-369]; Dean, M. 등의 문헌[(1990) Cell 61:863:870]; 및 Kerem, B-S. 등의 문헌[(1989) Science 245:1073-1080]; Kerem, B-S 등의 문헌[(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451]). 현재까지, CF 유전자에서 2000개가 넘는 돌연변이가 식별되었으며; 현재, CFTR2 데이터베이스에는 이들 식별된 돌연변이 중 322개에 대한 정보만이 포함되어 있고, 281개의 돌연변이를 질환 유발자로서 정의하기에 충분한 증거가 있다. 가장 흔한 질환 유발 돌연변이는 CFTR 아미노산 서열의 508 위치에서 페닐알라닌의 결실이며, 이는 일반적으로 F508del 돌연변이로서 지칭된다. 이러한 돌연변이는 낭성 섬유증의 많은 사례에서 발생하며 중증 질환과 관련이 있다.

[0006] CFTR은 흡수 및 분비 상피 세포를 포함하는 다양한 세포 유형에서 발현되는 cAMP/ATP-매개 음이온 채널이며, 이는 막을 가로지르는 음이온 플럭스뿐만 아니라 다른 이온 채널 및 단백질의 활성도 조절한다. 상피 세포에서, CFTR의 정상적인 기능은 호흡기 및 소화 조직을 포함하는, 전신에 걸쳐 전해질 수송을 유지하는 데 중요하다. CFTR은 각각 6개의 막관통 나선 및 뉴클레오티드 결합 도메인을 함유하는 막관통 도메인의 탠덤 반복체로 이루어진 단백질을 암호화하는 1480개의 아미노산으로 구성된다. 2개의 막관통 도메인은, 채널 활성 및 세포 수송을 조절하는 다수의 인산화 부위를 갖는 큰 극성 조절(R) 도메인에 의해 연결된다.

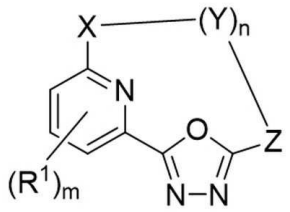
[0007] 염화물 수송은 세포의 기저측 표면에서 발현된 정점 막 및 Na^+-K^+-ATPase 펌프 및 Cl^- 채널 상에 존재하는 ENaC (상피세포 나트륨 채널) 및 CFTR의 활성 조절에 의해 일어난다. 내강 측으로부터 염화물의 이차적 능동 수송은 세포내 염화물의 축적을 초래하는데, 이어서 이는 Cl^- 채널을 통해 세포를 수동적으로 떠날 수 있고, 이는 벡터 수송을 초래한다. 기저측 표면 상의 $Na^+/2Cl^-/K^+$ 공동수송체, Na^+-K^+-ATPase 펌프, 및 기저측 막 K^+ 채널과 내강측면 상의 CFTR의 배열은 염화물의 분비를 조정한다. 물은 아마도 스스로 능동적으로 운반되지 않기 때문에, 상피를 가로지르는 물의 흐름은 나트륨과 염화물의 벌크 흐름에 의해 생성된 작은 상피관통 삼투압 구배에 의존한다.

[0008] 최근에 다수의 CFTR 조절제가 식별되었다. 이들 조절제는, 예를 들어 강화제, 교정제, 강화제 인핸서/공동 강화제, 증폭제, 통독제, 및 핵산 요법으로서 특성화될 수 있다. 상피 세포 표면에서 돌연변이체 및 야생형 CFTR의 채널 게이팅 활성을 증가시키는 CFTR 조절제는 강화제로서 알려져 있다. 교정제(corrector)는 잘못된 단백질 가공 및 이로 인한 상피 표면으로의 수송을 개선한다. Ghelani 및 Schneider-Futschik의 문헌[(2020) ACS Pharmacol. Transl. Sci. 3:4-10]. 낭성 섬유증 치료용으로 미국 FDA의 승인을 받은 3개의 CFTR 교정제가 있다. 그러나, 일부 CFTR 교정제를 사용하는 단일 요법은 충분히 효과적인 것으로 확인되지는 않았으며, 결과적으로 CFTR 활성을 강화시키기 위해서는 강화제와의 병용 요법이 필요하다. 현재 낭성 섬유증의 치료제로 승인된 CFTR 강화제는 단 하나이다. 따라서, 낭성 섬유증의 치료가 이들 새로운 소분자 CFTR 조절제에 의해 바뀌긴 하였지만, 질환 진행을 예방하고, 낭성 섬유증 및 다른 CFTR 매개 질환의 중증도를 감소시키고, 이들 질환의 보다 심각한 형태를 치료하기 위해서는 새롭고 더 나은 조절제가 필요하다.

발명의 내용

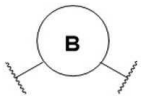
[0009] 본 발명의 일 양태는 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체를 포함하는 신규한 화합물을 제공한다.

[0010] 예를 들어, 식 I의 화합물은 다음과 같이 도시된 화합물:

[0011]  I ,

[0012] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0013] X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0014] 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0015] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_3-C_8 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$,

[0016] $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}-$로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0017] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된, R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0018] 고리 B는 다음으로부터 선택되고:

[0019] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0020] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0021] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0022] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0023] 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0024] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0025] o 할로겐,

[0026] o 옥소,

[0027] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0028] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0029] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0030] o 할로겐,

[0031] o CN,

[0032] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0033] o C_1-C_6 알콕시,

[0034] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0035] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0036] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0037] o 할로겐,

[0038] o CN,

[0039] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0040] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0041] - 할로겐,

[0042] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0043] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0044] o C_6-C_{10} 아릴,

[0045] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0046] o 할로겐,

[0047] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0048] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0049] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

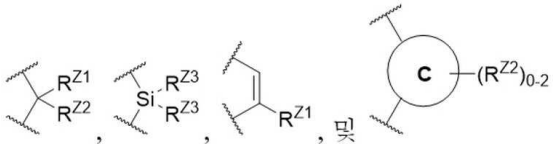
[0050] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0051] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0052] o 옥소;

[0053] 각각의 $\mathbf{R}^1$은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-O\mathbf{R}^2$, $-N(\mathbf{R}^2)_2$, $-CO_2\mathbf{R}^2$, $-CO-N(\mathbf{R}^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2\mathbf{R}^2$, $-S\mathbf{R}^2$, $-SO\mathbf{R}^2$, $-PO(O\mathbf{R}^2)_2$, 및 $-PO(\mathbf{R}^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0054] 각각의 $\mathbf{R}^2$는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0055] **Z**는 

로부터 선택되되; **고리 C**는 C_6-C_{10} 아릴 및 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0056] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0057] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[0058] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

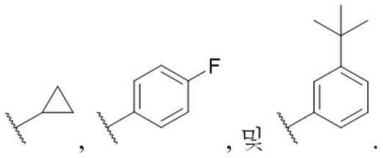
[0059] n은 4, 5, 6, 7, 및 8로부터 선택되고;

[0060] m은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된다.

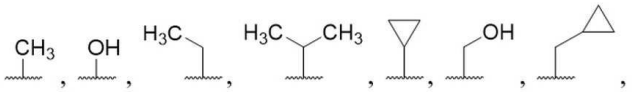
[0061] 일부 구현예에서, X는 -O-이다.

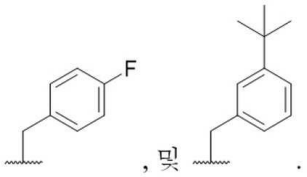
[0062] 일부 구현예에서, 각각의 R^{Y}는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_3-C_8 시클로알킬, 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되되, Q 및 R^{Y1}은 위에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, $-OR^{Y1}$는 -OH이다.

[0063] 일부 구현예에서, 각각의 Q는 C_3-C_8 시클로알킬 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

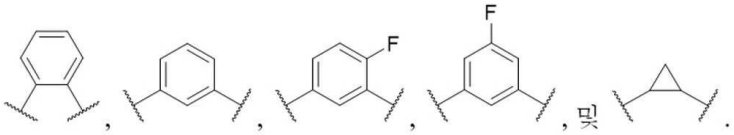
[0064] 

[0065] 일부 구현예에서, 각각의 R^{Y}는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0066] 수소, 불소, 

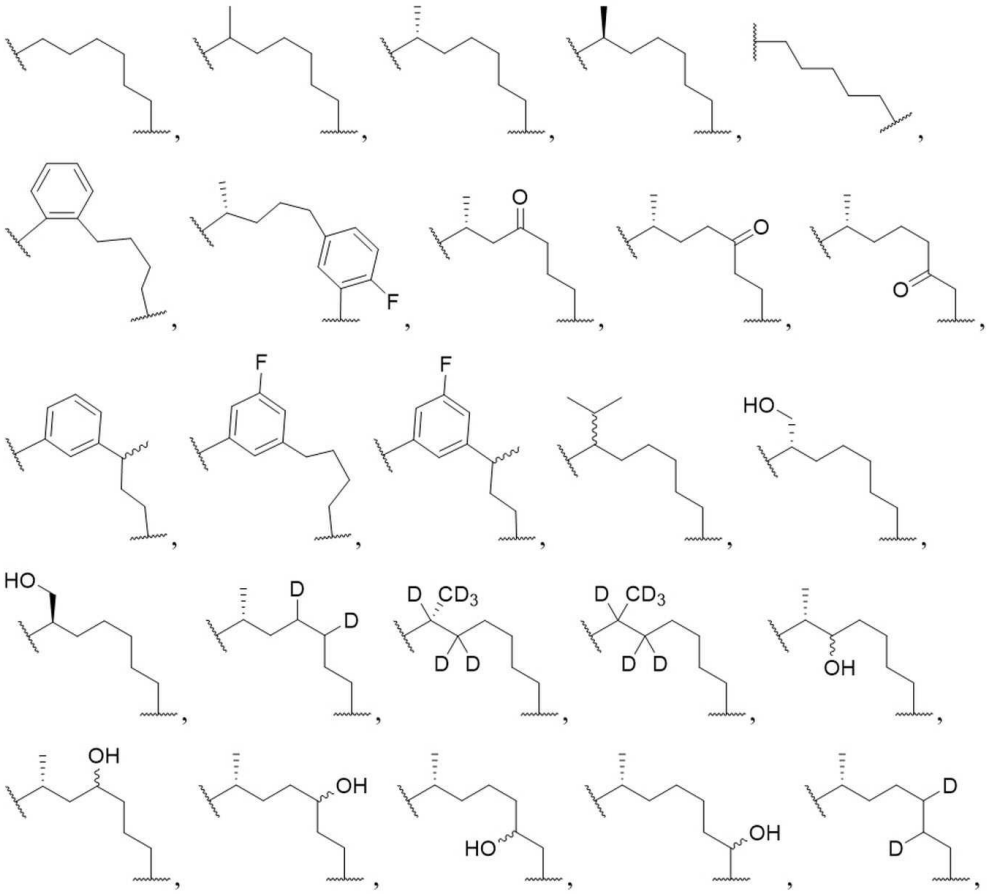
[0067] 

[0068] 일부 구현예에서, **고리 B**는 C_3-C_8 시클로알킬, 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 구현예에서, **고리 B**는 다음으로부터 선택된다:

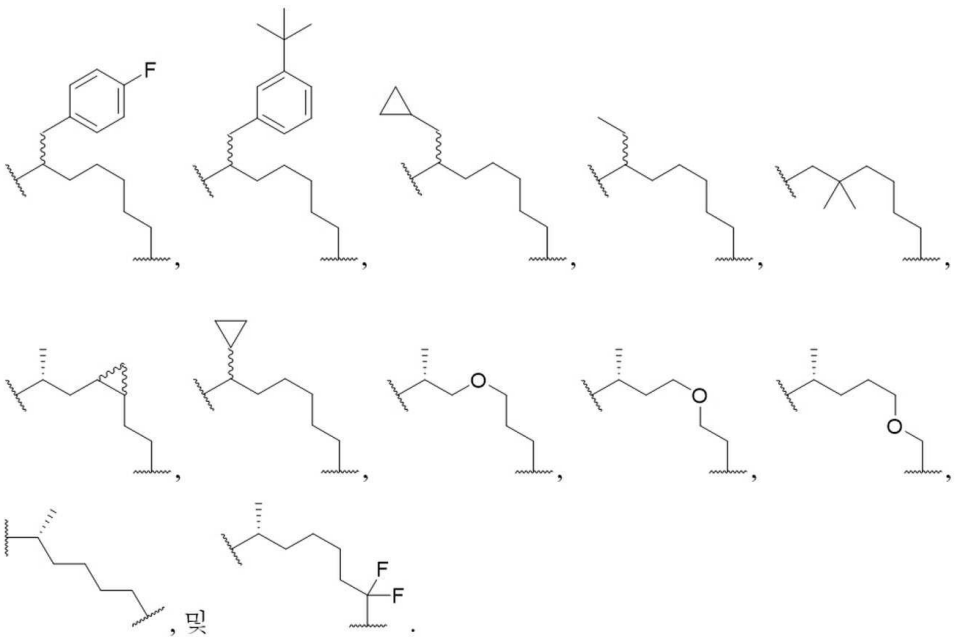
[0069] 

[0070] 일부 구현예에서, n은 4, 5, 및 6으로부터 선택된 정수이다.

[0071] 일부 구현예에서, -(Y)$_n$-은 다음으로부터 선택된 기이다:



[0072]

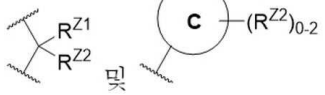
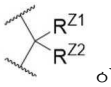


[0073]

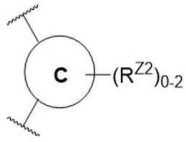
, 및 .

[0074] 일부 구현예에서, 각각의 R^1은 C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), -N(R^2)$_2$, 및 -CO_2R^2로부터 독립적으로 선택되되, R^2는 위에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 각각의 R^1은 -CF_3, -NH_2, -NH(CH_2CH_3), CO_2H, 및 CH_2OH로부터 독립적으로 선택된다.

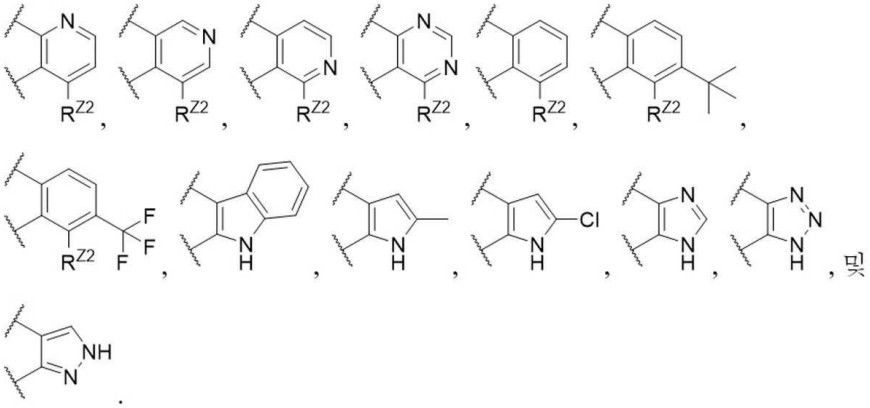
[0075] 일부 구현예에서, 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0076] 일부 구현예에서, Z는  및 으로부터 선택되고, 여기서 R^{Z1}, R^{Z2}, 및 고리 C는 위에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, Z는  이고, 여기서 R^{Z1} 및 R^{Z2}는 위에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, Z는 이고, 여기서 R^{Z1} 및 R^{Z2}는 위에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, Z는 이고, 여기서 R^{Z1} 및 R^{Z2}는 위에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, Z는 이고, 여기서 R^{Z1} 및 R^{Z2}는 위에서 정의된 것과 같고, (*R*)은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 규칙에 따른 중앙 탄소 원자의 입체화학적 명칭을 지칭한다. 일부 구현예에서, Z는 이고, 여기서 R^{Z1} 및 R^{Z2}는 위에서 정의된 것과 같고, (*S*)은 칸-인골드-프렐로그 규칙에 따른 중앙 탄소 원자의 입체화학적 명칭을 지칭한다.

[0077] 일부 구현예에서, 기:

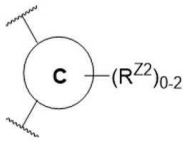


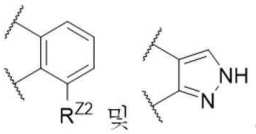
[0078] 는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



[0079]

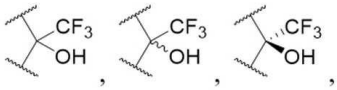
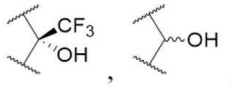
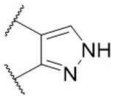
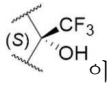
[0080] 일부 구현예에서, 기:



[0081] 는 다음으로부터 선택된다:  .

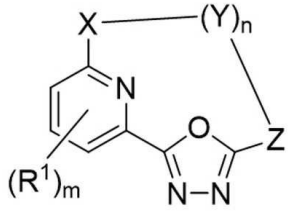
[0082] 일부 구현예에서, R^{Z1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^{Z1}은 수소 및 $-CF_3$으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^{Z1}은 $-CF_3$이다.

[0083] 일부 구현예에서, R^{Z2}는 하이드록시이다.

[0084] 일부 구현예에서, Z는 다음으로부터 선택된다:  ,  , , 및  . 일부 구현예에서, Z는 이다. 일부 구현예에서, Z는  이다. 일부 구현예에서, Z는 이다. 일부 구현예에서, Z는 이다. 일부 구현예에서,

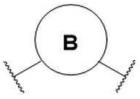
[0085] 일부 구현예에서, m은 1 및 2로부터 선택된다.

[0086] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 식 I'에 포함되는 화합물:

[0087] 
I',

[0088] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0089] X는 -O-이고;

[0090] 각각의 Y는 $-C(R^{Y})_2-$, -O-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0091] 각각의 R^{Y}는 수소 및 C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0092] 고리 B는 C_3-C_8 시클로알킬기로부터 선택되고:

[0093] 각각의 Q는 C_3-C_8 시클로알킬 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고,

[0094] 각각의 R^{1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨) 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0095] Z는 이고;

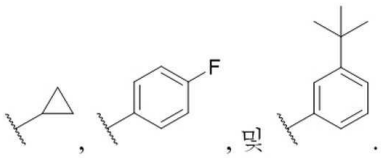
[0096] R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택되고;

[0097] R^{Z2}는 하이드록시이고;

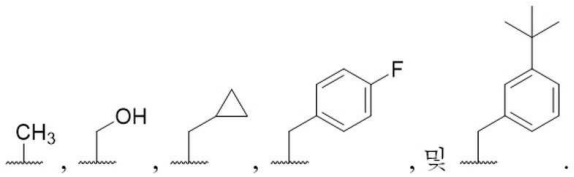
[0098] n은 5 및 6으로부터 선택되고;

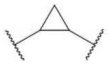
[0099] m은 2이다.

[0100] 일부 구현예에서, 식 I'의 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

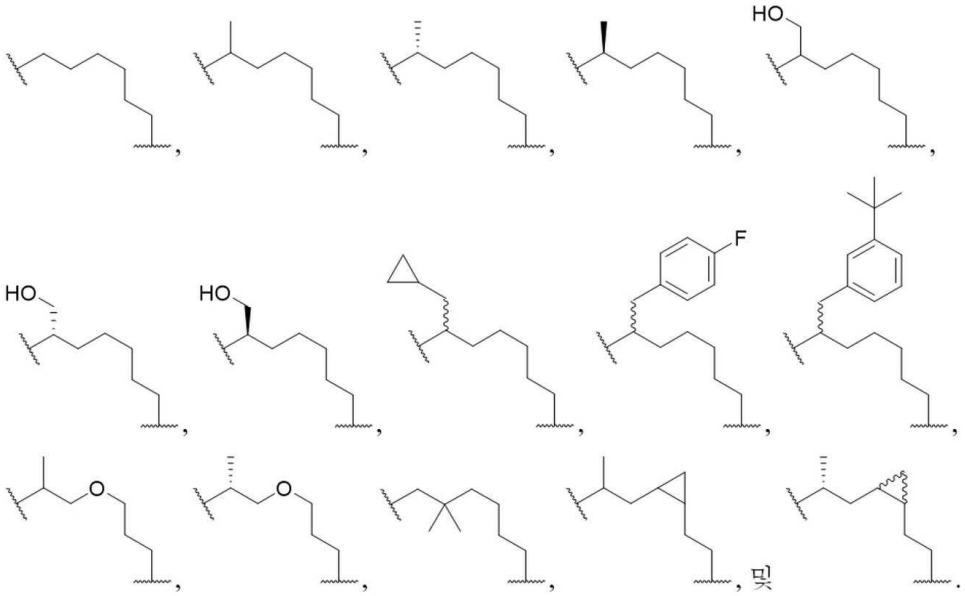
[0101] 

[0102] 일부 구현예에서, 식 I'의 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

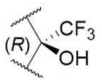
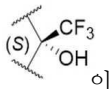
[0103] 수소, 

[0104] 일부 구현예에서, 식 I'의 **고리 B**는  이다.

[0105] 일부 구현예에서, 식 I'의 -(Y)n-은 다음으로부터 선택된 기이다:

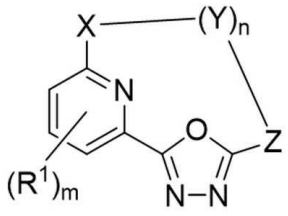
[0106] 

[0107] 일부 구현예에서, 식 I'에서의 R^{Z1}은 $-CF_3$이다.

[0108] 일부 구현예에서, 식 I'에서의 Z는  이다. 일부 구현예에서, 식 I'에서의 Z는  이다.

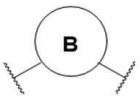
[0109] 일부 구현예에서, 식 I'에서의 n은 5이다. 일부 구현예에서, 식 I'에서의 n은 6이다.

[0110] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 식 I"에 포함되는 화합물:

[0111]  I",

[0112] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0113] **X**는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0114] 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되고;

[0115] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}-$로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0116] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(RY1)_2$, 및 $-NR^{Y1}-$로부터 독립적으로 선택되거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0117] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0118] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[0119] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0120] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0121] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0122] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0123] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0124] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0125] o 할로겐,

[0126] o 옥소,

[0127] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0128] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0129] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0130] o 할로겐,

[0131] o CN,

[0132] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0133] o C_1-C_6 알콕시,

[0134] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0135] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0136] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0137] o 할로겐,

[0138] o CN,

[0139] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0140] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0141] - 할로겐,

[0142] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0143] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0144] o C_6-C_{10} 아릴,

[0145] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0146] o 할로겐,

[0147] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0148] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0149] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

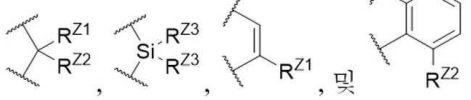
[0150] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0151] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0152] o 옥소;

[0153] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0154] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0155] Z는  로부터 선택되고;

[0156] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0157] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형

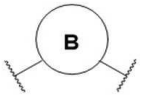
성하고;

[0158] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하고;

[0159] **n**은 4, 5, 6, 및 7로부터 선택되고;

[0160] **m**은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된다.

[0161] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 **X**는 -O-이다.

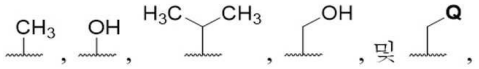
[0162] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^Y 및 **고리 B**는 식 I"에 대해 정의된 것과 같다.

[0163] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$이고, 여기서 R^Y는 식 I"에 대해 정의된 것과 같다.

[0164] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{Y1} 및 **Q**는 식 I"에 대해 정의된 것과 같다.

[0165] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0166] 수소, 

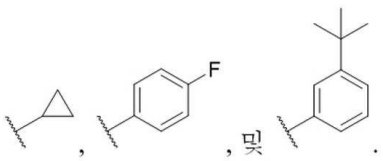
[0167] 여기서 **Q**는 식 I"에 대해 정의된 것과 같다.

[0168] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0169] - C_3-C_8 시클로알킬,

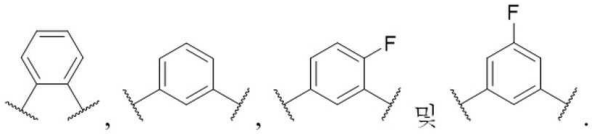
[0170] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

[0171] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

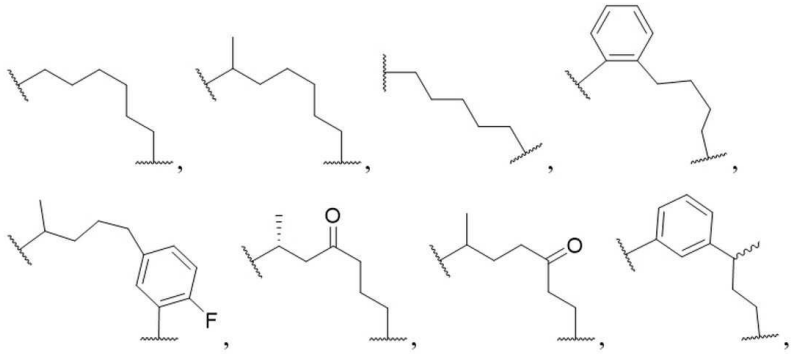
[0172] 

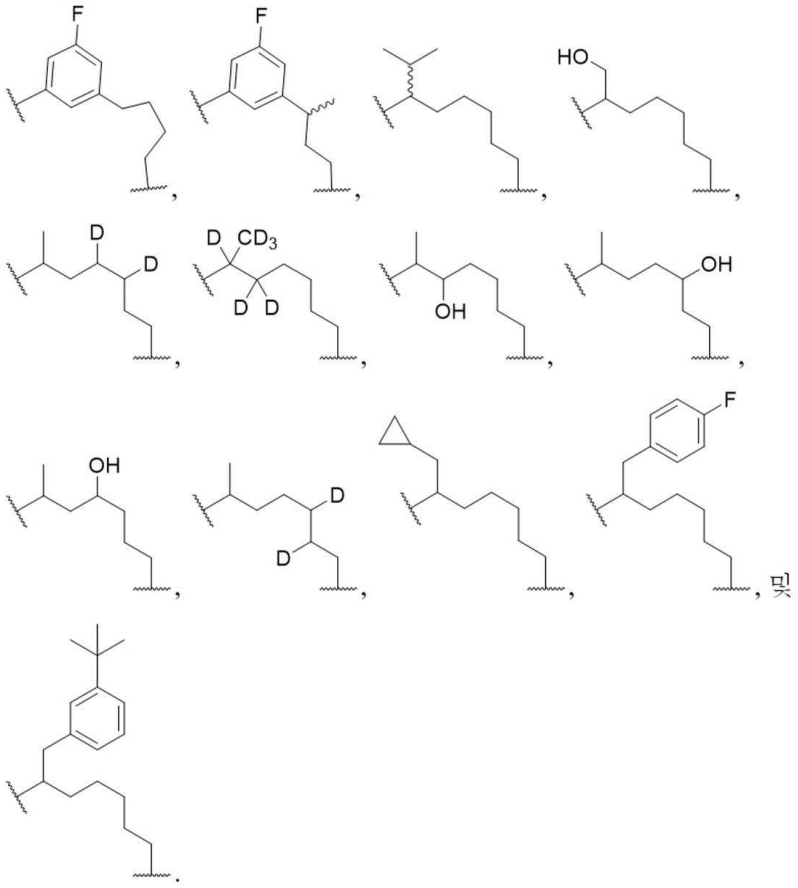
[0173] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택된다.

[0174] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 **고리 B**는 다음으로부터 선택된다:

[0175] 

[0176] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 -(Y)n-은 다음으로부터 선택된 기이다:

[0177] 

[0178] 

[0179] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 R^1은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3기로 임의 치환됨) 및 -N(R^2)$_2$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2는 식 I"에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 R^1은 -CF_3 및 -N(R^2)$_2$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2는 식 I"에 대해 정의된 것과 같다.

[0180] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I"에서의 각각의 R^2는 수소이다.

[0181] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 Z는 이고, 여기서 R^{Z1} 및 R^{Z2}는 식 I"에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 I"에서의 Z는 이고, 여기서 R^{Z1} 및 R^{Z2}는 식 I"에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 I"에서의 Z는 이다.

[0182] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I"에서의 R^{Z1}은 $-CF_3$이다.

[0183] 일부 구현예에서, 식 I"에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

[0184] 일부 구현예에서, 식 I, I', 및/또는 I"에서의 n은 4, 5, 및 6으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', 및/또는 I"에서의 n은 5이다. 일부 구현예에서, 식 I, I', 및/또는 I"에서의 n은 6이다.

[0185] 일부 구현예에서, 식 I, I', 및/또는 I"에서의 m은 1 및 2로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', 및/또는 I"에서의 m은 1이다. 일부 구현예에서, 식 I, I', 및/또는 I"에서의 m은 2이다.

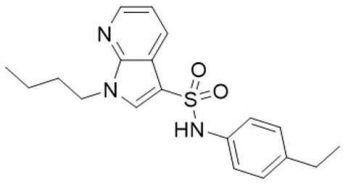
[0186] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 개시된 신규 화합물로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 적어도 하나의 추가의 활성 약학적 성분을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 CFTR-매개 질환인 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 신규한 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물로서, 적어도 하나의 추가 성분을 약학적 조성물의 일부로서 임의로 포함하는 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0187] 소정의 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물은 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 임의로 추가로 포함할 수 있다.

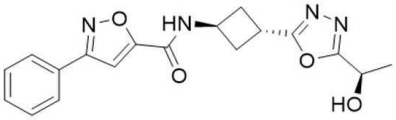
[0188] 본 발명의 또 다른 양태는 CFTR-매개 질환인 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 신규한 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하고, 임의로, 다음으로부터 선택된 하나 이상의 CFTR 조절제를 추가로 투여하는 단계를 포함한다: (*R*)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-*N*-(1-(2,3-디하이드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드 (화합물 II), *N*-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-하이드록시페닐]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 (화합물 III) 또는 *N*-(2-(터트-부틸)-5-하이드록시-4-(2-(메틸-d3)프로판-2-yl-1,1,1,3,3,3-d6)페닐)-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드 (화합물 III-d), 3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판 카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산 (화합물 IV), *N*-(1,3-디메틸피라졸-4-일)설포닐-6-[3-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-프로폭시)피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드 (화합물 V), *N*-(벤젠설포닐)-6-[3-[2-[1-(트리플루오로메틸) 시클로프로필]에톡시]피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드 (화합물 VI), (14*S*)-8-[3-(2-{디스피로[2.0.2.1]헵탄-7-일}에톡시)-1*H*-피라졸-1-일]-12,12-디메틸-2λ^6-티아-3,9,11,18,23-펜타아자테트라시클로[17.3.1.111,14.05,10]테트라코사-1(22),5,7,9,19(23),20-헥사엔-2,2,4-트리온 (화합물 VII), (11*R*)-6-(2,6-디메틸페닐)-11-(2-메틸프로필)-12-{스피로[2.3]헥산-5-일}-9-옥사-2λ^6-티아-3,5,12,19-테트라아자트리시클로[1

2.3.1.14,8]노나데카-1(17),4(19),5,7,14(18),15-헥사엔-2,2,13-트리온 (화합물 **VIII**); *N*-(벤젠설포닐)-6-(3-플루오로-5-이소부톡시-페닐)-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드 (화합물 **IX**), 및 *N*-[(6-아미노-2-피리딜)설포닐]-6-(3-플루오로-5-이소부톡시-페닐)-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드 (화합물 **X**).

[0189] 본 발명의 또 다른 양태는 CFTR 매개 질환인 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 신규한 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하고, 임의로, 다음으로부터 선택된 하나 이상의 추가 CFTR 조절제를 추가로 투여하는 단계를 포함한다:

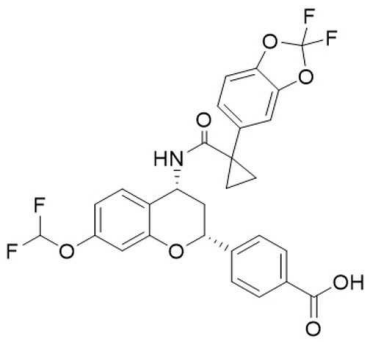


[0190] (ASP-11)(*Journal of Cystic Fibrosis* (2018), 17(5), 595-606에 개시됨), 및:

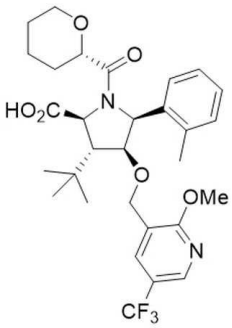


[0191] (네솔리카프터(nesolicaftor) 또는 PTI-428)(WO 2016/105485에 개시됨). 일 구현예에서, 추가 CFTR 조절제는 ASP-11이다. 일 구현예에서, 추가 CFTR 조절제는 PTI-428이다.

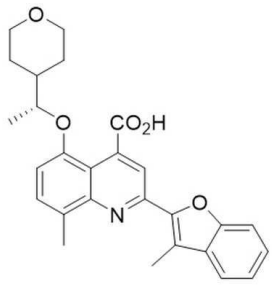
[0192] 본 발명의 또 다른 양태는 CFTR 매개 질환인 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 신규한 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하고, 임의로, 다음으로부터 선택된 하나 이상의 추가 CFTR 조절제를 추가로 투여하는 단계를 포함한다:



[0193] (갈리카프터 또는 ABBV-2222)(미국 특허 출원 공개 제2016-0120841호에 개시됨);



[0194] (ABBV-3221)(WO 2018/065921에 개시됨);



[0195] (포세나카프터 또는 PTI-801)(WO 2017/062581에 개시됨); ABBV-2851(WO 2017/009804에 개시됨); GLPG2737(미국 특허 출원 공개2017-0101405호에 개시됨); ABBV-3748; ABBV-3903; 및 ABBV-119.

[0196] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에 사용하기 위한 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0197] **도 1**은 화합물 11 헵탄 용매화물의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공한다.

도 2는 3개의 상이한 건조 조건 하에 제조된 화합물 11 헵탄 용매화물의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴의 오버레이를 제공한다.

도 3은 화합물 11 헵탄 용매화물의 DSC 분석을 제공한다.

도 4는 화합물 11 헵탄 용매화물의 ^{13}C 고상 NMR 스펙트럼을 제공한다.

도 5는 화합물 11 헵탄 용매화물의 ^{19}F 고상 NMR 스펙트럼을 제공한다.

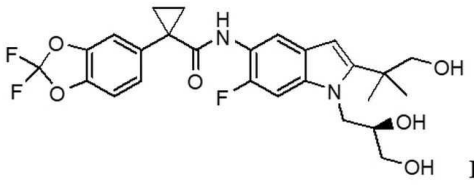
도 6a는 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 열중량 분석(TGA) 곡선을 제공한다(건조 조건 1). **도 6b**는 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 열중량 분석(TGA) 곡선을 제공한다(건조 조건 2). **도 6c**는 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 열중량 분석(TGA) 곡선을 제공한다(건조 조건 3).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0198] **정의**

[0199] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물 **II**"는 (*R*)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-*N*-(1-(2,3-디하이드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드를 지칭하며, 이는 다음 구조로 도시될 수 있다:

[0200] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물 **II**"는 (*R*)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-*N*-(1-(2,3-디하이드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드를 지칭하며, 이는 다음 구조로 도시될 수 있다:

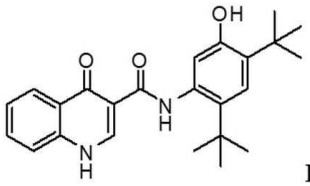


II.

[0201]

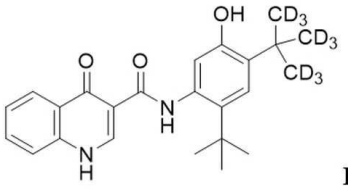
[0202] 화합물 **II**는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 II 및 화합물 **II**를 제조하는 방법과 사용하는 방법은 WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951, 및 WO 2015/160787에 개시되어 있으며, 이들 각각은 참조로서 본원에 통합된다.

[0203] 본 개시 전체에 걸쳐 사용되는 바와 같이, "화합물 **III**"은 *N*-(5-하이드록시-2,4-디-*터트*-부틸-페닐)-4-옥소-1*H*-퀴놀린-3-카르복스아미드를 지칭하며, 이는 다음의 구조에 의해 도시된다:

[0204]  **III** .

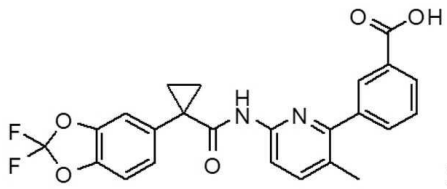
[0205] 화합물 **III**도 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 **III** 및 화합물 **III**을 제조하는 방법과 사용하는 방법은 WO 2006/002421, WO 2007/079139, WO 2010/108162, 및 WO 2010/019239에 개시되어 있으며, 이들 각각은 참조로서 본원에 통합된다.

[0206] 일부 구현예에서, 화합물 **III**의 중수소화된 유도체(화합물 **III-d**)가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용된다. 다음 구조로 도시된 것과 같은 화합물 **III-d**의 화학명은 *N*-(2-(*터트*-부틸)-5-하이드록시-4-(2-(메틸-d3)프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)페닐)-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드이다:

[0207]  **III-d** .

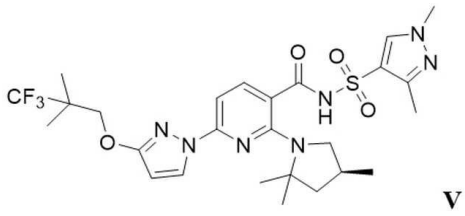
[0208] 화합물 **III-d**는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 **III-d** 및 화합물 **III-d**의 제조 및 사용 방법은 WO 2012/158885, WO 2014/078842, 및 미국 특허 제8,865,902호에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 참조로서 본원에 통합된다.

[0209] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물 **IV**"는 3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산을 지칭하며, 이는 다음의 화학 구조로 도시된다:

[0210]  **IV** .

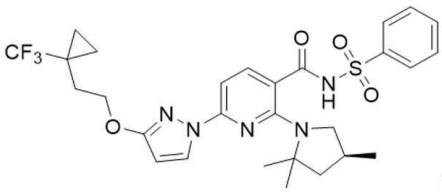
[0211] 화합물 **IV**는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 **IV** 및 화합물 **IV**의 제조 및 사용 방법은 WO 2007/056341, WO 2009/073757, 및 WO 2009/076142에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 참조로서 본원에 통합된다.

[0212] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물 **V**"는 *N*-(1,3-디메틸피라졸-4-일)설포닐-6-[3-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-프로폭시)피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드를 지칭하며, 이는 다음의 화학 구조로 도시된다:

[0213]  **V** .

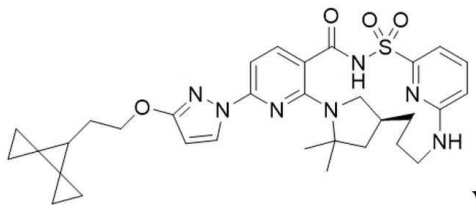
[0214] 화합물 **V**는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 **V** 및 화합물 **V**의 제조 및 사용 방법은 WO 2018/107100 및 WO 2019/113476에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 참조로서 본원에 통합된다.

[0215] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물 **VI**"는 *N*-(벤젠설포닐)-6-[3-[2-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]에톡시]피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드를 지칭하며, 이는 다음의 화학 구조로 도시된다:

[0216]  **VI** .

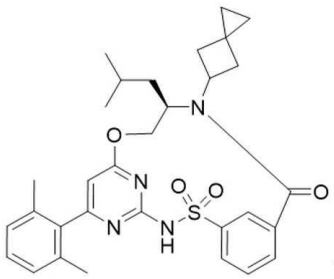
[0217] 화합물 **VI**은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 **VI** 및 화합물 **VI**의 제조 및 사용 방법은 WO 2018/064632에 개시되어 있으며, 이는 참조로서 본원에 통합된다.

[0218] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물 **VII**"는 (14*S*)-8-[3-(2-{디스피로[2.0.2.1]헵탄-7-일}에톡시)-1*H*-피라졸-1-일]-12,12-디메틸-2λ^{6}-티아-3,9,11,18,23-펜타아자테트라시클로 [17.3.1.111,14.05,10]테트라코사-1(22),5,7,9,19(23),20-헥사엔-2,2,4-트리온을 지칭하며, 이는 다음의 화학 구조로 도시된다:

[0219]  **VII** .

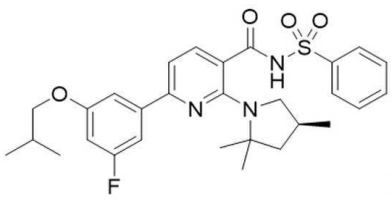
[0220] 화합물 **VII**는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 **VII** 및 화합물 **VII**의 제조 및 사용 방법은 WO 2019/152940 및 미국 특허 출원 공개 제62/886,660호에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 참조로서 본원에 통합된다.

[0221] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물 **VIII**"은 (11*R*)-6-(2,6-디메틸페닐)-11-(2-메틸프로필)-12-{스피로[2.3]헥산-5-일}-9-옥사-2λ^{6}-티아-3,5,12,19-테트라아자트리시클로[12.3.1.14,8]노나데카-1(17),4(19),5,7,14(18),15-헥사엔-2,2,13-트리온을 지칭하며, 이는 다음의 화학 구조로 도시된다:

[0222]  **VIII** .

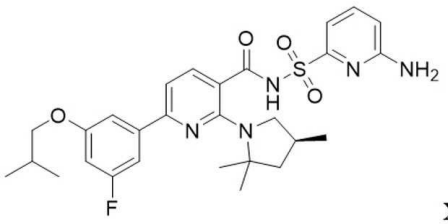
[0223] 화합물 **VIII**는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 **VIII** 및 화합물 **VIII**의 제조 및 사용 방법은 PCT/US2020/026331에 개시되어 있으며, 이는 참조로서 본원에 통합된다.

[0224] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물 **IX**"는 *N*-(벤젠설포닐)-6-(3-플루오로-5-이소부톡시-페닐)-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드를 지칭하며, 이는 다음의 화학 구조로 도시된다:

[0225]  **IX** .

[0226] 화합물 **IX**는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 **IX** 및 화합물 **IX**의 제조 및 사용 방법은 WO 2016/057572에 개시되어 있으며, 이는 참조로서 본원에 통합된다.

[0227] 본원에서 사용되는 바와 같이, "화합물 **X**"는 *N*-[(6-아미노-2-피리딜)설포닐]-6-(3-플루오로-5-이소부톡시-페닐)-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드를 지칭하며, 이는 다음의 화학 구조로 도시된다:

[0228]  **X**.

[0229] 화합물 **X**는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 화합물 **X** 및 화합물 **X**의 제조 및 사용 방법은 WO 2016/057572에 개시되어 있으며, 이는 참조로서 본원에 통합된다.본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬(alkyl)"은 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 탄소 원자와 같은) 탄소 원자를 함유하는 포화, 분지형 또는 비분지형 지방족 탄화수소를 지칭한다. 알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0230] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "pi 결합"은 인접한 원자의 p 궤도에 의해 형성되는 공유 결합을 지칭한다. Pi 결합은 2개의 원자 사이에 다중 결합, 즉 이중 또는 삼중 결합이 있는 경우에 존재한다. 예를 들어, 탄소-탄소 이중 결합은 1개의 pi 결합으로 이루어지고, 탄소-탄소 삼중 결합은 2개의 pi 결합으로 이루어된다.

[0231] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로알킬기(haloalkyl group)"는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0232] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알콕시(alkyoxy)"는 산소 원자에 공유 결합된 알킬 또는 시클로알킬을 지칭한다. 알콕시는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0233] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로알콕실기(haloalkoxyl group)"는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알콕시기를 지칭한다.

[0234] 본원에서 사용되는 바와 같이, "시클로알킬(cycloalkyl)"은 3~12개의 탄소(예를 들어, 3~10개의 탄소)를 갖는 환형, 이환, 삼환, 또는 다환 비방향족 탄화수소기를 지칭한다. "시클로알킬기"는 단환 고리, 이환 고리, 삼환 고리, 가교된 고리, 융합된 고리, 및 스피로 고리(모노스피로 고리 및 디스피로 고리를 포함함)를 포함한다. 시클로알킬기의 비제한적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 아다만틸, 노르보닐, 및 디스피로[2.0.2.1]헵탄이다. 시클로알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0235] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴 고리"는 O, N 또는 S와 같은 헤테로원자인 적어도 하나의 고리 원자를 포함하는 방향족 고리를 지칭한다.

[0236] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴 고리" 및 "헤테로시클릴"은 O, N, S, 또는 Si와 같은 헤테로원자인 적어도 하나의 고리 원자를 포함하는 고리 내에 3개 내지 12개의 원자(예를 들어 3~10개의 원자)를 함유하는 비방향족 탄화수소를 지칭한다. "헤테로시클릴" 고리는 단환 고리, 이환 고리, 삼환 고리, 다환 고리, 가교된 고리, 융합된 고리, 및 스피로 고리(모노 스피로 및 디스피로 고리를 포함함)를 포함한다.

[0237] "치환된(substituted)"은 "치환된" 기의 적어도 하나의 수소가 치환기로 치환된 것을 나타낸다. 달리 명시되지 않는 한, "임의 치환된" 기는 기의 각 치환 가능한 위치에서 적절한 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서 둘 이상의 위치가 지정된 군으로부터 선택된 둘 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다.

[0238] 질소에 대한 보호기의 예는, 예를 들어, *t*-부틸 카르바메이트(Boc), 벤질(Bn), *파라*-메톡시벤질(PMB), 테트라하이드로피라닐(THP), 9-플루오레닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 벤질 카르바메이트(Cbz), 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트(Teoc), 알릴 카르바메이트(Aloc 또는 Alloc), 포름아미드, 아세트아미드, 벤즈아미드, 알릴아미드, 트리플루오로아세트아미드, 트리페닐메틸아민, 벤질리덴아민, 및 p-톨루엔설폰아미드를 포함한다. 질소 보호기의 포괄적인 목록은 Wuts, P. G. M.의 문헌["Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition," 2014, John Wiley and Sons]에서 확인할 수 있다.

[0239] 본원에서 사용되는 바와 같이, "중수소화된 유도체(들)(deuterated derivative(s))"는 하나 이상의 수소 원자가 중수소 원자로 치환된 동일한 화학 구조를 의미한다. 일부 구현예에서, 중수소화된 유도체는 알킬기의 하나 이상의 수소 원자가 중수소 원자로 치환된 화합물이다.

[0240] 본원에서 사용되는 바와 같이, "CFTR"은 낭성 섬유증 막관통 전도 조절자를 의미한다.

[0241] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CFTR 조절제"는 CFTR의 활성을 증가시키는 화합물을 지칭한다. CFTR 조절제에 의한 활성의 증가에는 CFTR을 교정, 강화, 안정화 및/또는 증폭시키는 화합물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0242] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CFTR 교정제(CFTR corrector)"는 CFTR의 가공 및 수송을 용이하게 하여 세포 표면에서 CFTR의 양을 증가시키는 화합물을 지칭한다.

[0243] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CFTR 강화제(CFTR potentiator)"는 세포 표면에 위치한 CFTR 단백질의 채널 활성을 증가시켜 이온 수송을 강화시키는 화합물을 지칭한다. 본원에 개시된 신규한 화합물은 CFTR 강화제이다.

[0244] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CFTR 강화제 인핸서", "CFTR 강화 인핸서", 및 "CFTR 공동 강화제"는 상호 교환적으로 사용되고 CFTR 강화를 향상시키는 화합물을 지칭한다.

[0245] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "활성 약학적 성분(API)" 또는 "치료제"는 생물학적 활성 화합물을 지칭한다.

[0246] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하나 이상의 추가 치료제(들)는 ~(들)을 포함하고"는 단 하나의 치료제가 존재할 가능성을 포함한다.

[0247] 용어 "환자(patient)" 및 "대상체(subject)"는 상호 교환적으로 사용되며 인간을 포함하는 동물을 지칭한다.

[0248] 용어 "유효 투여량(effective dose)" 및 "유효량(effective amount)"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 투여되는 대상에게 원하는 효과(예: CF 또는 CF 증상의 개선, CF 또는 CF 증상의 중증도 경감)를 생성하는 해당 화합물의 양을 지칭한다. 유효 투여량의 정확한 양은 치료의 목적에 따라 달라지게 되며, 당업자가 공지된 기술을 사용해 확인할 수 있을 것이다(예를 들어, Lloyd의 문헌[(1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding] 참조).

[0249] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료(treatment, treating 등)"는 일반적으로 대상체에서 CF의 하나 이상의 증상을 개선하는 것, 또는 CF 또는 CF의 하나 이상의 증상의 중증도를 경감시키는 것을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료"는 다음을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다: 대상체의 성장 증가, 체중 증가, 폐에서의 점액 감소, 췌장 및/또는 간 기능 개선, 흉부 감염 감소, 및/또는 기침 또는 호흡곤란의 감소. 이들 증상 중 어느 하나의 중증도를 개선하거나 완화시키는 것은 당업계에 공지된 표준 방법 및 기술에 따라 쉽게 평가될 수 있다.

[0250] 본원에서 사용되는 바와 같이, 2개 이상의 화합물, 제제, 또는 추가 활성 약학적 성분을 지칭할 때의 용어 "병용(in combination with)"은 환자에게 2개 이상의 화합물, 제제, 또는 활성 약학적 성분을 서로에 대해 먼저, 동시에, 나중에 투여하는 것을 의미한다.

[0251] 용어 "약(about)" 및 "대략(approximately)"은, 조성물 또는 투여 형태의 성분의 투여량, 양, 또는 중량%와 관련하여 사용될 때, 명시된 투여량, 양, 또는 중량%의 값, 또는 명시된 투여량, 양, 또는 중량%로부터 수득되는 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자가 인식하는 투여량, 양, 또는 중량%의 범위를 포함한다. 용어 "약(about)" 및 "대략(approximately)"은 당업자에 의해 결정되는 특정 값에 대한 허용 가능한 오차를 지칭할 수 있으며, 이는 값이 측정되거나 결정되는 방법에 따라 부분적으로 달라진다. 일부 구현예에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 이내를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 수치 값 바로 앞에 나타나는 기호 "~"는 용어 "약" 및 "대략"과 동일한 의미를 갖는다.

[0252] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용매"는 생성물이 적어도 부분적으로 용해될 수 있는 (생성물의 용해도 >1 g/L인) 임의의 액체를 지칭한다.

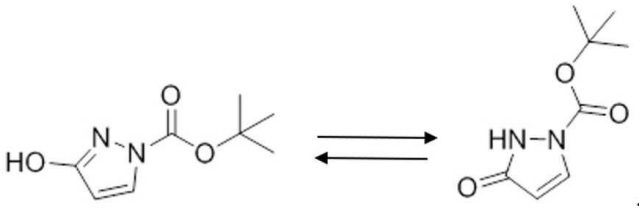
[0253] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "실온" 또는 "주변 온도"는 15℃ 내지 30℃를 의미한다.

[0254] 본 발명의 소정의 화합물은 별도의 입체이성질체 또는 거울상 이성질체 및/또는 이들 입체이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 본원에 개시된 화학 구조에서 사용되는 바와 같이, 입체형성 원자에 대한 "웨지"( ) 또는 "해시"( ) 결합은 알려진 절대 입체화학(즉, 하나의 입체이성질체)의

키랄 중심을 나타낸다. 본원에 개시된 화학 구조에서 사용되는 바와 같이, 입체형성 원자에 대한 "파형" 결합( )은 미지의 절대 입체화학(즉, 하나의 입체이성질체)의 키랄 중심을 나타낸다. 본원에 개시된 화학 구조에서 사용되는 바와 같이, 이중 결합된 탄소에 대한 "파형" 결합( )은 *E*/*Z* 이성질체의 혼합물을 나타낸다. 본원에 개시된 화학 구조에서 사용되는 바와 같이, 입체형성 원자에 대한 ("직선") 결합은 혼합물(예: 라세미체 또는 농축물)이 존재하는 곳을 나타낸다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이중 결합된 탄소에 대한 2개의 ("직선") 결합은 이중 결합이 그려진 것과 같이 *E*/*Z* 입체화학을 가짐을 나타낸다. 본원에 개시된 화학 구조에서 사용되는 바와 같이, A ("파형" 선은 기 "A"에 대한 "직선" 결합에 수직임)는 기 "A"가 "파형" 선에서 종결되는 결합의 말단에 부착점이 갖는 치환기임을 나타낸다. 본원에서 사용되는 바와 같이, (*R*) 또는 (*S*)로 표기된 입체형성 원자는 칸-인골드-프렐로그 규칙에 따른 입체형성 원자의 입체화학적 명칭을 나타낸다.

[0255] 본원에 개시된 소정의 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있으며, 비록 하나의 호변이성질체 구조만이 도시되어 있지만, 모든 호변이성질체 형태가 의도된다. 예를 들어, 화합물 A에 대한 설명은 이의 호변이성질체 화합물 B를 포함하는 것으로 이해되며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다:

[0256] 화합물 A 화합물 B



[0257] 본원에서 사용되는 바와 같이, "최소 기능(MF) 돌연변이"는 최소 CFTR 기능(기능이 없거나 거의 없는 CFTR 단백질)과 관련된 CFTR 유전자 돌연변이를 지칭하며, 예를 들어, CFTR 채널의 개방 및 폐쇄 능력의 심각한 결함과 관련된 돌연변이(채널 게이팅 결함 또는 "게이팅 돌연변이"로 알려짐); 세포의 CFTR 가공 및 세포 표면으로의 CFTR 전달에 있어서 심각한 결함과 관련된 돌연변이; CFTR 무합성(또는 최소 합성)과 관련된 돌연변이; 및 채널 전도도의 심각한 결함과 관련된 돌연변이를 포함한다.

[0258] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 개시의 화합물의 염 형태로서 비독성인 염의 형태를 지칭한다. 본 개시의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 무기 및 유기 산, 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 화합물의 "유리 염기" 형태는, 예를 들어 이온 결합된 염을 함유하지 않는다.

[0259] 본 발명의 하나 이상의 화합물 또는 화학식과 관련하여 "및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체"라는 문구는 "및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 전술한 것들 중 어느 하나의 중수소화된 유도체"와 상호 교환적으로 사용된다. 이들 문구는 참조된 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 참조된 화합물 중 어느 하나의 중수소화된 유도체, 및 이들 중수소화된 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하도록 의도된다.

[0260] 당업자는, "화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염"의 양이 개시될 때, 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 양이 화합물의 유리 염기의 농도와 등량이라는 것을 인식할 것이다. 본원의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 개시된 양이 이들의 유리 염기 형태에 기초한다는 것을 참고한다.

[0261] 적절한 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, S. M. Berge 등의 문헌[*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19]에 기술되어 있는 것들이다. 예를 들어, 전술한 문헌의 표 1은 다음의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

표 1

[0262]

아세트산염	요오드화물	벤자틴
벤젠설포네이트	이세티오네이트	클로로프로카인
벤조에이트	젖산염	콜린
중탄산염	락토비온산염	다이에탄올아민
중주석산염	말산염	에틸렌다이아민

브롬화물	말레인산염	메글루민
에데트산칼슘	만델산염	프로카인
캄실레이트	메실레이트	알루미늄
탄산염	메틸브롬화물	칼슘
염화물	메틸니트레이트	리튬
구연산염	메틸설페이트	마그네슘
중염산염	뮤케이트	칼륨
에데트산염	나프실레이트	나트륨
에디실레이트	질산염	아연
에스톨레이트	파모에이트(엠보네이트)	
에실레이트	판토테네이트	
푸마르산염	인산염/이인산염	
글루셉테이트	폴리갈락투론산염	
글루콘산염	살리실산염	
글루탐산염	스테아르산염	
글리콜릴라사닐레이트	서브아세테이트	
헥실레소르시네이트	숙신산염	
하이드라바민	황산염	
브롬화수소산염	탄닌산염	
염산염	타르타르산염	
하이드록시나프토에이트	테오시에이트	
	트리에티오디드	

[0263] 약학적으로 허용 가능한 산 부가염의 비제한적인 예는: 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 또는 과염소산과 같은 무기산으로 형성된 염; 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성된 염; 및 당업계에서 사용되는 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 비제한적인 예는 아디핀산염(adipate), 알긴산염(alginate), 아스코르브산염(ascorbate), 아스파르트산염(aspartate), 벤젠설폰산염(benzenesulfonate), 벤조산염(benzoate), 중황산염(bisulfate), 붕산염(borate), 부티르산염(butyrate), 캠퍼산염(camphorate), 캠퍼설폰산염(camphorsulfonate), 구연산염(citrate), 시클로펜탄프로피온산염(cyclopentanepropionate), 이글루콘산(digluconate), 도데실황산염(dodecylsulfate), 에탄설폰산염(ethanesulfonate), 포름산염(formate), 푸마르산염(fumarate), 글루코헵톤산염(glucoheptonate), 글리세로인산염(glycerophosphate), 글루콘산염(gluconate), 헤미황산염(hemisulfate), 헵타노에이트(heptanoate), 헥사노에이트(hexanoate), 하이드로아이오다이드(hydroiodide), 2-하이드록시-에탄설폰산염(2-hydroxy-ethanesulfonate), 락토바이온산염(lactobionate), 젖산염(lactate), 라우린산염(laurate), 라우릴 황산염(lauryl sulfate), 말산염(malate), 말레산염(maleate), 말론산염(malonate), 메탄설폰산염(methanesulfonate), 2-나프탈설폰산염(2-naphthalenesulfonate), 니코틴산염(nicotinate), 질산염(nitrate), 올레산염(oleate), 옥살산염(oxalate), 팔미트산염(palmitate), 파모산염(pamoate), 펙틴산염(pectinate), 과황산염(persulfate), 3-페닐프로피온산염(3-phenylpropionate), 인산염(phosphate), 피크르산염(picrate), 피발산염(pivalate), 프로피온산염(propionate), 스테아르산염(stearate), 숙신산염(succinate), 황산염(sulfate), 타르타르산염(tartrate), 티오시안산염(thiocyanate), p-톨루엔설폰산염(p-toluenesulfonate), 운데카노산염(undecanoate), 발레르산염(valerate)의 염을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄, 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 개시는 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유 기의 사차화를 고려한다. 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염의 적절한 비제한적인 예는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 추가적인 비제한적인 예는 암모늄, 사차 암모늄, 및 할로겐화물, 수산화물, 카복실레이트, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 설폰산염, 및 아릴 설폰산염과 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 적절한 비제한적인 예는 베실산염 및 글루코사민 염을 포함한다.

[0264] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비정질(amorphous)"은 분자의 위치에서 긴 범위 순서를 갖지 않는 고형분 물질을 지칭한다. 비정질 고형분은 일반적으로 분자가 무작위 방식으로 배열되는 초냉방된 액체이므로, 잘 정의된 배열, 예를 들어 분자 패킹이 없고, 장거리 순서가 없다. 비정질 고형분은 일반적으로 등방성이고(즉, 모든 방향으로 유사한 특성을 나타냄), 명확한 융점을 갖지 않는다. 예를 들어, 비정질 물질은 이의 X-선 분말 회절

(XRPD) 패턴에서 두드러지는 특징적 결정질 피크(들)를 갖지 않는 고형 물질이다(즉, XRPD에 의해 결정했을 때 결정질이 아님). 대신에, 이의 XRPD 패턴에서 하나 또는 여러 개의 넓은 피크(예: 할로)가 나타난다. 넓은 피크는 비정질 고형분의 특징이다. 비정질 물질과 결정질 물질의 XRPD의 비교는 US 2004/0006237을 참조한다. 일부 구현예에서, 고형분 물질은 비정질 화합물을 포함할 수 있고, 물질은, 예를 들어, XRPD 스펙트럼에서 예리한 특징적인 결정질 피크(들)의 결여를 특징으로 할 수 있다(즉, 물질은 XRPD로 결정 시, 결정질이 아니라 비정질임). 대신에, 그 물질의 XRPD 패턴에서 하나 또는 여러 개의 넓은 피크(예를 들어, 할로)가 나타날 수 있다. 비정질 물질과 결정질 물질의 XRPD의 비교는 US 2004/0006237을 참조한다. 비정질 화합물을 포함하는 고형 물질은, 예를 들어 순수 결정질 고형분의 융점보다 낮은 유리 전이 온도를 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 고상 NMR과 같은 다른 기술이 또한 결정질 또는 비정질 형태를 특성화하는 데 사용될 수 있다.

[0265] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "결정 형태", "결정질 형태" 및 "형태"는 결정 격자 내에 특정 분자 충진 배열을 갖는 결정 구조(또는 다형체)를 상호 교환적으로 지칭한다. 결정질 형태는, 예를 들어, X-선 분말 회절(XRPD), 단결정 X-선 회절, 및 ^{13}C 고상 핵 자기 공명(^{13}C SSNMR)을 포함하는 하나 이상의 특성분석 기술에 의해 동정되고 서로 구별될 수 있다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "화합물 I의 결정질 형태 [X]"는, 예를 들어 XRPD, 단결정 X-선 회절, 및 ^{13}C SSNMR을 포함하는 하나 이상의 특성분석 기술에 의해 식별되고 다른 결정질 형태로부터 구별될 수 있는 고유한 결정질 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 신규한 결정질 형태는 하나 이상의 특정된 2-Θ 값(° 2Θ)에서 하나 이상의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0266] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유리 형태"는 고상에서의 화합물의 비-이온화 버전을 지칭한다. 유리 형태의 예는 유리 염기 및 유리 산을 포함한다.

[0267] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물(solvate)"은 본 개시의 화합물의 하나 이상의 분자, 및 결정 격자에 혼입된 용매(들)의 하나 이상의 분자를 화학량론적 또는 비화학량론적 양으로 포함하는 결정 형태를 지칭한다. 용매가 물일 때, 용매화물은 "수화물(hydrate)"로서 지칭된다.

[0268] 일부 구현예에서, 고형분 물질은 결정질 고형분과 비정질 고형분의 혼합물을 포함할 수 있다. 비정질 화합물을 포함하는 고형분 물질은 또한, 예를 들어, 최대 30%의 결정질 고형분을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 비정질 화합물을 포함하도록 제조된 고형분 물질은 또한, 예를 들어, 최대 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 또는 2%의 결정질 고형분을 함유할 수 있다. 고형분 물질이 결정질 고형분 및 비정질 고형분 혼합물을 함유하는 구현예에서, XRPD와 같은 특성분석 데이터는 결정질 고형분 및 비정질 고형분 모두의 지표를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 결정질 형태는 최대 30%의 비정질 화합물을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 I의 결정질 제제는 최대 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 또는 2%의 비정질 고형분을 함유할 수 있다.

[0269] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로 비정질(substantially amorphous)"은 분자의 위치에서 긴 범위 순서를 거의 갖지 않거나 전혀 갖지 않는 고형분 물질을 지칭한다. 예를 들어, 실질적으로 비정질 물질은 15% 미만의 결정화도(예를 들어, 10% 미만의 결정화도, 5% 미만의 결정화도, 또는 2% 미만의 결정화도)를 갖는다. 용어 "실질적으로 비정질"은, 결정도가 없는(0%) 물질을 지칭하는 설명자인 "비정질(amorphous)"을 포함한다는 것에도 주목한다.

[0270] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로 결정질"은 비정질 분자가 거의 없거나 전혀 없는 고형분 물질을 지칭한다. 예를 들어, 실질적으로 결정질 재료는 15% 미만의 비정질 분자(예를 들어, 10% 미만의 비정질 분자, 5% 미만의 비정질 분자, 또는 2% 미만의 비정질 분자)를 갖는다. 또한, 용어 "실질적으로 결정질"은 100% 결정질 형태인 물질을 지칭하는 설명자 "결정질"을 포함한다는 것에도 주목한다.

[0271] 본원에서 사용되는 바와 같이, 결정질 형태는, 정량적 XRPD와 같은 당업계의 방법에 의해 결정했을 때, 결정질 형태가 중량 기준으로 샘플 내 모든 고형분 형태(들)의 합의 90% 이상을 차지하는 경우, "실질적으로 순수"하다. 일부 구현예에서, 고형분 형태는, 고형분 형태가 중량 기준으로 샘플 내 모든 고형분 형태(들)의 합의 95% 이상을 차지하는 경우, "실질적으로 순수"하다. 일부 구현예에서, 고형분 형태는, 고형분 형태가 중량 기준으로 샘플 내 모든 고형분 형태(들)의 합의 99% 이상을 차지하는 경우, "실질적으로 순수"하다. 용어 "실질적으로 순수한"은 100% 순수한 물질을 지칭하는 설명자 "순수한"을 포함한다는 것도 참고한다.

[0272] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "XRPD"는 X-선 분말 회절의 분석적 특성분석 방법을 지칭한다. 본원에 개시된 XRPD 패턴은 투과 또는 반사 기하학적 구조에 있어서의 주변 조건에서 회절계를 사용하여 기록되었다.

[0273] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "주변 조건(ambient condition)"은 실온, 개방 대기 조건, 및 조절되지 않

은 습도 조건을 의미한다. 용어 "실온" 및 "주변 온도"는 15° C 내지 30° C를 의미한다.

[0274] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "X-선 분말 회절도", "X-선 분말 회절 패턴", "XRPD 패턴", "XRPD 스펙트럼"은 세포 좌표 상의 신호 강도에 대한 (가로 좌표 상의) 신호 위치를 도표화하는, 실험적으로 수득한 패턴을 상호 교환적으로 지칭한다. 비정질 물질의 경우, X-선 분말 회절도는 하나 이상의 넓은 신호를 포함할 수 있고; 결정질 물질의 경우, X-선 분말 회절도는 하나 이상의 신호를 포함할 수 있고, 이들 신호 각각은 ...도 2Θ(° 2Θ)에서 측정했을 때의 이들의 각도 값에 의해 식별되며, "...도 2Θ에서의 신호", "...의 [a] 2Θ 값(들)에서의 신호" 및/또는 "...로부터 선택된 적어도 ...2Θ 값(들)에서의 신호"로서 표현될 수 있다.

[0275] 본원에서 사용되는 바와 같은 "신호(signal)" 또는 "피크(peak)"는 계수(count)로서 측정된 강도가 국지적 최대인, XRPD 패턴의 지점을 지칭한다. 당업자는, XRPD 패턴 내의 하나 이상의 신호(또는 피크)가 중첩될 수 있고, 예를 들어 육안으로는 명백하지 않을 수 있음을 인식할 것이다. 실제로, 당업자는 당업계에서 인식된 일부 방법이 리트벨트 정제(Rietveld refinement)와 같은 패턴으로 신호가 존재하는지 여부를 결정할 수 있고 이에 적합하다는 것을 인식할 것이다.

[0276] 본원에서 사용되는 바와 같이, "...도 2Θ)"는 X-선 분말 회절 실험(° 2Θ)에서 측정하고 관찰했을 때의 X-선 반사 위치를 지칭한다.

[0277] 측정된 각도 값의 반복성은 ± 0.2° 2Θ의 범위 내에 있다. 즉, 각도 값은 인용된 각도 값 + 0.2도 2Θ, 각도 값 - 0.2도 2Θ, 또는 이들 2개의 단부 지점(각도 값 +0.2도 2Θ 및 각도 값 -0.2도 2Θ) 사이의 임의의 값일 수 있다.

[0278] 용어 "신호 강도(signal intensities)" 및 "피크 강도(peak intensities)"는 주어진 X-선 분말 회절도 내의 상대 신호 강도를 상호 교환적으로 지칭한다. 상대 신호 또는 피크 강도에 영향을 미칠 수 있는 인자는 샘플 두께 및 바람직한 배향(예를 들어, 결정질 입자는 무작위로 분포되지 않음)을 포함한다.

[0279] 본원에서 사용되는 바와 같이, X-선 분말 회절도는 2개의 회절도에서 신호의 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%가 중첩될 때 "[특정] 도면에 표시된 것과 실질적으로 유사하다". "실질적 유사도"를 결정함에 있어서, 당업자는 동일한 결정질 형태라 할지라도 XRPD 회절도에서의 강도 및/또는 신호 위치에 있어서 변동이 있을 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 당업자는 XRPD 회절도(도 2Θ)에서의 신호 최대값은 보고된 2Θ 값±0.2도 값(당업계에서 인지된 편차)으로서 식별된다는 것을 이해할 것이다.

[0280] 본원에서 사용되는 바와 같이, 고상 핵 자기 공명(SSNMR) 스펙트럼은 2개의 스펙트럼에서 신호의 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%가 중첩될 때 "[특정] 도면에 표시된 것과 실질적으로 유사하다". "실질적 유사도"를 결정함에 있어서, 당업자는 동일한 결정질 형태라 할지라도 SSNMR 스펙트럼에서의 강도 및/또는 신호 위치에 있어서 변동이 있을 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 당업자는 SSNMR 스펙트럼의 화학적 이동(본원에서 언급된 백만불율(ppm) 단위)은 일반적으로 그 값이 보고된 값의 ±0.2 ppm 값(당업계에서 인지된 편차)으로 식별됨을 이해할 것이다.

[0281] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "... 2Θ 값에서의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도"는 X-선 분말 회절 실험(° 2Θ)에서 측정하고 관찰했을 때의 X-선 반사 위치를 포함하는 XRPD 패턴을 지칭한다.

[0282] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "DSC"는 시차주사 열량측정의 분석 방법을 지칭한다.

[0283] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "분해 개시"는 전이 전 베이스라인과 변곡 접선의 교차점을 지칭한다.

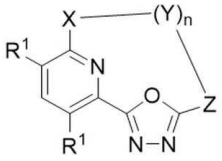
[0284] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유리 전이 온도" 또는 "Tg"는 이 온도를 초과하면 경질의 취성 "유리" 비정질 고형분이 점성 또는 고무질이 되는 온도를 지칭한다.

[0285] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "TGA"는 열중량 분석(Thermo Gravimetric Analysis 또는 thermogravimetric Analysis)의 분석 방법을 지칭한다.

[0286] **구현예의 상세한 설명**

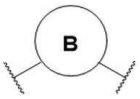
[0287] 식 I, I', 및 I"**의 화합물**, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이들 화합물 및 염의 중수소화된 유도체에 추가하여, 본 발명은 식 I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 중수소화된 유도체를 제공한다.

[0288] 예를 들어, 일부 구현예에서, 식 I의 화합물은 식 Ia의 화합물:

[0289]  **Ia**,

[0290] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 식 중:

[0291] **X**는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0292] 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0293] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}-$로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0294] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0295] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[0296] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0297] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0298] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0299] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0300] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0301] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0302] o 할로겐,

[0303] o 옥소,

[0304] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0305] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0306] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0307] o 할로겐,

[0308] o CN,

[0309] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0310] o C_1-C_6 알콕시,

[0311] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0312] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0313] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0314] o 할로겐,

[0315] o CN,

[0316] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0317] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0318] - 할로겐,

[0319] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0320] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0321] o C_6-C_{10} 아릴,

[0322] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0323] o 할로겐,

[0324] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0325] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0326] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

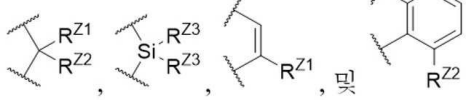
[0327] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0328] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0329] o 옥소;

[0330] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0331] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0332] Z는  로부터 선택되고;

[0333] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

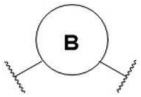
[0334] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형

성하고;

[0335] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하고;

[0336] n은 4, 5, 6, 및 7로부터 선택된다.

[0337] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 X는 -O-이다.

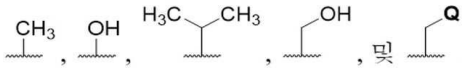
[0338] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^Y 및 고리 B는 식 Ia에 대해 정의된 것과 같다.

[0339] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$이고, 여기서 R^Y는 식 Ia에 대해 정의된 것과 같다.

[0340] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 Q 및 R^{Y1}은 식 Ia에 대해 정의된 것과 같다.

[0341] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0342] 수소, 

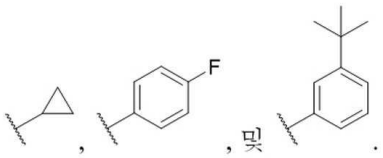
, 및 .

[0343] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0344] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0345] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

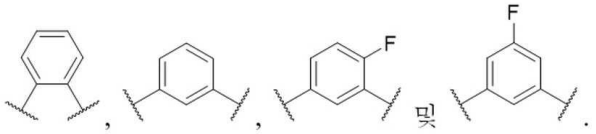
[0346] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0347] 

, , 및 .

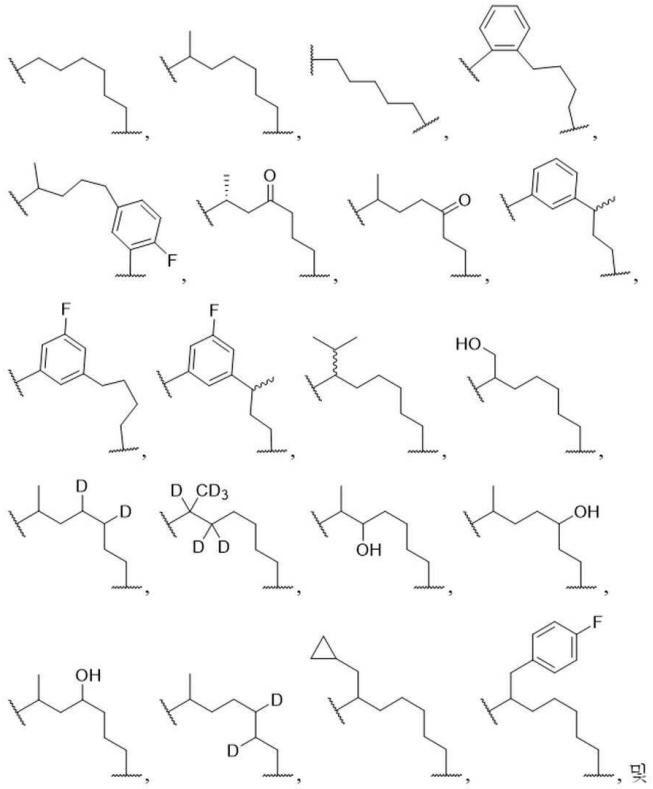
[0348] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 고리 B는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택된다.

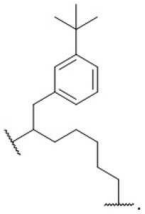
[0349] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 고리 B는 다음으로부터 선택된다:

[0350] 

.

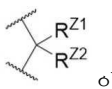
[0351] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 -(Y)n-은 다음으로부터 선택된 기이다:

[0352]  , 및

[0353]  .

[0354] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3기로 임의 치환됨) 및 $-N(R^2)_2$이고, 여기서 R^2는 식 Ia에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 R^1은 $-CF_3$ 및 $-N(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2는 식 Ia에 대해 정의된 것과 같다.

[0355] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨) 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 각각의 R^2는 수소이다.

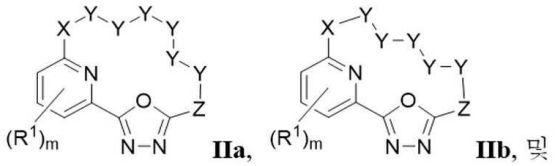
[0356] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 Z는  이고, 여기서 R^{Z1} 및 R^{Z2}는 식 Ia에 대해 정의된 것과 같다.

[0357] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 R^{Z1}은 $-CF_3$이다.

[0358] 일부 구현예에서, 식 I에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

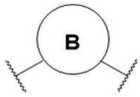
[0359] 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 n은 4, 5, 및 6으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 Ia에서의 n은 6이다.

[0360] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물은 식 IIa, IIb, 및 IIc의 화합물:

[0361]  IIa, IIb, 및 IIc,

[0362] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 식 중:

[0363] X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0364] 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0365] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0366] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0367] 고리 B는 다음으로부터 선택되고:

[0368] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0369] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0370] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0371] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0372] 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0373] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0374] o 할로겐,

[0375] o 옥소,

[0376] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0377] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0378] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0379] o 할로겐,

[0380] o CN,

[0381] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0382] o C_1-C_6 알콕시,

[0383] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0384] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0385] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0386] o 할로겐,

[0387] o CN,

[0388] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0389] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0390] - 할로겐,

[0391] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0392] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0393] o C_6-C_{10} 아릴,

[0394] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0395] o 할로겐,

[0396] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0397] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0398] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

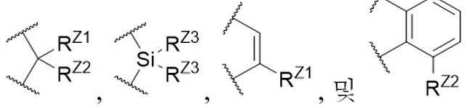
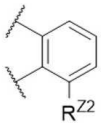
[0399] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0400] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0401] o 옥소;

[0402] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0403] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0404] Z는  , , , 및  로부터 선택되고;

[0405] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

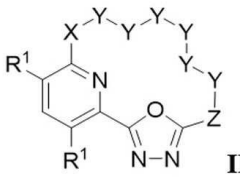
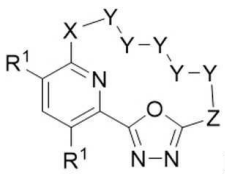
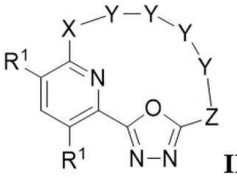
[0406] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[0407] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하고;

[0408] m은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된다.

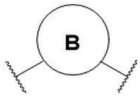
[0409] 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, 또는 IIc에서의 m은 1 및 2로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, 또는 IIc에서의 m은 2이다.

[0410] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물은 식 IId, IIe, 및 IIf의 화합물:

[0411]  IId,  IIe, 및  IIf,

[0412] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 식 중:

[0413] X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[0414] 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2$-, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0415] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0416] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0417] 고리 B는 다음으로부터 선택되고:

[0418] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0419] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0420] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0421] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0422] 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0423] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0424] o 할로겐,

[0425] o 옥소,

[0426] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0427] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0428] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0429] o 할로겐,

[0430] o CN,

[0431] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0432] o C_1-C_6 알콕시,

[0433] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0434] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0435] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0436] - 할로겐,

[0437] - CN,

[0438] - C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0439] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0440] - 할로겐,

[0441] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0442] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0443] o C_6-C_{10} 아릴,

[0444] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0445] o 할로겐,

[0446] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0447] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0448] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

[0449] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

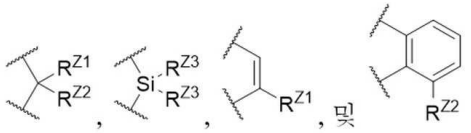
[0450] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0451] o 옥소;

[0452] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0453] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터

독립적으로 선택되고;

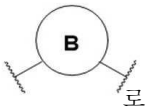
[0454] **Z**는  로부터 선택되고;

[0455] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0456] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[0457] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성한다.

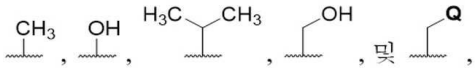
[0458] 일부 구현예에서, 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **If**에서의 **X**는 -O-이다.

[0459] 일부 구현예에서, 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에서의 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^Y 및 **고리 B**는 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **If**에 대해 정의된 것과 같다.

[0460] 일부 구현예에서, 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에서의 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$이며, 여기서 R^Y는 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에 대해 정의된 것과 같다.

[0461] 일부 구현예에서, 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에서의 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(수소 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 **Q** 및 R^{Y1}는 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에 대해 정의된 것과 같다.

[0462] 일부 구현예에서, 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에서의 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되며:

[0463] 수소,  ,

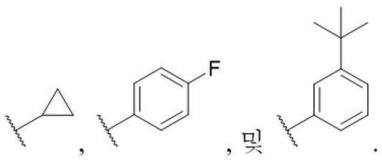
[0464] 여기서 **Q**는 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에 대해 정의된 것과 같다.

[0465] 일부 구현예에서, 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에서의 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0466] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0467] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

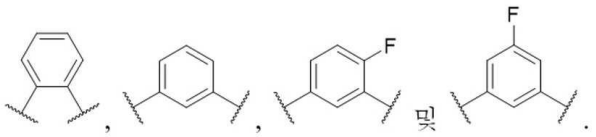
[0468] 일부 구현예에서, 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에서의 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0469]  .

[0470] 일부 구현예에서, 식 **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, 또는 **IIf**에서의 **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1

개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택된다.

[0471] 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 **고리 B**는 다음으로부터 선택된다:

[0472] 

[0473] 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨) 및 $-N(R^2)_2$이며, 여기서 R^2는 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 각각의 R^1은 $-CF_3$ 및 $-N(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2는 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에 대해 정의된 것과 같다.

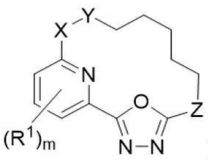
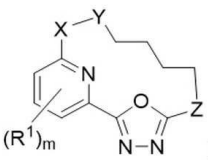
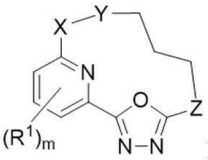
[0474] 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨) 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C1-C6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 각각의 R^2는 수소이다.

[0475] 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 Z는 이고, 여기서 R^{Z1} 및 R^{Z2}는 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에 대해 정의된 것과 같다.

[0476] 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 R^{Z1}는 $-CF_3$이다.

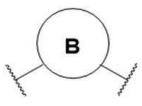
[0477] 일부 구현예에서, 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe, 또는 IIf에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

[0478] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물은 식 IIIa, IIIb, 및 IIIc의 화합물:

[0479]  **IIIa,**  **IIIb,** 및  **IIIc**,

[0480] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 식 중:

[0481] X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[0482] 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2$-, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0483] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 독립적으로

선택되거나; 동일한 원자 상의 R^{Y}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^{Y}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0484] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0485] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[0486] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0487] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0488] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0489] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0490] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0491] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0492] o 할로겐,

[0493] o 옥소,

[0494] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0495] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0496] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0497] o 할로겐,

[0498] o CN,

[0499] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0500] o C_1-C_6 알콕시,

[0501] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0502] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0503] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0504] o 할로겐,

[0505] o CN,

[0506] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0507] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0508] - 할로겐,

[0509] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0510] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0511] o C_6-C_{10} 아릴,

[0512] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0513] o 할로겐,

[0514] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0515] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0516] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

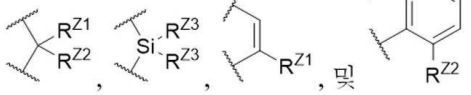
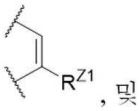
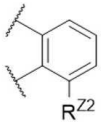
[0517] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0518] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0519] o 옥소;

[0520] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0521] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0522] Z는  , ,  , 및  로부터 선택되고;

[0523] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

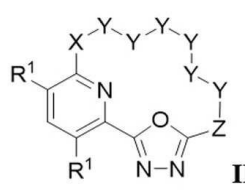
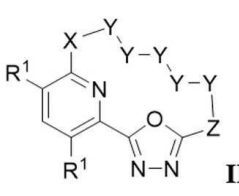
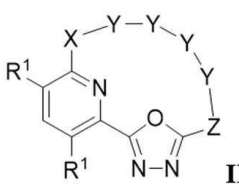
[0524] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[0525] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하고;

[0526] m은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된다.

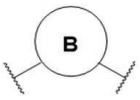
[0527] 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, 또는 IIIc에서의 m은 1 및 2로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, 또는 IIIc에서의 m은 2이다.

[0528] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물은 식 IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물:

[0529]  IId,  IIe, 및  IIf,

[0530] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 식 중:

[0531] **X**는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0532] 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되고;

[0533] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}-$로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0534] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0535] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[0536] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0537] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0538] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0539] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0540] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0541] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0542] o 할로겐,

[0543] o 옥소,

[0544] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0545] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0546] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0547] o 할로겐,

[0548] o CN,

[0549] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0550] o C_1-C_6 알콕시,

[0551] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0552] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0553] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0554] o 할로겐,

[0555] o CN,

[0556] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0557] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0558] - 할로겐,

[0559] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0560] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0561] o C_6-C_{10} 아릴,

[0562] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0563] o 할로겐,

[0564] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0565] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0566] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

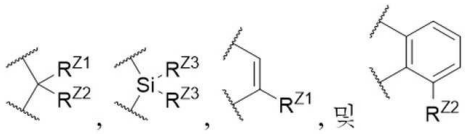
[0567] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0568] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0569] o 옥소;

[0570] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0571] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0572] Z는 

로부터 선택되고;

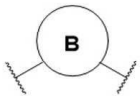
[0573] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0574] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[0575] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성한다.

[0576] 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 또는 IIIf에서의 X는 -O-이다.

[0577] 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 또는 IIIf에서의 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -CO-, 및

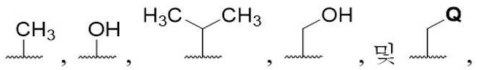


로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^Y 및 **고리 B**는 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에 대해 정의된 것과 같다.

[0578] 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$이고, 여기서 R^Y는 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에 대해 정의된 것과 같다.

[0579] 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(수소 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨) 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 **Q** 및 R^{Y1}는 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에 대해 정의된 것과 같다.

[0580] 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되며:

[0581] 수소, 

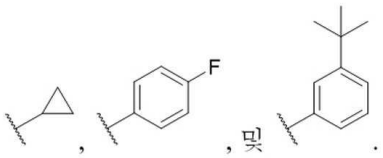
[0582] 식 중, **Q**는 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에 대해 정의된 것과 같다.

[0583] 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0584] - C_3-C_8 시클로알킬,

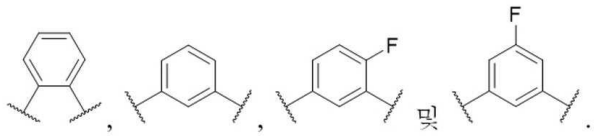
[0585] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

[0586] 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0587] 

[0588] 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택된다.

[0589] 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 **고리 B**는 다음으로부터 선택된다:

[0590] 

[0591] 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨) 및 $-N(R^2)_2$이며, 여기서 R^2는 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 각각의 R^1은 $-CF_3$ 및 $-N(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^2는 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에 대해 정의된 것과 같다.

[0592] 일부 구현예에서, 식 **IIIa**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 또는 **IIIf**에서의 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으

로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 또는 IIIf에서의 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

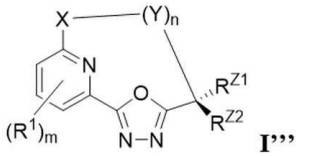
[0593] 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 또는 IIIf에서의 각각의 R^2는 수소이다.

[0594] 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 또는 IIIf에서의 Z는 이고, 여기서 Z는 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 또는 IIIf에 대해 정의된 것과 같다.

[0595] 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 또는 IIIf에서의 R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 또는 IIIf에서의 R^{Z1}는 $-CF_3$이다.

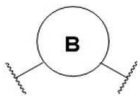
[0596] 일부 구현예에서, 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 또는 IIIf에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

[0597] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물은 식 I'''의 화합물:

[0598]  I''',

[0599] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 식 중:

[0600] X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[0601] 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2$-, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0602] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_3-C_8 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0603] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0604] 고리 B는 다음으로부터 선택되고:

[0605] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0606] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0607] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0608] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0609] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0610] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0611] o 할로겐,

[0612] o 옥소,

[0613] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0614] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0615] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0616] o 할로겐,

[0617] o CN,

[0618] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0619] o C_1-C_6 알콕시,

[0620] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0621] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0622] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0623] o 할로겐,

[0624] o CN,

[0625] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0626] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0627] - 할로겐,

[0628] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0629] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0630] o C_6-C_{10} 아릴,

[0631] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0632] o 할로겐,

[0633] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0634] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0635] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

[0636] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0637] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0638] o 옥소;

[0639] 각각의 R^1은 수소, C_1-C_6 알킬(수소 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0640] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0641] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0642] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

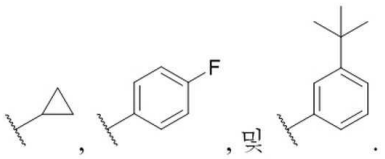
[0643] n은 4, 5, 6, 7, 및 8로부터 선택되고;

[0644] m은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된다.

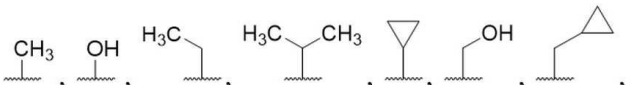
[0645] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 X는 -O-이다.

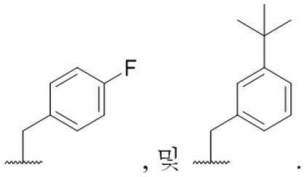
[0646] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_3-C_8 시클로알킬, 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 Q 및 RY1은 식 I'''에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 $-OR^{Y1}$는 -OH이다.

[0647] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 각각의 Q는 C_3-C_8 시클로알킬 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

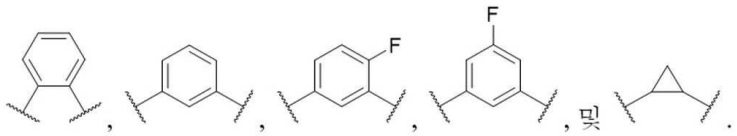
[0648] 

[0649] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0650] 수소, 불소, 

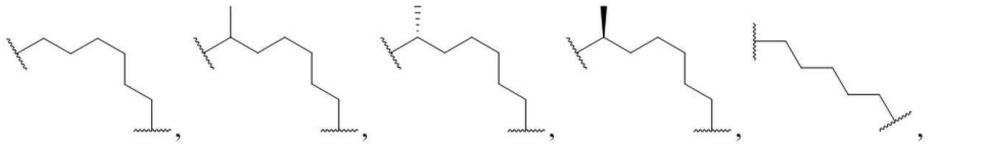
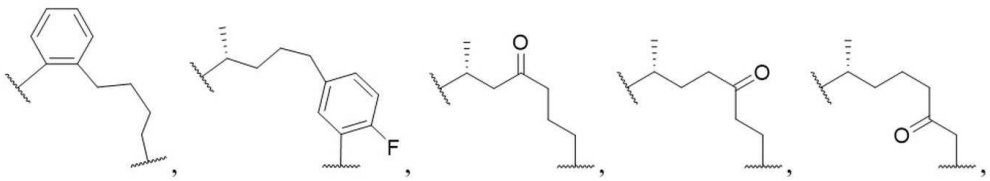
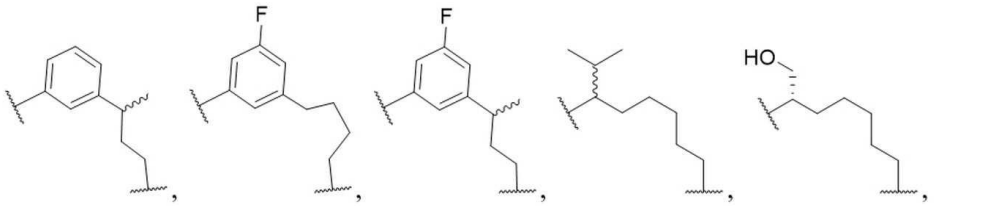
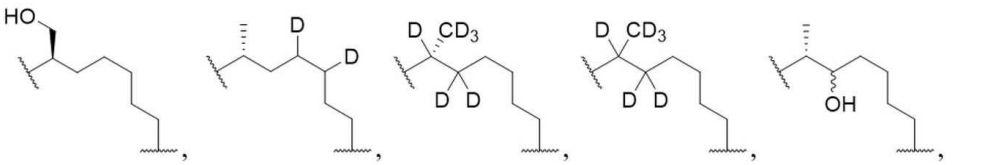
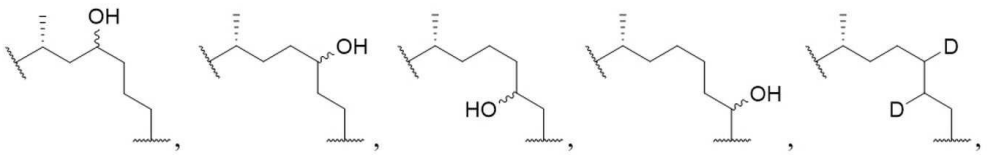
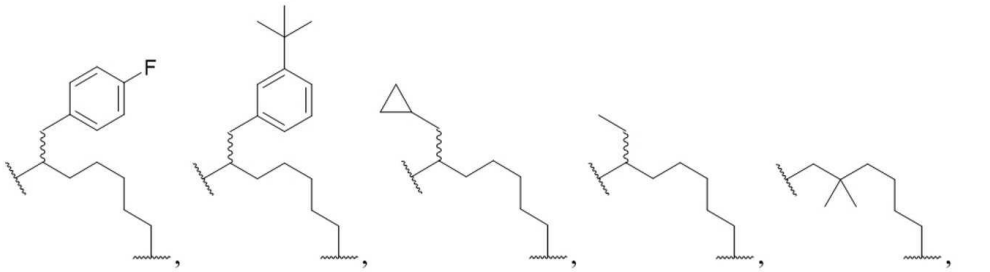
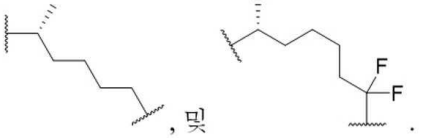
[0651] 

[0652] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 페닐 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 **고리 B**는 다음으로부터 선택된다:

[0653] 

[0654] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 n은 4, 5, 및 6으로부터 선택된다.

[0655] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 -(Y)n-은 다음으로부터 선택된 기이다:

[0656] 







[0657]

[0658] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 각각의 R^1은 C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내

지 6기로 임의 치환됨), $-N(R^2)_2$, 및 $-CO_2R^2$로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^2는 식 I'''에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 각각의 R^1은 $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, CO_2H, 및 CH_2OH로부터 독립적으로 선택된다.

[0659] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

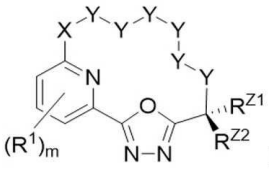
[0660] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 R^{Z1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 R^{Z1}은 $-CF_3$이다.

[0661] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

[0662] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨)이고 식 I'''에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다. 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 R^{Z1}은 $-CF_3$이고 식 I'''에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

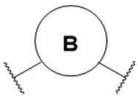
[0663] 일부 구현예에서, 식 I'''에서의 **m**은 1 및 2로부터 선택된다.

[0664] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물은 식 IIa'의 화합물:

[0665]  **IIa'**,

[0666] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 식 중:

[0667] **X**는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[0668] 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2$-, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0669] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0670] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0671] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[0672] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0673] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0674] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0675] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0676] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0677] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0678] o 할로겐,

[0679] o 옥소,

[0680] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0681] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0682] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0683] o 할로겐,

[0684] o CN,

[0685] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0686] o C_1-C_6 알콕시,

[0687] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0688] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0689] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0690] o 할로겐,

[0691] o CN,

[0692] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0693] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0694] - 할로겐,

[0695] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0696] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0697] o C_6-C_{10} 아릴,

[0698] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0699] o 할로겐,

[0700] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0701] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0702] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

[0703] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0704] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0705] o 옥소;

[0706] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0707] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

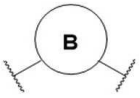
[0708] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0709] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[0710] **m**은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된다.

[0711] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 **m**은 1 및 2로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 **m**은 2이다.

[0712] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 **X**는 -O-이다.

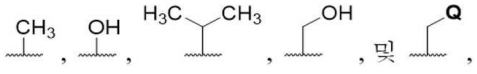
[0713] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)2-$, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^Y 및 **고리 B**는 식 **IIa'**에 대해 정의된 것과 같다.

[0714] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$이고, 여기서 R^Y는 식 **IIa'**에 대해 정의된 것과 같다.

[0715] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 **Q** 및 R^{Y1}은 식 **IIa'**에 대해 정의된 것과 같다.

[0716] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되며:

[0717] 수소, 

, 및 , ,

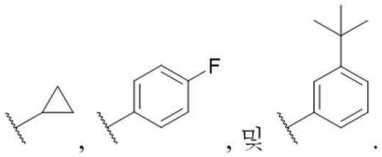
[0718] 여기서 **Q**는 식 **IIa'**에 대해 정의된 것과 같다.

[0719] 일부 구현예에서, 식 **I'''**에서의 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0720] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0721] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

[0722] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

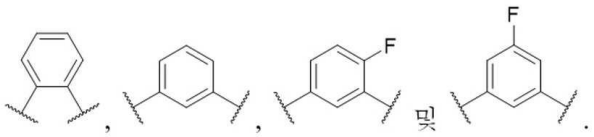
[0723] 

, , 및 .

[0724] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된

C_6-C_{10} 아릴로부터 선택된다.

[0725] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 **고리 B**는 다음으로부터 선택된다:

[0726] 

[0727] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3기로 임의 치환됨) 및 $-N(R^2)_2$이고, 여기서 R^2는 식 **IIa'**에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 R^1은 $-CF_3$ 및 $-N(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2는 식 **IIa'**에 대해 정의된 것과 같다.

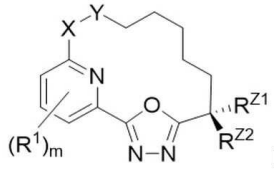
[0728] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨) 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 각각의 R^2는 수소이다.

[0729] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 R^{Z1}은 $-CF_3$이다.

[0730] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

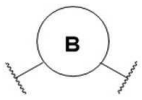
[0731] 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨)이고 식 **IIa'**에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다. 일부 구현예에서, 식 **IIa'**에서의 R^{Z1}은 $-CF_3$이고 식 **IIa'**에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

[0732] 일부 구현예에서, 식 **I**의 화합물은 식 **IIIa'**의 화합물:

[0733]  **IIIa'**,

[0734] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되며, 식 중:

[0735] **X**는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[0736] 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2$-, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0737] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의

인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0738] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0739] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[0740] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0741] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0742] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0743] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0744] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0745] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0746] o 할로겐,

[0747] o 옥소,

[0748] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0749] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0750] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0751] o 할로겐,

[0752] o CN,

[0753] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0754] o C_1-C_6 알콕시,

[0755] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0756] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0757] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0758] o 할로겐,

[0759] o CN,

[0760] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0761] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0762] - 할로겐,

[0763] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0764] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0765] o C_6-C_{10} 아릴,

[0766] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0767] o 할로겐,

[0768] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0769] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0770] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

[0771] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0772] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0773] o 옥소;

[0774] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

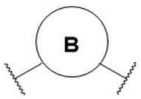
[0775] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0776] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0777] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[0778] m은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택된다.

[0779] 일부 구현예에서, 식 IIIa'에서의 X는 -O-이다.

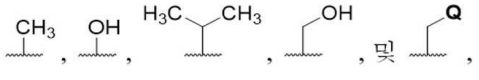
[0780] 일부 구현예에서, 식 IIIa'에서의 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^Y 및 고리 B는 식 IIIa'에 대해 정의된 것과 같다.

[0781] 일부 구현예에서, 식 IIIa'에서의 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$이고, 여기서 R^Y는 식 IIIa'에 대해 정의된 것과 같다.

[0782] 일부 구현예에서, 식 IIIa'에서의 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 Q 및 R^{Y1}은 식 IIIa'에 대해 정의된 것과 같다.

[0783] 일부 구현예에서, 식 IIIa'에서의 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되며:

[0784] 수소, 

, 및 , ,

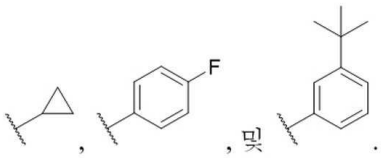
[0785] 여기서 Q는 식 IIIa'에 대해 정의된 것과 같다.

[0786] 일부 구현예에서, 식 IIIa'에서의 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0787] - C_3-C_8 시클로알킬,

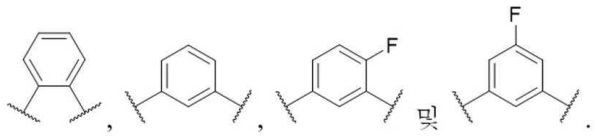
[0788] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

[0789] 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택된다:

[0790] 

[0791] 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택된다.

[0792] 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 **고리 B**는 다음으로부터 선택된다:

[0793] 

[0794] 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3기로 임의 치환됨) 및 $-N(R^2)_2$이고, 여기서 R^2는 식 **IIIa'**에 대해 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 각각의 R^1은 $-CF_3$ 및 $-N(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2는 식 **IIIa'**에 대해 정의된 것과 같다.

[0795] 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨) 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0796] 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 각각의 R^2는 수소이다.

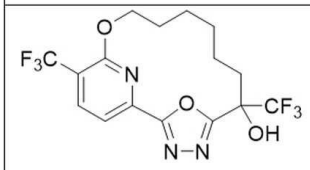
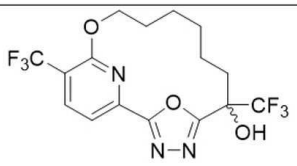
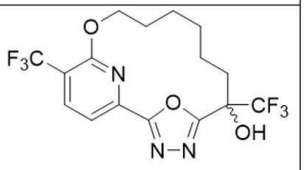
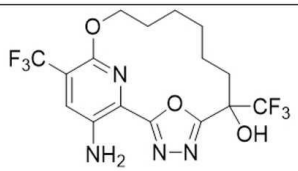
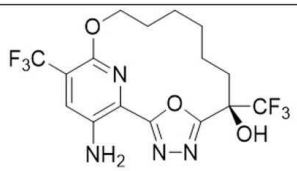
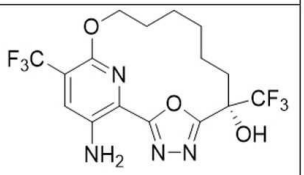
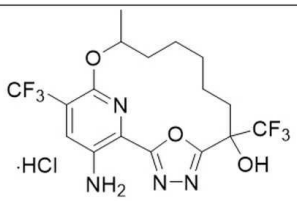
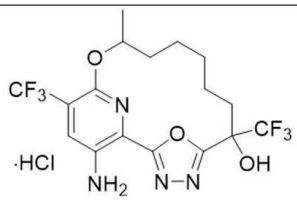
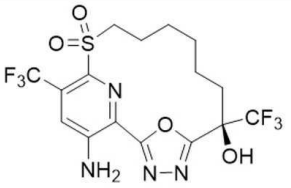
[0797] 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 R^{Z1}은 $-CF_3$이다.

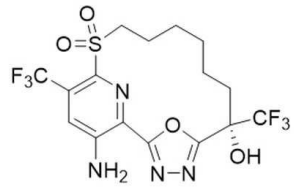
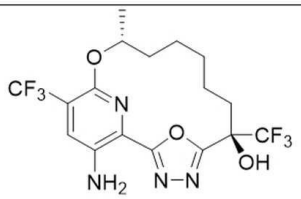
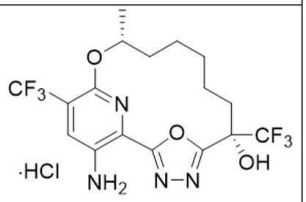
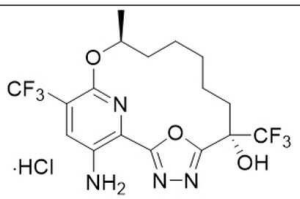
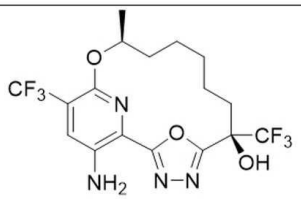
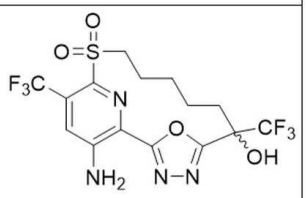
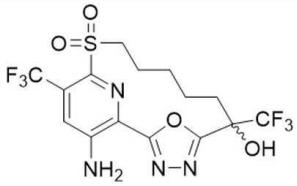
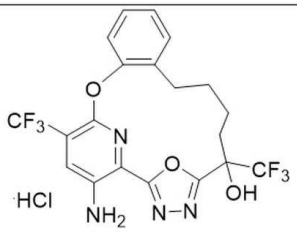
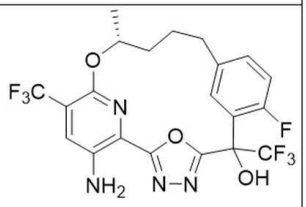
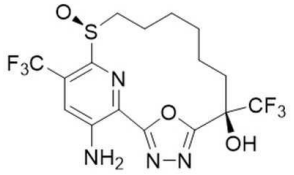
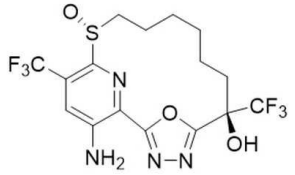
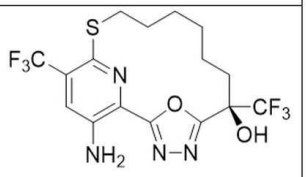
[0798] 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

[0799] 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨)이고 식 **IIIa'**에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다. 일부 구현예에서, 식 **IIIa'**에서의 R^{Z1}은 $-CF_3$이고 식 **IIIa'**에서의 R^{Z2}는 하이드록시이다.

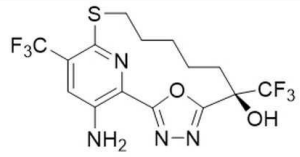
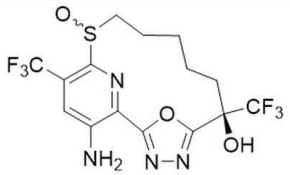
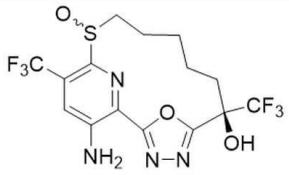
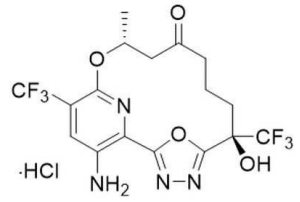
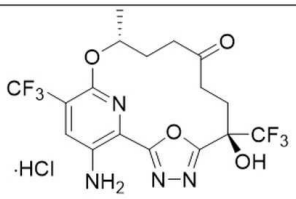
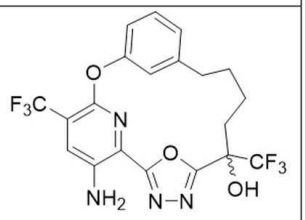
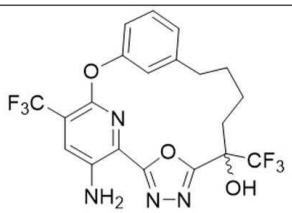
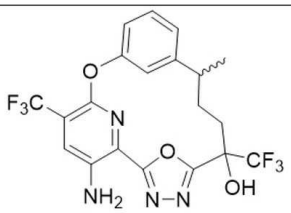
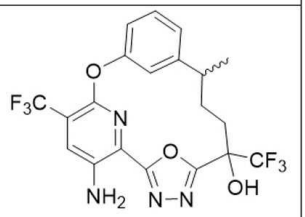
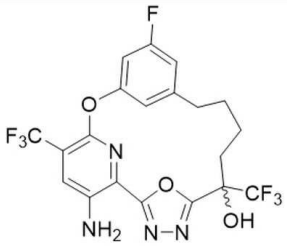
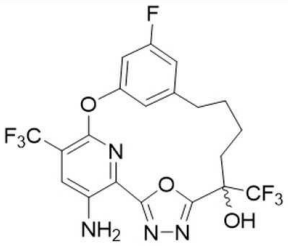
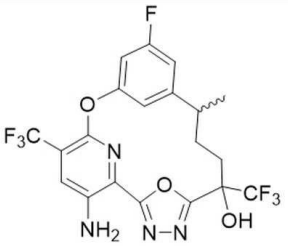
[0800] 본 발명의 화합물은 화합물 1~53 및 54~77, 및 이들의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0801]

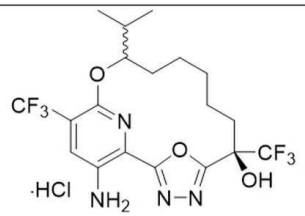
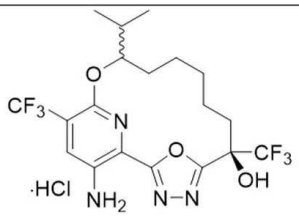
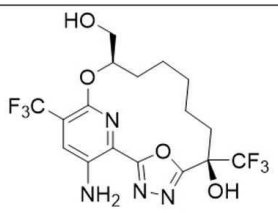
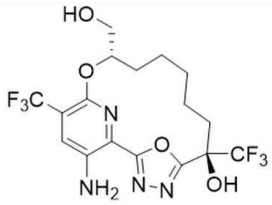
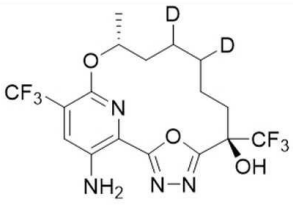
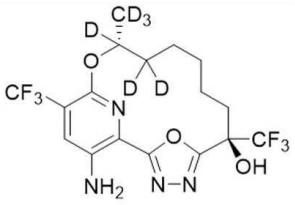
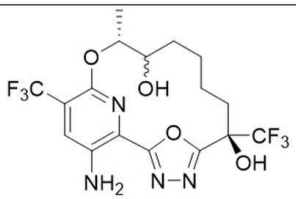
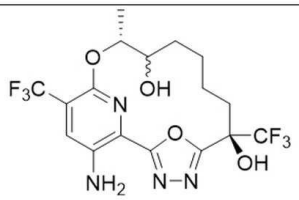
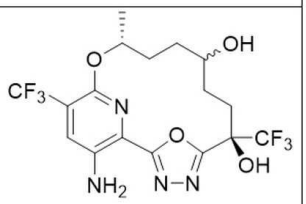
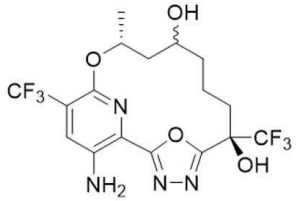
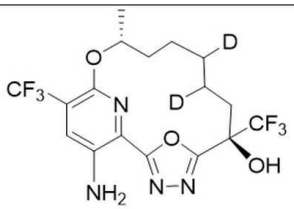
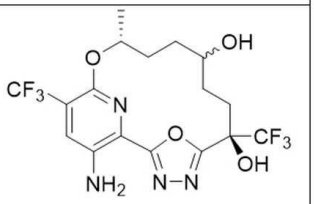
1	2	3
	 거울상이성질체 1	 거울상이성질체 2
4	5	6
		
7	8	9
 부분 입체이성질체 쌍 1	 부분 입체이성질체 쌍 2	 거울상이성질체 1

10	11	12
 거울상이성질체 2		
13	14	15
		 거울상이성질체 1
16	17	18
 거울상이성질체 2		 부분 입체이성질체 쌍
19	20	21
		

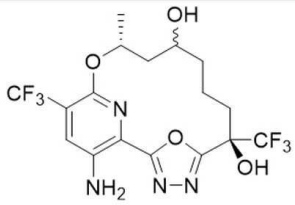
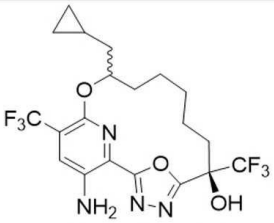
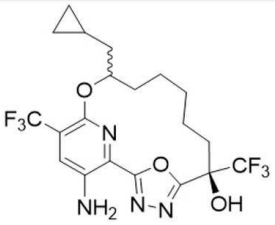
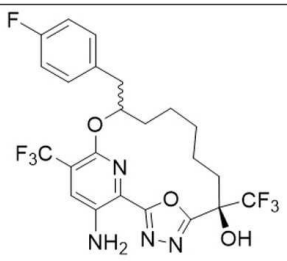
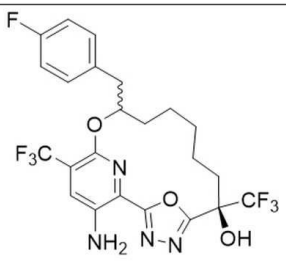
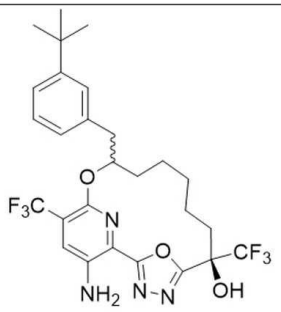
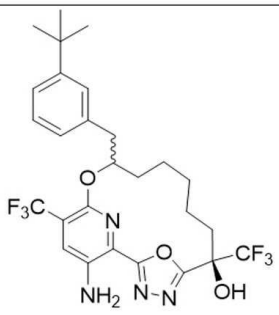
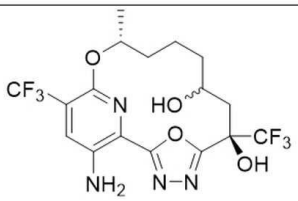
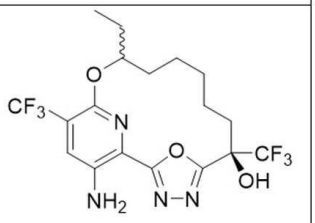
[0802]

22	23	24
	 거울상이성질체 1	 거울상이성질체 2
25	26	27
		 거울상이성질체 1
28	29	30
 거울상이성질체 2	 부분 입체이성질체 쌍 1	 부분 입체이성질체 쌍 2
31	32	33
 거울상이성질체 1	 거울상이성질체 2	 부분 입체이성질체 쌍 1

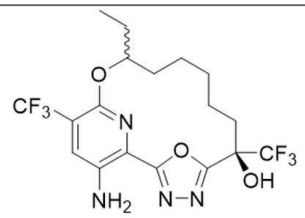
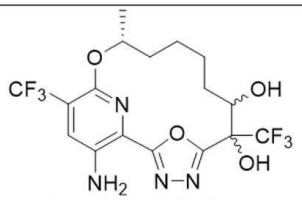
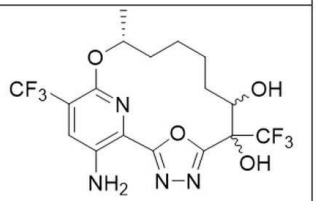
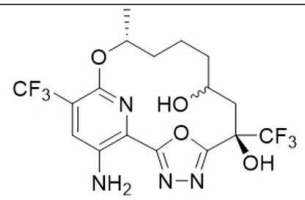
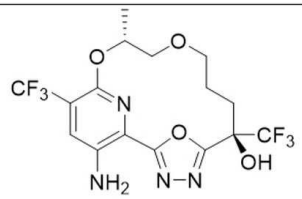
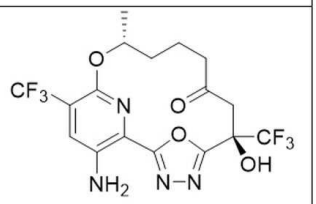
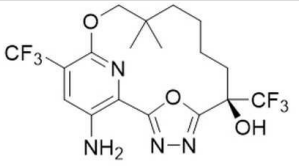
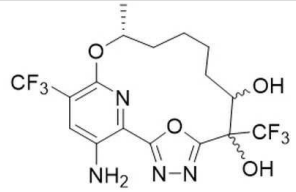
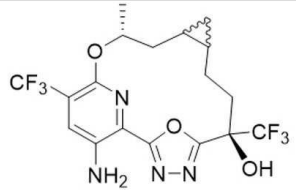
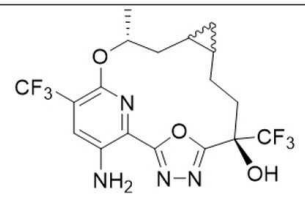
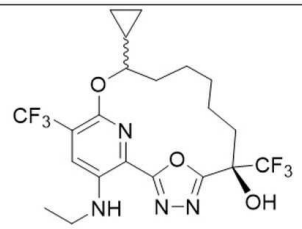
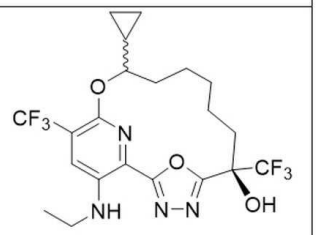
[0803]

34	35	36
 거울상이성질체 1	 거울상이성질체 2	
37	38	39
		
40	41	42
 부분 입체이성질체 1	 부분 입체이성질체 2	 부분 입체이성질체 1
43	44	45
 위치이성질체성 부분 1		 부분 입체이성질체 2

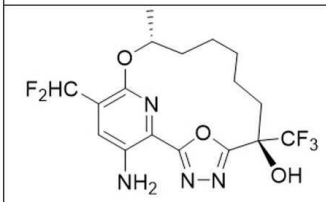
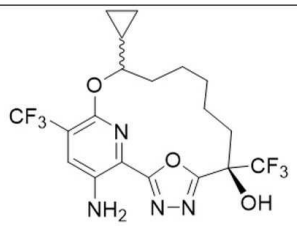
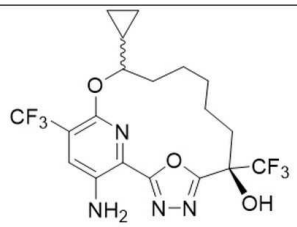
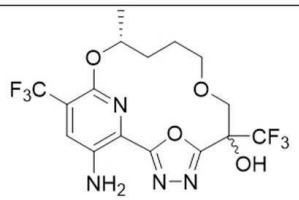
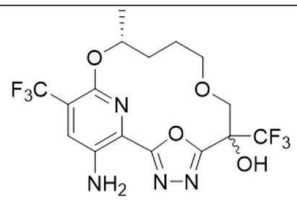
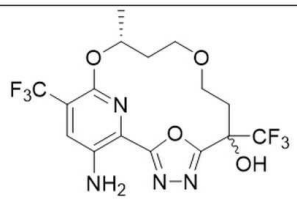
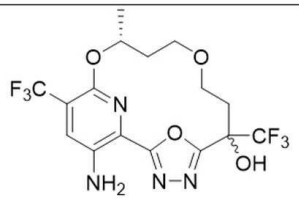
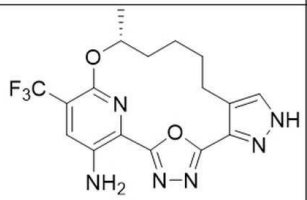
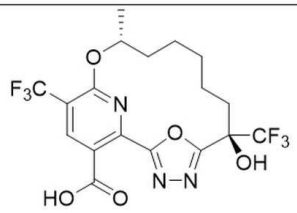
[0804]

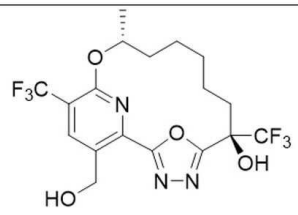
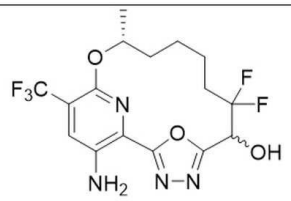
46	47	48
 부분 입체이성질체 2	 거울상이성질체 1	 거울상이성질체 2
49	50	51
 거울상이성질체 1	 거울상이성질체 2	 거울상이성질체 1
52	53	54
 거울상이성질체 2	 부분 입체이성질체 1	 거울상이성질체 1

[0805]

55	56	57
 거울상이성질체 2	 거울상이성질체 1	 거울상이성질체 2
58	59	60
 부분 입체이성질체 2		
61	62	63
	 거울상이성질체 3	 거울상이성질체 1
64	65	66
 거울상이성질체 2	 거울상이성질체 1	 거울상이성질체 2

[0806]

67	68	69
	 거울상이성질체 1	 거울상이성질체 2
70	71	72
 부분 입체이성질체 1	 부분 입체이성질체 2	 부분 입체이성질체 1
73	74	75
 부분 입체이성질체 2		

76	77
	 부분 입체이성질체 1

[0807]

[0808] **치료 방법**

[0809] 본원에 개시된 신규한 화합물 중 어느 하나, 예를 들어 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이러한 화합물 및 염의 중수소화된 유도체는 CFTR 조절제로서 작용할 수 있다. 즉 이들은 신체 내에서 CFTR 활성을 조절한다. CFTR을 암호화하는 유전자의 돌연변이로 인해 고통을 받는 개체는 CFTR 조절제를 투여 받음으로써 이점을 누릴 수 있다. CFTR 돌연변이는 CFTR의 양(세포 표면에 있는 CFTR 채널의 수)에 영향을 미치거나, CFTR 기능(이온을 개방하고 수송하는 각 채널의 기능적 능력)에 영향을 미칠 수 있다. CFTR 양에 영향을 미치는 돌연변이는, 합성 결함(클래스 I 결함)을 야기하는 돌연변이, 가공 및 수송 결함(클래스 II 결함)을 유발하는 돌연변이, CFTR의 합성 감소(클래스 V 결함)을 유발하는 돌연변이, 및 CFTR의 표면 안정성 감소(클래스 VI 결함)를 유발하는 돌연변이를 포함한다. CFTR 기능에 영향을 미치는 돌연변이는 게이팅 결함(클래스 III 결함)을 유발하는 돌연변이 및 전도도 결함(클래스 IV 결함)을 유발하는 돌연변이를 포함한다. 일부 CFTR 돌연변이는 다수의 클래스의 특성을 나타낸다. CFTR 유전자의 소정의 돌연변이는 낭성

섬유증을 초래한다.

[0810] 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 낭성 섬유증을 치료하는 방법, 낭성 섬유증의 중증도를 경감시키는 방법, 또는 낭성 섬유증의 증상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 신규한 화합물 중 어느 하나, 예를 들어 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 이러한 화합물 및 염의 중수소화된 유도체 중 어느 하나의 유효량을 단독으로 투여하거나, 또 다른 활성제, 예컨대 또 다른 CFTR 조절제와 병용 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 F508del/최소 기능(MF) 유전자형, F508del/F508del 유전자형(F508del 돌연변이에 대해 동형접합성), F508del/게이팅 유전자형, 또는 F508del/잔존 기능(RF) 유전자형을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 이형접합성이고 F508del 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 N1303K 돌연변이에 대해 동형접합성이다.

[0811] 일부 구현예에서, 1 mg 내지 1000 mg의 본원에 개시된 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이러한 화합물 또는 염의 중수소화된 유도체가 매일 투여된다.

[0812] 일부 구현예에서, 환자는 이형접합성이고 표 2로부터 선택된 하나의 대립유전자 상에 F508del 돌연변이를 갖고 다른 하나의 대립유전자 상에 돌연변이를 갖는다.

표 2

CFTR 돌연변이

돌연변이				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C (G970R)	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G		3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	

CFTRdele1	CFTRdele16-17b	1461ins4
CFTRdele2	CFTRdele17a,17b	1924del7
CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18	2055del9→A
CFTRdele2-4	CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA
CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21	2372del8

[0813]

돌연변이			
CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11
CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32
CFTR50kbdel		CFTRdele22,23	3667ins4
CFTRdup6b-10		124del23bp	4010del4
CFTRdele11		602del14	4209TGTT→AA
CFTRdele13,14a		852del22	
CFTRdele14b-17b		991del5	
A46D	V520F	Y569D	N1303K
G85E	A559T	L1065P	
R347P	R560T	R1066C	
L467P	R560S	L1077P	
I507del	A561E	M1101K	

[0814]

[0815] 일부 구현예에서, 본 개시는 또한 전술한 화합물의 동위원소 표지된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하는 치료 방법에 관한 것으로서, 이러한 화합물 및 염의 화학식 및 변수는 각각 독립적으로 전술한 것 또는 전술한 임의의 다른 구현예와 같으며, 단, 식 중 하나 이상의 원자는 일반적으로 자연적으로 발생하는 (동위원소 표지된) 원자의 원자 질량 또는 질량 수와 다른 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자/원자들로 치환된 것이다. 상업적으로 이용 가능하고 본 개시에 적합한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 및 염소 각각의 동위원소, 예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl를 포함한다.

[0816] 동위원소 표지된 화합물 및 염은 다수의 유익한 방식으로 사용될 수 있다. 이들은 약물 및/또는 다양한 유형의 검정, 예컨대 기질 조직 분포 검정에 적합할 수 있다. 예를 들어, 삼중수소 (^{3}H) 표지된 화합물 및/또는 탄소-14(^{14}C -표지된 화합물은 제조가 비교적 간단하고 검출력이 뛰어나기 때문에 기재 조직 분포 검정과 같은 다양한 유형의 검정에 특히 유용하다. 예를 들어, 중수소(^{2}H) 표지된 화합물은 치료적으로 유용하고, 비-^{2}H 표지된 화합물에 비해 잠재적으로 치료에 유리하다. 일반적으로, 중수소(^{2}H) 표지된 화합물 및 염은 후술하는 동역학 동위원소 효과로 인해 동위원소 표지되지 않은 것들에 비해 더 높은 대사 안정성을 가질 수 있다. 더 높은 대사 안정성은 생체 내 반감기 증가 또는 투여량 저감으로 직접적으로 바뀔 수 있고, 이는 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화합물 및 염은, 본원의 실시예 부분 및 제조 부분의 합성 반응식 및 관련 설명에 기술된 절차를 수행하여, 비-동위원소 표지된 반응물을 쉽게 이용 가능한 동위원소 표지된 반응물로 치환함으로써 일반적으로 제조될 수 있다.

[0817] 일부 구현예에서, 동위원소 표지된 화합물 및 염은 중수소(^{2}H) 표지된 화합물이다. 일부 특정 구현예에서, 동위원소 표지된 화합물 및 염은 중수소 (^{2}H) 표지된 것으로서, 하나 이상의 수소 원자가 중수소로 치환된 것이다. 화학 구조에서, 중수소는 "^{2}H" 또는 "D"로서 표시된다.

[0818] 치료제를 발견하고 개발할 때, 당업자는 바람직한 시험관 내 특성을 유지하면서 약동학적 파라미터를 최적화하려고 시도한다. 약동학적 프로파일이 나쁜 많은 화합물이 산화 대사에 취약하다고 가정하는 것이 합리적일 수 있다.

[0819] 중수소 (^{2}H) 표지된 화합물 및 염은 일차 동적 동위원소 효과(kinetic isotope effect)를 통해 화합물의 산화 대사를 조절할 수 있다. 일차 동적 동위원소 효과는 동위원소 핵의 교환에 기인하는 화학 반응에 대한 속도의 변화이며, 이는 결국 이러한 동위원소 교환 후 공유 결합 형성에 필요한 기저 상태 에너지(ground state energy)의 변화에 의해 야기된다. 보다 무거운 동위원소 교환은 일반적으로 화학적 결합을 위한 기저 상태 에너지를 낮추고, 이에 따라 속도 제한 결합 파괴(rate-limiting bond breakage)를 감소시킨다. 결합 파괴가 다중 생성물 반응의 좌표를 따라 안장점 영역 내에서 또는 그 부근에서 발생하는 경우, 생성물 분포 비율이 실질적으로 변경될 수 있다. 설명하자면: 중수소가 교환 가능하지 않은 위치에서 탄소 원자에 결합되는 경우, k_M/k_D의 속도 차이는 2~7이 일반적이다. 추가 논의에 대해서는 S. L. Harbeson 및 R. D. Tung의 문헌[*Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. **2011**, 46, 403-417]을 참조하고, 동 문헌은 참조로서 본원

에 통합된다.

[0820] 본 개시의 동위원소 표지된 화합물 및 염에 혼입된 동위원소(들)(예를 들어, 중수소)의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "동위원소 농축 계수(isotopic enrichment factor)"는 특정 동위원소의 동위원소성 풍부함과 천연 풍부함 간의 비율을 의미한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물의 치환기가 중수소로 표시되는 경우, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500(각각의 지정된 중수소에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500개(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소 혼입), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0821] **병용 요법**

[0822] 본원에 개시된 일 양태는 본원에 개시된 신규한 화합물, 예를 들어 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이러한 화합물 및 염의 중수소화된 유도체 중 적어도 하나를 적어도 하나의 추가의 활성 약학적 성분과 병용으로 사용하여 낭성 섬유증 및 다른 CFTR 매개 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0823] 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에서 낭성 섬유증을 치료하는 방법, 낭성 섬유증의 중증도를 경감시키는 방법, 또는 낭성 섬유증의 증상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 신규한 화합물 중 어느 하나, 예를 들어 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 이러한 화합물 및 염의 중수소화된 유도체 중 어느 하나의 유효량을 단독으로 투여하거나, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분, 예를 들어 CFTR 조절제와 병용 투여하는 단계를 포함한다.

[0824] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 점액 용해제, 기관지확장제, 항생제, 항감염제, 및 항염증제로부터 선택된다.

[0825] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항생제이다. 본원에서 유용한 예시적인 항생제는 토브라마이신 흡입식 분말(TIP)을 포함하는 토브라마이신, 아지트로마이신, 아즈트레오남의 에어로졸화된 형태를 포함하는 아즈트레오남, 아미카신의 리포솜 제형을 포함하는 아미카신, 흡입에 의한 투여에 적합한 시프로플록사신 제형을 포함하는 시프로플록사신, 에어로졸화된 레보플락사신 제형을 포함하는 레보플락사신, 및 두 가지 항생제, 예를 들어 포스포마이신과 토브라마이신의 조합을 포함한다.

[0826] 일부 구현예에서, 추가 제제는 뮤코라이트(mucolyte)이다. 본원에서 유용한 예시적인 뮤코라이트는 Pulmozyme®을 포함한다.

[0827] 일부 구현예에서, 추가 제제는 기관지확장제이다. 예시적인 기관지확장제는 알부테롤, 메타프로테네롤 설페이트, 피르부테롤 아세테이트, 살메테롤, 또는 테트라부린 설페이트를 포함한다.

[0828] 일부 구현예에서, 추가 제제는 항염증제, 즉 폐의 염증을 감소시킬 수 있는 제제이다. 본원에서 유용한 예시적인 이러한 제제는 이부프로펜, 도코사헥사논산(DHA), 실데나필, 흡입식 글루타티온, 피오글리타존, 하이드록시클로로퀸, 또는 시마바스타틴을 포함한다.

[0829] 일부 구현예에서, 추가 제제는 영양제이다. 예시적인 영양제는 Pancreate®, Pancreacarb®, Ultrase®, 또는 Creon®을 포함하는 판크렐리파아제(췌장 효소 대용품), Liprotomase®(구 Trizytek®), Aquadeks®, 또는 글루타티온 흡입을 포함한다. 일 구현예에서, 추가 영양제는 판크렐리파아제이다.

[0830] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 조절제로부터 선택된다. 일부 구현예에서, CFTR 조절제는 CFTR 교정제이다. 일부 구현예에서, CFTR 조절제는 CFTR 강화제 인핸서/공동 강화제(예를 들어 ASP-11)이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 증폭제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 통독제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 핵산 요법이다.

[0831] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 ENaC 억제제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 TMEM16A 조절제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 GPR39

작용제이다.

[0832] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 다음으로부터 선택된다: (a) 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체; (b) 화합물 IV 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체; (c) 화합물 V 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체; (d) 화합물 VI 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 중수소화된 유도체; (e) 화합물 VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체; 및 (f) 화합물 VIII 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 중수소화된 유도체. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물; 및 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; (b) 화합물 II, 화합물 IV, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 (c) 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; (b) 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 (c) 화합물 VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물.

[0833] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물; (b) 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 (c) WO 2016/105485, 미국 특허 출원 공개 제2016-0120841호, 미국 특허 출원 공개 제2017-0101405호, WO 2017/009804, WO 2018/065921, WO 2017/062581, 또는 문헌[*Journal of Cystic Fibrosis* (2018), 17(5), 595-606]에 개시된 화합물로부터 선택된 적어도 하나의 화합물.

[0834] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물; (b) 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 (c) PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, 및 PTI-801로부터 선택된 적어도 하나의 화합물.

[0835] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물; 및 (b) WO 2019/195739, WO 2019/200246, WO 2021/030555, WO 2021/030556, WO 2017/173274, WO 2019/010092, WO 2019/018353, WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787, WO 2007/056341, WO 2009/073757, WO 2009/076142, WO 2018/107100, WO 2019/113476, WO 2018/064632, WO 2019/152940, WO 2016/057572, WO 2021/030554, WO 2020/206080, WO 2016/105485, 미국 특허 출원 공개 제2016-0120841호, 미국 특허 출원 공개 제2017-0101405호, WO 2017/009804, WO 2018/065921, WO 2017/062581, 문헌[*Journal of Cystic Fibrosis* (2018), 17(5), 595-606], Pedemonte, N. 등의 문헌[*Sci. Adv.* **2020**, *6* (8), eaay9669], Phuan, P.-W. 등의 문헌[*Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 17640], Bose, S. 등의 문헌[*J. Cyst. Fibros.* **2020**, *19 Suppl 1*, S25-S32], Crawford, D.K.의 문헌[*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2020**, *374* (2), 264-272], Brasell, E.J. 등의 문헌[*PLoS One* **2019**, *14* (12), e0223954], Smith, N.J, Solovay, C.F.의 문헌

[*Pharm. Pat. Anal.* **2017**, *6* (4), 179-188], Kunzelmann, K. 등의 문헌[*Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 3], 또는 Son, J.-H. 등의 문헌[*Eur. J. of Med. Chem.* **2020**, 112888]에 개시된 화합물로부터 선택된 적어도 2개의 화합물.

[0836] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은 다음을 포함한다: (a) 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**,**IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물; 및 (b) 화합물 **II**, 화합물 **IV**, 화합물 **V**, 화합물 **VI**, 화합물 **VII**, 화합물 **VIII**, 화합물 **IX**, 화합물 **X**, PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, 및 PTI-801, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체.

[0837] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 병용 요법은 다음을 포함한다: (a) 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체; (b) 화합물 **II**, 화합물 **III**, 화합물 **III-d**, 화합물 **IV**, 화합물 **V**, 화합물 **VI**, 화합물 **VII**, 화합물 **VIII**, 화합물 **IX**, 화합물 **X**, PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766, PTI-801, FDL-176, PTI-808 (디로카프터), GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451, QBW251 (이센티카프터), GLPG3067/ABBV-3067 (나보카프터), ABBV-191, ELX-02, MRT5005, Lunar-CF, RCT223, 아밀로라이드(amiloride), ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634, ARO-ENaC1001, ETD002, 및 DS-1039, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체; 및 (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0838] 일부 구현예에서, 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 화합물 **II** 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물과 병용 투여된다. 일부 구현예에서, 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 화합물 **IV** 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물과 병용 투여된다. 일부 구현예에서, 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 화합물 **V** 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물과 병용 투여된다. 일부 구현예에서, 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 화합물 **VI** 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물과 병용 투여된다. 일부 구현예에서, 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 화합물 **VII** 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물과 병용 투여된다. 일부 구현예에서, 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 화합물 **VIII** 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물과 병용 투여된다.

[0839] 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 화합물 **II**, 화합물 **IV**, 화합물 **V**, 화합물 **VI**, 화합물 **VII**, 화합물 **VIII**, 화합물 **IX**, 화합물 **X**, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체의 각각은 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 독립적으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**,

IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 IV 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 IV 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 V 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 V 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 VI 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 VI 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 VIII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 화합물 VIII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 2회 투여된다.

[0840] 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 화합물 II, 화합물 IV, 및 이의 약학적으로 허용 가능

한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 화합물 II, 화합물 IV, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 화합물 VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 화합물 VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 매일 2회 투여된다.

[0841] 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체는 단일 약학적 조성물로 투여되거나 별도의 약학적 조성물로 투여될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 매일 1회 또는 매일 다회(예: 매일 2회) 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 주어진 양의 API(예를 들어, 화합물 II, 화합물 VII, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염)가 1일 또는 매일 1회 또는 2회 투여된다는 것은, 상기 주어진 양이 조제할 때마다 투여된다는 것을 의미하며, 이는 매일 1회 1회 또는 2회 이루어질 수 있다.

[0842] 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 제1 약학적 조성물로 투여되고; 화합물 VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 제2 약학적 조성물로 투여된다.

[0843] 일부 구현예에서, 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 제1 약학적 조성물로 투여되고; 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 제2 약학적 조성물로 투여되고; 화합물 VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물이 제3 약학적 조성물로 투여된다.

[0844] 당업계에 알려진 임의의 적절한 약학적 조성물이 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체용으로 사용될 수 있다. 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 위한 일부 예시적인 약학적 조성물은 WO 2011/119984, 및 WO 2014/014841에서 확인할 수 있으며, 이들 모두는 참조로서 본원에 통합된다. 화합물 III 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 일부 예시적인 약학적 조성물은 WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731, 및 WO 2013/130669에서 확인할 수 있고, 화합물 III-d 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 일부 예시적인 약학적 조성물은 US 8,865,902, US 9,181,192, US 9,512,079, WO 2017/053455, 및 WO 2018/080591에서 확인할 수 있으며, 이들 모두는 참조로서 본원에 통합된다. 화합물 IV 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 위한 일부 예시적인 약학적 조성물은 WO 2010/037066, WO 2011/127421, 및 WO 2014/071122에서 확인할 수 있으며, 이들 모두는 참조로서 본원에 통합된다. 화합물 V 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 위한 일부 예시적인 약학적 조성물은 WO 2019/152940에서 확인할 수 있으며, 이는 참조로서 본원에 통합된다. 화합물 VI 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 위한 일부 예시적인 약학적 조성물은 WO 2019/079760에서 확인할 수 있으며, 이는 참조로서 본원에 통합된다.

[0845] **약학적 조성물**

[0846] 본 발명의 또 다른 양태는 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0847] 일부 구현예에서, 본 발명은 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분과 함께 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 조절제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 교정제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 강화제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 강화를 향상시키는 화합물, 즉 CFTR 강화제 인핸서/ 공동 강화제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 증폭제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 통독제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 CFTR 핵산 요법이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 ENaC 억제제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 TMEM16A 조절제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분은 GPR39 작용제이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 각각이 CFTR 교정제인 적어도 2개의 추가 활성 약학적 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 하나는 CFTR 교정제이고 하나는 CFTR 강화제 인핸서인 적어도 2개의 추가 활성 약학적 성분을 포함한다.

[0848] 일부 구현예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, (b) 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0849] 일부 구현예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, (b) 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0850] 일부 구현예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, (b) 화합물 VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0851] 일부 구현예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, (b) 화합물 II, 화합물 IV, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, (c) 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 (d) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0852] 일부 구현예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, (b) 화합물 II 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, (c) 화합물

VII 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 및 (d) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0853] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물; (b) 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 (c) WO 2016/105485, 미국 특허 출원 공개 제2016-0120841호, 미국 특허 출원 공개 제2017-0101405호, WO 2017/009804, WO 2018/065921, WO 2017/062581, 문헌[*Journal of Cystic Fibrosis* (2018), 17(5), 595-606], Pedemonte, N 등의 문헌[*Sci. Adv.* **2020**, *6* (8), eaay9669], Phuan, P.-W. 등의 문헌[*Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 17640], Bose, S. 등의 문헌[*J. Cyst. Fibros.* **2020**, *19 Suppl 1*, S25-S32], Crawford, D.K.의 문헌[*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2020**, *374* (2), 264-272], Brasell, E.J. 등의 문헌[*PLoS One* **2019**, *14* (12), e0223954], Smith, N.J, Solovay, C.F.의 문헌[*Pharm. Pat. Anal.* **2017**, *6* (4), 179-188], Kunzelmann, K. 등의 문헌[*Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 3], 또는 Son, J.-H. 등의 문헌[*Eur. J. of Med. Chem.* **2020**, 112888]에 개시된 화합물로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 (d) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0854] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물; (b) 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; (c) PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, 및 PTI-801로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 (d) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0855] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물; (b) WO 2019/195739, WO 2019/200246, WO 2021/030555, WO 2021/030556, WO 2017/173274, WO 2019/010092, WO 2019/018353, WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787, WO 2007/056341, WO 2009/073757, WO 2009/076142, WO 2018/107100, WO 2019/113476, WO 2018/064632, WO 2019/152940, WO 2016/057572, WO 2021/030554, WO 2020/206080, WO 2016/105485, 미국 특허 출원 공개 제2016-0120841호, 미국 특허 출원 공개 제2017-0101405호, WO 2017/009804, WO 2018/065921, WO 2017/062581, 문헌[*Journal of Cystic Fibrosis* (2018), 17(5), 595-606], Pedemonte, N. 등의 문헌[*Sci. Adv.* **2020**, *6* (8), eaay9669], Phuan, P.-W. 등의 문헌[*Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 17640], Bose, S. 등의 문헌[*J. Cyst. Fibros.* **2020**, *19 Suppl 1*, S25-S32], Crawford, D.K.의 문헌[*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2020**, *374* (2), 264-272], Brasell, E.J. 등의 문헌[*PLoS One* **2019**, *14* (12), e0223954], Smith, N.J, Solovay, C.F.의 문헌[*Pharm. Pat. Anal.* **2017**, *6* (4), 179-188], Kunzelmann, K. 등의 문헌[*Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 3], 또는 Son, J.-H. 등의 문헌[*Eur. J. of Med. Chem.* **2020**, 112888]에 개시된 화합물로부터 선택된 적어도 2개의 화합물; 및 (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0856] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa',IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물; (b) 화합물 II, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, 및 PTI-801, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물; 및 (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0857] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (a) 식 I, I', I", I''', Ia, IIa, IIa', IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIIa, IIIa', IIIb, IIIc, IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체; (b) 화합물 II, 화합물 III, 화합물 III-d, 화합물 IV, 화합물 V, 화합물 VI, 화합물 VII, 화합물 VIII, 화합물 IX, 화합물 X, PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, FDL-169, ARN5562, ARN21586,

ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766, PTI-801, FDL-176, PTI-808 (디로카프터), GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451, QBW251 (이센티카프터), GLPG3067/ABBV-3067 (나보카프터), ABBV-191, ELX-02, MRT5005, Lunar-CF, RCT223, 아밀로라이드(amiloride), ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634, ARO-ENaC1001, ETD002, 및 DS-1039, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 중수소화된 유도체; 및 (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체.

[0858] 본원에 개시된 임의의 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 약학적으로 허용 가능한 비히클 및 약학적으로 허용 가능한 보조제(adjuvant)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 제제는 약학적으로 허용 가능한 필러, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 윤활제로부터 선택된다.

[0859] 본원에 기술된 약학적 조성물은 낭성 섬유증 및 다른 CFTR-매개 질환을 치료하는 데 유용하다.

[0860] 전술한 바와 같이, 본원에 개시된 약학적 조성물은 임의로 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 보조제 및 비히클로부터 선택될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 원하는 특정 투여 형태에 적합한 경우, 임의의 및 모든 용매, 희석제, 기타 액체 비히클, 분산 보조제, 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제, 유화제, 보존제, 고형분 결합제, 및 윤활제를 포함한다. D.B. Troy(ed.)의 문헌[Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia] 및 J. Swarbrick 및 J. C. Boylan(ed.)의 문헌[*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 1988-1999, Marcel Dekker, New York]에는 약학적 조성물을 제형화하는데 사용된 다양한 담체, 및 이의 제조를 위한 공지된 기술이 개시되어 있다. 임의의 종래 담체가, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나, 달리 약학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용함으로써 본 개시의 화합물과 호환되지 않는 경우를 제외하고, 이러한 종래 담체를 사용하는 것도 본 개시의 범위에 포함되는 것으로 본다. 약학적으로 허용 가능한 적절한 담체의 비제한적인 예는 이온 교환기, 알루미나, 스테아린산 알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질(예: 인간 혈청 알부민), 완충 물질(예: 인산염, 글리신, 소르브산, 및 소르브산칼륨), 포화 식물성 지방산, 물, 염, 및 전해질(예를 들어, 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 및 아연 염)의 부분 글리세리드 혼합물, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 울 지방, 당류(예: 락토오스, 포도당, 및 수크로오스), 전분(예: 옥수수 전분 및 감자 전분), 셀룰로오스 및 이의 유도체(예: 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 아세테이트), 분말 트라가칸스, 맥아, 젤라틴, 탈크, 부형제(예: 코코아 버터 및 좌제 왁스), 오일(예: 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 글리콜(예: 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜), 에스테르(예: 올레산 에틸 및 라우린산 에틸), 한천, 완충제(예: 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄), 알긴산, 발열원이 없는 물, 등장성 식염수, 링거 용액, 에틸 알코올, 인산염 완충액, 비독성의 호환 윤활제(예: 라우릴 황산 나트륨 및 스테아린산 마그네슘), 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제, 방향제, 보존제, 및 항산화제를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0861] **화합물 11 헵탄 용매화물**

[0862] 일부 구현예에서, 본 발명은 화합물 11의 용매화된 결정질 형태를 제공한다. 일부 구현예에서, 용매화된 결정질 형태는 헵탄 용매화물이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화합물 11 헵탄 용매화물을 제공한다. **도 1**은 실온에서 화합물 11 헵탄 용매화물의 X-선 분말 회절도를 제공한다.

[0863] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 실질적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 실질적으로 결정질이다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 Cu Kα 방사선의 입사 빔을 이용해 X-선 분말 회절 분석에 의해 생성된 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 많은 분자를 비대칭 단위로 갖는다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 결정 격자의 물리적 혼합물이다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 결정 격자에서 가변량의 헵탄을 갖는다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 결정 격자에서 화학량론적 양의 헵탄을 갖는다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 결정 격자에서 비화학량론적 양의 헵탄을 갖는다.

[0864] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 5.8 ± 0.2도 2Θ에서의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 10.1 ± 0.2도 2Θ에서의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 11.7 ± 0.2도 2Θ에서의 신호를 갖는 X-선 분

말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 5.8 ± 0.2도 2Θ, 10.1 ± 0.2도 2Θ, 및 11.7 ± 0.2도 2Θ로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0865] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 (a) 5.8 ± 0.2도 2Θ, 10.1 ± 0.2도 2Θ, 및 11.7 ± 0.2도 2Θ로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 신호, 및 (b) 5.6 ± 0.2도 2Θ, 18,1 ± 0.2도 2Θ, 20.5 ± 0.2도 2Θ, 및 20.9 ± 0.2도 2Θ로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 5.6 ± 0.2도 2Θ, 5.8 ± 0.2도 2Θ, 10.1 ± 0.2도 2Θ, 11.7 ± 0.2도 2Θ, 18.1 ± 0.2도 2Θ, 20.5 ± 0.2도 2Θ, 및 20.9 ± 0.2도 2Θ에서의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0866] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 **도 1**과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0867] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 166.3 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 165.8 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 164.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 163.4 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 154.8 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 154.0 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 152.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 151.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 140.2 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 139.4 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 138.5 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 138.0 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 135.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 134.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 131.3 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 130.2 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 129.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 128.5 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 125.7 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 123.7 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 123.2 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 122.9 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 121.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 120.2 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 119.2 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 117.8 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 76.2 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 74.4 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특

징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 73.7 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 73.3 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 40.0 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 38.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 37.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 36.9 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 35.7 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 33.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 32.5 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 32.0 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 30.4 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 30.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 29.5 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 28.8 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 28.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 27.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 25.3 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 23.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 22.7 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 22.0 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 21.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 20.3 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 19.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 18.3 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 17.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 13.8 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 13.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 12.5 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0868] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 166.3 ± 0.2 ppm, 165.8 ± 0.2 ppm, 164.6 ± 0.2 ppm, 163.4 ± 0.2 ppm, 154.8 ± 0.2 ppm, 154.0 ± 0.2 ppm, 152.1 ± 0.2 degppm, 151.6 ± 0.2 ppm, 140.2 ± 0.2 ppm, 139.4 ± 0.2 ppm, 138.5 ± 0.2 ppm, 138.0 ± 0.2 ppm, 135.1 ± 0.2 ppm, 134.6 ± 0.2 ppm, 131.3 ± 0.2 ppm, 130.2 ± 0.2 ppm, 129.6 ± 0.2 ppm, 128.5 ± 0.2 ppm, 125.7 ± 0.2 ppm, 123.7 ± 0.2 ppm, 123.2 ± 0.2 ppm, 122.9 ± 0.2 ppm, 121.1 ± 0.2 ppm, 120.2 ± 0.2 ppm, 119.2 ± 0.2 ppm, 117.8 ± 0.2 ppm, 76.2 ± 0.2 ppm, 74.4 ± 0.2 ppm, 73.7 ± 0.2 ppm, 73.3 ± 0.2 ppm, 40.0 ± 0.2 ppm, 38.6 ± 0.2 ppm, 37.6 ± 0.2 ppm, 36.9 ± 0.2 ppm, 35.7 ± 0.2 ppm, 33.6 ± 0.2 ppm, 32.5 ± 0.2 ppm, 32.0 ± 0.2 ppm, 30.4 ± 0.2 ppm, 30.1 ± 0.2 ppm, 29.5 ± 0.2 ppm, 28.8 ± 0.2 ppm, 28.1 ± 0.2 ppm, 27.1 ± 0.2 ppm, 25.3 ± 0.2 ppm, 23.1 ± 0.2 ppm, 22.7 ± 0.2 ppm, 22.0 ± 0.2 ppm, 21.6 ± 0.2 ppm, 20.3 ± 0.2 ppm, 19.6 ± 0.2 ppm, 18.3 ± 0.2 ppm, 17.6 ± 0.2 ppm, 13.8 ± 0.2 ppm, 13.1 ± 0.2 ppm, 및 12.5

± 0.2 ppm으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0869] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 **도 3**과 실질적으로 유사한 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0870] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -63.5 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -63.8 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -65.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -65.8 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -66.3 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -67.0 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -74.0 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -74.9 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -76.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0871] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -65.1 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, 및 -76.6 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -63.5 ± 0.2 ppm, -65.1 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, -74.9 ± 0.2 ppm, 및 -76.6 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -63.5 ± 0.2 ppm, -63.8 ± 0.2 ppm, -65.1 ± 0.2 ppm, -65.8 ± 0.2 ppm, -66.3 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, -74.0 ± 0.2 ppm, -74.9 ± 0.2 ppm, 및 -76.6 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개, 또는 그 이상의 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 -63.5 ± 0.2 ppm, -63.8 ± 0.2 ppm, -65.1 ± 0.2 ppm, -65.8 ± 0.2 ppm, -66.3 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, -74.0 ± 0.2 ppm, -74.9 ± 0.2 ppm, -76.6 ± 0.2 ppm, 및 -77.6 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개, 또는 그 이상의 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

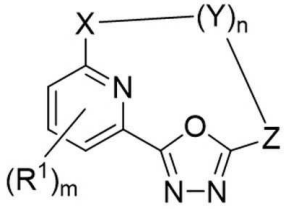
[0872] 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물은 **도 4**와 실질적으로 유사한 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0873] 본 발명의 다른 양태는 화합물 11의 용매화된 결정질 고형분 형태를 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화합물 11을 하나 이상의 용매에 용해시켜 혼합물을 형성하는 단계 및 혼합물로부터 화합물을 결정화시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 용매는 헵탄을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 용매는 헵탄 및 디클로로메탄을 포함한다.

[0874] 본 발명의 또 다른 양태는 화합물 11 헵탄 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물을 제조하는 방법은 다음을 포함한다: (i) 화합물 11을 헵탄 및 디클로로메탄에 용해시켜 혼합물을 형성하는 단계; (ii) 혼합물을 농축시키는 단계; (iii) 혼합물로부터 고형분을 수집하는 단계; 및 (iv) 수집된 고형분을 건조시키는 단계. 일부 구현예에서, 단계 (ii)는 혼합물을 실온에서 휘젓는 단계를 임의로 포함한다. 일부 구현예에서, 단계 (iii)은 수집된 고형분을 차가운 헵탄으로 헹구는 단계를 임의로 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 11 헵탄 용매화물을 제조하는 방법은 화합물 11을 헵탄 및 디클로로메탄에 용해시키는 단계, 회전 증발 하에 농축시키는 단계, 실온에서 휘젓는 단계, 고형분을 여과하는 단계, 고형분을 차가운 헵탄으로 세척하는 단계, 및 진공 하에 건조시켜 화합물 11 헵탄 용매화물을 수득하는 단계를 포함한다.

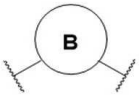
[0875] **비제한적인 예시적인 구현예**

[0876] 1. 화합물 I:

[0877]  I ,

[0878] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물로서, 식 중:

[0879] **X**는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0880] 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[0881] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_3-C_8 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}-$로부터 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0882] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0883] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[0884] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0885] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0886] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0887] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0888] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0889] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0890] o 할로겐,

[0891] o 옥소,

[0892] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0893] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0894] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0895] o 할로겐,

[0896] o CN,

[0897] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0898] o C_1-C_6 알콕시,

[0899] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0900] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0901] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0902] o 할로겐,

[0903] o CN,

[0904] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0905] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0906] - 할로겐,

[0907] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0908] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0909] o C_6-C_{10} 아릴,

[0910] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0911] o 할로겐,

[0912] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0913] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0914] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

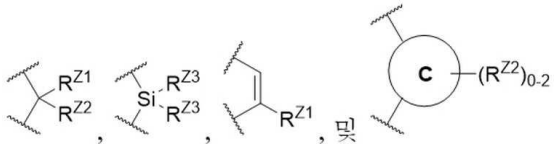
[0915] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0916] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0917] o 옥소;

[0918] 각각의 $\mathbf{R}^1$은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-O\mathbf{R}^2$, $-N(\mathbf{R}^2)_2$, $-CO_2\mathbf{R}^2$, $-CO-N(\mathbf{R}^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2\mathbf{R}^2$, $-S\mathbf{R}^2$, $-SO\mathbf{R}^2$, $-PO(O\mathbf{R}^2)_2$, 및 $-PO(\mathbf{R}^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0919] 각각의 $\mathbf{R}^2$는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0920] **Z**는  로부터 선택되되; **고리 C**는 C_6-C_{10} 아릴 및 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0921] $\mathbf{R}^{Z1}$은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0922] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

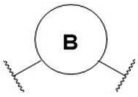
[0923] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하고;

[0924] n은 4, 5, 6, 7, 및 8로부터 선택되고;

[0925] m은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택되는, 화합물.

[0926] 2. 구현예 1에 있어서,

[0927] X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0928] 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되고;

[0929] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}-$로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[0930] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0931] 고리 B는 다음으로부터 선택되고:

[0932] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0933] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0934] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[0935] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[0936] 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0937] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[0938] o 할로겐,

[0939] o 옥소,

[0940] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0941] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0942] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[0943] o 할로겐,

[0944] o CN,

[0945] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0946] o C_1-C_6 알콕시,

[0947] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0948] o C_3-C_8 시클로알킬,

[0949] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[0950] o 할로겐,

[0951] o CN,

[0952] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0953] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[0954] - 할로겐,

[0955] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[0956] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0957] o C_6-C_{10} 아릴,

[0958] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[0959] o 할로겐,

[0960] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[0961] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[0962] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

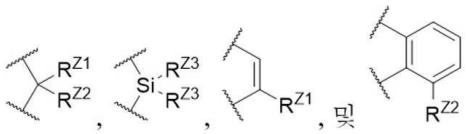
[0963] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[0964] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[0965] o 옥소;

[0966] 각각의 R^1은 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0967] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[0968] Z는  로부터 선택되고;

[0969] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의

기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

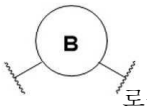
[0970] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[0971] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하고;

[0972] **n**은 4, 5, 6, 및 7로부터 선택되고;

[0973] **m**은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

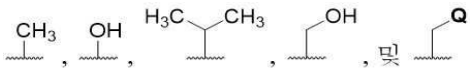
[0974] 3. 구현예 1 또는 2에 있어서, **X**는 -O-인, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0975] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_{2-}$, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0976] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0977] 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[0978] 수소, 

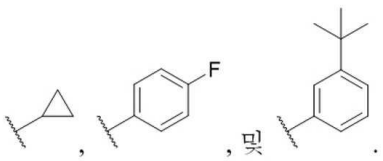
, 및 .

[0979] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[0980] - C_3-C_8 시클로알킬,

[0981] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

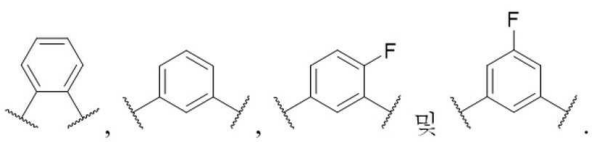
[0982] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[0983] 

, , 및 .

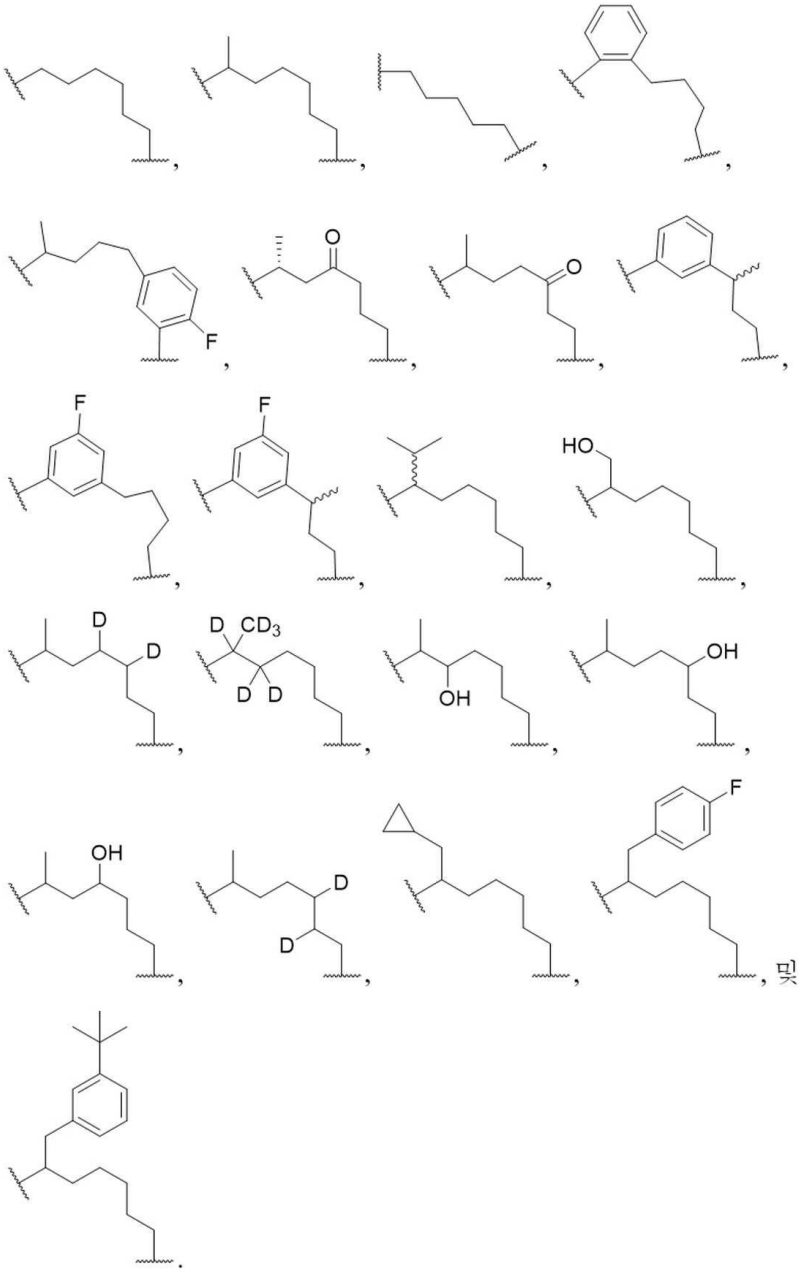
[0984] 9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0985] 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[0986] 

, , , 및 .

[0987] 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, -(Y)$_n$-은 다음으로부터 선택된 기인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[0988] 

[0989]

[0990] 12. 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, Y는 -C(R^Y)$_2$-인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0991] 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{1}은 -CF$_3$ 및 -N(R^2)$_2$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[0992] 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{2}는 수소 및 C$_1$-C$_6$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[0993] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, R^{2}는 수소인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0994] 16. 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, **Z**는 인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0995] 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0996] 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 $-CF_3$인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0997] 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, R^{Z2}는 하이드록시인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

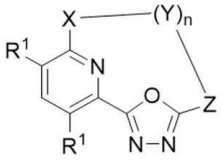
[0998] 20. 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, **n**은 4, 5, 및 6으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[0999] 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, **n**은 6인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1000] 22. 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, **m**은 1 및 2로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

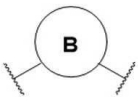
[1001] 23. 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, **m**은 2인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1002] 24. 식 **Ia**의 화합물:

[1003]  **Ia**,

[1004] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물로서, 식 중:

[1005] **X**는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[1006] 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2$-, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[1007] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[1008] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[1009] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[1010] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환

됨),

[1011] - C_3-C_8 시클로알킬,

[1012] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[1013] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[1014] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[1015] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[1016] o 할로겐,

[1017] o 옥소,

[1018] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1019] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1020] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[1021] o 할로겐,

[1022] o CN,

[1023] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1024] o C_1-C_6 알콕시,

[1025] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1026] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1027] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[1028] o 할로겐,

[1029] o CN,

[1030] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1031] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[1032] - 할로겐,

[1033] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[1034] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1035] o C_6-C_{10} 아릴,

[1036] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[1037] o 할로겐,

[1038] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1039] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[1040] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

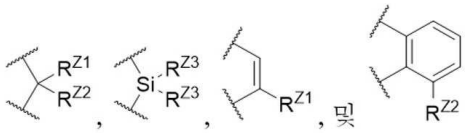
[1041] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[1042] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1043] o 옥소;

[1044] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[1045] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[1046] Z는  로부터 선택되고;

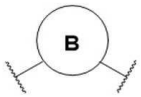
[1047] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[1048] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[1049] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하고;

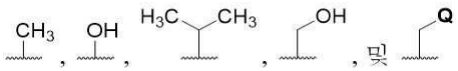
[1050] n은 4, 5, 6, 및 7로부터 선택되는, 화합물.

[1051] 25. 구현예 24에 있어서, X는 -O-인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1052] 26. 구현예 24 또는 25에 있어서, 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1053] 27. 구현예 24 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1054] 28. 구현예 24 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

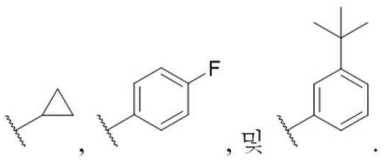
[1055] 수소,  .

[1056] 29. 구현예 24 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1057] - C_3-C_8 시클로알킬,

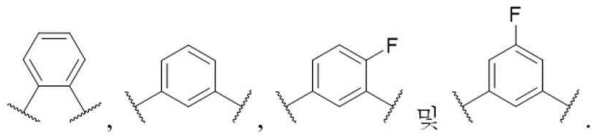
[1058] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

[1059] 30. 구현예 24 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

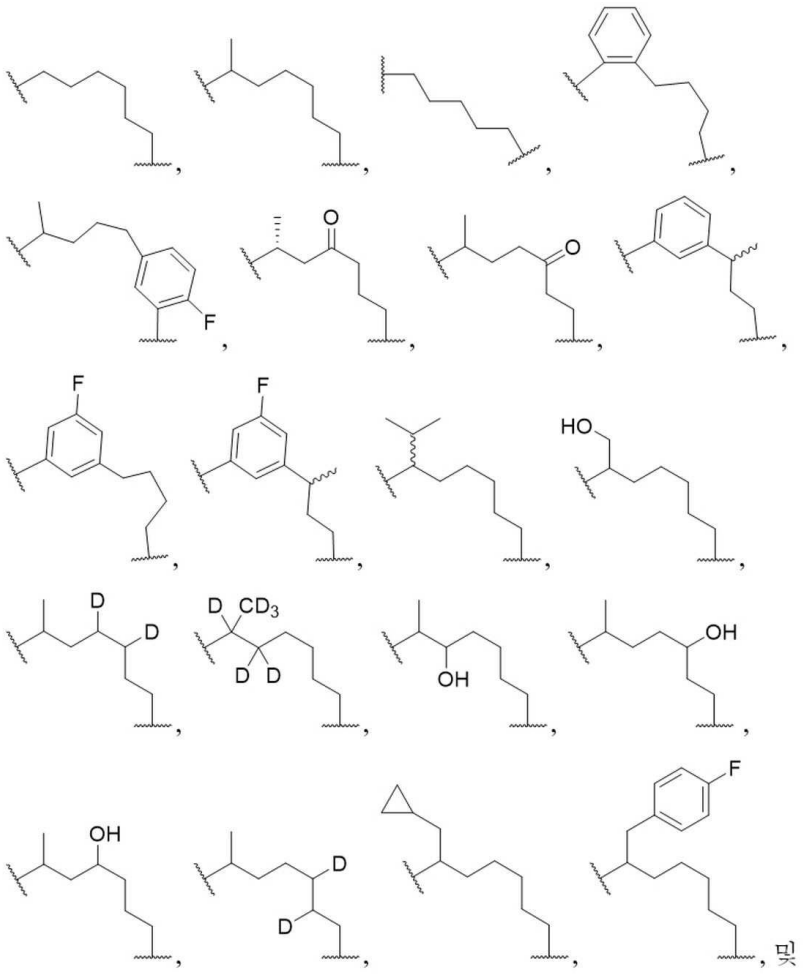
[1060] 

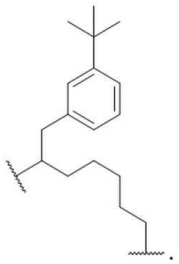
[1061] 31. 구현예 24 내지 30 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1062] 32. 구현예 24 내지 31 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1063] 

[1064] 33. 구현예 24 내지 32 중 어느 하나에 있어서, -(**Y**)$_n$-은 다음으로부터 선택된 기인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1065] 



[1066]

[1067] 34. 구현예 24 내지 33 중 어느 하나에 있어서, Y는 $-C(R^{Y})_2-$인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1068] 35. 구현예 24 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^1은 $-CF_3$ 및 $-N(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1069] 36. 구현예 24 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1070] 37. 구현예 24 내지 36 중 어느 하나에 있어서, R^2는 수소인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1071] 38. 구현예 24 내지 37 중 어느 하나에 있어서, Z는 인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1072] 39. 구현예 24 내지 38 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

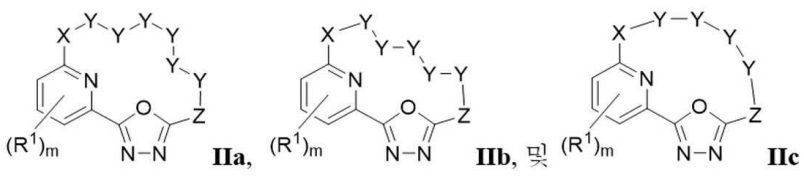
[1073] 40. 구현예 24 내지 39 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 $-CF_3$인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1074] 41. 구현예 24 내지 40 중 어느 하나에 있어서, R^{Z2}는 하이드록시인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1075] 42. 구현예 24 내지 41 중 어느 하나에 있어서, n은 4, 5, 및 6으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

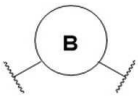
[1076] 43. 구현예 24 내지 42 중 어느 하나에 있어서, n은 6인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1077] 44. 식 IIa, IIb, 및 IIc의 화합물:

[1078]  **IIa,** **IIb,** 및 **IIc**,

[1079] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물로서, 식 중:

[1080] X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[1081] 각각의 **Y**는 $-C(R^{Y})_2-$, -O-, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되고;

[1082] 각각의 R^{Y}는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^{Y}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^{Y}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[1083] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[1084] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[1085] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1086] - C_3-C_8 시클로알킬,

[1087] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[1088] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[1089] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[1090] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[1091] o 할로겐,

[1092] o 옥소,

[1093] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1094] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1095] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[1096] o 할로겐,

[1097] o CN,

[1098] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1099] o C_1-C_6 알콕시,

[1100] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1101] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1102] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[1103] o 할로겐,

[1104] o CN,

[1105] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1106] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[1107] - 할로겐,

[1108] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[1109] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1110] o C_6-C_{10} 아릴,

[1111] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[1112] o 할로겐,

[1113] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1114] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[1115] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

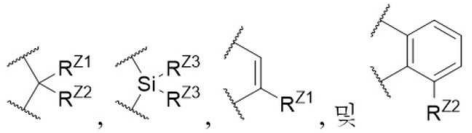
[1116] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[1117] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1118] o 옥소;

[1119] 각각의 R^1은 할로겐, $-CF_3$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[1120] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[1121] Z는  로부터 선택되고;

[1122] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[1123] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

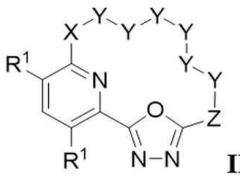
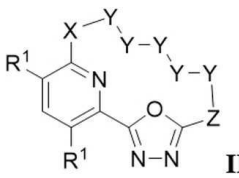
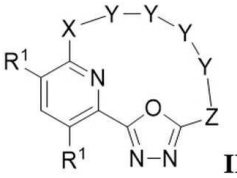
[1124] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하고;

[1125] m은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 및 약학적으로 허용 가능한 염.

[1126] 45. 구현예 44에 있어서, m은 1 및 2로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

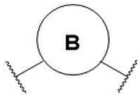
[1127] 46. 구현예 44 또는 45에 있어서, m은 2인, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1128] 47. 식 IId, IIe, 및 IIf의 화합물:

[1129]  **IId,**  **IIe,** 및  **IIf**,

[1130] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물로서, 식 중:

[1131] **X**는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[1132] 각각의 **Y**는 $-C(R^Y)_2-$, -O-, -CO-, 및 

[1133] 로부터 독립적으로 선택되고;

[1134] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}-$로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[1135] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[1136] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[1137] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1138] - C_3-C_8 시클로알킬,

[1139] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[1140] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[1141] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[1142] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[1143] o 할로겐,

[1144] o 옥소,

[1145] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1146] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1147] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[1148] o 할로겐,

[1149] o CN,

[1150] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1151] o C_1-C_6 알콕시,

[1152] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1153] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1154] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[1155] o 할로겐,

[1156] o CN,

[1157] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1158] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[1159] - 할로겐,

[1160] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[1161] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1162] o C_6-C_{10} 아릴,

[1163] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[1164] o 할로겐,

[1165] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1166] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[1167] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

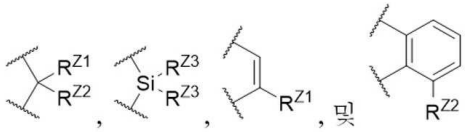
[1168] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[1169] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1170] o 옥소;

[1171] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[1172] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[1173] Z는 

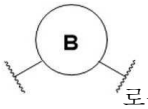
로부터 선택되고;

[1174] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[1175] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[1176] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하는, 화합물.

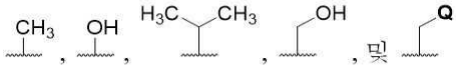
[1177] 48. 구현예 44 내지 47 중 어느 하나에 있어서, X는 -O-인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1178] 49. 구현예 44 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1179] 50. 구현예 44 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1180] 51. 구현예 44 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1181] 수소, 

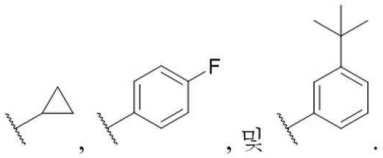
, 및 .

[1182] 52. 구현예 44 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1183] - C_3-C_8 시클로알킬,

[1184] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

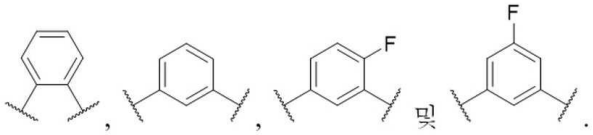
[1185] 53. 구현예 44 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1186] 

, , 및 .

[1187] 54. 구현예 44 내지 53 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1188] 55. 구현예 44 내지 54 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1189] 

, , , 및 .

[1190] 56. 구현예 44 내지 55 중 어느 하나에 있어서, Y는 $-C(R^Y)_2-$인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1191] 57. 구현예 44 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^1은 $-CF_3$ 및 $-N(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1192] 58. 구현예 44 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1193] 59. 구현예 44 내지 58 중 어느 하나에 있어서, R^2는 수소인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

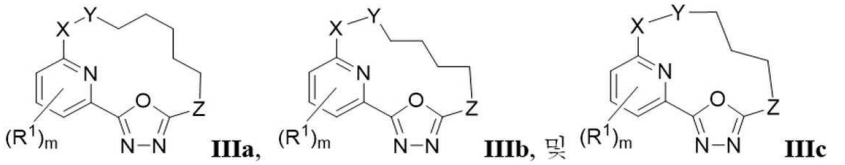
[1194] 60. 구현예 44 내지 59 중 어느 하나에 있어서, Z는 인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1195] 61. 구현예 44 내지 60 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1196] 62. 구현예 44 내지 61 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 $-CF_3$인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

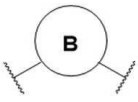
[1197] 63. 구현예 44 내지 62 중 어느 하나에 있어서, R^{Z2}는 하이드록시인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1198] 64. 식 IIIa, IIIb, 및 IIIc의 화합물:

[1199]  IIIa, IIIb, 및 IIIc,

[1200] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물로서, 식 중:

[1201] X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[1202] 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2$-, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[1203] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 독립적으로 선택되거나; 동일한 원자 상의 R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^Y의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[1204] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[1205] 고리 B는 다음으로부터 선택되고:

[1206] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1207] - C_3-C_8 시클로알킬,

[1208] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[1209] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[1210] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[1211] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[1212] o 할로겐,

[1213] o 옥소,

[1214] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1215] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1216] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[1217] o 할로겐,

[1218] o CN,

[1219] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1220] o C_1-C_6 알콕시,

[1221] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1222] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1223] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[1224] o 할로겐,

[1225] o CN,

[1226] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1227] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[1228] - 할로겐,

[1229] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[1230] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1231] o C_6-C_{10} 아릴,

[1232] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[1233] o 할로겐,

[1234] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1235] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[1236] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

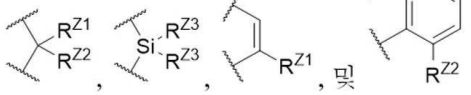
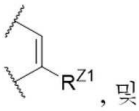
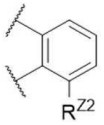
[1237] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[1238] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1239] o 옥소;

[1240] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[1241] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[1242] Z는  , ,  , 및  로부터 선택되고;

[1243] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[1244] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

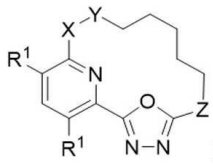
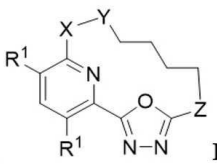
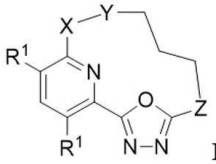
[1245] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하고;

[1246] m은 0, 1, 2, 및 3으로부터 선택되는, 화합물.

[1247] 65. 구현예 64에 있어서, m은 1 및 2로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

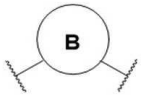
[1248] 66. 구현예 64 또는 65에 있어서, m은 2인, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1249] 67. 식 IIId, IIIe, 및 IIIf의 화합물:

[1250]  IIId,  IIIe, 및  IIIf,

[1251] 및 이의 중수소화된 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물로서, 식 중:

[1252] X는 -O-, -S-, -SO-, 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[1253] 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2$-, -O-, -CO-, 및  로부터 독립적으로 선택되고;

[1254] 각각의 R^Y는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, $-OR^{Y1}$, $-CO_2R^{Y1}$, $-COR^{Y1}$, $-CON(R^{Y1})_2$, 및 $-NR^{Y1}$-로부터 독립적으로

선택되거나; 동일한 원자 상의 R^{Y}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 C_3-C_8 시클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택된 고리를 형성하거나; 하나는 하나의 원자 상에 있고 다른 하나는 인접한 원자 상에 있는, R^{Y}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 pi 결합을 형성하고;

[1255] 각각의 R^{Y1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소에 결합된 R^{Y1}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원 헤테로시클릴을 형성하고;

[1256] **고리 B**는 다음으로부터 선택되고:

[1257] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1258] - C_3-C_8 시클로알킬,

[1259] - 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및

[1260] - 3원 내지 6원 헤테로시클릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨);

[1261] 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[1262] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬:

[1263] o 할로겐,

[1264] o 옥소,

[1265] o C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1266] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1267] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_3-C_8 시클로알킬:

[1268] o 할로겐,

[1269] o CN,

[1270] o C_1-C_6 알킬(할로겐, $-NH_2$, 및 -NHCOMe로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1271] o C_1-C_6 알콕시,

[1272] o C_6-C_{10} 아릴(C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1273] o C_3-C_8 시클로알킬,

[1274] - 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴:

[1275] o 할로겐,

[1276] o CN,

[1277] o C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1278] o 다음으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시:

[1279] - 할로겐,

[1280] - C_3-C_8 시클로알킬(CF_3으로 임의 치환됨),

[1281] o C_3-C_8 시클로알킬(할로겐, CF_3, OCF_3, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1282] o C_6-C_{10} 아릴,

[1283] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴:

[1284] o 할로겐,

[1285] o C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨),

[1286] o C_3-C_8 시클로알킬(1개 내지 3개의 CF_3 기로 임의 치환됨), 및

[1287] o 3원 내지 10원 헤테로시클릴,

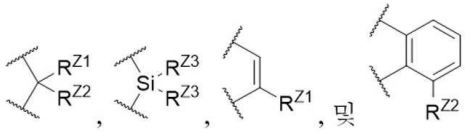
[1288] - 다음으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로시클릴:

[1289] o C_1-C_6 알킬(옥소 및 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및

[1290] o 옥소;

[1291] 각각의 R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-CO_2R^2$, $-CO-N(R^2)_2$, -CN, 페닐, 벤질, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-PO(OR^2)_2$, 및 $-PO(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[1292] 각각의 R^2는 수소, C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환된 C_1-C_6 알콕시로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

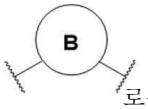
[1293] Z는 
로부터 선택되고;

[1294] R^{Z1}은 수소, -CN, C_1-C_6 알킬(할로겐 또는 1개 내지 3개의 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[1295] R^{Z2}는 수소, 할로겐, 및 하이드록시로부터 선택되거나, R^{Z1} 및 R^{Z2}는 합쳐져 옥소 및 =N-OH로부터 선택된 기를 형성하고;

[1296] 각각의 R^{Z3}은 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 및 C_6-C_{10} 아릴로부터 독립적으로 선택되거나; R^{Z3}의 2개의 인스턴스가 합쳐져 3원 내지 6원의 헤테로시클릴을 형성하는, 화합물.

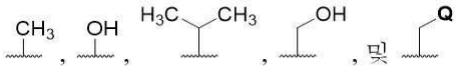
[1297] 68. 구현예 64 내지 67 중 어느 하나에 있어서, X는 -O-인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1298] 69. 구현예 64 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Y는 $-C(R^Y)_2-$, -CO-, 및 

로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1299] 70. 구현예 64 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^Y는 수소, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), 및 $-OR^{Y1}$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1300] 71. 구현예 64 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

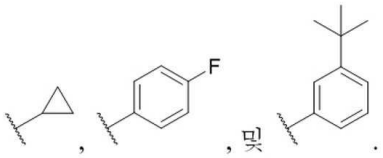
[1301] 수소,  .

[1302] 72. 구현예 64 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1303] - C_3-C_8 시클로알킬,

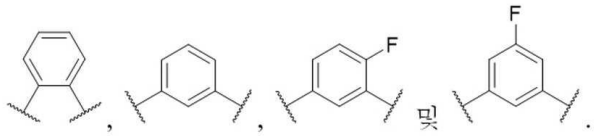
[1304] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

[1305] 73. 구현예 64 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1306]  .

[1307] 74. 구현예 64 내지 73 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 C_6-C_{10} 아릴로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1308] 75. 구현예 64 내지 74 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1309]  .

[1310] 76. 구현예 64 내지 75 중 어느 하나에 있어서, Y는 $-C(R^Y)_2-$인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1311] 77. 구현예 64 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^1은 $-CF_3$ 및 $-N(R^2)_2$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1312] 78. 구현예 64 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1313] 79. 구현예 64 내지 78 중 어느 하나에 있어서, R^2는 수소인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1314] 80. 구현예 64 내지 79 중 어느 하나에 있어서, Z는 인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1315] 81. 구현예 64 내지 80 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1316] 82. 구현예 64 내지 81 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 $-CF_3$인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1317] 83. 구현예 64 내지 82 중 어느 하나에 있어서, R^{Z2}는 하이드록시인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1318] 84. 구현예 1에 있어서, **X**는 -O-인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1319] 85. 구현예 1 또는 84에 있어서, 각각의 R^{Y}는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 **Q**로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨), C_3-C_8 시클로알킬, 및 -O**RY1**로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

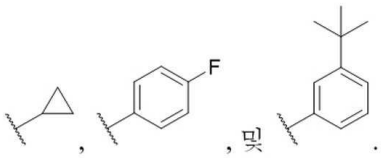
[1320] 86. 구현예 1, 84, 및 85 중 어느 하나에 있어서, -OR^{Y1}은 -OH인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1321] 87. 구현예 1 및 84 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

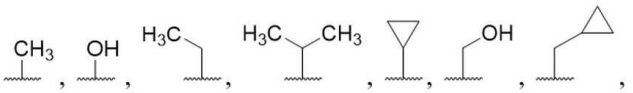
[1322] - C_3-C_8 시클로알킬,

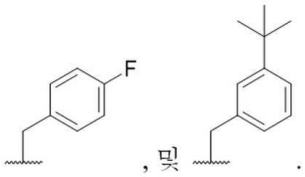
[1323] - C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨).

[1324] 88. 구현예 1 및 84 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 각각의 **Q**는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1325] 

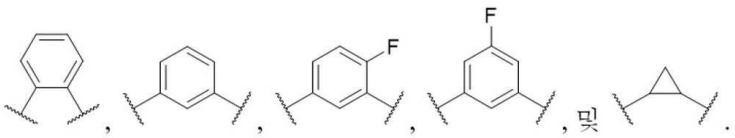
[1326] 89. 구현예 1 및 84 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{Y}는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1327] 수소, 불소, 

[1328] 

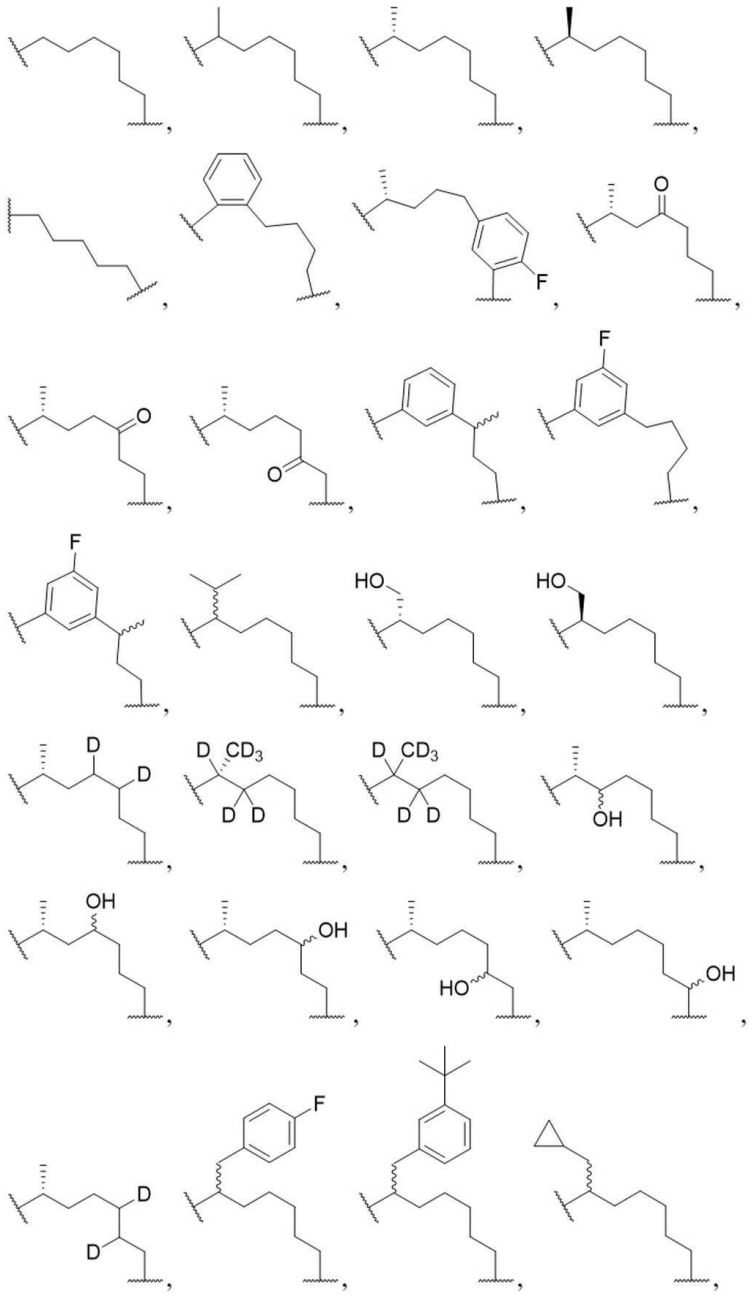
[1329] 90. 구현예 1 및 84 내지 89 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환된 페닐 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1330] 91. 구현예 1 및 84 내지 90 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

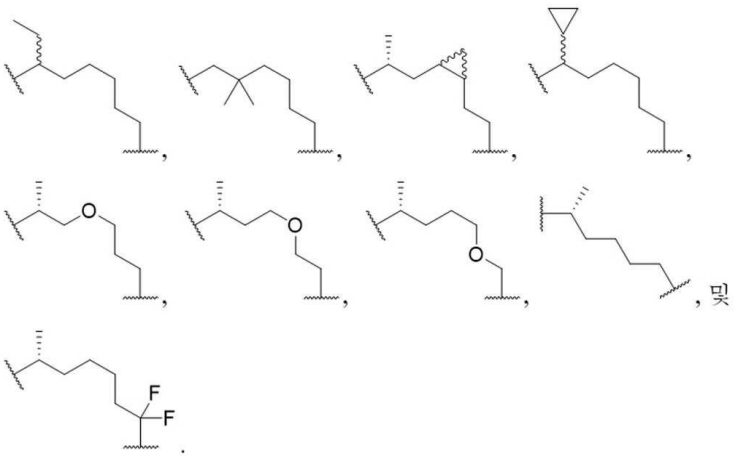
[1331] 

[1332] 92. 구현예 1 및 84 내지 91 중 어느 하나에 있어서, **n**은 4, 5, 및 6으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1333] 93. 구현예 1 및 84 내지 92 중 어느 하나에 있어서, -(Y)$_n$-은 다음으로부터 선택된 기인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



[1334]

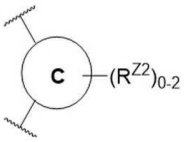


[1335]

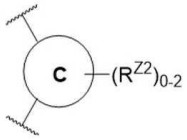
[1336] 94. 구현예 1 및 84 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^1은 C_1-C_6 알킬(할로겐 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨), $-N(R^2)_2$, 및 $-CO_2R^2$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1337] 95. 구현예 1 및 84 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^2는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

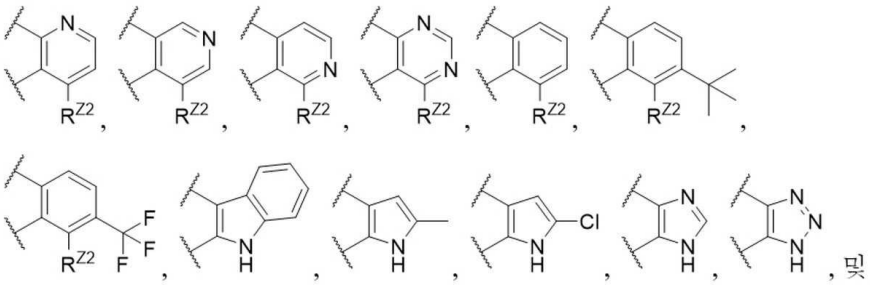
[1338] 96. 구현예 1 및 85 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^1은 $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, CO_2H, 및 CH_2OH로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1339] 97. 구현예 1 및 84 내지 96 중 어느 하나에 있어서, Z는 및  로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1340] 98. 구현예 1 및 84 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 기:

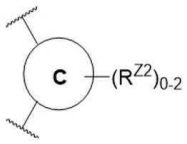


[1341] 는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

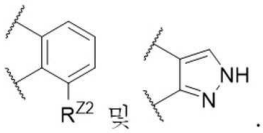


[1342] .

[1343] 99. 구현예 1 및 84 내지 98 중 어느 하나에 있어서, 기:



[1344] 는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수수화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



[1345] .

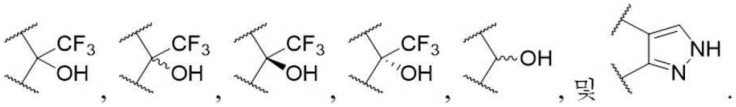
[1346] 100. 구현예 1 및 84 내지 99 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 수소 및 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1347] 101. 구현예 1 및 84 내지 100 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 수소 및 $-CF_3$으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화

된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1348] 102. 구현예 1 내지 84 내지 101 중 어느 하나에 있어서, R^{Z2}는 하이드록시인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

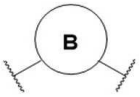
[1349] 103. 구현예 1 및 84 내지 102 중 어느 하나에 있어서, Z는 다음으로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1350] 

[1351] 104. 구현예 1 및 84 내지 103 중 어느 하나에 있어서, m은 1 및 2로부터 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1352] 105. 구현예 1, 2, 및 84 내지 104 중 어느 하나에 있어서,

[1353] X는 -O-이고;

[1354] 각각의 Y는 $-C(R^{Y})_2-$, -O-, 및 

로부터 독립적으로 선택되고;

[1355] 각각의 R^{Y}는 수소 및 C_1-C_6 알킬(하이드록시 및 Q로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고;

[1356] 고리 B는 C_3-C_8 시클로알킬기로부터 선택되고:

[1357] 각각의 Q는 C_3-C_8 시클로알킬 및 C_6-C_{10} 아릴(할로겐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환됨)로부터 독립적으로 선택되고,

[1358] 각각의 R^{1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨) 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[1359] Z는

이고;

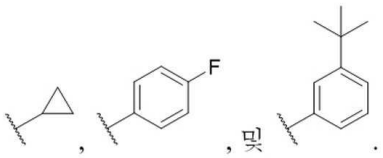
[1360] R^{Z1}은 C_1-C_6 알킬(할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환됨)로부터 선택되고;

[1361] R^{Z2}는 하이드록시이고;

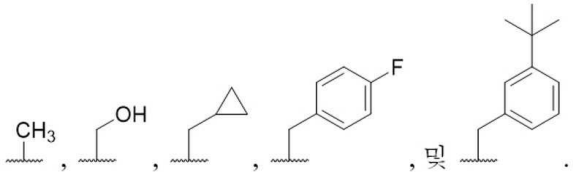
[1362] n은 5 및 6으로부터 선택되고;

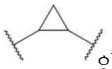
[1363] m은 2인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1364] 106. 구현예 1, 2, 및 84 내지 105 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

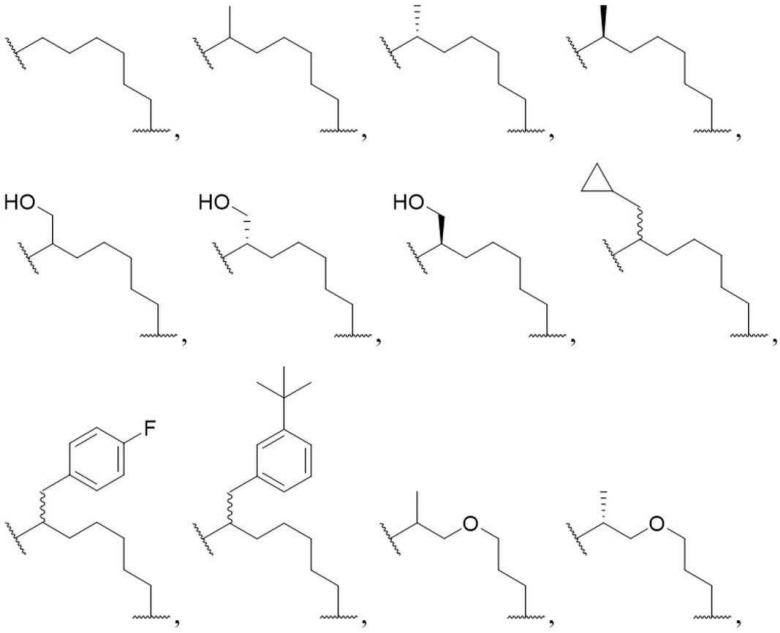
[1365] 

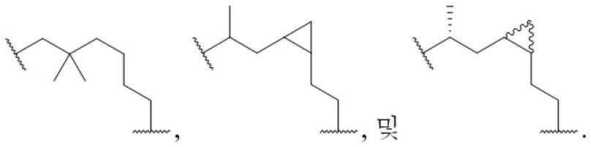
[1366] 107. 구현예 1, 2, 및 84 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{Y}는 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1367] 수소,  , 및 .

[1368] 108. 구현예 1, 2, 및 84 내지 107 중 어느 하나에 있어서, **고리 B**는  인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1369] 109. 구현예 1, 2, 및 84 내지 108 중 어느 하나에 있어서, $-(Y)_n-$은 다음으로부터 선택된 기인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

[1370] 

[1371]  , 및 .

[1372] 110. 구현예 1, 2, 및 84 내지 109 중 어느 하나에 있어서, R^{Z1}은 $-CF_3$인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1373] 111. 구현예 1, 2, 및 84 내지 110 중 어느 하나에 있어서, **n**은 5인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

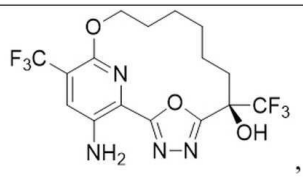
[1374] 112. 구현예 1, 2, 및 84 내지 110 중 어느 하나에 있어서, **n**은 6인, 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[1375] 113. 표 12의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물.

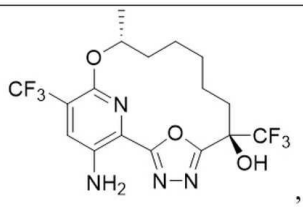
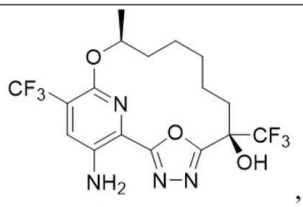
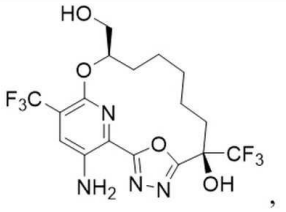
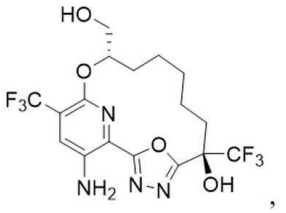
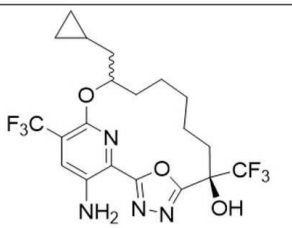
[1376] 114. 표 13의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체로부터 선택된 화합물.

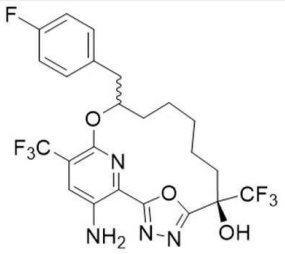
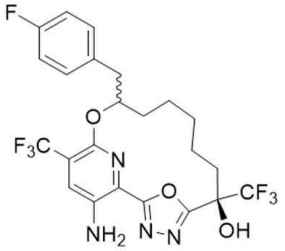
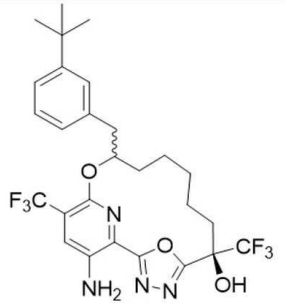
[1377] 115. 구현예 113의 화합물로서, 다음 화합물, 이의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 화합물:

[1378]

화합물 번호	구조
5	 ,

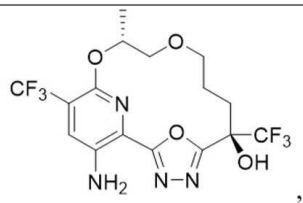
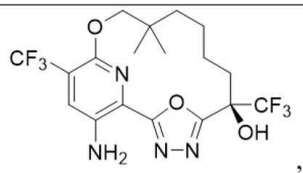
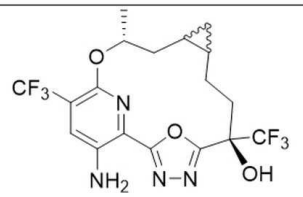
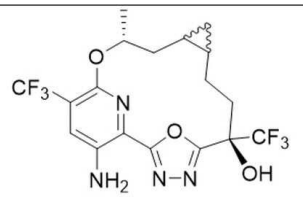
[1379]

화합물 번호	구조
11	 ,
14	 ,
36	 ,
37	 ,
47	 거울상이성질체 1 ,

화합물 번호	구조
49	 거울상이성질체 1 ,
50	 거울상이성질체 2 ,
52	 거울상이성질체 2 ,

[1380]

[1381] 116. 구현예 114의 화합물로서, 다음으로부터 선택되는 화합물, 이의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염:

화합물 번호	구조
59	 ,
61	 ,
63	 거울상이성질체 1 ,
64	 거울상이성질체 2 ,

[1382]

[1383] 117. 구현예 1 내지 116 중 어느 하나의 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[1384] 118. 구현예 117에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

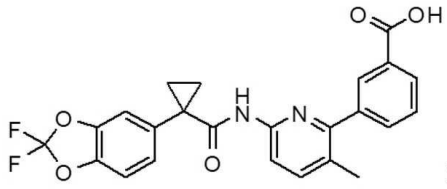
[1385] 119. 구현예 118에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 조절 활성을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 중수소화된 유도체를 포함하는, 약학적 조성물.

[1386] 120. 구현예 118 또는 119에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 교정제를 포함하는, 약학적 조성물.

[1387] 121. 구현예 118 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (*R*)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-*N*-(1-(2,3-디하이드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드(화합물 II)를 포함하는, 약학적 조성물:

[1388] II .

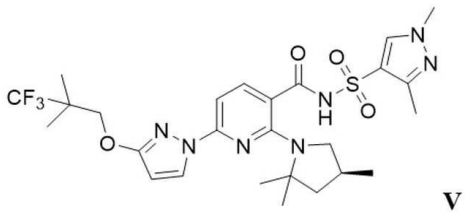
[1389] 122. 구현예 118 내지 121 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산(화합물 IV)을 포함하는, 약학적 조성물:



IV .

[1390]

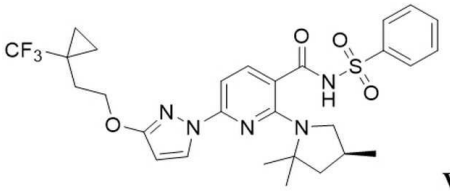
[1391] 123. 구현예 118 내지 122 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 *N*-(1,3-디메틸피라졸-4-일)설포닐-6-[3-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-프로폭시)피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드(화합물 **V**)를 포함하는, 약학적 조성물:



V .

[1392]

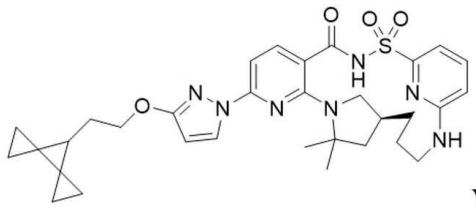
[1393] 124. 구현예 118 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 *N*-(벤젠설포닐)-6-[3-[2-[1-(트리플루오로메틸) 시클로프로필]에톡시]피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드(화합물 **VI**)를 포함하는, 약학적 조성물:



VI .

[1394]

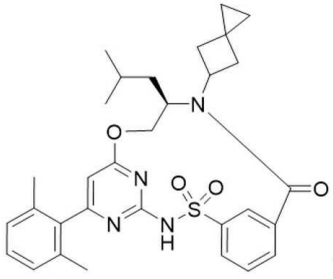
[1395] 125. 구현예 118 내지 124 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (들) (14*S*)-8-[3-(2-{디스피로[2.0.2.1]헵탄-7-일}에톡시)-1*H*-피라졸-1-일]-12,12-디메틸-2λ^{6}-티아-3,9,11,18,23-펜타아자테트라시클로[17.3.1,111,14.05,10]테트라코사-1(22),5,7,9,19(23),20-헥사엔-2,2,4-트리온(화합물 **VII**)을 포함하는, 약학적 조성물:



VII .

[1396]

[1397] 126. 구현예 118 내지 125 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (들) (11*R*)-6-(2,6-디메틸페닐)-11-(2-메틸프로필)-12-{스피로[2.3]헥산-5-일}-9-옥사-2λ^{6}-티아-3,5,12,19-테트라아자트리시클로[12.3.1.14,8]노나데카-1(17),4(19),5,7,14(18),15-헥사엔-2,2,13-트리온(화합물 **VIII**)을 포함하는, 약학적 조성물:



VIII .

[1398]

[1399] 127. 구현예 118 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 PTI-428, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, 및 PTI-801로부터 선택된 적어도 하나의 화합물

을 포함하는, 약학적 조성물.

[1400] 128. 구현예 118 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 강화제 인핸서를 포함하는, 약학적 조성물.

[1401] 129. 구현예 118 내지 128 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 ASP-11을 포함하는, 약학적 조성물.

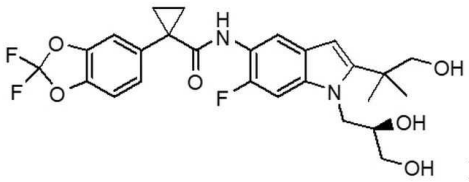
[1402] 130. 낭성 섬유증을 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 116 중 어느 하나의 화합물, 염, 또는 중수소화된 유도체, 또는 구현예 117 내지 129 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1403] 131. 구현예 130에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[1404] 132. 구현예 131에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 조절 활성을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 중수소화된 유도체를 포함하는, 방법.

[1405] 133. 구현예 131 또는 132에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 교정제를 포함하는, 방법.

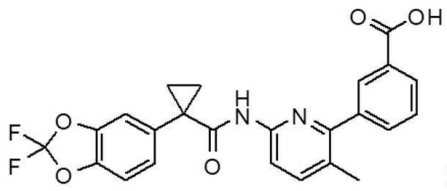
[1406] 134. 구현예 131 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (*R*)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-*N*-(1-(2,3-디하이드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드(화합물 II)를 포함하는, 방법:



II

[1407] .

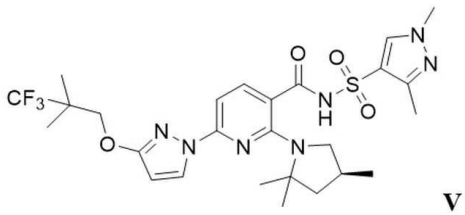
[1408] 135. 구현예 131 내지 134 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산(화합물 IV)을 포함하는, 방법:



IV

[1409] .

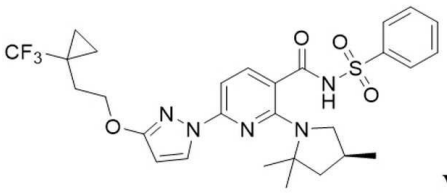
[1410] 136. 구현예 131 내지 135 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 *N*-(1,3-디메틸피라졸-4-일)설포닐-6-[3-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-프로폭시)피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드(화합물 V)를 포함하는, 방법:



V

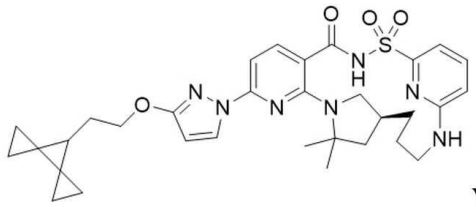
[1411] .

[1412] 137. 구현예 131 내지 136 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 *N*-(벤젠설포닐)-6-[3-[2-[1-(트리플루오로메틸) 시클로프로필]에톡시]피라졸-1-일]-2-[(4*S*)-2,2,4-트리메틸피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르복스아미드(화합물 VI)를 포함하는, 방법:



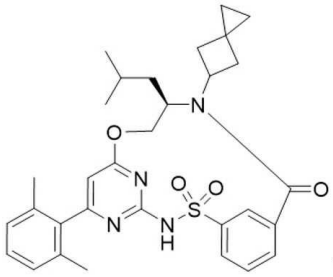
[1413] VI.

[1414] 138. 구현예 131 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (들) (14*S*)-8-[3-(2-{디스피로[2.0.2.1]헵탄-7-일}에톡시)-1*H*-피라졸-1-일]-12,12-디메틸-2λ^{6}-티아-3,9,11,18,23-펜타아자테트라시클로[17.3.1,111,14.05,10]테트라코사-1(22),5,7,9,19(23),20-헥사엔-2,2,4-트리온(화합물 **VII**)을 포함하는, 방법:



[1415] **VII**.

[1416] 139. 구현예 131 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 (들) (11*R*)-6-(2,6-디메틸페닐)-11-(2-메틸프로필)-12-{스피로[2.3]헥산-5-일}-9-옥사-2λ^{6}-티아-3,5,12,19-테트라아자트리시클로[12.3.1.14,8]노나데카-1(17),4(19),5,7,14(18),15-헥사엔-2,2,13-트리온(화합물 **VIII**)을 포함하는, 방법:



[1417] **VIII**.

[1418] 140. 구현예 131 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 PTI-428, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, 및 PTI-801로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는, 방법.

[1419] 141. 구현예 131 내지 140 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 CFTR 강화제 인핸서를 포함하는, 방법.

[1420] 142. 구현예 131 내지 141 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 ASP-11을 포함하는, 방법.

[1421] 143. 낭성 섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 116 중 어느 하나의 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현예 117 내지 129 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[1422] 144. 낭성 섬유증을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 117 중 어느 하나의 화합물, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

[1423] 145. 낭성 섬유증을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 사용하기 위한, 구현예 117 내지 129 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.

[1424] 146. 실질적으로 결정질인 화합물 11 헵탄 용매화물(즉, 화합물 11의 15% 미만이 비정질 형태, 화합물 11의 10% 미만이 비정질 형태, 화합물 11의 5% 미만이 비정질 형태임).

[1425] 147. 구현예 146에 있어서, 화합물 11은 100% 결정질 헵탄 용매화물인, 화합물 11.

[1426] 148. 구현예 146 또는 147에 있어서, 5.8 ± 0.2도 2Θ, 10.1 ± 0.2도 2Θ, 및 11.7 ± 0.2도 2Θ로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1427] 149. 구현예 146 내지 148 중 어느 하나에 있어서, (a) 5.8 ± 0.2도 2Θ, 10.1 ± 0.2도 2Θ, 및 11.7 ± 0.2

도 2Θ로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 신호, 및 (b) 5.6 ± 0.2도 2Θ, 18,1 ± 0.2도 2Θ, 20.5 ± 0.2도 2Θ, 및 20.9 ± 0.2도 2Θ로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1428] 150. 구현예 146 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 5.6 ± 0.2도 2Θ, 5.8 ± 0.2도 2Θ, 10.1 ± 0.2도 2Θ, 11.7 ± 0.2도 2Θ, 18.1 ± 0.2도 2Θ에서의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물

[1429] 151. 구현예 146 내지 150 중 어느 하나에 있어서, **도 1**와 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절도를 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1430] 152. 구현예 146 내지 151 중 어느 하나에 있어서, 166.3 ± 0.2 ppm, 165.8 ± 0.2 ppm, 164.6 ± 0.2 ppm, 163.4 ± 0.2 ppm, 154.8 ± 0.2 ppm, 154.0 ± 0.2 ppm, 152.1 ± 0.2 degppm, 151.6 ± 0.2 ppm, 140.2 ± 0.2 ppm, 139.4 ± 0.2 ppm, 138.5 ± 0.2 ppm, 138.0 ± 0.2 ppm, 135.1 ± 0.2 ppm, 134.6 ± 0.2 ppm, 131.3 ± 0.2 ppm, 130.2 ± 0.2 ppm, 129.6 ± 0.2 ppm, 128.5 ± 0.2 ppm, 125.7 ± 0.2 ppm, 123.7 ± 0.2 ppm, 123.2 ± 0.2 ppm, 122.9 ± 0.2 ppm, 121.1 ± 0.2 ppm, 120.2 ± 0.2 ppm, 119.2 ± 0.2 ppm, 117.8 ± 0.2 ppm, 76.2 ± 0.2 ppm, 74.4 ± 0.2 ppm, 73.7 ± 0.2 ppm, 73.3 ± 0.2 ppm, 40.0 ± 0.2 ppm, 38.6 ± 0.2 ppm, 37.6 ± 0.2 ppm, 36.9 ± 0.2 ppm, 35.7 ± 0.2 ppm, 33.6 ± 0.2 ppm, 32.5 ± 0.2 ppm, 32.0 ± 0.2 ppm, 30.4 ± 0.2 ppm, 30.1 ± 0.2 ppm, 29.5 ± 0.2 ppm, 28.8 ± 0.2 ppm, 28.1 ± 0.2 ppm, 27.1 ± 0.2 ppm, 25.3 ± 0.2 ppm, 23.1 ± 0.2 ppm, 22.7 ± 0.2 ppm, 22.0 ± 0.2 ppm, 21.6 ± 0.2 ppm, 20.3 ± 0.2 ppm, 19.6 ± 0.2 ppm, 18.3 ± 0.2 ppm, 17.6 ± 0.2 ppm, 13.8 ± 0.2 ppm, 13.1 ± 0.2 ppm, 및 12.5 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 피크를 갖는 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1431] 153. 구현예 146 내지 152 중 어느 하나에 있어서, **도 3**과 실질적으로 유사한 ^{13}C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1432] 154. 구현예 146 내지 153 중 어느 하나에 있어서, -63.5 ± 0.2 ppm, -63.8 ± 0.2 ppm, -65.1 ± 0.2 ppm, -65.8 ± 0.2 ppm, -66.3 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, -74.0 ± 0.2 ppm, -74.9 ± 0.2 ppm, 및 -76.6 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개, 또는 그 이상의 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1433] 155. 구현예 146 내지 154 중 어느 하나에 있어서, -63.5 ± 0.2 ppm, -63.8 ± 0.2 ppm, -65.1 ± 0.2 ppm, -65.8 ± 0.2 ppm, -66.3 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, -74.0 ± 0.2 ppm, -74.9 ± 0.2 ppm, -76.6 ± 0.2 ppm, 및 -77.6 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개, 또는 그 이상의 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1434] 156. 구현예 146 내지 155 중 어느 하나에 있어서, -67.0 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1435] 157. 구현예 146 내지 156 중 어느 하나에 있어서, -65.1 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1436] 158. 구현예 146 내지 157 중 어느 하나에 있어서, -76.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1437] 159. 구현예 146 내지 158 중 어느 하나에 있어서, -63.5 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1438] 160. 구현예 146 내지 159 중 어느 하나에 있어서, -74.9 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1439] 161. 구현예 146 내지 160 중 어느 하나에 있어서, -65.1 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, 및 -76.6 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 적어도 하나의 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11

헵탄 용매화물.

[1440] 162. 구현예 146 내지 161 중 어느 하나에 있어서, -65.1 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, 및 -76.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1441] 163. 구현예 146 내지 162 중 어느 하나에 있어서, -63.5 ± 0.2 ppm, -65.1 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, -74.9 ± 0.2 ppm, 및 -76.6 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 적어도 하나의 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1442] 164. 구현예 146 내지 163 중 어느 하나에 있어서, -63.5 ± 0.2 ppm, -65.1 ± 0.2 ppm, -67.0 ± 0.2 ppm, -74.9 ± 0.2 ppm, 및 -76.6 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1443] 165. 구현예 146 내지 164 중 어느 하나에 있어서, **도 4**와 실질적으로 유사한 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 하는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1444] 166. 구현예 146 내지 165 중 어느 하나에 있어서, 화합물 11을 헵탄 및 디클로로메탄에 용해시키는 단계, 회전 증발 하에 농축시키는 단계, 실온에서 휘젓는 단계, 고형분을 여과하는 단계, 고형분을 차가운 헵탄으로 세척하는 단계, 및 진공 하에 건조시켜 화합물 11 헵탄 용매화물을 수득하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물.

[1445] 167. 구현예 146 내지 166 중 어느 하나에 따른 결정질 화합물 11 헵탄 용매화물을 제조하는 방법으로서, 화합물 11을 헵탄 및 디클로로메탄에 용해시키는 단계, 회전 증발 하에 농축시키는 단계, 실온에서 휘젓는 단계, 고형분을 여과하는 단계, 고형분을 차가운 헵탄으로 세척하는 단계, 및 진공 하에 건조시켜 화합물 11 헵탄 용매화물을 수득하는 단계를 포함하는 방법.

[1446] 168. 구현예 118 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물: 화합물 **II**, 화합물 **III**, 화합물 **III-d**, 화합물 **IV**, 화합물 **V**, 화합물 **VI**, 화합물 **VII**, 화합물 **VIII**, 화합물 **IX**, 화합물 **X**, PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766, PTI-801, FDL-176, PTI-808 (디로카프터), GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451, QBW251 (이센티카프터), GLPG3067/ABBV-3067 (나보카프터), ABBV-191, ELX-02, MRT5005, Lunar-CF, RCT223, 아밀로라이드, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634, ARO-ENaC1001, ETD002, 및 DS-1039.

[1447] 169. 구현예 131 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제(들)는 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는, 방법: 화합물 **II**, 화합물 **III**, 화합물 **III-d**, 화합물 **IV**, 화합물 **V**, 화합물 **VI**, 화합물 **VII**, 화합물 **VIII**, 화합물 **IX**, 화합물 **X**, PTI-428, ASP-11, ABBV-2222, ABBV-2851, GLPG2737, ABBV-3221, ABBV-3748, ABBV-3903, ABBV-119, FDL-169, ARN5562, ARN21586, ARN22081, ARN22652, ARN23765, ARN23766, PTI-801, FDL-176, PTI-808 (디로카프터), GLPG1837, GLPG2451/ABBV-2451, QBW251 (이센티카프터), GLPG3067/ABBV-3067 (나보카프터), ABBV-191, ELX-02, MRT5005, Lunar-CF, RCT223, 아밀로라이드, ETD001, CF552, GS-9411, GS-5737, P-1037 (VX-371), P-1055 (VX-551), AZD5634, SPX-101, Ionis-ENaC-2.5 Rx, BI 1265162, AZ5634, ARO-ENaC1001, ETD002, 및 DS-1039.

[1448] 170. 실질적으로 결정질인 화합물 6(유리 형태)(즉, 화합물 6의 15% 미만은 비정질 형태, 화합물 6의 10% 미만은 비정질 형태, 화합물 6의 5% 미만은 비정질 형태임).

[1449] 171. 구현예 170에 있어서, 화합물 6은 100% 결정질 화합물 6(유리 형태)인, 화합물 6(유리 형태).

[1450] 172. 구현예 170 또는 171에 있어서, 단사정계, $P2_1$ 공간기, 및 Cu Kα 방사선(λ = 1.5478 Å)이 구비된 Bruker 회절계를 이용해 100 K에서 측정된 다음의 단위 셀 치수를 특징으로 하는, 결정질 화합물 6(유리 형태):

[1451]

a	9.6 ± 0.1 Å	α	90°
b	13.6 ± 0.1 Å	β	105.3° ± 0.1°
c	13.8 ± 0.1 Å	γ	90°

[1452] 173. 실질적으로 결정질인 화합물 19(유리 형태)(즉, 화합물 19의 15% 미만은 비정질 형태, 화합물 19의 10% 미

만은 비정질 형태, 화합물 19의 5% 미만은 비정질 형태임).

[1453] 174. 구현예 173에 있어서, 화합물 19는 100% 결정질 화합물 19(유리 형태)인, 화합물 19(유리 형태).

[1454] 175. 구현예 173 또는 174에 있어서, 정방정계, $P4_12_12$ 공간기, 및 Mo Kα 방사선(λ = 0.71073 Å)이 구비된 Bruker 회절계를 이용해 100 K에서 측정된 다음의 단위 셀 치수를 특징으로 하는, 결정질 화합물 19(유리 형태):

[1455]

a	9.8 ± 0.1 Å	α	90°
b	9.8 ± 0.1 Å	β	90°
c	37.1 ± 0.1 Å	γ	90°

[1456] 176. 실질적으로 결정질인 화합물 20(유리 형태)(즉, 화합물 20의 15% 미만은 비정질 형태, 화합물 20의 10% 미만은 비정질 형태, 화합물 20의 5% 미만은 비정질 형태임).

[1457] 177. 구현예 176에 있어서, 화합물 20은 100% 결정질 화합물 20(유리 형태)인, 화합물 20(유리 형태).

[1458] 178. 구현예 176 또는 177에 있어서, 사방정계, $P2_12_12_1$ 공간기, 및 Mo Kα 방사선(λ = 0.71073 Å)이 구비된 Bruker 회절계를 이용해 100 K에서 측정된 다음의 단위 셀 치수를 특징으로 하는, 결정질 화합물 20(유리 형태):

[1459]

a	10.7 ± 0.1 Å	α	90°
b	13.7 ± 0.1 Å	β	90°
c	25.5 ± 0.1 Å	γ	90°

.

[1460] **실시예**

[1461] **일반 실험 절차**

[1462] **약어**

[1463] ACN: 아세토니트릴

[1464] AcOH: 아세트산

[1465] BCl_3: 삼염화붕소

[1466] Boc 무수물 ($(Boc)_2O$): 디-*터트*-부틸 디카르보네이트

[1467] $CDCl_3$: 클로로포름-*d*

[1468] CDI: 1,1'-카르보닐디이미다졸

[1469] CD_3OD: 메틸-d_3 알코올-*d*

[1470] CH_2Cl_2: 디클로로메탄

[1471] CH_3CN: 아세토니트릴

[1472] CO_2: 이산화탄소

[1473] Cs_2CO_3: 탄산세슘

[1474] $CuBr_2$: 브롬화(II)구리

[1475] CuI: 요오드화(I)구리

[1476] DCE: 1,2-디클로로에탄

[1477] DCM: 디클로로메탄

[1478] DDQ: 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논

[1479] DI: 탈이온화

[1480] DIAD: 디이소프로필 아조디카복실레이트

[1481] DIEA: DIPEA; *N,N*-디이소프로필에틸아민

[1482] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

[1483] DMF: *N,N*-디메틸포름아미드

[1484] DMSO: 디메틸 설폭시드

[1485] DMSO-d_6: 디메틸 설폭시드-d_6

[1486] EA: 아세트산에틸

[1487] ELSD: 증발 광 산란 검출기

[1488] Et_2O: 디에틸 에테르

[1489] EtOAc: 아세트산에틸

[1490] EtOH: 에탄올

[1491] ESI-MS: 전기분무 이온화 질량 분광분석

[1492] Grubbs 1세대 촉매: 디클로로(벤질리덴)비스(트리시클로헥실포스핀)루테늄(II)

[1493] Grubbs 2세대 촉매: [1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-[(2-이소프로폭시페닐)메틸렌]루테늄

[1494] H_2: 수소

[1495] HATU: *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드

[1496] HCl: 염산

[1497] HFIP: 헥사플루오로이소프로판올

[1498] Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매: 디클로로[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디니리덴](2-이소프로폭시페닐메틸렌)루테늄(II)

[1499] HPLC : 고성능 액체 크로마토그래피

[1500] IPA: 이소프로판올

[1501] IPAc: 이소프로필 아세테이트

[1502] iPrOH: 이소프로판올

[1503] $KHSO_4$: 중황산칼륨

[1504] LC: 액체 크로마토그래피

[1505] LCMS: 액체 크로마토그래피 질량 분광분석

[1506] LDA: 리튬 디이소프로필아미드

[1507] LiOH: 수산화리튬

[1508] MeCN: 아세토니트릴

[1509] MeTHF 또는 2-MeTHF: 2-메틸테트라하이드로푸란

[1510] MeOH: 메탄올

[1511] MTBE: 메틸 *터트*-부틸 에테르

[1512] $MgSO_4$: 황산마그네슘

[1513] *n*-BuLi: *n*-부틸리튬

[1514] $NaBH_4$: 수소화붕소나트륨

[1515] $NaHCO_3$: 중탄산나트륨

[1516] NaHMDS: 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드

[1517] NaOH: 수산화나트륨

[1518] $Na_2S_2O_3$: 티오황산나트륨

[1519] Na_2SO_4: 황산나트륨

[1520] NBS: *N*-브로모숙신이미드

[1521] NMP: *N*-메틸-2-피롤리돈

[1522] NMR: 핵 자기 공명

[1523] Pd/C: 탄소 상의 팔라듐

[1524] $Pd(OAc)_2$: 팔라듐(II) 아세테이트

[1525] rt: 실온

[1526] SFC: 초임계 유체 크로마토그래피

[1527] 실리카 Cat Pd: 실리카 상의 팔라듐

[1528] SilicaMetS: 실리카로 지지된 금속 제거제

[1529] SiO_2: 실리카 겔

[1530] T_3P: 1-프로판포스폰 무수물

[1531] TBAI: 테트라부틸암모늄 요오드화물

[1532] TEA: 트리에틸아민

[1533] TFA: 트리플루오로아세트산

[1534] THF: 테트라하이드로푸란

[1535] UPLC: 초고성능 액체 크로마토그래피

[1536] Xantphos: 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[1537] XPhos Pd G3: (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설폰산염

[1538] Zhan 촉매-1B: 디클로로[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴][[5-[(디메틸아미노)설포닐]-2-(1-메틸에톡시-O)페닐]메틸렌-C]루테늄(II)

[1539] **일반적인 방법**

[1540] 달리 언급되지 않는 한, 시약 및 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 구입하여 정제 없이 사용하였다.

[1541] 양성자 및 탄소 NMR 스펙트럼은, 각각 400 및 100 MHz의 ^{1}H 및 ^{13}C 공진 주파수에서 작동하는 Bruker Biospin DRX 400 MHz FTNMR 분광계 또는 300 MHz NMR 분광계을 이용해 수득하였다. 1차원 양성자 및 탄소 스펙트럼은, 각각 0.1834 및 0.9083 Hz/Pt의 디지털 해상도에서 20 Hz로 샘플을 회전시키는 광대역 관찰(BBFO) 프로브를 사용하여 수득하였다. 모든 양성자 및 탄소 스펙트럼은 이전에 공개된 표준 펄스 서열 및 통상적인 프로세싱 파라미터를 사용하여 30° C에서 온도 대조군을 사용하여 획득하였다.

[1542] 또한, NMR(1D 및 2D) 스펙트럼을, 5 mm 다중핵 아이프로브(multinuclear Iprobe)가 구비되고, 400 MHz 및 100 MHz에서 각각 작동하는 Bruker AVNEO 400 MHz 분광계를 이용해 기록하였다.

[1543] 또한, ^{1}H에 대한 NMR 스펙트럼은 Varian Mercury NMR 기기를 이용해 45도 펄스 각도, 4800 Hz의 스펙트럼 폭, 및 28860개의 획득 지점을 사용하여 300 MHz에서 기록하였다. FID는 32k 지점까지 영으로 채웠고, 푸리에 변환 전에 0.3 Hz의 선폭 확장을 적용하였다. ^{19}F NMR 스펙트럼은 30도 펄스 각도, 100 kHz의 스펙트럼 폭, 및 59202개의 획득 지점을 사용해 282 MHz에서 기록하였다. FID는 64k 지점까지 영으로 채웠고, 푸리에 변환 전에 0.5 Hz의 선폭 확장을 적용하였다.

[1544] 또한, ^{1}H에 대한 NMR 스펙트럼은 Bruker Avance III HD NMR 기기를 이용해 30도 펄스 각도, 8000 Hz의 스펙트럼 폭, 및 128k개의 획득 지점을 사용하여 400 MHz에서 기록하였다. FID는 256k 지점까지 영으로 채웠고, 푸리에 변환 전에 0.3 Hz의 선폭 확장을 적용하였다. ^{19}F NMR 스펙트럼은 30도 펄스 각도, 89286 Hz의 스펙트럼 폭, 및 128k개의 획득 지점을 사용해 377 MHz에서 기록하였다. FID는 256k 지점까지 영으로 채웠고, 푸리에 변환 전에 0.3 Hz의 선폭 확장을 적용하였다.

[1545] 또한, NMR 스펙트럼은 5 mm QNP(H1/C13/F19/P31) 프로브가 구비된 Bruker AC 250MHz 기기(유형: 250-SB, s#23055/0020)를 이용하거나, ID PFG, 5 mm, 50-202/500 MHz 프로브가 구비된 Varian 500MHz 기기(모델/파트# 99337300)를 이용해 기록하였다.

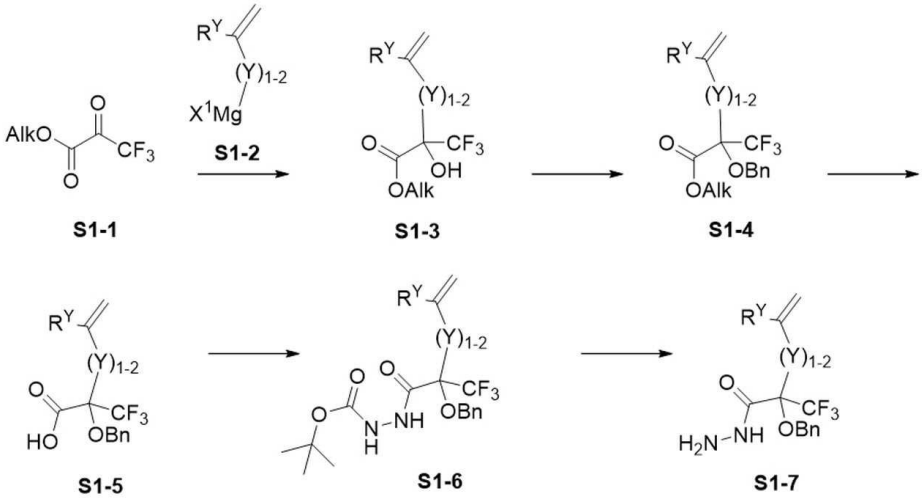
[1546] 다음 실시예에서 반대로 언급되지 않는 한, 화합물의 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 3.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변화하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃. 최종 순도는 2개의 UV 트레이스(220 nm, 254 nm)의 곡선 아래 면적(AUC)을 평균화하여 계산하였다. 저해상도 질량 스펙트럼은, 검출 범위에 걸쳐 0.1 Da의 질량 정확도 및 1000(분해능에 대한 단위 없음)의 최소 해상도를 달성할 수 있는 전기분무 이온화(ESI) 공급원이 구비된 단일 사중극자 질량 분광계를 사용하여 수득한 $[M+1]^+$ 종으로서 보고하였다.

[1547] Bruker-Biospin 4mm HFX 프로브가 구비된 Bruker-Biospin 400 MHz 광역 분광계 상에서 고상 NMR(SSNMR) 스펙트럼을 기록하였다. 샘플을 4 mm ZrO2 로터에 충진하고, 매직 앵글 스피닝(Magic Angle Spinning, MAS) 조건 하에, 일반적으로 12.5 kHz로 설정된 회전 속도로 회전시켰다. ^{13}C 교차 편광(CP) MAS 실험의 적절한 재순환 지연을 설정하기 위해, ^{1}H MAS T_1 포화 회복 완화 실험을 사용해 양성자 완화 시간을 측정하였다. ^{19}F MAS 실험의 적절한 재순환 지연을 설정하기 위해, ^{19}F MAS T_1 포화 회복 완화 실험을 사용해 플루오르 완화 시간을 측정하였다. 탄소 CPMAS 실험의 CP 접촉 시간을 2 ms로 설정하였다. (50%에서 100%까지) 선형 경사를 갖는 CP 양성자 펄스를 사용하였다. 탄소 하르트만-한 정합(Hartmann-Hahn match)을 외부 기준 샘플(글리신)에 대해 최적화하였다. 대략 100 kHz의 전계 강도로 TPPM15 디커플링 시퀀스를 사용하여 양성자 디커플링으로 탄소와 플루오르 스펙트럼 둘 다를 기록하였다.

[1548] **일반 합성 반응식**

[1549] 본 개시의 또 다른 양태는 식 **I**, **I'**, **I"**, **I'''**, **Ia**, **IIa**, **IIa'**, **IIb**, **IIc**, **IId**, **IIe**, **IIf**, **IIIa**, **IIIa'**, **IIIb**, **IIIc**, **IIId**, **IIIe**, 및 **IIIf**의 화합물, 화합물 1 내지 53, 화합물 54 내지 77, 및 이들 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 전술한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나를 제조하기 위한 중간체를 제공한다. 다음의 반응식의 일부 구현예 및 실시예에서, 각각의 질소 및 산소 원자는, 특정된 가변 치환기에 더하여 또는 이를 대신하여, 본원에 개시된 보호기의 범위로부터 선택된 하나 이상의 보호기를 임의로 가질 수 있다. 다음의 반응식 및 실시예의 일부 구현예에서, 각각의 화합물은 중수소화된 유도체로 대체될 수 있다.

[1550] **반응식 1**

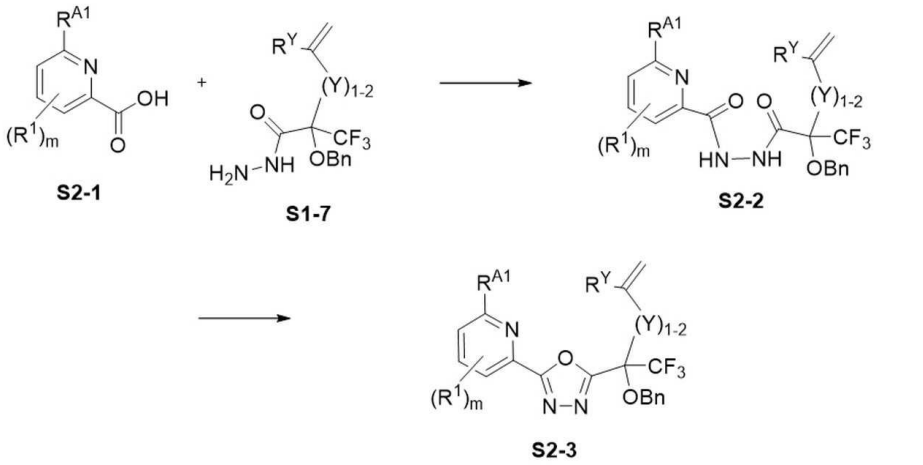


[1551]

[1552] **반응식 1**은 식 **S1-1**의 화합물로부터 식 **S1-7**의 중간체 화합물을 제조하는 프로세스를 지칭한다. **Alk**는 C_1-C_6 선형 또는 분지형 알킬 기로부터 선택된다. X^1은 Cl, I, 또는 Br과 같은 할로겐으로부터 선택된다. **Y** 및 R^Y는 상기 식 **I**에 대해 정의된 것과 같다.

[1553] 그리냐르(Grignard) 첨가 반응에 적합한 임의의 조건을 사용해 식 **S1-1**의 화합물을 식 **S1-2**의 화합물과 반응시켜 식 **S1-3**의 화합물을 형성할 수 있다. 예를 들어, 식 **S1-2**의 화합물로 식 **S-1**의 화합물의 그리냐르 첨가 반응을 -78℃의 Et_2O에서 수행한 다음, 1 N 수성 HCl을 첨가하여 식 **S1-3**의 화합물을 수득할 수 있다. 식 **S1-3**의 화합물을 식 **S1-4**의 화합물로 변환하는 것은 임의의 적절한 벤질화 절차에 의해 달성될 수 있다. 식 **S1-4**의 에스테르를 식 **S1-5**의 카르복시산으로 변환하는 것은 임의의 적절한 가수분해 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 **S1-5**의 카르복시산을 식 **S1-6**의 화합물로 변환하는 것은 식 **S1-5**의 화합물을 DMF 중 HATU 및 Et_3N과 반응시키고, 이어서 *터트*-부틸 *N*-아미노카르바메이트를 첨가함으로써 달성될 수 있다. 임의의 적절한 가수분해 조건을 사용하여 식 **S1-6**의 카르바메이트를 식 **S1-7**의 하이드라지드로 변환할 수 있다. 예를 들어, 식 **S1-7**의 화합물은 주변 온도에서 식 **S1-6**의 화합물을 CH_2Cl_2 중 HCl과 반응시켜 수득할 수 있다.

[1554] **반응식 2**



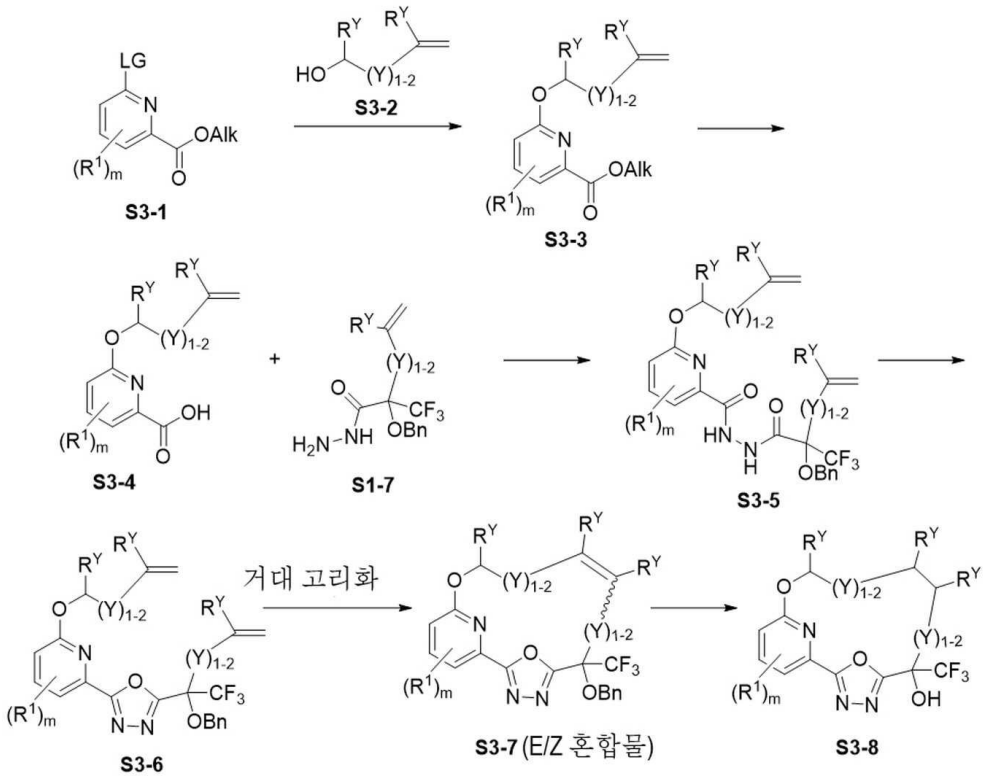
[1555]

[1556] **반응식 2**는 식 **S2-1**의 화합물로부터 식 **S2-3**의 중간체 화합물을 제조하는 프로세스를 지칭한다. R^{A1}은 -**X**-(**Y**)$_{2-4}$-$C(R^Y)=C(R^Y)_2$, -OH, -O**PG**(여기서 **PG**는 적절한 보호기임), 및 할로겐으로부터 선택된다. R^1, **m**, **X**, **Y**, 및 R^Y는 상기 식 **I**에 대해 정의된 것과 같다.

[1557] 아미드 결합을 형성하기에 적합한 임의의 조건을 사용해 식 **S2-1**의 화합물 및 식 **S1-7**의 화합물로부터 식 **S2-**

2의 화합물을 생산할 수 있다. 예를 들어, 식 S2-1의 화합물을 아세토니트릴 및 DMF 중 CDI와 반응시킨 다음 식 S1-7의 화합물을 첨가하여 식 S2-2의 화합물을 수득할 수 있다. 식 S2-2의 화합물은 옥사디아졸 형성에 적합한 임의의 조건을 사용하여 식 S2-3의 화합물로 변환할 수 있다. 예를 들어, 식 S2-2의 화합물을 아세토니트릴 중 DIPEA와 반응시킨 다음, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드를 첨가하여 식 S2-3의 옥사디아졸을 수득할 수 있다.

[1558] **반응식 3**

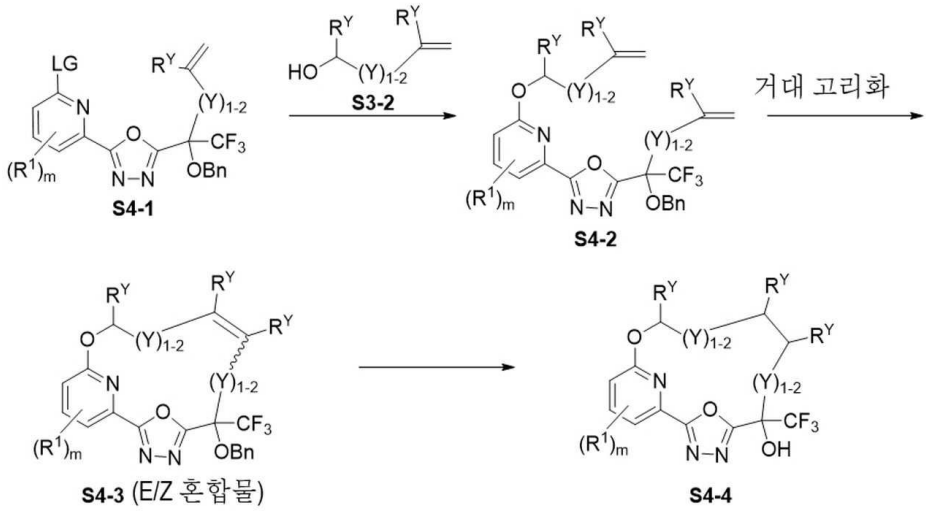


[1559]

[1560] **반응식 3**은 식 S3-1의 화합물로부터 식 S3-8의 화합물을 제조하기 위한 프로세스를 지칭한다. **Alk**는 C_1-C_6 선형 또는 분지형 알킬 기로부터 선택된다. **LG**는 할로겐 및 OTf와 같은 산소계 이탈기로부터 선택된다. R^1, **m**, **Y** 및 R^Y는 상기 식 I에 대해 정의된 것과 같다.

[1561] 식 S3-1의 화합물을 식 S3-2의 화합물과 반응시켜 식 S3-3의 화합물을 수득하는 것은 임의의 적절한 방향족 치환 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 S3-2의 화합물을 DMF 중 염화나트륨과 반응시킨 다음 식 S3-1의 화합물을 첨가하여 식 S3-3의 화합물을 수득할 수 있다. 식 S3-3의 에스테르를 식 S3-4의 카르복시산으로 변환하는 것은 임의의 적절한 가수분해 조건에 의해 달성될 수 있다. 식 S3-5의 화합물은 아미드 결합 형성에 적합한 임의의 조건을 사용하여 식 S3-4의 화합물 및 식 S1-7의 화합물로부터 제조될 수 있다. 식 S3-5의 화합물은 옥사디아졸 형성에 적합한 임의의 조건을 사용하여 식 S3-6의 화합물로 변환할 수 있다. 예를 들어, 식 S3-5의 화합물을 THF 중 메톡시카르보닐-(트리에틸암모니오)설포닐-아자니드와 반응시켜 식 S3-6의 옥사디아졸을 수득할 수 있다. 식 S3-6의 화합물의 거대고리화는 임의의 적절한 폐환 복분해 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 S3-6의 화합물을 DCE 중 [1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-[(2-이소프로폭시-5-니트로-페닐)메틸렌]루테늄의 존재 하에 반응시켜 식 S3-7의 거대고리를 *E*/*Z* 이성질체의 혼합물로서 수득할 수 있다(~ 결합으로 표시됨). 식 S3-7의 불포화 화합물을 식 S3-8의 거대고리로 변환하는 것은 올레핀 환원 및 벤질 탈보호에 적합한 임의의 절차를 사용하여 달성될 수 있다.

[1562] **반응식 4**

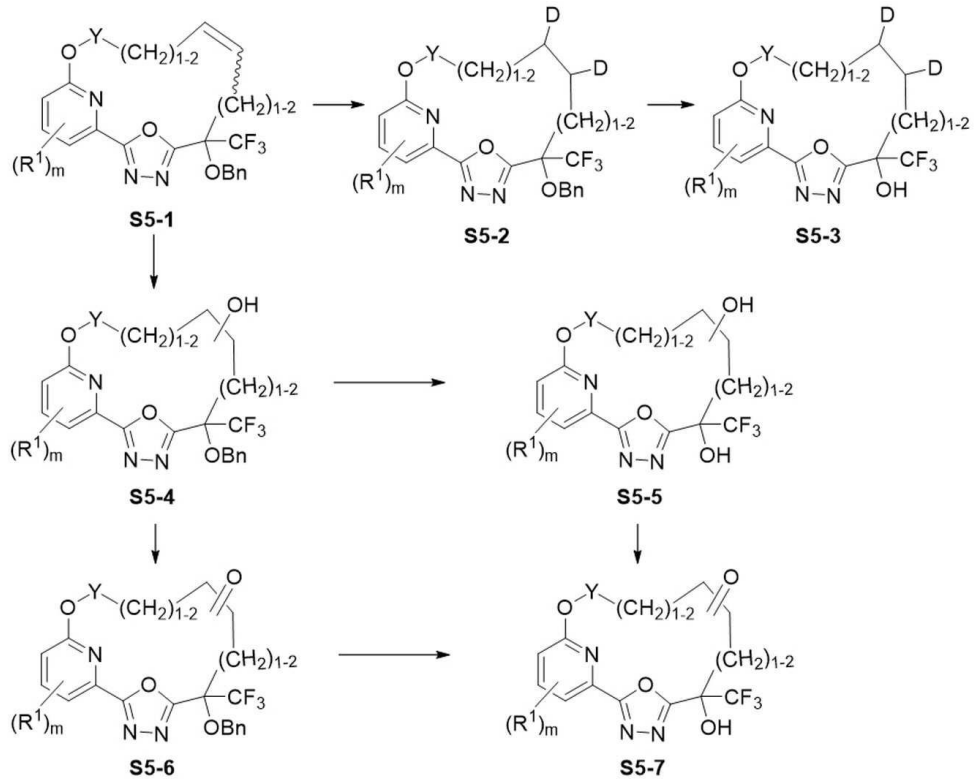


[1563]

[1564] **반응식 4**는 식 **S4-1**의 화합물로부터 식 **S4-4**의 화합물을 제조하는 프로세스를 지칭한다. **LG**는 할로겐, 하이드록시, 및 산소계 이탈기(예: OTf)로부터 선택된다. R^1, **m**, **Y** 및 R^Y는 상기 식 **I**에 대해 정의된 것과 같다.

[1565] 식 **S4-1**의 화합물을 식 **S3-2**의 화합물과 반응시켜 식 **S4-2**의 화합물을 수득하는 것은 임의의 적절한 방향족 치환 조건 또는 미츠노부(Mitsunobu) 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 **S4-1**의 화합물은 식 **S3-2**의 알코올을 DMSO 중 탄산세슘 및 요오드화구리와 반응시킬 수 있다. 식 **S4-2**의 화합물의 거대고리화는 임의의 적절한 폐환 복분해 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 **S4-2**의 화합물을 DCE 중 Grubbs 2세대 촉매의 존재하에 반응시켜 식 **S4-3**의 거대고리를 *E/Z* 이성질체의 혼합물로서 수득할 수 있다(결합으로 표시됨). 식 **S4-3**의 불포화 화합물을 식 **S4-4**의 거대고리로 변환하는 것은 올레핀 환원 및 벤질 탈보호에 적합한 임의의 절차를 사용하여 달성될 수 있다.

[1566] **반응식 5**



[1567]

[1568] **반응식 5**는 식 **S5-1**의 화합물로부터 식 **S5-3**의 화합물, 식 **S5-6**의 화합물, 및 식 **S5-7**의 화합물을 제조하는 프

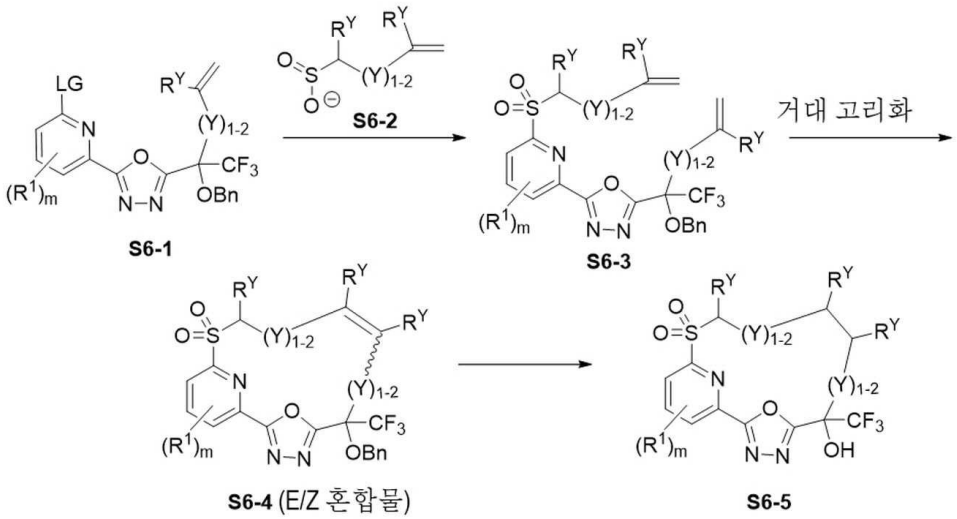
로세스를 지칭한다. R^1, m, 및 Y는 상기 식 I에 대해 정의된 것과 같다.

[1569] 식 S5-1의 화합물을 식 S5-2의 중수소화된 화합물로 변환하는 것은 임의의 적절한 촉매 중수소화 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 S5-1의 화합물을 중수소 가스 분위기 하에 CD_3OD 중 탄소 상 10% 팔라듐과 반응시켜 식 S5-2의 화합물을 수득할 수 있다. 식 S5-2의 벤질-보호된 화합물을 식 S5-3의 유리 알코올로 변환하는 것은 임의의 적절한 탈보호 조건에 의해 달성될 수 있다.

[1570] 식 S5-1의 불포화 화합물을 식 S5-4의 알코올로 변환하는 것은 임의의 적절한 하이드로보레이션/산화 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 S5-1의 화합물을 THF 중 보란 디메틸설파이드 복합체와 반응시킨 다음, 수성 NaOH로 퀀칭시키고, 이어서 과산화수소를 첨가하여, 식 S5-4의 알코올을 위치이성질체의 혼합물로서 수득할 수 있다. 식 S5-4의 화합물을 탈벤질화하여 식 S5-5의 화합물을 수득하는 것은 임의의 적절한 벤질 탈보호 조건을 사용하여 달성될 수 있다. 식 S5-5의 화합물을 식 S5-7의 화합물로 변환하는 것은 임의의 적절한 산화 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 S5-5의 화합물을 CH_2Cl_2 중 $NaHCO_3$ 및 데스-마틴 페리오디난과 반응시켜 식 S5-7의 화합물을 수득할 수 있다.

[1571] 대안적인 경로에서, 식 S5-4의 화합물을 식 S5-6의 화합물로 변환하는 것은 임의의 적절한 산화 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 S5-4의 화합물을 CH_2Cl_2 중 데스-마틴 페리오디난과 반응시켜 식 S5-6의 화합물을 수득할 수 있다. 식 S5-6의 화합물을 탈벤질화하여 식 S5-7의 화합물을 수득하는 것은 임의의 적절한 벤질 탈보호 조건을 사용하여 달성될 수 있다.

[1572] **반응식 6**

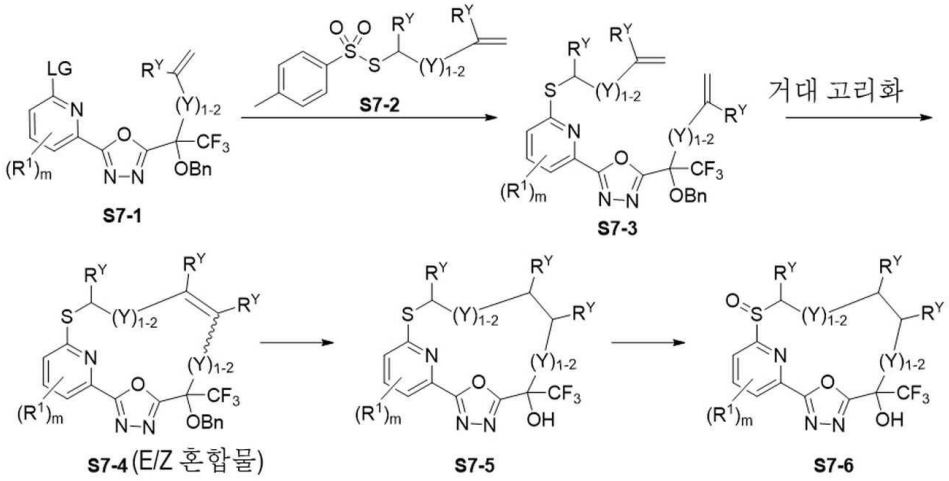


[1573]

[1574] **반응식 6**은 식 S6-1의 화합물로부터 식 S6-5의 화합물을 제조하기 위한 프로세스를 지칭한다. LG는 할로겐 및 OTf와 같은 산소계 이탈기로부터 선택된다. R^1, m, Y, 및 R^Y는 상기 식 I에 대해 정의된 것과 같다.

[1575] 식 S6-1의 화합물과 식 S6-2의 화합물을 식 S6-3의 화합물로 변한하는 것은 임의의 적절한 방향족 치환 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 S6-1의 화합물을 식 S6-2의 화합물 및 DMSO와 반응시킬 수 있다. 식 S6-3의 화합물의 거대고리화는 임의의 적절한 폐환 복분해 조건에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 S6-3의 화합물을 DCE 중 벤질리덴-[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-루테늄;트리시클로헥실포스판의 존재 하에 반응시켜 식 S6-4의 거대고리를 *E/Z* 이성질체의 혼합물로서 수득할 수 있다(결합으로 표시됨). 식 S6-4의 불포화 화합물을 식 S6-5의 거대고리로 변환하는 것은 올레핀 환원 및 벤질 탈보호에 적합한 임의의 절차를 사용하여 달성될 수 있다.

[1576] **반응식 7**

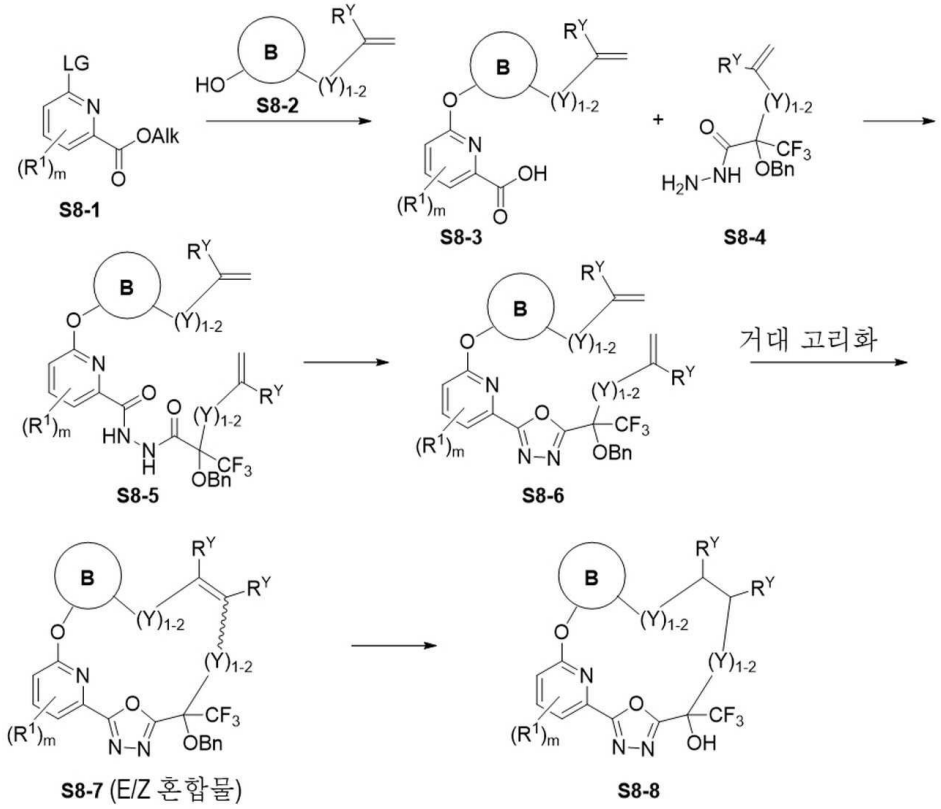


[1577]

[1578] **반응식 7**은 식 **S7-1**의 화합물로부터 식 **S7-6**의 화합물를 제조하는 프로세스를 지칭한다. R^1, **m**, **Y**, 및 R^Y는 상기 식 **I**에 대해 정의된 것과 같다. **LG**는 할로겐 및 OTf와 같은 산소계 이탈기로부터 선택된다.

[1579] 식 **S7-1**의 화합물을 식 **S7-2**의 화합물과 반응시켜 식 **S7-3**의 화합물을 형성하는 것은 임의의 적절한 리튬화 절차에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 **S7-1**의 화합물과 식 **S7-2**의 화합물의 반응을 -78℃의 에테르에서 또는 n-*BuLi*에서 수행하여 식 **S7-3**의 화합물을 형성할 수 있다. 식 **S7-3**의 화합물을 식 **S7-4**의 화합물로 변환하는 것은 임의의 적절한 폐환 복분해 절차에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 **S7-3**의 화합물의 폐환 복분해 반응을 DCE 중 벤질리덴-[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-루테늄;트리시클로헥실포스판의 존재 하에 달성하여 식 **S7-4**의 거대고리를 *E/Z* 이성질체의 혼합물로서 수득할 수 있다(결합으로 표시됨). 식 **S7-4**의 화합물을 식 **S7-5**의 화합물로 변환하는 것은 올레핀 환원 및 벤질 탈보호에 적합한 임의의 절차를 사용하여 달성될 수 있다. 식 **S7-5**의 화합물을 식 **S7-6**의 화합물로 변환하는 것은 티오에테르를 설폭시드로 산화시키기 위한 임의의 적절한 절차에 의해 달성될 수 있다.

[1580] **반응식 8**

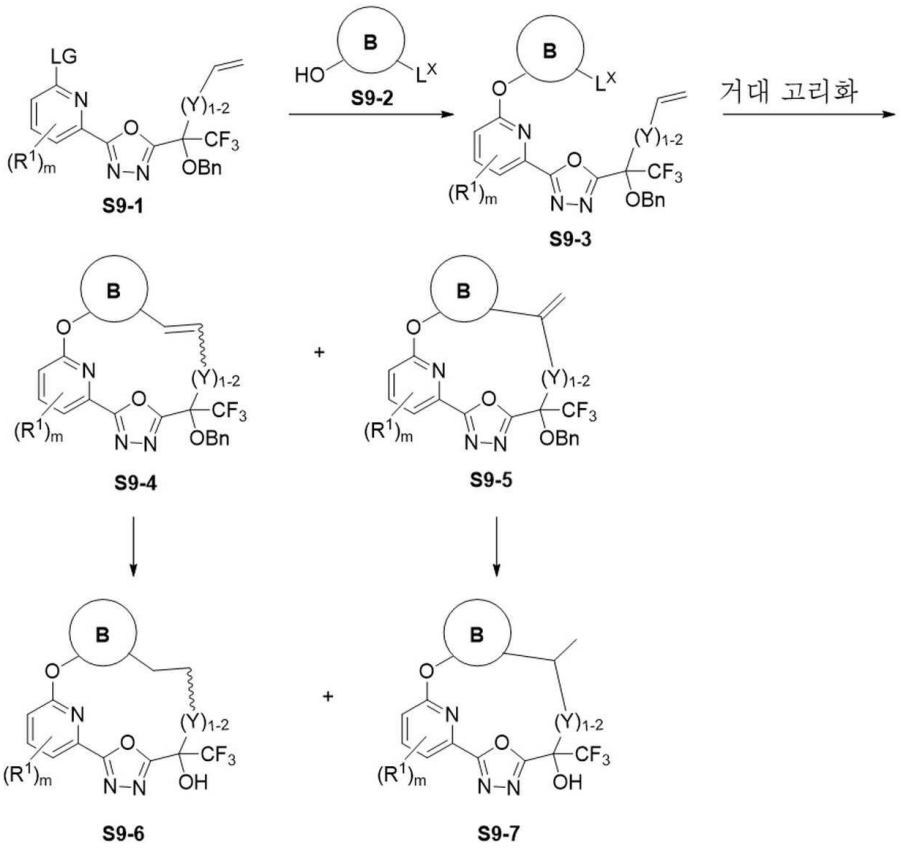


[1581]

[1582] **반응식 8**은 식 **S8-1**의 화합물로부터 식 **S8-8**의 화합물을 제조하기 위한 프로세스를 지칭한다. **Alk**는 C_1-C_6 선형 또는 분지형 알킬 기로부터 선택된다. **LG**는 OTf와 같은 산소계 이탈기 및 Cl, I, 및 Br과 같은 OTf로부터 선택된다. R^1, **m**, **Y**, R^Y, 및 고리 **B**는 상기 식 **I**에 대해 정의된 것과 같다.

[1583] 알코올 및 아릴 할로겐화물로부터 아릴 에테르를 합성하는 데 적합한 임의의 조건을 사용해 식 **S8-1**의 화합물을 식 **S8-2**의 화합물과 반응시켜 식 **S8-3**의 화합물을 수득할 수 있다. 카르복시산으로 하이드라지드를 축합하는 데 적합한 임의의 조건을 사용해 식 **S8-3**의 화합물을 식 **S8-4**의 화합물과 반응시켜 식 **S8-5**의 화합물을 형성할 수 있다. 하이드라지드로부터 옥사디아졸을 형성하는 데 적합한 임의의 조건을 사용해 식 **S8-5**의 화합물을 식 **S8-6**의 화합물로 변환할 수 있다. 식 **S8-6**의 화합물을 식 **S8-7**의 화합물로 변환하는 것은 임의의 적절한 폐환 복분해 절차에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 **S8-6**의 화합물의 폐환 복분해 반응을 DCE 중 벤질리덴-[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-루테늄;트리시클로헥실포스판의 존재 하에 달성하여 식 **S8-7**의 화합물을 *E/Z* 이성질체의 혼합물로서 수득할 수 있다(〰 결합으로 표시됨). 식 **S8-7**의 화합물을 식 **S8-8**의 화합물로 변환하는 것은 올레핀 환원 및 벤질 탈보호에 적합한 임의의 절차를 사용하여 달성될 수 있다.

[1584] 반응식 9

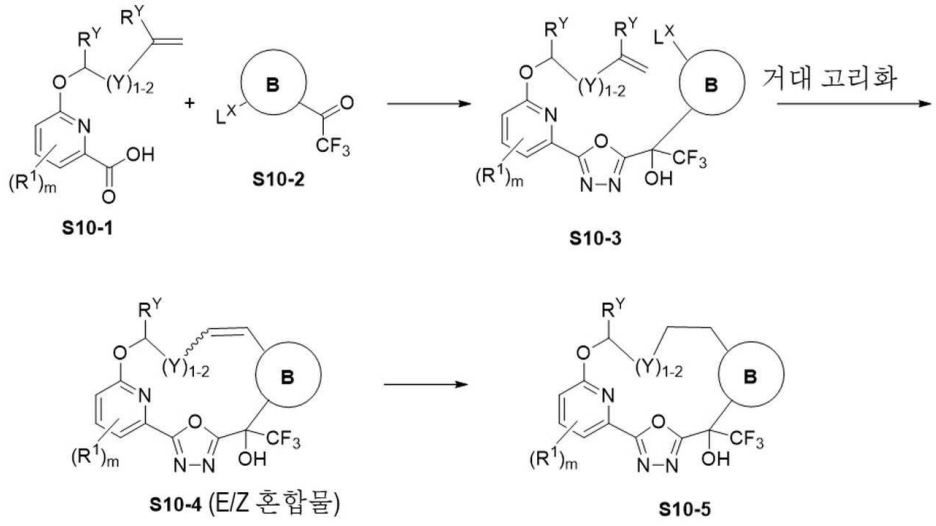


[1585]

[1586] 반응식 9는 식 S9-1의 화합물로부터 식 S9-6의 화합물 및 식 S9-7의 화합물을 제조하는 프로세스를 지칭한다. R^1, m, Y, R^Y, 및 고리 B는 상기 식 I에 대해 정의된 것과 같다. LG는 OTf와 같은 산소계 이탈기 및 Cl, I, 및 Br과 같은 OTf로부터 선택된다. L^X는 할로겐(예를 들어 I, Br, 또는 Cl)으로부터 선택된다.

[1587] 알코올 및 아릴 할로겐화물로부터 아릴 에테르를 합성하는 데 적합한 임의의 조건을 사용해 식 S9-1의 화합물을 식 S9-2의 화합물과 반응시켜 식 S9-3의 화합물을 수득할 수 있다. 식 S9-3의 화합물을 식 S9-4의 화합물 및/또는 식 S9-5의 화합물로 변환하는 것은 임의의 적절한 교차 커플링 절차에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 S9-3의 화합물의 거대고리화 반응을 아세토니트릴 중 팔라듐(II) 아세테이트, 트리스-*o*-톨릴포스판, 및 트리에틸아민의 존재 하에 수행하여 식 S9-4의 화합물 및/또는 식 S9-5의 화합물을 수득할 수 있다. 식 S9-4의 화합물을 식 S9-6의 화합물로 변환하고 식 S9-5의 화합물을 식 S9-7의 화합물로 변환하는 것은 올레핀 환원 및 벤질 탈보호에 적합한 임의의 절차에 의해 달성될 수 있다.

[1588] **반응식 10**



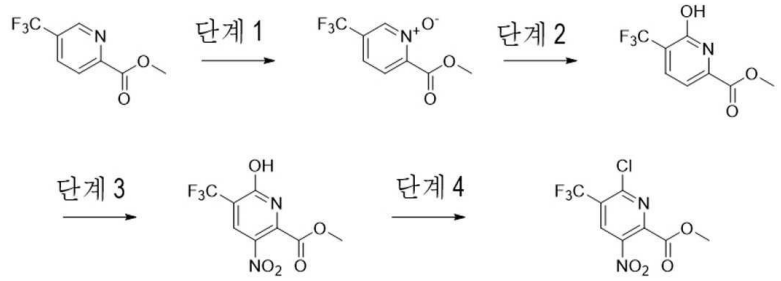
[1589]

[1590] **반응식 10**은 식 **S10-1**의 화합물로부터 식 **S10-6**의 화합물을 제조하기 위한 프로세스를 지칭한다. R^1, **m**, **Y**, R^Y, 및 고리 **B**는 상기 식 **I**에 대해 정의된 것과 같다. L^X는 할로겐(예를 들어 I, Br, 또는 Cl)으로부터 선택된다.

[1591] 식 **S10-1**의 화합물을 식 **S10-2**의 화합물과 반응시켜 식 **S10-3**의 화합물을 형성하는 것은 임의의 적절한 옥사디아졸 형성 절차에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 **S10-1**의 화합물을 식 **S10-2**의 화합물 및 (이소시아노이미노)트리페닐포스포란과 반응시켜 식 **S10-3**의 화합물을 수득할 수 있다. 식 **S10-3**의 화합물을 식 **S10-4**의 화합물로 변환하는 것은 임의의 적절한 교차 커플링 절차에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 식 **S10-3**의 화합물의 거대고리화 반응을 아세토니트릴 중 팔라듐(II) 아세테이트, 트리스-*o*-톨릴포스판, 및 트리에틸아민의 존재 하에 수행하여 식 **S10-4**의 화합물을 *E/Z* 이성질체의 혼합물로서 수득할 수 있다(∿ 결합으로 표시됨). 식 **S10-4**의 화합물을 식 **S10-5**의 화합물로 변환하는 것은 올레핀을 환원하는 데 적절한 임의의 절차에 의해 달성될 수 있다.

[1592] **공통 중간체의 합성을 위한 절차**

[1593] **중간체 1: 메틸 6-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트의 제조**



[1594]

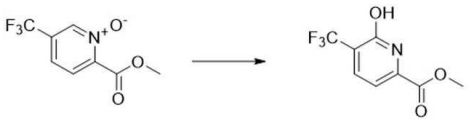
[1595] **단계 1: 메틸 1-옥시도-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1-늄-2-카르복실레이트**

[1596]

[1597] 0℃에서 1,2-디클로로에탄(300 mL) 중 메틸 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(40 g, 191.09 mmol)의 교반 용액에 요소 과산화수소(62.7 g, 646.53 mmol)를 나누어 첨가하였다. 그런 다음, 냉각조(CO_2/아세톤조)를 이용해 -10℃의 온도에서 트리플루오로아세트산 무수물(107.70 g, 72 mL, 507.65 mmol)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 0℃의 온도에서 30분 동안 추가로 교반한 다음, 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 냉각된 얼음물(600 mL)에 부었다. 혼합물을 디클로로메탄(300 mL)로 희

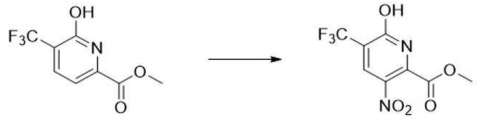
석한 다음, 층을 분리하였다. 수성상을 다이클로로메탄(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(2 X 300 mL) 및 염수(1 X 200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 1-옥시도-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1-늄-2-카르복실레이트(47.6 g, 90%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -62.00 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 221.02998, 확인된 값 222.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.24분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1598] **단계 2: 메틸 6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

[1599] 

[1600] 0℃의 DMF(305 mL) 중 메틸 1-옥시도-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1-늄-2-카르복실레이트(51.058 g, 230.66 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 무수물(291.62 g, 193 mL, 1.3885 mol)을 적가하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 과량의 트리플루오로아세트산을 제거하였다. 잔여 DMF 용액을 0℃로 냉각된 교반 물 부피(1000 mL)에 적가하였다. 여과에 의해 침전된 고형분을 수집한 다음, 물(300 mL)로 세척하였다. 고형분을 고진공 하에 건조시켜 메틸 6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(45.24 g, 86%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -66.39 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 221.03, 확인된 값 222.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.43분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1601] **단계 3: 메틸 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

[1602] 

[1603] 황산(200 mL의 18.4 M, 3.6800 mol) 중 메틸 6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(33.04 g, 149.41 mmol)의 얼음 냉각 용액에 질산(13 mL의 15.8 M, 205.40 mmol)을 적가하였다. 5분 후, 얼음조를 제거하고, 반응 혼합물을 38℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되지 않았고, 질산(3 mL의 15.8 M, 47.400 mmol)을 실온에서 적가하고, 반응물을 38℃에서 4.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 얼음처럼 차가운 물(900 mL)에 서서히 붓고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 냉각시켰다. 그런 다음, 생성된 고형분을 여과에 의해 단리하고, 물(600 mL)로 세척하였다. 고형분을 고진공 하에 밤새 건조시켜 메틸 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(39.49 g, 99%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -64.56 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 266.0151, 확인된 값 267.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.64분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1604] **단계 4: 메틸 6-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

[1605]

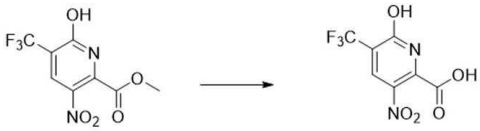
[1606] 메틸 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(10 g, 37.575 mmol) 및 페닐 디클로

로포스페이트(48.008 g, 34 mL, 227.55 mmol)의 혼합물을 170℃에서 90분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 아세트산에틸(400 mL)로 희석하고, 염수(2 x 200 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~15%의 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 6-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(5.45 g, 50%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 4.07 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -64.12 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 283.9812, 확인된 값 285.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.95분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1607] **중간체 2: 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산의 제조**

[1608]

[1609] **단계 1: 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**



[1610]

[1611] THF(180 mL) 및 물(180 mL) 중 메틸 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(32 g, 120.24 mmol)의 혼합물을 수산화리튬 일수화물(15.14 g, 360.79 mmol)로 처리하고 27℃에서 밤새 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 0.5 M의 염산 수용액(380 mL)으로 pH를 2로 조정한 다음, 2-메틸 THF와 함께 1 L 분별 깔때기로 옮겨 추출하였다. 층을 분리한 다음, 유기층을 물(150 mL), 염수(150 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(29.61 g, 96%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -64.53 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 251.9994, 확인된 값 253.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.79분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1612] **중간체 3: 6-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산의 제조**

[1613]

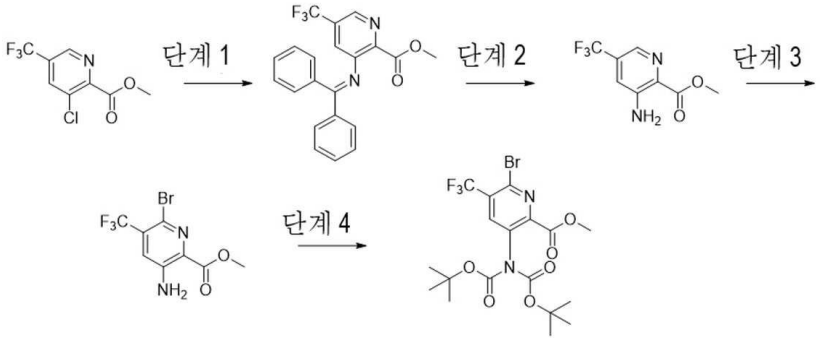
[1614] **단계 1: 6-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**

[1615]

[1616] 0℃에서 THF(48.51 mL) 및 물(24.26 mL) 중 메틸 6-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.14 g, 4.006 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물(201.7 mg, 4.807 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시킨 다음 2시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 용액을 첨가하여 용액을 pH 약 2 내지 3으로 산성화시킨 다음, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물과 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 투명한 6-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(1.05 g, 97%)을 시럽으로서 수득하였다. Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349), 및 1.0분에 걸쳐 1~99% 이동상 B로 변화하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정했을 때의 ESI-MS *m/z* 계산된 값

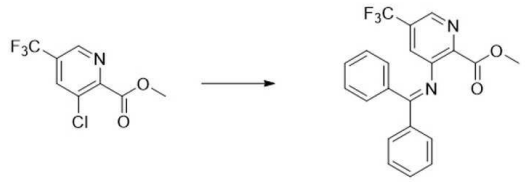
269.9655, 확인된 값 271.0 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.37분. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1617] **중간체 4: 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트의 제조**



[1618]

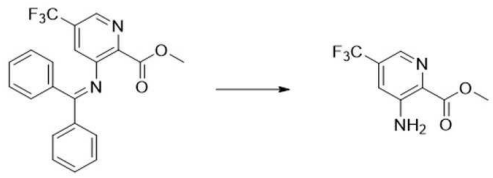
[1619] **단계 1: 메틸 3-(벤즈하이드릴리덴아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**



[1620]

[1621] 디옥산(800 mL) 중 메틸 3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(47.3 g, 197.43 mmol), 디페닐메탄이민(47 g, 259.33 mmol), Xantphos(9.07 g, 15.675 mmol), 및 탄산 세슘(131 g, 402.06 mmol)의 혼합물을 질소로 버블링하면서 30분 동안 탈기시켰다. $Pd(OAc)_2$(3.52 g, 15.679 mmol)를 첨가하고, 시스템을 질소로 3회 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드로 여과하였다. 케이크를 EtOAc로 세척하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 메틸 3-(벤즈하이드릴리덴아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(90 g, 84%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 384.10855, 확인된 값 385.1 (M+1)$^+$; 유지 시간: 2.24분. LCMS 방법: Kinetex C_{18} 4.6 X 50 mm 2.6 mM, 2.0 mL/분, 95% H_2O(0.1% 포름산) + 5% 아세토니트릴(0.1% 포름산) 내지 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)의 구배(2.0분), 이어서 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)에서 1.0분 동안 유지.

[1622] **단계 2: 메틸 3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

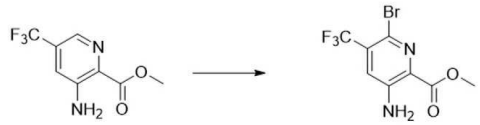


[1623]

[1624] 메탄올(200 mL) 중 메틸 3-(벤즈하이드릴리덴아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(65 g, 124.30 mmol)의 현탁액에 HCl(메탄올 중 3 M)을 첨가하였다(146 mL의 3 M, 438.00 mmol). 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(2 L) 및 디클로로메탄(500 mL)에 용해시켰다. 유기상을 5% 수성 중탄산 나트륨 용액(3 X 500 mL) 및 염수(2 X 500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 헵탄(2 X 50 mL)으로 분쇄하고 모액은 버렸다. 수득된 고형분을 디클로로메탄과 헵탄의 혼합물(1:1, 40 mL)로 분쇄하고 여과하여 메틸 3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(25.25 g, 91%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.98 (br. s, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.23 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 220.046, 확인된 값 221.1 (M+1)$^+$; 유지 시간: 1.62분.

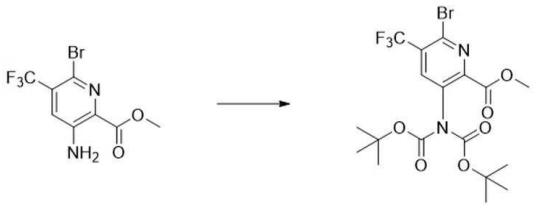
LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1625] **단계 3: 메틸 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

[1626] 

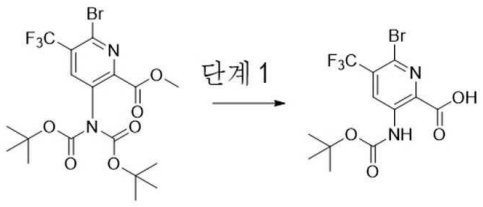
[1627] 0℃의 아세토니트릴(300 mL) 중 메틸 3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(18.75 g, 80.91 mmol)의 용액에 *N*-브로모숙신이미드(18.7 g, 105.3 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 아세트산에틸(1000 mL)을 첨가하였다. 유기층을 10% 티오황산나트륨 용액(3 X 200 mL)으로 세척하고, 아세트산에틸(2 X 200mL)로 역추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 포화 중탄산 나트륨 용액(3 X 200 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(25.46 g, 98%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93-4.03 (m, 3H), 6.01 (br. s., 2H), 7.37 (s, 1H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) ppm -64.2 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 297.9565, 확인된 값 299.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.55분. LCMS 방법: Kinetex C_{18} 4.6 X 50 mm 2.6 mM. 온도: 45 ℃. 유속: 2.0 mL/분, 런 시간: 6분. 이동상: 초기 95% H_2O(0.1% 포름산) 및 5% 아세토니트릴(0.1% 포름산)에서 4.0분에 걸쳐 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)에서 2.0분 동안 유지.

[1628] **단계 4: 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

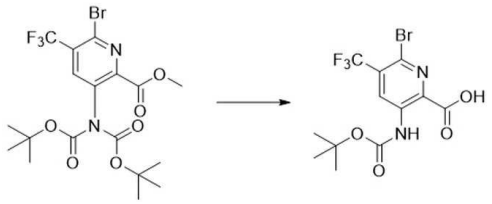
[1629] 

[1630] 메틸 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(5 g, 15.549 mmol), $(Boc)_2O$(11 g, 11.579 mL, 50.402 mmol), DMAP(310 mg, 2.5375 mmol), 및 CH_2Cl_2(150 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~15% 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(6.73 g, 87%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (s, 18H), 3.96 (s, 3H), 7.85 (s, 1H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.9 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 498.06134, 유지 시간: 2.34 분. LCMS 방법: Kinetex C_{18} 4.6 X 50 mm 2.6 mM. 온도: 45℃. 유속: 2.0 mL/분, 런 시간: 3분. 이동상: 초기 95% H_2O(0.1% 포름산) 및 5% 아세토니트릴(0.1% 포름산)에서 2.0분에 걸쳐 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)에서 1.0분 동안 유지.

[1631] **중간체 5: 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산의 제조**

[1632] 

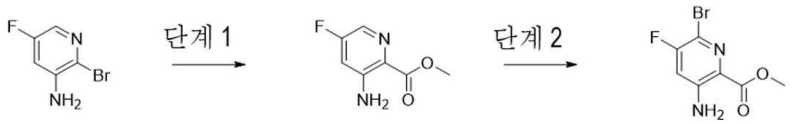
[1633] **단계 1: 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**



[1634]

[1635] THF(1.0 L) 중 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(247 g, 494.7 mmol)의 혼합물에 물(500 mL) 중 LiOH(47.2 g, 1.971 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하여 황색 슬러리를 수득하였다. 혼합물을 얼음조로 냉각시키고, 반응 온도를 <15℃로 유지하면서 HCl(1000 mL의 2 M, 2.000 mol)로 서서히 산성화시켰다. 혼합물을 헵탄(1.5 L)으로 희석하고, 혼합하고, 유기상을 분리하였다. 수성상을 헵탄(500 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 오일을 헵탄(600 mL)에 용해시키고, 시딩하고, 주변 온도에서 18시간 동안 교반하여 걸쭉한 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 차가운 헵탄(500 mL)으로 희석하고, 배지 프릿을 사용해 침전물을 수집하였다. 필터 케이크를 차가운 헵탄으로 세척하고 1시간 동안 공기 건조시킨 다음, 진공 하에 45℃에서 48시간 동안 건조시켜 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(158.3 g, 83%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 1.50 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 383.99326, 확인된 값 384.9 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.55분. 상세한 LCMS 방법: 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1636] **중간체 6: 메틸 3-아미노-6-브로모-5-플루오로-피리딘-2-카르복실레이트의 제조**



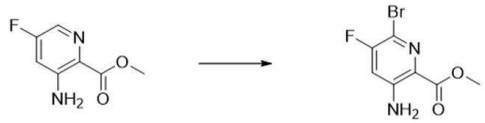
[1637]

[1638] **단계 1: 메틸 3-아미노-5-플루오로-피리딘-2-카르복실레이트**

[1639]

[1640] 오토클레이브(600 mL)에 2-브로모-5-플루오로-피리딘-3-아민(22 g, 115.18 mmol), 메탄올(250 mL), 트리에틸아민(23.232 g, 32 mL, 229.59 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(2.1 g, 2.8700 mmol)을 첨가하였다. 오토클레이브를 질소로 퍼징한 다음, 일산화탄소로 퍼징하였다. 혼합물을 130℃로 가열하고, 일산화탄소 압력을 120 psi로 조정하였다. 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반한 다음 25℃로 냉각시켰다. 혼합물을 질소로 퍼징하고 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고형분을 아세트산에틸(500 mL)로 희석하였다. 물(200 mL) 및 탄산나트륨(15 g)을 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분리시켰다. 유기층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 증발시켜 메틸 3-아미노-5-플루오로-피리딘-2-카르복실레이트(14.4 g, 53%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.94 (br. s, 2H), 3.96 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 170.04915, 확인된 값 171.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.35분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

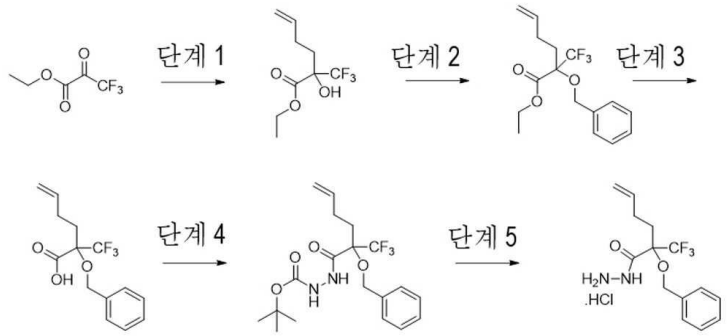
[1641] **단계 2: 메틸 3-아미노-6-브로모-5-플루오로-피리딘-2-카르복실레이트**



[1642]

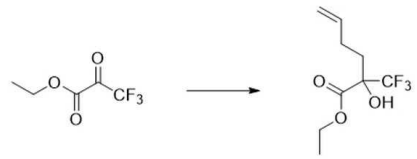
[1643] 아세토니트릴(40 mL) 중 메틸 3-아미노-5-플루오로-피리딘-2-카르복실레이트(2.03 g, 11.931 mmol)의 용액에, *N*-브로모숙신이미드(2.34 g, 13.147 mmol)를 나누어 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc(150 mL)로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(150 mL) 및 염수(150 mL)로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 20% 내지 60% 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 3-아미노-6-브로모-5-플루오로-피리딘-2-카르복실레이트(2.9 g, 98%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 2H), 4.22 - 3.72 (m, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -105.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 247.9597, 확인된 값 248.9 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.73분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1644] **중간체 7: 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염 염)의 제조**



[1645]

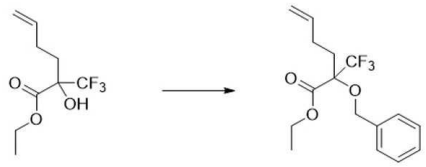
[1646] **단계 1: 에틸 2-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오에이트**



[1647]

[1648] -78℃의 Et_2O(270 mL) 중 에틸 3,3,3-트리플루오로-2-옥소-프로파노에이트(25.15 g, 147.87 mmol)의 용액에 THF 중 브로모(부트-3-에닐)마그네슘(190 mL의 0.817 M, 155.23 mmol)을 1.5시간의 기간에 걸쳐 적가하였다(내부 온도 -72℃ 내지 -76℃). 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. 드라이아이스-아세톤 조를 제거하였다. 혼합물을 1시간 동안 5℃로 서서히 가온시키고, 1 N 수성 HCl(170 mL) 및 분쇄된 얼음(150 g)의 혼합물에 첨가하였다(pH = 4). 2개의 층을 분리시켰다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 수성상과 합치고, EtOAc(2 x 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 5% 수성 $NaHCO_3$(50 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, THF(2 X 40 mL)와 함께 증발시켜 에틸 2-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오에이트(37.44 g, 96%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77 (ddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.15 - 4.93 (m, 2H), 4.49 - 4.28 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 1.89 (m, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -78.74 (s, 3F) ppm.

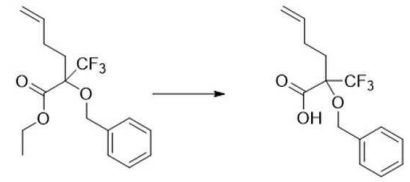
[1649] **단계 2: 에틸 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오에이트**



[1650]

[1651] 0℃의 DMF(120 mL) 중 에틸 2-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오에이트(24.29 g, 87.6% 순도, 94.070 mmol)의 용액에 NaH(광유 중 60%, 5.64 g, 141.01 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 브롬화벤질(24.13 g, 141.08 mmol) 및 TBAI(8.68 g, 23.500 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. NH_4Cl(3 g, 0.6당량)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 30 mL의 EtOAc를 첨가한 다음, 얼음물을 첨가하였다(400 g). 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하고, 합쳐진 유기층을 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~20% CH_2Cl_2)로 정제하여 에틸 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오에이트(26.05 g, 88%)를 분홍색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (t, *J* =7.2 Hz, 3H), 2.00-2.19 (m, 3H), 2.22-2.38 (m, 1H), 4.33 (q, *J* =7.2 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* =10.6 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* =10.9 Hz, 1H), 4.91-5.11 (m, 2H), 5.62-5.90 (m, 1H), 7.36 (s, 5H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -70.5 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 316.12863, 확인된 값 317.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.47분. LCMS 방법: Kinetex C_{18} 4.6 x 50 mm 2.6 μm. 온도: 45℃. 유속: 2.0 mL/분, 런 시간: 3분, 이동상: 초기 95% H_2O(0.1% 포름산) 및 5% 아세토니트릴(0.1% 포름산)에서 2.0분에 걸쳐 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)에서 1.0분 동안 유지.

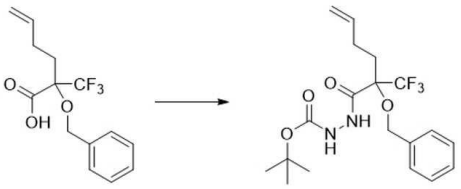
[1652] **단계 3: 2-벤질옥시-2(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산**



[1653]

[1654] 물(60 mL) 중 수산화나트륨(7.86 g, 196.51 mmol)의 용액을 메탄올(210 mL) 중 에틸 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오에이트(24.86 g, 78.593 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 농축시켜 메탄올을 제거하고, 물(150 mL)로 희석하고, 헵탄(1 X 100 mL)으로 카르복실레이트 나트륨 염을 세척하였다. 수용액을 HCl의 3N 수용액으로 pH = 2로 산성화시켰다. 카르복시산을 디클로로메탄(3 X 100mL)으로 추출하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용액을 여과하고 농축시켜 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산(22.57 g, 97%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (br. s., 1H), 7.55 - 7.20 (m, 5H), 5.93 - 5.70 (m, 1H), 5.17 - 4.91 (m, 2H), 4.85 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 2.32 - 1.94 (m, 4H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -70.29 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 288.09732, 확인된 값 287.1 (M-1); 유지 시간: 3.1분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

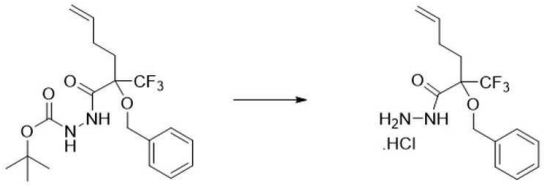
[1655] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바메이트**



[1656]

[1657] DMF(130 mL) 중 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산(21.92 g, 92.4% 순도, 70.263 mmol)의 용액에 HATU(37.2 g, 97.836 mmol) 및 Et_3N(15 g, 148.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, *터트*-부틸 *N*-아미노카르바메이트(12.2 g, 92.312 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하고 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(500 g)로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바메이트(26.08 g, 92%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9H), 2.10-2.31 (m, 3H), 2.34-2.51 (m, 1H), 4.60-4.72 (m, 1H), 4.73-4.86 (m, 1H), 4.95-5.19 (m, 2H), 5.83 (ddt, *J* =16.7, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 6.28 (br. s., 1H), 7.30-7.51 (m, 5H), 8.34 (d, *J* =2.6 Hz, 1H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) ppm -73.6 (s, 3F) ppm.

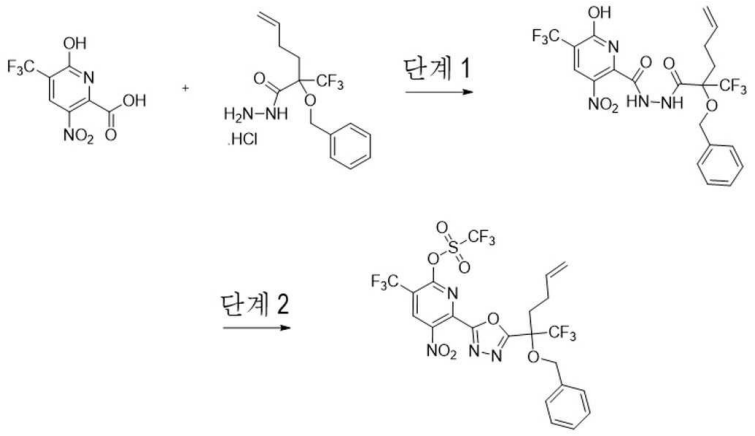
[1658] **단계 5: 2-벤질옥시-2(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드**



[1659]

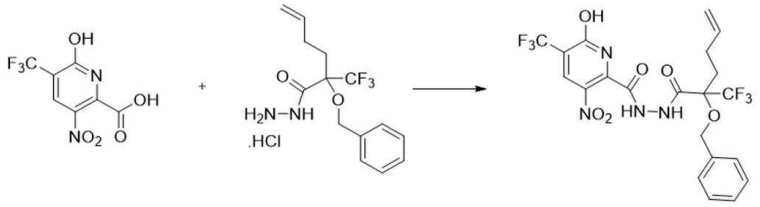
[1660] CH_2Cl_2(200 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바메이트(43.12 g, 107.2 mmol)의 용액에 HCl(100 mL의 4 M, 400.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 헵탄으로부터 2회 스트리핑하고, 생성된 고형분을 고진공을 사용하여 진공에서 20시간 동안 건조시켜 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염 염)를 수득하였다(35 g, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.92 (s, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 5.02 - 4.87 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.34 - 1.85 (m, 4H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 302.1242, 확인된 값 303.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.5분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1661] **중간체 8: [6-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜] 트리플루오로메탄설포네이트의 제조**



[1662]

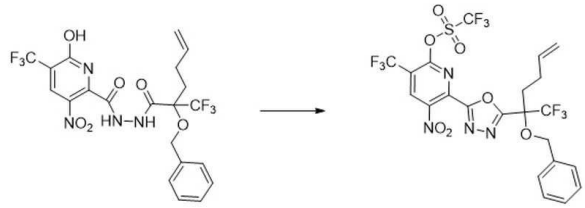
[1663] **단계 1: *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드**



[1664]

[1665] 아세토니트릴(300 mL) 및 DMF(60 mL) 중 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(29.92 g, 102.66 mmol)의 용액에 CDI(17.48 g, 107.80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염 염)(33.04 g, 97.534 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 26℃에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 추출 깔때기로 옮겨 물(300 mL) 및 2-Me THF(400 mL)로 헹구었다. 혼합물을 2-Me THF(3 x 400 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 0.5 N의 HCl 수용액(3 X 300 mL), 염수(3 X 250 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발에 의해 농축시켰다. 그런 다음, 이를 디클로로메탄(2 X 300 mL)에서 2회 가용화시키고, 감압 하에 증발에 의해 휘발성 물질을 제거하여 *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(58.5 g, 94%)를 갈색 거품 잔여물로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 536.11304, 확인된 값 537.2 $[M+1]^+$. 유지 시간: 2.03분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

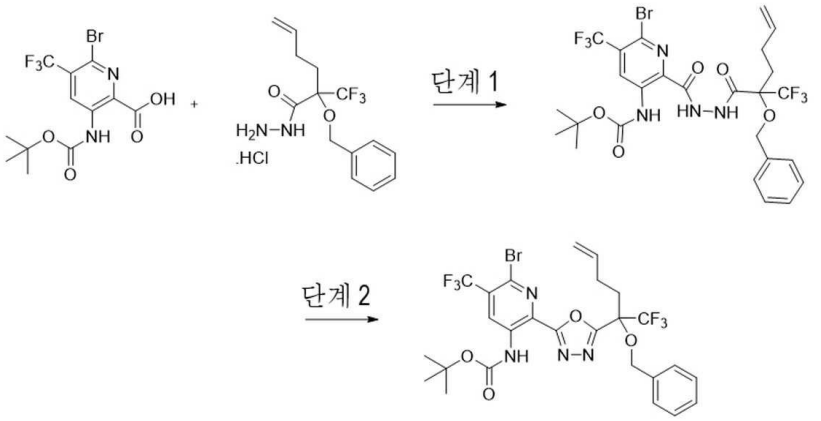
[1666] **단계 2: [6-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜] 트리플루오로메탄설포네이트**



[1667]

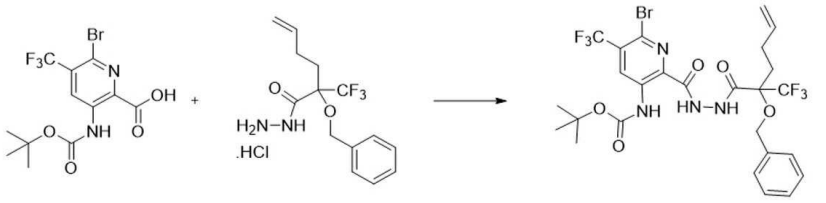
[1668] 디클로로메탄(190 mL) 중 *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(9.76 g, 16.922 mmol)의 0℃용액에 DIPEA(8.0136 g, 10.8 mL, 62.004 mmol)를 첨가하고, 이어서 트리플루오로메틸설포닐 트리플루오로메탄설포네이트(12.410 g, 7.4 mL, 43.985 mmol)를 첨가하였다. 20분 후, 냉각조를 제거하고, 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음처럼 차가운 1.0 N HCl 수용액, 및 EtOAc(300 mL)가 담긴 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 분리하고, 수성층을 아세트산에틸(2 X 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 얼음처럼 차가운 1.0 N HCl 수용액(60 mL) 및 염수(3 X 40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 [6-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜] 트리플루오로메탄설포네이트(5.334 g, 40%)를 주황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 7.50 - 7.27 (m, 5H), 5.87 - 5.68 (m, 1H), 5.12 - 4.96 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.60 - 2.16 (m, 4H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.68 (s, 3F), -71.80 (s, 3F), -73.04 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 650.0518, 확인된 값 651.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.94분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1669] **중간체 9: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트의 제조**



[1670]

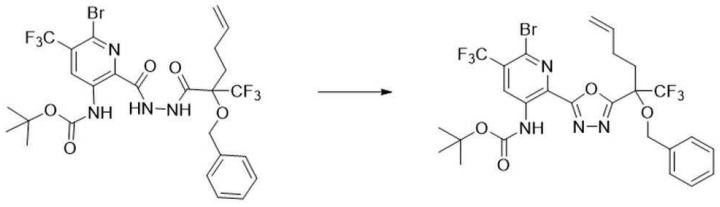
[1671] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[1672]

[1673] 주변 온도의 EtOAc(2.2 L) 중 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(239.2 g, 621.1 mmol) 및 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염 염)(230.1 g, 761.2 mmol)의 혼합물에 피리딘(200 mL, 2.473 mol)을 첨가하자 침전물이 형성되었다. 혼합물에 1-프로판포스폰산 무수물(500 g의 50% w/w, 785.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주변 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 물(2 L) 중 NaOH(149 g의 50% w/w, 1.863 mol)를 서서히 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(1 L)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 용매의 절반을 제거한 후, 유기상을 수성 HCl(1000 mL의 1 M, 1.000 mol)로 2회 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 따뜻한 헵탄(2.5 L) 및 MTBE(0.25 L)에서 슬러리화하고, 혼합물을 주변 온도에서 12시간 동안 교반하여 연황색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 여과하고, 생성된 필터 케이크를 1L 10% MEBE/헵탄으로 2회 세척하였다. 황백색 고형분을 2시간 동안 공기 건조시킨 다음, 진공 하에 40℃에서 20시간 동안 건조시켜 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(379.9 g, 91%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (dt, *J* = 24.4, 7.2 Hz, 3H), 5.87 (ddt, *J* = 16.0, 10.4, 5.2 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.84 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.35 - 2.12 (m, 4H), 1.49 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 668.1069, 확인된 값 670.9 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.5분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 5.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

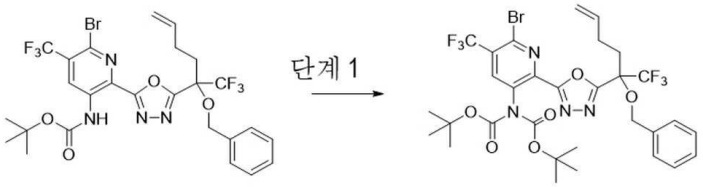
[1674] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[1675]

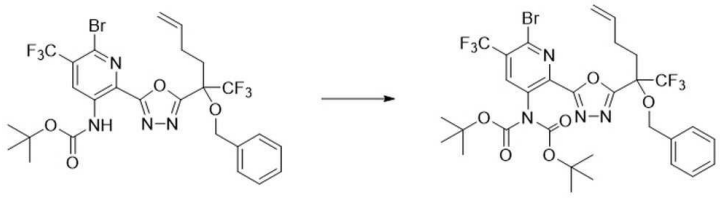
[1676] *터트*-부틸 *N*-[2-[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(102 g, 150.8 mmol)를 무수 아세토니트릴(1000 mL)에 용해시키고 DIPEA(92 mL, 528.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 주황색 용액을 70℃(내부 온도)로 가열하여 맑은 황색 용액을 만들었다. 그런 다음, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(37.4 g, 196.2 mmol)를 12.47 g씩 3등분하여 10분 간격으로 첨가한 다음, 반응물을 30분 동안 추가로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 아세토니트릴을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물에 1000 mL의 MTBE를 첨가한 다음, 800 mL의 물을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 층을 분리시켰다. 유기층을 700 mL의 물 중 구연산 용액(36.3 g, 188.9 mmol)으로 세척한 다음, 400 mL의 포화 $NaHCO_3$에 이어서 300 mL의 염수로 세척하였다. 그런 다음, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산(B) 중 15% 내지 50%의 8% EtOAc 및 헥산(A))로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(91.7 g, 93%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.18 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 5.83 - 5.68 (m, 1H), 5.10 - 4.93 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.13 (m, 4H), 1.56 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 650.0963, 확인된 값 651.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.81분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1677] **중간체 10: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트의 제조**



[1678]

[1679] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

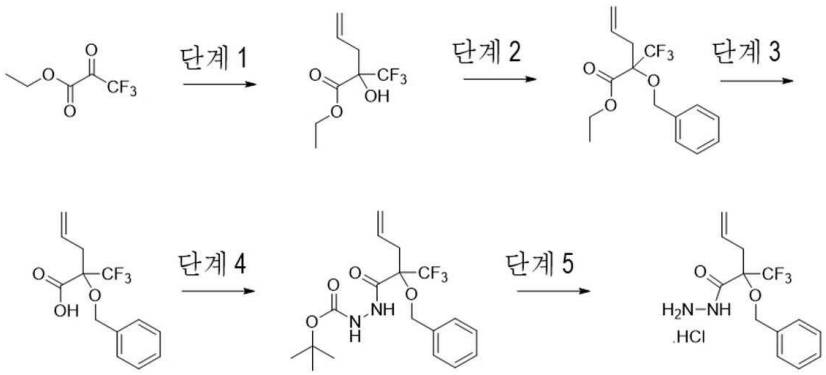


[1680]

[1681] MTBE(300 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(30 g, 41.910 mmol)의 용액에 DIEA(6.6780 g, 9 mL, 51.670 mmol), DMAP(0.28 g, 2.2919 mmol), 및 Boc 무수물(20.1 g, 21.158 mL, 92.097 mmol)을 첨가하였다. 생성된 황색의 탁한 용액을 35℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시켰다. 그런 다음, 황색 유성 잔류물을 300 mL DCM에 용해시키고, 물(300 mL)로 세척하고, 이어서 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(28.68 g, 87%)를

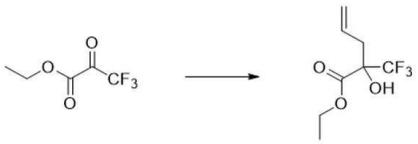
백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.96 - 5.76 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.36 - 2.17 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 23.5 Hz, 18H) ppm.

[1682] **중간체 11: 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(염산염 염)의 제조**



[1683]

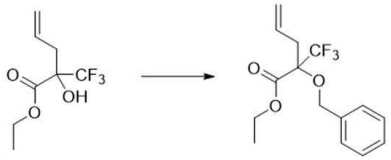
[1684] **단계 1: 에틸 2-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트**



[1685]

[1686] -78℃의 디에틸 에테르(300 mL) 중 에틸 3,3,3-트리플루오로-2-옥소-프로파노에이트(30 g, 176.38 mmol)의 용액에 알릴(브로모)마그네슘(185 mL의 1 M, 185.00 mmol)을 3시간에 걸쳐 적가하였다(내부 온도 -74℃ 내지 -76℃). 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반하였다. 드라이아이스-아세톤 조를 제거하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 약 10℃로 가온시키고, 1 N 수성 HCl(210 mL) 및 분쇄된 얼음(400 g)(pH 4)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 5% 수성 $NaHCO_3$로 세척하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 헥산과 함께 증발시켜 에틸 2-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트(42.2 g, 90%)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.60 - 2.79 (m, 2H), 3.84 (br. s., 1H), 4.24 - 4.48 (m, 2H), 5.09 - 5.33 (m, 2H), 5.59 - 5.82 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -78.5 (s, 3F) ppm.

[1687] **단계 2: 에틸 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트**

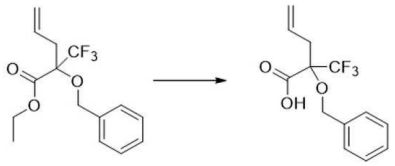


[1688]

[1689] DMF(100 mL) 중 에틸 2-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트(18.56 g, 83.105 mmol)의 용액에 NaH(5.3 g, 60% w/w, 132.51 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하고, 브롬화벤질(21.14 g, 15 mL, 121.12 mol) 및 테트라부틸 암모늄 요오드화물(8.5 g, 23.012 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물(300 mL)로 퀀칭시키고 아세트산에틸(3 X 300 mL)로 추출한 후 염수(500 mL)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 60% DCM)로 정제하여 에틸 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트(22.01 g, 70%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 - 7.25 (m, 5H), 6.00 - 5.80 (m, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 302.113, 확인된 값 303.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.14분. LCMS 방법: Merck

Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

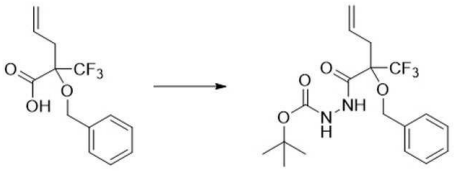
[1690] **단계 3: 2-벤질옥시-2(트리플루오로메틸)펜트-4-엔산**



[1691]

[1692] 메탄올(150 mL) 중 에틸 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트(28.99 g, 95.902 mmol)의 용액에 물(50 mL) 중 NaOH(7.6714 g, 191.80 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물(200 mL)로 희석하고 디에틸 에테르(200 mL)로 세척하였다. 수성층을 농축된 HCl로 pH 1로 산성화하고, 디에틸 에테르(3 X 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔산(28.04 g, 99%)을 연황색 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 - 7.28 (m, 5H), 5.97 - 5.69 (m, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 2H), 4.95 - 4.66 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H) ppm.

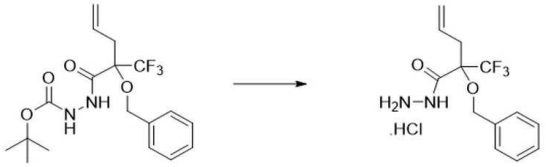
[1693] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바메이트**



[1694]

[1695] DMF(2 L) 중 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔산(300 g, 1.094 mol)의 용액에 HATU(530 g, 1.394 mol) 및 DIEA(400 mL, 2.296 mol)를 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 *터트*-부틸 *N*-아미노카르바메이트(152 g, 1.150 mol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 반응물을 차가운 물(4 L)로 퀀칭시키고, 혼합물을 EtOAc(2 L)로 2회 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0~40% EtOAc/헥산)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바메이트(386.49 g, 91%)를 오일로서 수득하였는데, 이는 서서히 결정화되어 황백색 고형분이 되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (d, *J* = 37.9 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 6.01 - 5.64 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.96 (qd, *J* = 15.4, 6.8 Hz, 2H), 1.39 (d, *J* = 17.3 Hz, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 388.16098, 확인된 값 389.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.51분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1696] **단계 5: 2-벤질옥시-2(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(염산염 염)**

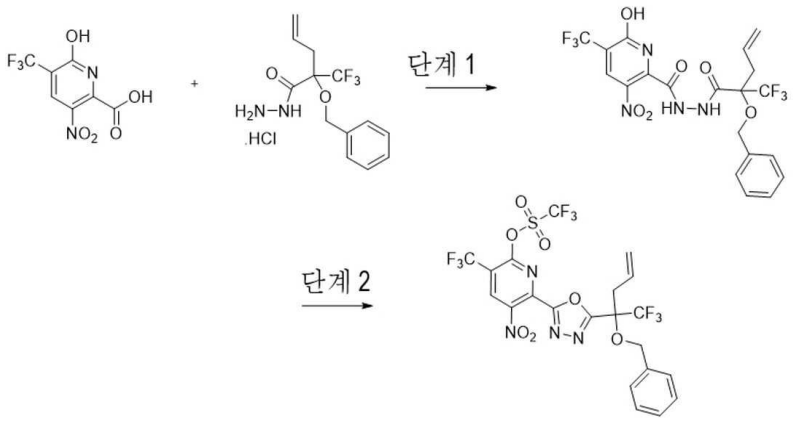


[1697]

[1698] DCM(400 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바메이트(98.5 g, 240.94 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(200 mL의 4 M, 800.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, DCM 및 헥산과 공동 증발시켜 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지

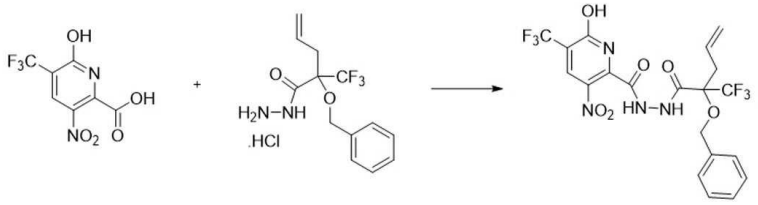
드(염산염 염)(81.15 g, 97%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.70 - 7.16 (m, 5H), 5.87 - 5.61 (m, 1H), 5.45 - 5.09 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.6 - 3.4 (m, 2H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 288.10855, 확인된 값 289.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.0분. LCMS 방법: Water Cortex 2.7 μ C_{18}(3.0 mm x 50 mm), 55℃. 유속: 1.2 mL/분; 이동상: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 물에 이어서 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 아세토니트릴, 4분에 걸쳐 5%~100% B의 구배, 100% B에서 0.5분 동안 평형 유지한후, 1.5분에 걸쳐 5% B로 변화.

[1699] **중간체 12: [6-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]트리플루오로메탄설포네이트의 제조**



[1700]

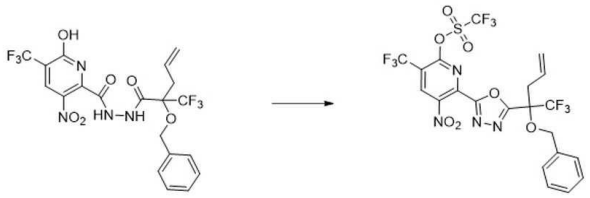
[1701] **단계 1: *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]-6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드**



[1702]

[1703] 아세토니트릴(90 mL) 및 DMF(18 mL) 중 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(8.5 g, 29.165 mmol)의 용액에 CDI(5 g, 30.836 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(염산염 염)(9 g, 27.716 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 추출 깔때기로 옮겨 물(300 mL) 및 2-Me THF(400 mL)로 헹구었다. 혼합물을 2-메틸 테트라하이드로푸란(3 X 400 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 0.5 N의 HCl 수용액(3 X 300 mL), 염수(3 X 250 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 이를 디클로로메탄(2 X 300 mL)에서 2회 가용화시키고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]-6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(14.7 g, 75%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 522.0974, 확인된 값 523.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.08분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

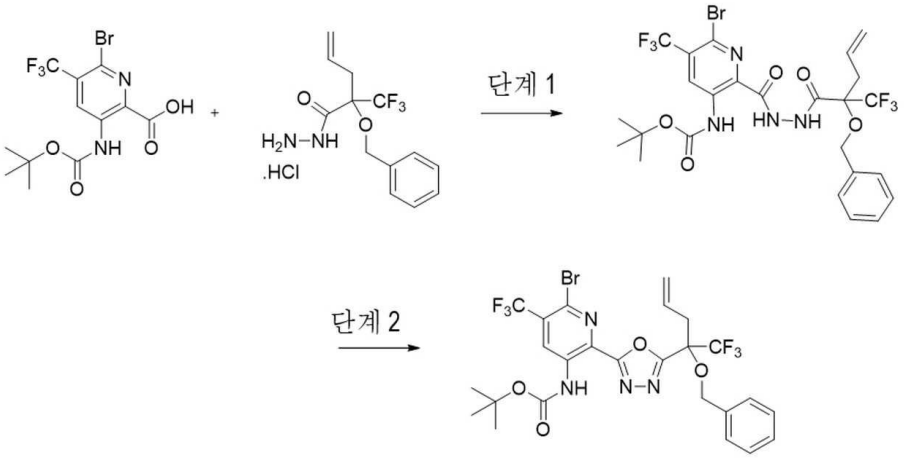
[1704] **단계 2: [6-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜] 트리플루오로메탄설포네이트**



[1705]

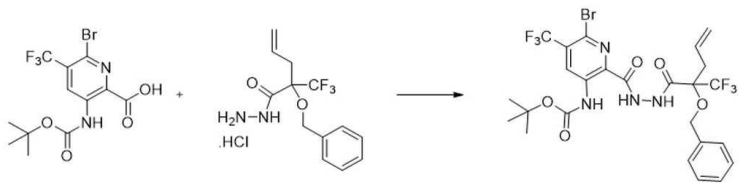
[1706] 0℃의 디클로로메탄(175 mL) 중 *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]-6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(14.7 g, 20.712 mmol) 및 DIPEA(9.79 g, 13.2 mL, 75.783 mmol)에 트리플루오로메틸설포닐 트리플루오로메탄설포네이트(14.758 g, 8.8 mL, 52.308 mmol)를 첨가하였다. 20분 후 냉각조를 제거하고, 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음처럼 차가운 1.0 N HCl 수용액(180 mL), 및 EtOAc(500 mL)가 담긴 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 분리하고, 수성층을 아세트산에틸(2 X 120 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 얼음처럼 차가운 1.0 N HCl 수용액(120 mL) 및 염수(3 X 120 mL)로 다시 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발에 의해 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0% 내지 20%의 아세트산에틸)로 정제하여 [6-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜] 트리플루오로메탄설포네이트(5.425 g, 40%)를 주황색 점성 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 5.93 - 5.74 (m, 1H), 5.28 - 5.10 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 2H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.69 (s, 3F), -71.82 (s, 3F), -73.32 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 636.03613, 확인된 값 637.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.0분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1707] **중간체 13: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트의 제조**



[1708]

[1709] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**

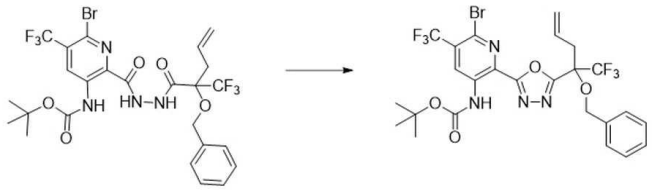


[1710]

[1711] 주변 온도의 EtOAc(500 mL) 중 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(53 g, 137.6 mmol) 및 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(염산염 염)(55 g, 169.4 mmol)의 혼합물에 피리딘(44 mL, 544.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 1-프로판포스폰산 무수물(111 g의 50% w/w, 174.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주변 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 물(500 mL) 중 NaOH(35

g의 50% w/w, 437.5 mmol)를 서서히 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 HCl(250 mL의 1 M, 250.0 mmol), 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0~20% EtOAc/헥산)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(66 g, 73%)를 연분홍색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.47 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 5.91 (ddt, *J*= 17.1, 10.6, 7.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J*= 17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J*= 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*= 2.1 Hz, 2H), 3.20 - 2.91 (m, 2H), 1.50 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 654.09125, 확인된 값 657.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.49분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

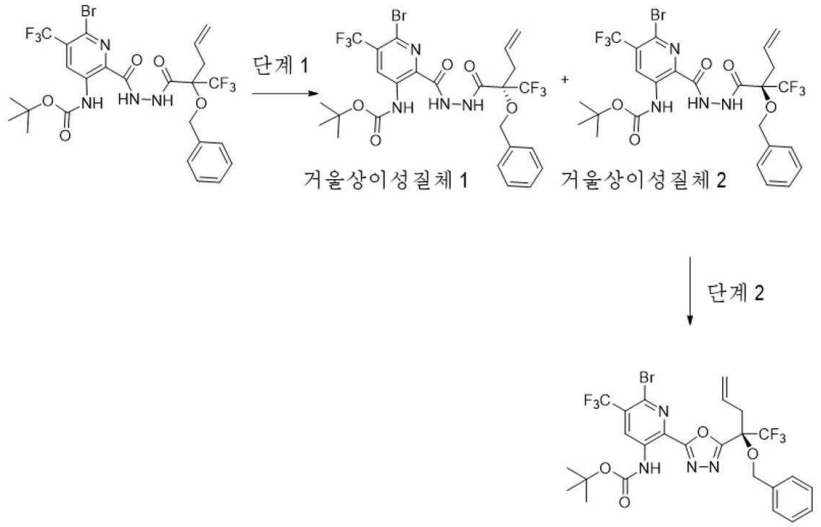
[1712] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[1713]

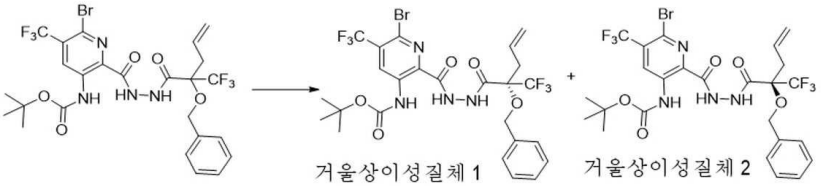
[1714] 아세토니트릴(43 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(2.15 g, 3.2641 mmol) 및 DIPEA(1.12 g, 1.5 mL, 8.6117 mmol)의 용액을 50℃에서 가열한 다음, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(765 mg, 4.0127 mmol)를 50℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 포화 중탄산나트륨 용액(100 mL)로 염기화시키고, 아세트산 에틸(3 X 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0% 내지 10% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.7 g, 80%)를 황색 점성 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (br. s, 1H), 9.33 (br. s, 1H), 7.53 - 7.27 (m, 5H), 6.00 - 5.83 (m, 1H), 5.32 - 5.13 (m, 2H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 1.55 (s, 9H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.78 (s, 3F), -72.93 (s, 3F) ppm. 보통의 ESI 방법으로는 이온화가 관찰되지 않았지만, APCI 방법을 사용했을 때 이온화가 관찰되었다: $(M-C_4H_8+1)^{++}$ = 580.8. ESI-MS m/z 계산된 값 636.0807, 유지 시간: 2.7분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 4분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1715] **중간체 14: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트의 제조**



[1716]

[1717] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



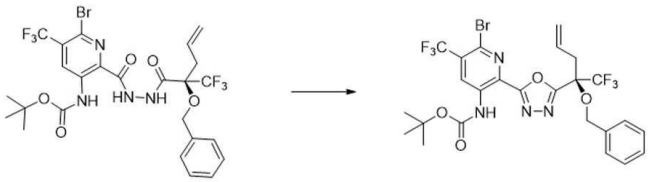
[1718]

[1719] 라세미 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(24.5 g, 37.38 mmol)를 역상 키랄 SFC로 정제하였다(ChiralPak IC (250 X 21.2 mm), 5μm 컬럼에 32 mg/mL 용액을 500 mL 주입하고, 40℃에서 8% MeOH(20 mM NH_3) 및 92% CO_2를 용리제로 사용해 70 mL/분의 유속으로 용리함). 제1 용리 거울상이성질체-1(피크 1, 유지 시간 = 4.17분)로서 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*S*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(11.73 g, 96%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.59 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 29.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 5H), 5.96 - 5.77 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.19 (dd, *J* = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -63.89, -73.76 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 654.09125, 확인된 값 655.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.53분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1720] 나중에 용리되는 거울상이성질체 2(피크 2, 유지 시간 = 6.63분)로서 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(11.62 g, 95%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.59 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 5H), 6.02 - 5.79 (m, 1H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 5.34 (dd, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 2H), 3.19 (dd, *J* = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -63.89, -73.76 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 654.09125, 확인된 값 657.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.53분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035%

CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

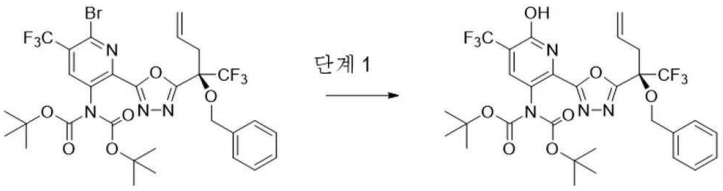
[1721] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[1722]

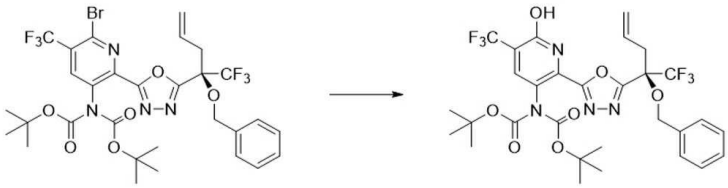
[1723] *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(거울상이성질체 2)(24.97 g, 38.10 mmol)를 질소 하에 무수 아세토니트릴(200 mL)에 용해시켜 맑은 황색 용액을 만들었다. DIPEA(19.91 mL, 114.3 mmol)를 첨가하자, 용액은 주황색으로 변하였다. 용액을 70℃로 가열한 다음, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(7.99 g, 41.91 mmol)를 30분 간격으로 3회 첨가하고 약 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰는데, 대부분의 아세토니트릴은 45° C에서 증발하였다. 145 mL의 MTBE를 첨가한 다음, 250 mL의 물 중 구연산(11.0 g, 57.25 mmol)의 용액을 첨가하고, 교반한 다음, 73 mL의 헥산을 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 MTBE로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 하에 45℃에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산(용매 B) 중 15% 내지 80% 헥산(용매 A))로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(20.47 g, 84%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.18 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.48 (d, *J*= 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.00 - 5.81 (m, 1H), 5.25 (d, *J*= 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*= 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.09 (m, 2H), 1.56 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 636.0807, 확인된 값 637.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.81분. LCMS 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼 (50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1724] **중간체 15: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트의 제조**



[1725]

[1726] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

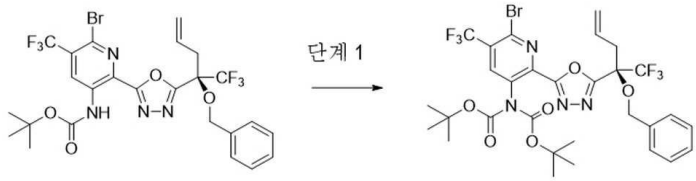


[1727]

[1728] 실온의 DMSO(35.86 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(5.52 g, 7.485 mmol)의 교반 용액에 아세트산세슘(1.437 g, 7.486 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 캡핑하고, 질소 분위기 하에 80

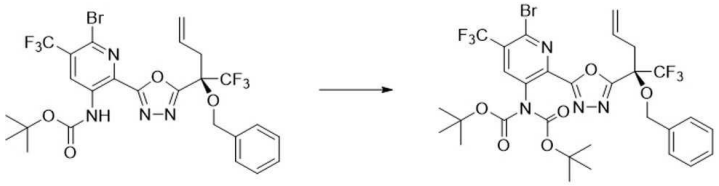
℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl로 희석한 다음, EtOAc(2X)로 추출하였다. 유기 분획을 합치고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 100% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.8 g, 36%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 674.2175, 확인된 값 575.2 $(M\text{-}Boc)^+$. 유지 시간: 0.45분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1729] **중간체 16: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트의 제조**



[1730]

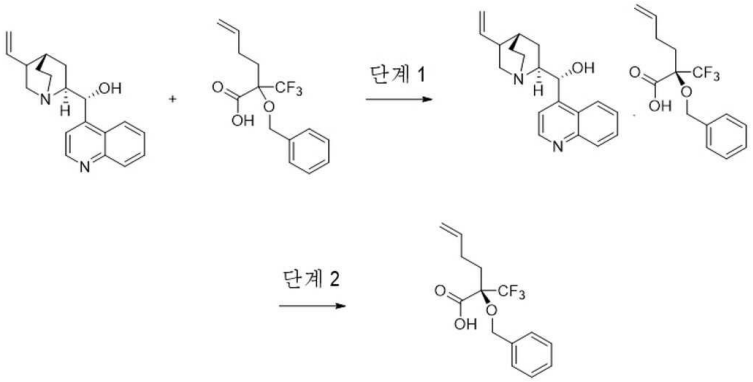
[1731] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[1732]

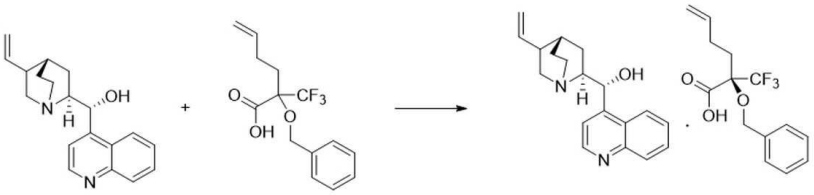
[1733] 디옥산(5 mL)에 이어서 DMP(14 mg, 0.1146 mmol)에 용해시킨 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(500 mg, 0.7531 mmol)의 용액에 디-*터트*-부틸 디카르보네이트(208 mg, 0.9530 mmol) 및 트리에틸아민(400 μL, 2.870 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 절반 부피로 농축시키고 물을 첨가하였다. 아세트산에틸로 추출하고, 합쳐진 유기물을 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(487 mg, 88%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.93 (dq, *J* = 17.1, 7.6 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.50 (p, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 21.4 Hz, 18H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 736.1331, 확인된 값 739.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.66분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1734] **중간체 17: (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산의 제조**



[1735]

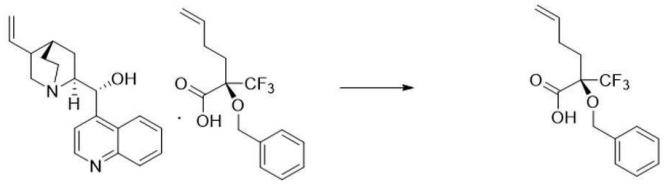
[1736] **단계 1: (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산; (*R*)-4-퀴놀릴-[(2*S*,4*S*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일]메탄올**



[1737]

[1738] 20℃로 설정된 N_2 퍼징된 재킷형 반응기에 이소프로필 아세테이트(IPAC, 100 L, 0.173 M, 20부피)를 첨가한 다음, 이전에 용융시킨 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산(5.00 kg, 17.345 mol) 및 신코니딘(2.553 kg, 8.67 mol)을 첨가하고, 소량의 반응 용매를 이용해 슬러리로 만들었다. 반응기를, 1시간에 걸쳐 내부 온도를 80℃로 상승시키도록 설정하여, 고형분을 설정된 온도로 가열한 후 용액에 용해시킨 다음, 용액을 그 온도에서 적어도 10분 동안 유지시킨 다음, 70℃로 냉각시키고 키랄 염(50 g, 1.0 wt%)을 시딩하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 4시간에 걸쳐 20℃의 내부 온도로 가온시킨 다음, 20℃에서 밤새 유지시켰다. 혼합물을 여과하고, 이소프로필 아세테이트(10.0 L, 2.0부피)로 케이크를 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 그런 다음, 케이크를 진공(50℃, 진공)에서 건조시켜 4.7 kg의 염을 수득하였다. 생성된 고형염을 일정량의 이소프로필 아세테이트(94 L, 현재 염 중량 기준 20부피)로 슬러리를 만들어 반응기에 다시 넣고, 반응기 내로 펌핑하고 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 80℃ 내부 온도로 가열하고, 뜨거운 슬러리를 적어도 10분 동안 교반한 다음, 4~6시간에 걸쳐 20℃로 냉각시킨 다음, 20℃에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 물질을 여과하고, 이소프로필 아세테이트(9.4 L, 2.0부피)로 케이크를 세척하고, 건조시키고, 케이크를 퍼내어 진공(50℃, 진공)에서 건조시켜 3.1 kg의 고형분을 수득하였다. 고형분(3.1 kg)과 이소프로필 아세테이트(62 L, 염 고형분 중량 기준 20부피)를 슬러리화하고, 반응기에 첨가하고, N_2 퍼징 하에 교반하고, 80℃로 가열하고, 그 온도에서 적어도 10분 동안 유지한 다음, 4~6시간에 걸쳐 20℃로 냉각시킨 다음, 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 이소프로필 아세테이트(6.2 L, 2부피)로 케이크를 세척하고, 건조시키고, 케이크를 퍼내어 진공(50℃, 진공)에서 건조시켜 2.25 kg의 고형분 염을 수득하였다. 고형분(2.25 kg)과 이소프로필 아세테이트(45 L, 염 고형분 중량 기준 20부피)를 슬러리화하고, 반응기에 첨가하고, N_2 퍼징 하에 교반하고, 80℃로 가열하고, 그 온도에서 적어도 10분 동안 유지한 다음, 4~6시간에 걸쳐 20℃로 냉각시킨 다음, 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 이소프로필 아세테이트(4.5 L, 2부피)로 케이크를 세척하고, 건조시키고, 퍼내어 진공(50℃에서 건조시켜 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산;(*R*)-4-퀴놀릴-[(2*S*,4*S*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일]메탄올(1.886 kg, > 98.0 % ee)을 황백색 내지 황갈색 고형분으로서 수득하였다. 키랄 순도는 Phenomenex Lux i-Amylose-3 컬럼(3 μm, 150 X 4.6 mm)을 사용하고, 20.0분에 걸쳐 30% 내지 70%의 이동상 B로 변화하는 이중 등용매 구배를 사용하여 Agilent 1200 HPLC 기기에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O(0.1% CF_3CO_2H). 이동상 B = MeOH(0.1% CF_3CO_2H). 유속 = 1.0 mL/분, 주입 부피 = 2 μL, 및 컬럼 온도 = 30℃, 샘플 농도: 60% 아세토니트릴/40% 물 중 1 mg/mL.

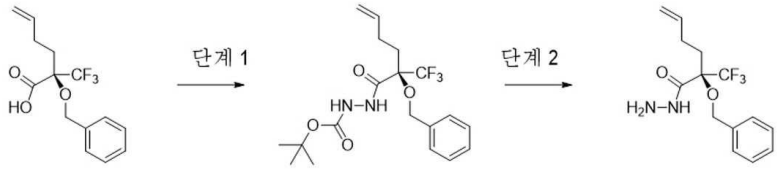
[1739] **단계 2: (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산**



[1740]

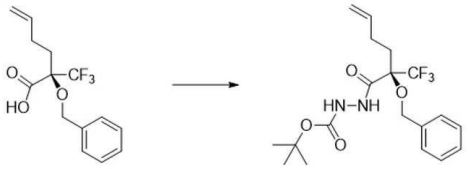
[1741] 아세트산에틸(500.00 mL) 중 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산; (*R*)-4-퀴놀릴-[(2*S*,4*S*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일]메탄올(50 g, 87.931 mmol)의 현탁액을 염산 수용액(200 mL의 1 M, 200.00 mmol)으로 처리하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 2개의 상을 분리하였다. 수성상을 아세트산에틸(200 mL)로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1 N HCl(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 고진공 하에 밤새 건조시켜 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산(26.18 g, 96%)을 담갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.31 (m, 5H), 5.88 - 5.73 (m, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.12 (m, 4H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -71.63 (br s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 288.0973, 확인된 값 287.0 $(M-1)^-$; 유지 시간: 2.15분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[1742] **중간체 18: (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드의 제조**



[1743]

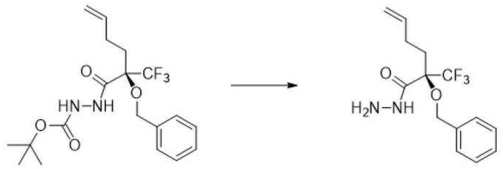
[1744] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바메이트**



[1745]

[1746] DMF(2 L) 중 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔산(365 g, 1.266 mol)의 용액에 HATU(612 g, 1.610 mol) 및 DIEA(450 mL, 2.584 mol)를 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 *터트*-부틸 *N*-아미노카르바메이트(200 g, 1.513 mol)를 첨가하고(첨가 후 약간의 발열), 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물(5 L)에 부었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 고형분을 EtOAc(2 L)에 용해시키고 염수로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 오일을 EtOAc(500 mL)로 희석한 다음 헵탄(3 L)으로 희석하고, 몇 시간 동안 주변 온도에서 교반하여 걸쭉한 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 추가의 헵탄으로 희석하고 여과하여 거품같은 백색 고형분(343 g)을 수집하였다. 여액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0~40% EtOAc/헥산)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바메이트(464 g, 91%, 결정화 산물과 합쳐짐)를 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 402.17664, 확인된 값 303.0 $(M+1-Boc)^+$; 유지 시간: 2.68분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

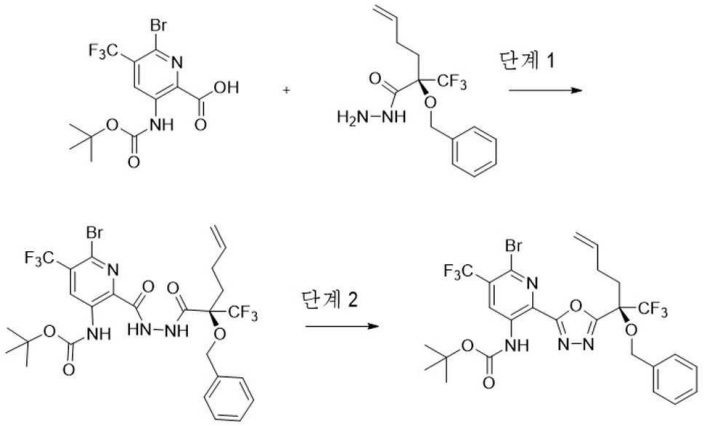
[1747] **단계 2: (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드**



[1748]

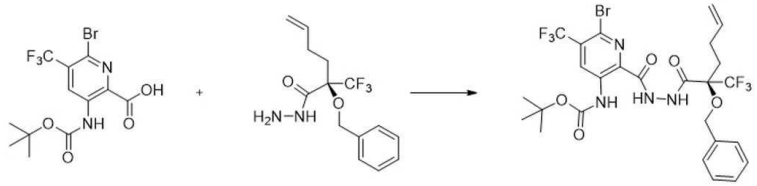
[1749] DCM(1.25 L) 중 *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바메이트(464 g, 1.153 mol)의 용액에 HCl(925 mL의 4 M, 3.700 mol)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 대부분의 DCM을 제거하였다. 혼합물을 이소프로필 아세테이트(1 L)로 희석하고, 1 L의 얼음물 중 NaOH(140 g의 50% w/w, 1.750 mol)로 pH = 6이 되도록 염기화하였다. 유기상을 분리하고, 1L의 염수로 세척하고, 합쳐진 수성상을 이소프로필 아세테이트(1 L)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(358 g, 정량화)를 어두운 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.81 (ddt, *J*= 16.8, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.13 - 4.93 (m, 2H), 4.75 (dd, *J*= 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*= 10.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.43 (ddd, *J*= 14.3, 11.0, 5.9 Hz, 1H), 2.26 - 1.95 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 302.1242, 확인된 값 303.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.0분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1750] **중간체 19: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트의 제조**



[1751]

[1752] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**

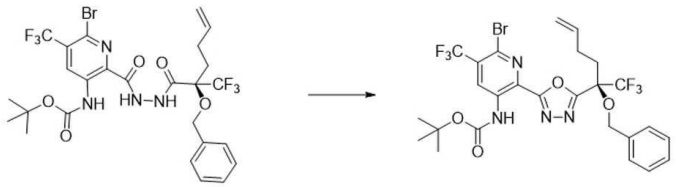


[1753]

[1754] 주변 온도의 EtOAc(2.25 L) 중 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(304 g, 789.3 mmol) 및 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(270 g, 893.2 mmol)의 혼합물에 DIEA(425 mL, 2.440 mol)를 첨가하였다. 얼음 수조를 사용하여 온도를 < 35℃로 유지하면서, 혼합물에 T_3P(622 g의 50% w/w, 977.4 mmol)를 서서히 첨가하고(온도는 34℃로 상승함), 반응 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 DIEA(100 mL, 574.1 mmol) 및 T_3P(95 g, 298.6 mmol)를 첨가하고, 주변

온도에서 2일 동안 교반하였다. 출발 물질이 여전히 관찰되었고, 추가의 T_3P(252 g, 792 mmol)를 첨가하고 5일 동안 교반하였다. 물(2.5 L)을 서서히 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 L)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 MTBE(300 mL)에 용해시키고, 헵탄(3 L)으로 희석하고, 혼합물을 주변 온도에서 12시간 동안 교반하여 연황색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 여과하고, 생성된 고형분을 2시간 동안 공기 건조시킨 다음, 40℃의 진공에서 48시간 동안 건조시켰다. 여액을 진공에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0~20% EtOAc/헥산)로 정제하고, 결정화를 통해 수득한 물질과 합쳐 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(433 g, 82%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 3H), 5.87 (ddt, *J*= 17.0, 10.2, 5.1 Hz, 1H), 5.09 (dq, *J*= 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J*= 10.3, 1.9 Hz, 1H), 4.84 (q, *J*= 11.3 Hz, 2H), 2.37 - 2.13 (m, 4H), 1.49 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 668.1069, 확인된 값 669.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.55분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

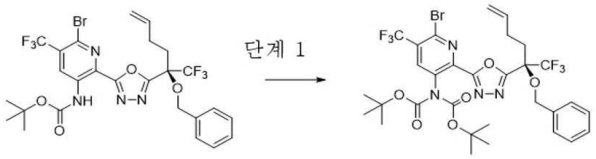
[1755] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[1756]

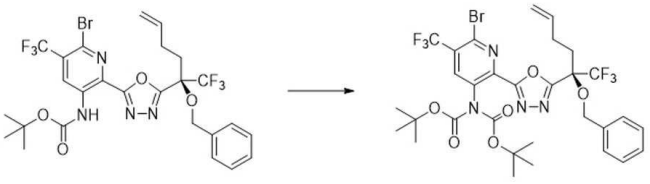
[1757] 질소 하에 무수 아세토니트릴(1.5 L) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(240 g, 358.5 mmol)의 용액에 DIEA(230 mL, 1.320 mol)를 첨가하고, 주황색 용액을 70℃로 가열하였다. 혼합물에 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(80.5 g, 422.2 mmol)를 1시간에 걸쳐 3번의 동일한 양으로 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 9시간 동안 교반한 다음, 추가 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(6.5 g, 34.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 총 24시간 동안 교반한 다음, 주변 온도로 냉각시켰다. 아세토니트릴을 진공에서 제거하여 짙은 주황색 오일을 수득하고, 이를 EtOAc(1.5 L) 및 물(1.5 L)로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 500 mL의 1M HCl, 500 mL의 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0~20% EtOAc/헥산)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(200 g, 86%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.28 (m, 3H), 5.87 (ddt, *J*= 16.7, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.11 (dt, *J*= 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.01 (dt, *J*= 10.2, 1.5 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*= 10.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*= 10.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.30 (qd, *J*= 11.3, 10.3, 6.9 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 650.0963, 확인된 값 650.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.78분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1758] **중간체 20: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트의 제조**



[1759]

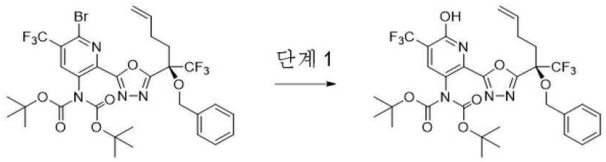
[1760] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[1761]

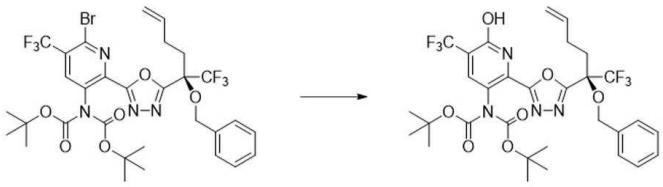
[1762] MTBE(1.333 L) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(222 g, 340.8 mmol)의 용액에 DIPEA(65.3 mL, 374.9 mmol)에 이어서 DMAP(2.09 g, 17.11 mmol)를 첨가하였다. MTBE(250 mL) 중 디-*터트*-부틸 디카르보네이트(111.6 g, 511.3 mmol)의 용액을 약 8분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 추가로 교반하였다. 1 L의 물을 첨가하고 층을 분리하였다. 유기층을 $KHSO_4$(886 mL의 0.5 M, 443.0 mmol), 300 mL 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 대부분의(>95%) MTBE를 45℃에서 회전 증발에 의해 증발시켜, 걸쭉한 오일을 남겼다. 1.125 L의 헵탄을 첨가하고, 45℃ 회전증발조에서 용해될 때까지 회전시킨 다음, 회전 증발에 의해 325 mL의 용매를 증발시켰다. 회전증발조의 온도를 실온으로 낮추자, 생성물이 증발 중에 결정화되기 시작하였다. 그런 다음, 플라스크를 -20℃ 냉동고에 밤새 넣어 두었다. 생성된 고형분을 여과하고 차가운 헵탄으로 세척하고, 실온에서 3일 동안 건조시켜 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(240.8 g, 94%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 5.83 - 5.67 (m, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.79 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.26 (m, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.41 (s, 18H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 750.14874, 확인된 값 751.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.76분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1763] **중간체 21: 터트-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-터트-부톡시카르보닐-카르바메이트의 제조**



[1764]

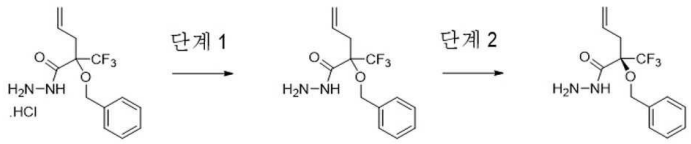
[1765] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[1766]

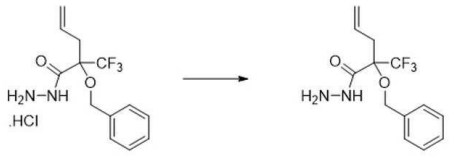
[1767] *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(280 g, 372.6 mmol)를 DMSO(1.82 L)에 용해시키고(황색 용액), 실온에서 교반하면서 아세트산세슘(215 g, 1.120 mol)으로 처리하였다. 황색 현탁액을 80℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(5.5 L)과 여기에 용해시킨 1 kg의 염화암모늄 및 MTBE와 헵탄의 1:1 혼합물(2 L 중)(전체 20 L)로 이루어진 차가운 교반 유화액에 첨가하였다. 상을 분리시키고, 유기상을 물(3 X 3 L) 및 염수(1 X 2.5 L)로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 황색 용액을 헵탄(약 1 L)으로 희석하고, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트를 시딩하고, 실온에서 100 mbar 압력의 회전증발기를 이용해 1.5시간 동안 교반하였다. 고형분을 실온에서 2시간 동안 기계적으로 교반하고, 생성된 걸쭉한 미세 현탁액을 여과하고, 건조한 얼음처럼 차가운 헵탄으로 세척하고, 진공 하에 45℃에서 질소를 흘리면서 16시간 동안 건조시켜 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(220 g, 85%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.58 - 7.26 (m, 5H), 5.85 (ddt, *J*= 16.8, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.10 (dq, *J*= 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.01 (dq, *J*= 10.2, 1.3 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J*= 9.6, 5.2 Hz, 2H), 2.23 (td, *J*= 13.2, 10.0, 5.7 Hz, 2H), 1.27 (d, *J*= 3.8 Hz, 18H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 688.23315, 확인된 값 689.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.32분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1768] **중간체 22: (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드의 제조**



[1769]

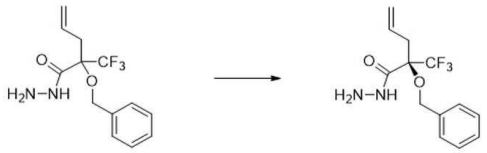
[1770] **단계 1: 2-벤질옥시-2(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드**



[1771]

[1772] *터트*-부틸 *N*-[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바메이트(386.49 g, 995.1 mmol)를 DCM(1.25 L) 및 톨루엔(250 mL)에 용해시키고, HCl(750 mL의 4 M, 3.000 mol)로 실온에서 처리하고, 황색 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, EtOAc(2 L)로 희석하였다. 혼합물을 NaOH(600 mL의 2 M, 1.200 mol)로 처리하고, 주변 온도에서 10분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 1 L의 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(286 g, 100%)를 수득하고, 이를 후속 단계(미량의 톨루엔이 존재)에 바로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 5H), 5.69 (ddt, *J*= 17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 5.15 (dd, *J*= 10.3, 1.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.05 - 2.87 (m, 2H) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 288.10855, 확인된 값 289.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.32분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

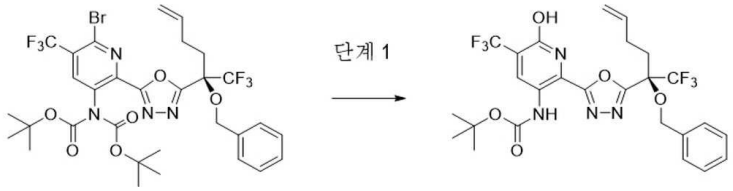
[1773] **단계 2: (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드**



[1774]

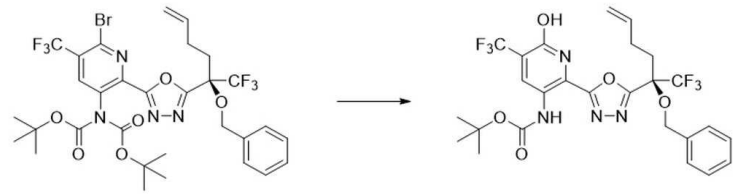
[1775] 라세미 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(5.0 g, 17.35 mmol)을 40℃에서 키랄 SFC(ChiralPak IG 컬럼(250 X 21.2 mm; 5 mm); 이동상: 7% MeOH(+ 20 mM NH_3), 93% CO_2, 유속: 70 mL/분; 샘플 농도: 메탄올 중 111 mg/mL(개질제 없음); 주입 부피 = 160 mL, 배출 압력 136 bar; 검출 파장: 210 nM)로 분리하여 제2 용리 거울상이성질체인 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(1.7 g, 68%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 5.77 - 5.62 (m, 1H), 5.28 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.15 (dq, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.00 (dd, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 288.10855, 확인된 값 289.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.28분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1776] **중간체 23: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트의 제조**



[1777]

[1778] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



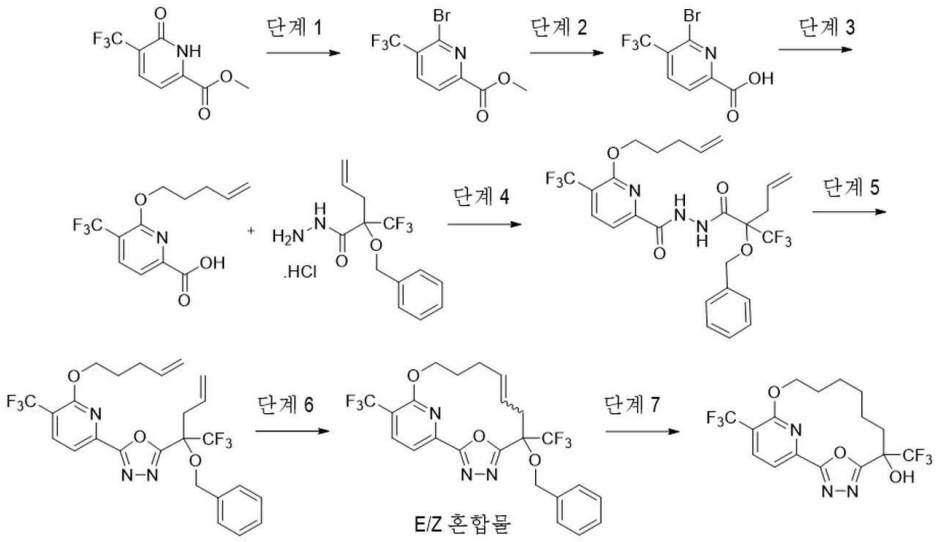
[1779]

[1780] DMSO(13.61 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.089 g, 1.449 mmol)의 용액에, (2*S*)-펜트-4-엔-2-올(745.5 μL, 7.244 mmol), 탄산세슘(1.496 g, 4.591 mmol), 및 요오드화구리(I) (63.93 mg, 0.3357 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켜 주황색 오일을 수득하고, 이를 THF(10.89 mL)에 용해시키고, 포름산(10.89 mL, 288.7 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 교반한 다음, 포름산(10.93 mL, 289.7 mmol)을 첨가하고, 45분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$을 서서히 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고(격렬한 가스 방출이 관찰됨), 분별 깔때기에 EtOAc를 넣어 수성층을 최종적으로 pH 약 2 내지 3으로 만들었다. 수성층을 제거하고, EtOAc 층을 포화 수성 $NaHCO_3$(여전히 가스가 격렬히 방출됨)으로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 시럽을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 100% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여, 불순한 형태의 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르

바메이트가 포함된 여러가지 생성물을 수득하였다. 이러한 불순한 물질을 275 g 역상 C_{18} 컬럼을 이용한 크로마토그래피(용리제: 50~100% 아세토니트릴/물)로 추가로 정제하여, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(126 mg, 15%)를 맑은 시럽으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 588.1807, 확인된 값 589.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.51분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1781] **실시예**

[1782] **실시예 1: 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(화합물 1)의 제조**



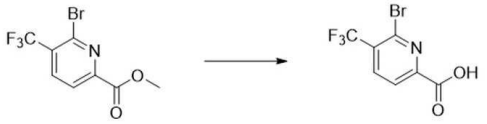
[1783]

[1784] **단계 1: 메틸 6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

[1785]

[1786] 톨루엔(200 mL) 중 메틸 6-옥소-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피리딘-2-카르복실레이트(21.15 g, 95.64 mmol), $POBr_3$(41.14 g, 143.5 mmol), 및 DMF(350 mg, 4.788 mmol)의 혼합물을 110℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 분쇄된 얼음(200 g)에 부었다. 혼합물을 < 2℃의 $KHCO_3$(100 g, 10.5당량)으로 pH = 7로 중화시키고, EtOAc(2 X 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 5% 수성 $NaHCO_3$(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 용매를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 헵탄/EtOAc(20:1)로 분쇄하여 22.92 g의 순수 생성물을 수득하였다. 여액을 농축시켜 4.02 g을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 0~30%)로 정제하여 3.32 g의 생성물을 추가로 수득하였다. 2개의 수확물을 합쳐 메틸 6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(26.24 g, 96%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (s, 3H), 8.05-8.30 (m, 2H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.8 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 282.9456, 확인된 값 284.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.04분. LCMS 방법: 대칭, 4.6 X 75 mm 3.5 mm. 온도: 45℃. 유속: 2.0 mL/분, 런 시간: 8분, 이동상: 초기 95% H2O(0.1% 포름산) 및 5% CH_3CN(0.1% 포름산)에서 6.0분 동안 95% CH_3CN(0.1% 포름산)까지 선형 구배에 이어서, 95% CH_3CN(0.1% 포름산)에서 2.0분 동안 유지.

[1787] **단계 2: 6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**



[1788]

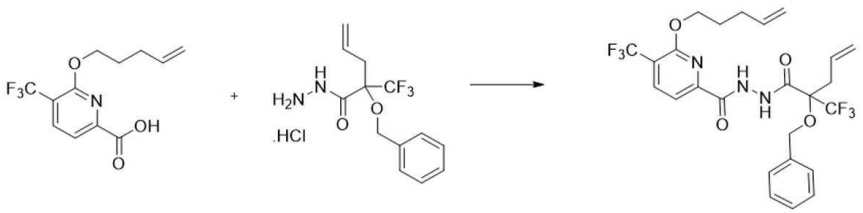
[1789] THF(100 mL) 중 메틸 6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(10.5 g, 36.968 mmol)의 용액에 물(70 mL) 중 수산화리튬 일수화물(1.8 g, 42.894 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. THF를 진공에서 증발시켰다. 물(60 mL)을 나머지 수용액에 첨가하고, 3 N 염산(T < 5℃)을 첨가하여 pH를 3~4로 조정하여 원하는 생성물을 침전시켰다. 고형분을 여과에 의해 회수하고 진공에서 건조시켜 6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(9.46 g, 95%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 - 8.28 (m, 1H), 8.28 - 8.39 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.8 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 268.92993, 확인된 값 270.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.08분; LCMS 방법: Kinetex C_{18} 4.6 X 50 mm 2.6 mM. 온도: 45℃. 유속: 2.0 mL/분, 런 시간: 6분. 이동상: 초기 95% H2O(0.1% 포름산) 및 5% CH_3CN(0.1% 포름산)에서 4.0분 동안 95% CH_3CN(0.1% 포름산)까지 선형 구배에 이어서, 95% CH_3CN(0.1% 포름산)에서 2.0분 동안 유지.

[1790] **단계 3: 6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**

[1791]

[1792] DMF(12 mL) 중 펜트-4-엔-1-올(1.5 mL, 14.79 mmol)의 용액에 수소화 나트륨(1.05 g의 60% w/w, 26.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DMF(12 mL) 중 6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(2 g, 7.407 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 조심스럽게 퀀칭시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 여과하였다. 여액을 증발시키고, C_{18} 컬럼을 이용한 역상 크로마토그래피(용리 구배: 20%~70% 물/아세토니트릴; 유속: 80 mL/분, 20분)로 정제하여 6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(1.73 g, 85%)을 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 275.07693, 확인된 값 274.0 $(M-1)^+$; 유지 시간: 0.83분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1793] **단계 4: *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드**

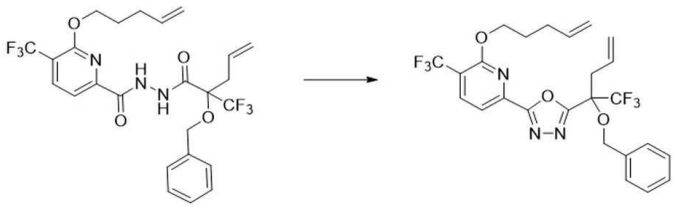


[1794]

[1795] DMF(5 mL) 중 6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(427.6 mg, 1.540 mmol) 및 HATU(761.2 mg, 2.002 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(697.4 μL, 4.004 mmol)를 첨가하였다(발열). 5분 후, 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(염산염 염)(500 mg, 1.540 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(3 X 15 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 염수로 세척한 다음 건조시켰다($MgSO_4$). 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 10%~33% 헥산 중 아세트산에틸)로 정제하여 *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]-6-펜트-4-에녹시-5-(트

리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(725 mg, 86%)를 무색 검으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.71 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.96 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 5.88 - 5.72 (m, 2H), 5.36 - 5.22 (m, 2H), 5.05 - 4.90 (m, 2H), 4.85 - 4.73 (m, 2H), 4.40 (t, *J*= 6.2 Hz, 2H), 3.11 (dd, *J*= 15.5, 5.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J*= 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.87 (dt, *J*= 7.9, 6.3 Hz, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 545.1749, 확인된 값 546.21 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.12분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

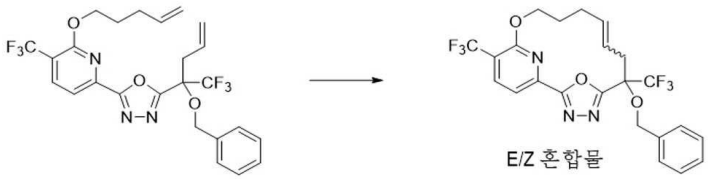
[1796] **단계 5: 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-5-[6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸**



[1797]

[1798] THF(2 mL) 중 *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(100 mg, 0.1818 mmol)의 탈기된 용액에 메톡시카르보닐-(트리에틸암모니오)설포닐-아자니드(130 mg, 0.5455 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 용액을 밀봉된 바이알에 넣고 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 용매를 증발시킨 다음, 잔류물을 아세트산에틸(10 mL)로 희석하고, 2N NaOH 용액 및 0.5 N HCl, 염수로 세척한 다음, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헥산(5% 내지 26%, 8 컬럼 부피) 중 아세트산에틸)로 정제하여 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-5-[6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(76 mg, 79%)을 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.84 (dd, *J*= 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 6.06 - 5.80 (m, 2H), 5.34 - 5.20 (m, 2H), 5.13 - 5.00 (m, 2H), 4.85 (d, *J*= 10.8 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*= 10.9 Hz, 1H), 4.56 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 527.16437, 확인된 값 528.21 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.23분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1799] **단계 6: 6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔 (*E*/*Z* 혼합물)**

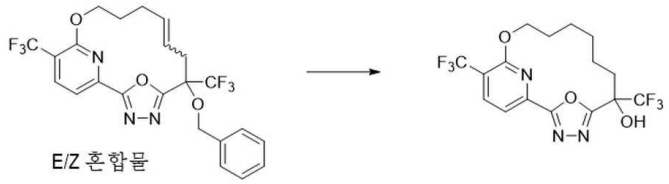


[1800]

[1801] DCE(21 mL) 중 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-5-[6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(265 mg, 0.5024 mmol)의 탈기된 교반 용액에 [1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-[(2-이소프로폭시-5-니트로-페닐)메틸렌]루테늄(68 mg, 0.1012 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소로 퍼징하고, 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헥산(5% 내지 40%, 12 컬럼 부피) 중 아세트산에틸)로 정제하여 6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥센(*E*/*Z* 혼합물)(35 mg, 14%)을 오일로서 수득하고, 이어서 이량체성 부산물(85 mg)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.06 (dd, *J*= 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.28 (d, *J*= 2.4 Hz, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.13 - 5.99 (m, 1H), 5.90 - 5.77 (m, 1H), 4.91 (d, *J*= 11.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.46 (m, 3H), 3.18 (dd, *J*= 14.6, 5.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J*= 14.5, 8.9

Hz, 1H), 2.24 - 1.90 (m, 4H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 499.13306, 확인된 값 500.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.17분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1802] **단계 7: 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올 (화합물 1)**



[1803]

[1804] MeOH(3 mL) 중 6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔(*E/Z* 혼합물)(30 mg, 0.06007 mmol)의 용액에 실리카 촉매 Pd(70 mg의 0.2 mmol/g, 0.01400 mmol)를 첨가하고, 수소 풍선 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 아세트산에틸 및 DCM으로 용리시킨 다음 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헥산(5% 내지 40%, 15 컬럼 부피) 중 아세트산에틸)로 정제한 다음, 아세토니트릴과 물을 사용해 동결건조시켜, 라세미 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(17.5 mg, 70%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (dd, *J*= 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*= 7.7, 0.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 3.94 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H), 2.52 - 1.34 (m, 10H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 411.10175, 확인된 값 411.54 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.7분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 6.0분에 걸쳐 5%~85% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1805] **실시예 2: 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 2), 및 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 3)의 제조**

[1806]

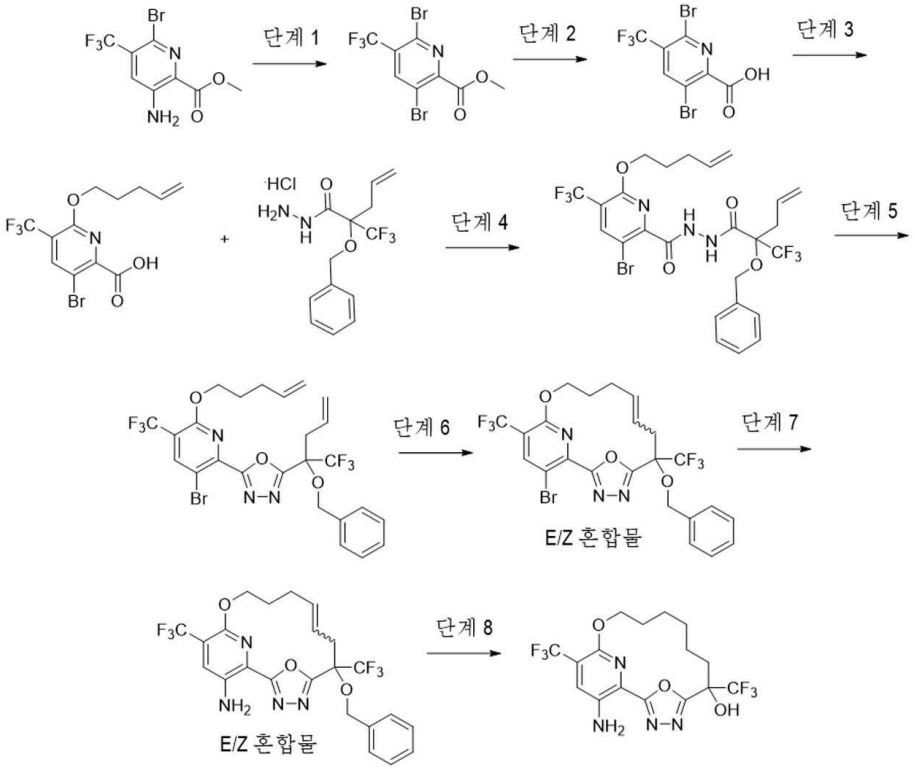
[1807] **단계 1: 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상 이성질체 1, 화합물 2), 및 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 3)**

[1808]

[1809] 라세미 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(9.5 mg, 0.02310 mmol)을 SFC(구배: 30분에 걸쳐 3% 메탄올의 등용매; 컬럼: Lux2 10 X 250 mm)로 분리하여 2개의 단일 거울상이성질체를 수득하였다. 처음 용리되는 제1 거울상이성질체인 3.6 mg의 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)은 거울상이성질체적으로 순수하지만, 이 화합물의 LCMS는

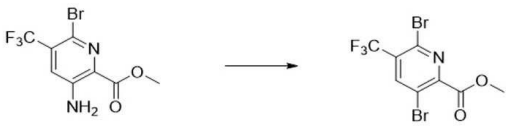
극성 불순물을 나타냈다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헥산(5% 내지 40%, 15 컬럼 부피) 중 아세트산에틸)로 다시 정제하여 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(2.7 mg, 54%)을 >99.9%의 키랄 순도로 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 411.10175, 확인된 값 412.21 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.76분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 6.0분에 걸쳐 5%~85% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함). SFC 분리로부터 용리되는 제2 거울상이성질체는 6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(3.3 mg, 69%)이며, 키랄 순도는 >99.9%, ESI-MS *m/z* 계산된 값 411.10175, 확인된 값 412.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.96분 이었다. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1810] **실시예 3: 17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(라세미)(화합물 4)의 제조**



[1811]

[1812] **단계 1: 메틸 3,6-디브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**



[1813]

[1814] 실온의 아세토니트릴(60.90 mL) 중 메틸 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(대략 2.5 g, 8.36 mmol) 및 $CuBr_2$(대략 2.801 g, 12.54 mmol)에 *터트*-부틸 니트라이트(대략 1.293 g, 1.491 mL, 12.54 mmol)를 적가하고, 반응물을 폐쇄된 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. SM의 완전한 소모가 관찰되었다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl로 희석하고, 수성층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 미정제 잔류물인, 메틸 3,6-디브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.6 g, 53%)를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1815] **단계 2: 3,6-디브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**

[1816]

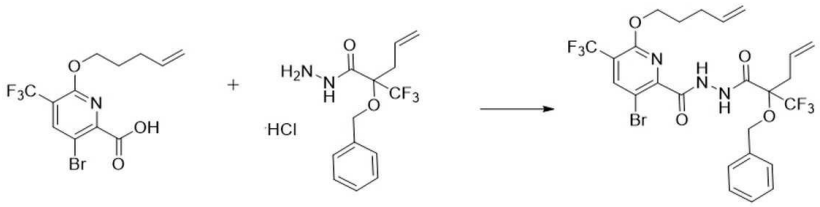
[1817] THF(10 mL) 중 메틸 3,6-디브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1 g, 2.755 mmol)의 용액에 물(2.8 mL) 중 수산화 리튬 일수화물(2 mL의 1.7 M, 3.400 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 회전 증발에 의해 농축시키고, 수성 2 N HCl로 산성화시키고, 염화메틸렌(3 X 15 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 상 분리기를 통과시키고, 농축시켜 3,6-디브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(920 mg, 93%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.36 (s, 1H) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 346.84042, 확인된 값 347.91 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.51분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1818] **단계 3: 3-브로모-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**

[1819]

[1820] DMF(6 mL) 중 수소화 나트륨(310 mg의 60% w/w, 7.751 mmol)의 교반 현탁액에, 실온에서 0.5시간 동안 교반한 DMF(2 mL) 중 펜트-4-엔-1-올(550 μL, 5.421 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DMF(6 mL) 중 3,6-디브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(920 mg, 2.566 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 조심스럽게 퀀칭시켰다. 수성 염기성 용액을 헥산 및 에테르(1:1)로 세척하고, 수성 2 N HCl로 산성화시키고, 에테르(3 X 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 여전히 불순한 3-브로모-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(600 mg, 66%)을 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 352.98743, 확인된 값 354.01 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.86분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1821] **단계 4: *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]-3-브로모-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드**

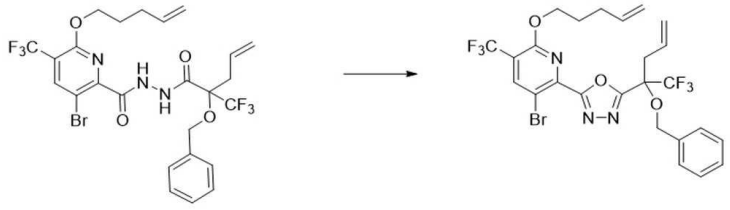


[1822]

[1823] DMF(6 mL) 중 3-브로모-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(640 mg, 1.807 mmol) 및 HATU(885 mg, 2.328 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(1.1 mL, 6.315 mmol)를 첨가하였다(발열). 5분 후, 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(염산염 염)(600 mg, 1.791 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(3 X 25 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시킨 다음 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헥산(5% 내지 29%, 10 컬럼 부피)로 정제하여 *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]-3-브로모-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(340 mg, 26%)를 무색 검으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.81 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m,

5H), 5.88 - 5.75 (m, 2H), 5.38 - 5.26 (m, 2H), 5.07 - 4.95 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.43 (t, *J*= 5.9 Hz, 2H), 3.20 - 2.97 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 623.08545, 확인된 값 624.13 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.1분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

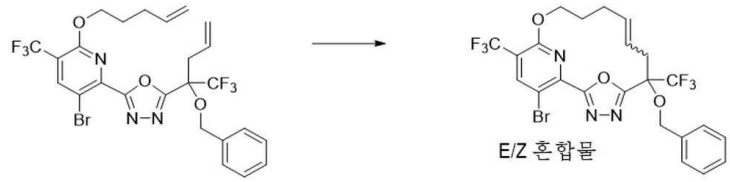
[1824] **단계 5: 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-5-[3-브로모-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸**



[1825]

[1826] THF(6 mL) 중 *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]-3-브로모-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(340 mg, 0.4609 mmol)의 탈기된 용액에 메톡시카르보닐-(트리에틸암모니오)설포닐-아자니드(330 mg, 1.385 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 용액을 밀봉된 바이알에서 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 2 N NaOH(약 1.5 mL) 및 물(5 mL)로 퀀칭시키고, 대부분의 용매를 증발시킨 다음 아세트산에틸(20 mL)로 희석하였다. 유기상을 0.5 N HCl, 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헥산(0% 내지 12%, 12 컬럼 부피) 중 아세트산에틸)로 정제하여 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-5-[3-브로모-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(240 mg, 86%)을 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.17 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 5H), 6.00 - 5.88 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 2H), 4.84 (d, *J*= 10.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*= 10.8 Hz, 1H), 4.44 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 3.20 (t, *J*= 6.0 Hz, 2H), 2.20 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 605.0749, 확인된 값 607.12 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.22분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1827] **단계 6: 6-벤질옥시-17-브로모-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔 (*E/Z* 혼합물)**

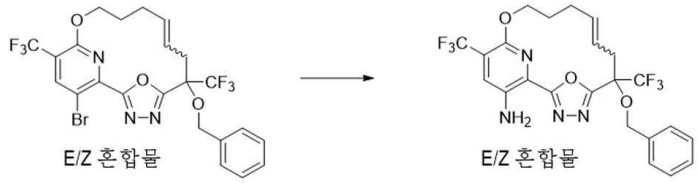


[1828]

[1829] DCE(20 mL) 중 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-5-[3-브로모-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(247 mg, 0.4074 mmol)의 탈기된 교반 용액에 [1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-[(2-이소프로폭시-5-니트로-페닐)메틸렌]루테늄(50 mg, 0.07445 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소로 퍼징하고, 80℃에서 30분 동안 교반하였다. SiliaMetS(150 mg)을 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 여과하고, DCM으로 헹군 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헥산(0% 내지 20%, 15 컬럼 부피) 중 아세트산에틸)로 정제하여 6-벤질옥시-17-브로모-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔(*E/Z* 혼합물)(100 mg, 42%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.17 (brs, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 5.88 - 5.80 (m, 2H), 4.88 (d, *J*= 11.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.53 (d, *J*= 11.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 3.12 (dd, *J*= 14.4, 4.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J*= 14.6, 8.0 Hz, 1H), 2.19 - 1.83 (m, 4H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 577.0436, 확인된 값 579.97 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.16분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된

Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

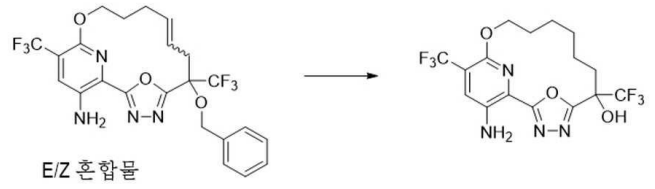
[1830] **단계 7: 6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔-17-아민 (*E/Z* 혼합물)**



[1831]

[1832] 디옥산(700 μL) 중 6-벤질옥시-17-브로모-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔(*E/Z* 혼합물)(35 mg, 0.06052 mmol), Xantphos(4 mg, 0.006913 mmol), 디페닐메탄이민(14 μL), 및 탄산세슘(40 mg, 0.1228 mmol)의 탈기된 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(1.8 mg, 0.008017 mmol)를 첨가하였다. 진공/질소를 사용하여 탈기하고, 밀봉된 바이알에서 100℃에서 2.5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물(2 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(4 X 5 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축시켜 중간체 *N*-[6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔-17-일]-1,1-디페닐-메탄이민 중간체를 황색 액체로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 678.20654, 확인된 값 678.38 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.16분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 3.0분에 걸쳐 50%~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함). THF(2 mL) 중 미정제 *N*-[6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔-17-일]-1,1-디페닐-메탄이민 (*E/Z* 혼합물)(60 mg, 129%)의 교반 용액에 HCl(2 mL의 2 M, 4.000 mmol)을 실온에서 첨가하고, 10분 동안 교반하고, 회전 증발에 의해 농축시키고, 물(1 mL)로 희석하고, 염화메틸렌(3 X 5 mL)으로 추출하고, 합쳐진 추출물을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헥산(10% 내지 40%, 9 컬럼 부피)로 정제하여 6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔-17-아민(*E/Z* 혼합물)(24 mg, 77%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 (brs, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.09 - 5.98 (m, 1H), 5.78 (dt, *J*= 14.9, 7.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.86 (d, *J*= 11.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*= 11.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.32 (m, 2H), 3.14 (dd, *J*= 14.6, 5.4 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J*= 14.5, 8.7 Hz, 1H), 2.18 - 1.84 (m, 4H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 514.144, 확인된 값 515.15 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.14분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 1.5분에 걸쳐 15%~98% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1833] **단계 8: 17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올 (화합물 4)**

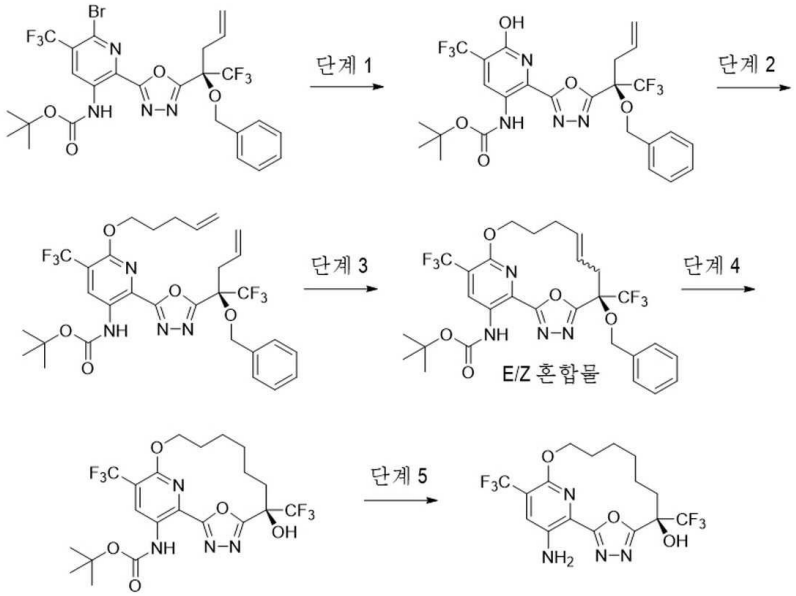


[1834]

[1835] MeOH(3 mL) 중 6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔-17-아민(*E/Z* 혼합물)(22 mg, 0.04277 mmol)의 용액에 SiliaCat Pd(49 mg, 0.1944 mmol)를 첨가하고, 수소 풍선 하에 2시간 동안 교반한 다음, 추가량의 SiliaCat Pd(20 mg의 0.2 mmol/g, 0.004000 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 아세트산에틸로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 아세트산에틸로 용리시킨

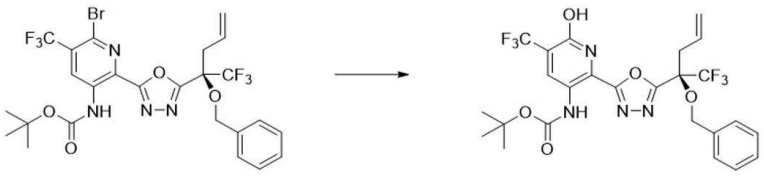
다음 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헥산(10% 내지 50%, 15 컬럼 부피)로 정제하고, 이어서 아세토니트릴과 물을 사용해 동결건조시켜 17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(14.5 mg, 77%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.36 (s, 1H), 5.18 (brs, 2H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 3.48 (brs, 1H), 2.35 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.33 (m, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 426.11267, 확인된 값 427.29 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.83분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC HSS T3 컬럼 및 6.0분에 걸쳐 5%~85% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (포름산 포함). 이동상 B = 아세토니트릴 (포름산 포함).

[1836] **실시예 4: (6*R*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 5)의 제조**



[1837]

[1838] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1R)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**

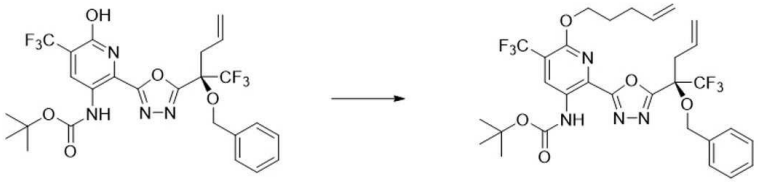


[1839]

[1840] 실온의 DMSO(64.97 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(10 g, 15.69 mmol)의 교반 용액에 아세트산세슘(3.012 g, 15.69 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 캡핑하고, 질소 분위기 하에 80℃로 가열하고, 160분 동안 교반하였다. 반응물이 원하지 않는 *N*-아세틸 생성물로 진행함에 따라 반응을 중단시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(1X), 포화 수성 NH_4Cl(1X), 및 염수(1X)로 세척한 다음, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축시켜 잔류물을 생성하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 100% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하였다. 혼합된 분획을 합치고, 농축시키고, C_{18} 역상 크로마토그래피(구배: 15.0분 동안 50% 내지 99% 이동상 B; 이동상 A = H_2O(5 mM HCl), 이동상 B = 아세토니트릴)로 정제하였다. *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(297.7 mg, 3%)를 부 생성물로서 단리하고, 이를 후속 단계에 바로 사용하였다.

[1841] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-펜**

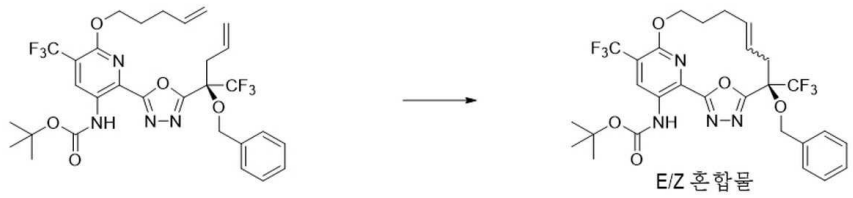
트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트



[1842]

[1843] 톨루엔(6.21 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(295 mg, 0.5135 mmol) 및 펜트-4-엔-1-올(78.14 μL, 0.7702 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(178.4 μL, 0.7700 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1분 동안 교반한 후, DIAD(161.8 μL, 0.8218 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$(1X), 포화 수성 NH_4Cl(1X), 및 염수(1X)로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 100% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(271.9 mg, 82%)를 황색을 띤 맑은 시럽으로서 수득하였다.. ESI-MS *m/z* 계산된 값 642.22766, 확인된 값 643.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.83분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

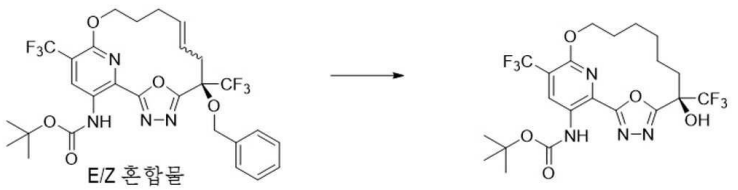
[1844] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔-17-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**



[1845]

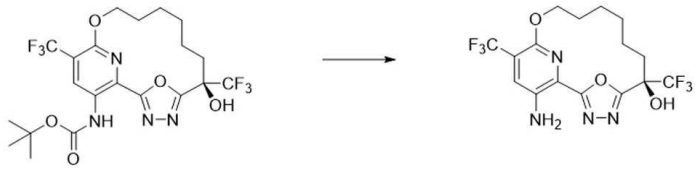
[1846] 질소로 버블링 중인 2구 플라스크에, DCE(62.54 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-펜트-4-에녹시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(271.9 mg, 0.4231 mmol)를 첨가하고 60℃로 가열하였다. 그런 다음, 디클로로에탄(1 mL) 중 Zhan 촉매-1B(77.63 mg, 0.1058 mmol)를 주사기를 통해 첨가하고, 반응물을 60℃로 가열하고, 용액을 통해 질소를 버블링하면서 교반하였다. 반응이 진행됨에 따라, 간간히 디클로로에탄을 첨가하여 부피를 유지시켰다. 80분 후, Zhan 촉매-1B(46.56 mg, 0.06345 mmol)를 첨가하고 60℃에서 160분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 2-설파닐피리딘-3-카르복시산(26.26 mg, 0.1692 mmol)을 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발에 의해 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 100% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여, *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14,(18),15-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(169 mg, 65%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 614.1964, 확인된 값 615.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.75분 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1847] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트**

[1848] 

[1849] 비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,8,14(18),15-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(167 mg, 0.2717 mmol)의 용액에 Pd/C(88.83 mg의 10 % w/w, 0.08347 mmol)를 첨가하고, 교반 혼합물을 통해 15분 동안 질소 가스를 버블링한 다음, 반응물을 밀봉하고 수소 풍선으로 캡핑하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 팔라듐(28.91 mg의 10% w/w, 0.02717 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반한 다음, 질소로 플라스크를 퍼징하고, EtOAc로 용리하면서 셀라이트로 여과하였다. 그런 다음, 여액을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 100% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(143 mg, 100%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 526.1651, 확인된 값 527.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.52분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1850] **단계 5: (6*R*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올 (화합물 5)**

[1851] 

[1852] DCM(1.43 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(143 mg, 0.2716 mmol)의 교반 용액에 TFA(522.9 μL, 6.787 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 회전 증발에 의해 농축시켜 황색 잔류물을 수득하고, 이를 EtOAc에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(1X)으로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켜 담황색 잔류물을 수득하였다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 100% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여, (6*R*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(88.7 mg, 76%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.44 - 4.27 (m, 2H), 2.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.80 (dd, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 4H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 426.11267, 확인된 값 427.4 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.86분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1853] **실시예 5: (6*S*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 6)의 제조**

거울상이성질체 2

[1854]

[1855] **단계 1: (6*S*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 6)**

거울상이성질체 2

[1856]

[1857] 라세미 17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(32.6 mg, 0.07647 mmol)을 분취 SPF(LUX-4(25 cm X 2.1 cm, 5 μM) 컬럼; 용매: 메틴올)로 분리하여 (6*S*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(11.8 mg, 72%)을 용리할 제2 거울상이성질체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.08 (d, *J*= 39.0 Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.64 (s, 4H), 1.42 (s, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 426.11267, 확인된 값 427.0 $(M+1)^{+}$; 유지 시간: 1.86분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1858] **단계 2: 결정질 화합물 6(순수 형태)의 고형분 형태의 특성화**

[1859] 1,2-디클로로에탄 중 화합물 6의 용액 내로 펜탄을 증기 확산시켜, 결정질 화합물 6의 단결정(순수 형태)을 성장시켰다. Cu Kα 방사선(λ = 1.5478 Å) 및 CCD 검출기가 구비된 Bruker 회절계를 이용해 100K에서의 X-선 회절 데이터를 획득하였다. SHELX 프로그램(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)을 사용하여 구조를 해석하고 정제하였다. 결과는 아래 **표 3**에 요약되어 있다.

표 3

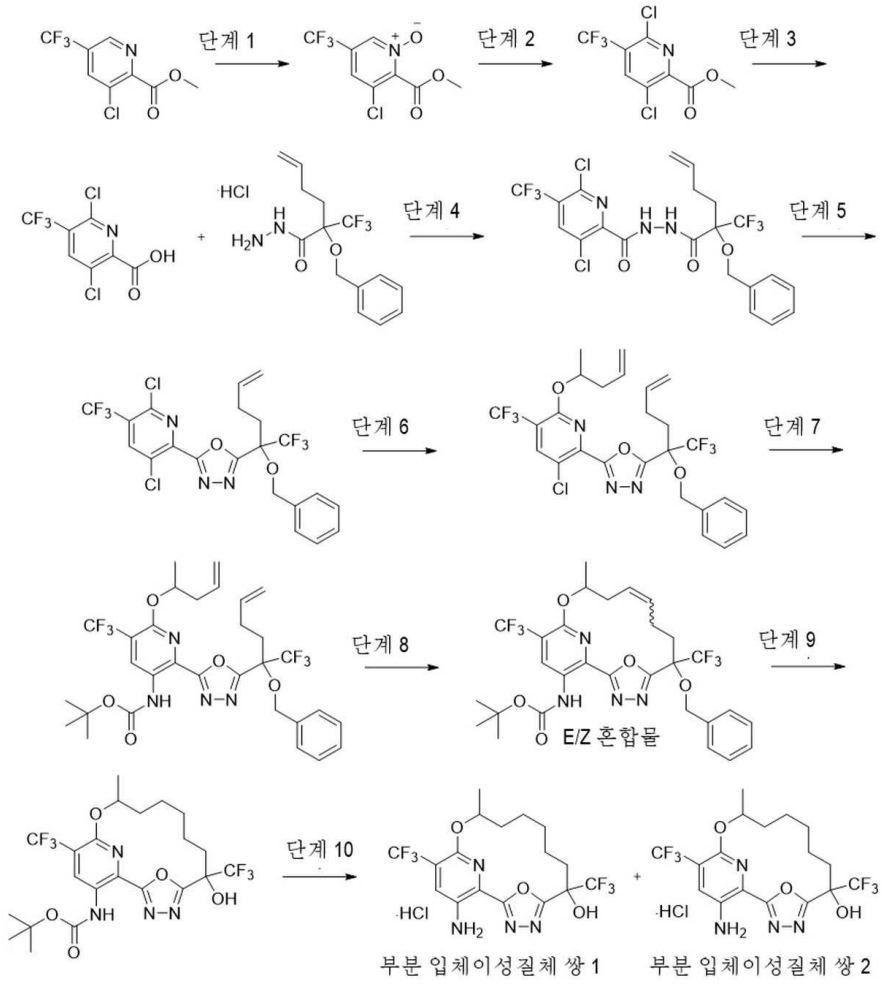
결정질 화합물 6(순수 형태)의 단결정에 대한 설명

결정계	단사정계
공간기	$P2_1$
a (Å)	9.5564(4)
b (Å)	13.5953(5)
c (Å)	13.8474(5)
α (°)	90
β (°)	105.3070(10)
γ (°)	90
V (Å^3)	1735.26(12)
Z/Z′	4/1
온도	100 K

[1860]

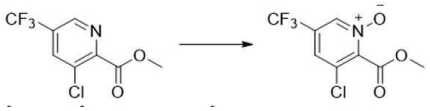
[1861] **실시예 6: 17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염)(부분 입체이성질체 쌍 1, 화합물 7), 및 17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-**

1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염)(부분 입체이성질체 쌍 2, 화합물 8)의 제조



[1862]

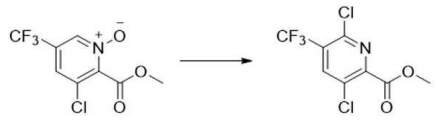
[1863] **단계 1: 메틸 3-클로로-1-옥시도-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1-늄-2-카르복실레이트**



[1864]

[1865] 0℃로 냉각시간 디클로로메탄(250 mL) 중 메틸 3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(25 g, 102.26 mmol)의 용액에 요소 과산화수소(34 g, 361.43 mmol)를 첨가한 다음, 트리플루오로아세트산 무수물(72.528 g, 48 mL, 345.32 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 얼음물(200 mL)에 붓고, 25% 수산화나트륨 수용액으로 pH = 7 내지 8로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄(100 mL)로 희석한 다음, 층을 분리하였다. 수성상을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(250 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 3-클로로-1-옥시도-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1-늄-2-카르복실레이트(24.5 g, 94%)를 백색 고형분으로서 수득하고, 이를 후속 단계에서 바로 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.75 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 254.99101, 확인된 값 256.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.66분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18}, 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, 물(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분.

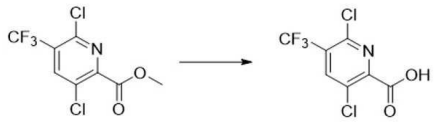
[1866] **단계 2: 메틸 3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

[1867] 

[1868] 메틸 3-클로로-1-옥시도-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1-늄-2-카르복실레이트(18.52 g, 72.463 mmol)를 0℃의 포스포릴 트리클로라이드(121.73 g, 74 mL, 793.90 mmol)에 나누어 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하여 검은색 오일을 수득하고, 이를 아세트산에틸(200 mL)에 용해시키고, 포화 탄산나트륨 수용액으로 pH 약 8까지 조심스럽게 중화시켰다. 혼합물을 아세트산에틸(2 X 500 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(250 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다.

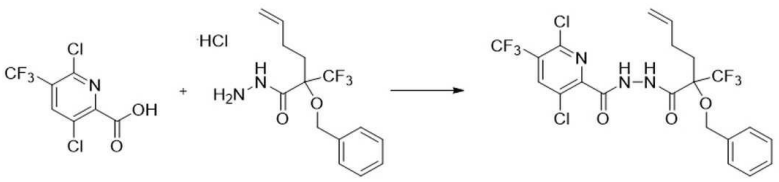
검은색 오일을 플래쉬 크로마토그래피(용리 구배: 헵탄 중 0% 내지 20%의 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(16.43 g, 83%)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 4.04 (d, J = 1.8 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) ppm -64.2 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 272.95712, 확인된 값 274.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.02분; LCMS 방법: Kinetex C_{18} 4.6 X 50 mm 2.6 mM. 온도: 45℃. 유속: 2.0 mL/분, 런 시간: 3분. 이동상: 초기 95% H_2O(0.1% 포름산) 및 5% 아세토니트릴(0.1% 포름산)에서 2.0분에 걸쳐 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴(0.1% 포름산)에서 1.0분 동안 유지.

[1869] **단계 3: 3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**

[1870] 

[1871] THF(150 mL) 및 물(150 mL) 중 메틸 3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(14.63 g, 52.428 mmol)의 혼합물을 수산화리튬 일수화물(4.5 g, 107.24 mmol)로 처리하고, 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 격렬하게 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 5% 구연산(400 mL) 및 아세트산에틸(800 mL)과 함께 2 L 분별 깔때기에 옮기고, 층을 분리하였다. 수성상을 아세트산에틸(2 x 200 mL)로 추가로 추출하였다. 그런 다음, 합쳐진 유기층을 물(120 mL), 염수(2 X 120 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(12.58 g, 92%)을 연분홍색 고형분으로서 수득하고, 이를 후속 단계에서 바로 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.64 (br. s, 1H), 8.68 (s, 1H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -62.62 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 258.94147, 확인된 값 257.9 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.51분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18}, 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, 물(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분.

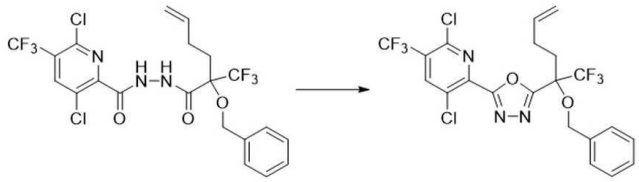
[1872] **단계 4: *N*′-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드**

[1873] 

[1874] DMF(80 mL) 중 3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(8.5 g, 32.693 mmol)의 용액에 트리에틸아민(10.890 g, 15 mL, 107.62 mmol) 및 HATU(15 g, 39.450 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염 염)(11.51 g, 33.978 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 얼음처럼 차가운 물(200 g)에 붓고 아세트산에틸(2 X 220 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 중탄산 나트륨 수용액(2 X 80 mL), 물(1 X 80 mL), 및 염수(2 X

80 mL)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 증발에 의해 농축시켜 짙은 황색 오일 잔류물(19.2 g)를 수득하고, 이를 디클로로메탄(100 mL)과 합치고, 실리카 겔 상에서 미리 흡착시켰다. 실리카 겔(220 g 컬럼, 50 g의 실리카 겔에 미정제물을 건조 로딩함)을 이용해 플래쉬 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0% 내지 20% EtOAc)로 정제하여 *N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(11.37 g, 60%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 5.95 - 5.75 (m, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -64.15 (s, 3F), -73.62 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 543.0551, 확인된 값 544.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.25분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18}, 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, 물(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분.

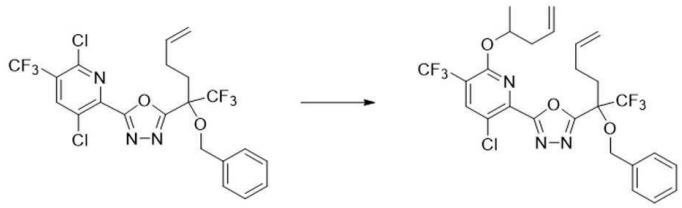
[1875] **단계 5: 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸**



[1876]

[1877] 50℃의 아세토니트릴(240 mL) 중*N'*-[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(10.37 g, 17.891 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(6.5378 g, 8.9 mL, 50.079 mmol)의 용액에*p*-톨루엔설포닐 염화물(4.15 g, 21.768 mmol)을 나누어 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 완료(1시간) 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 5% 수성 중탄산나트륨(20 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 실리카 겔(40 g 컬럼, 헵탄 중 0% 내지 15% EtOAc의 구배)을 이용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(8.1 g)을, 잔류 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드이 포함된 백색 고형분으로서 수득하였다. 1.9 g의 분획을 디클로로메탄(40 mL)에 용해시키고, 수산화암모늄(2.5 mL, 28~30% NH_3 기준)을 교반하면서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 아세트산에틸(160 mL)과 함께 분별 깔때기로 옮겨 분리하였다. 유기층을 물(2 X 30 mL) 및 염수(30 mL)로 추가로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액의 휘발성 물질을 감압 하에 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔(50 g) 상에 건조 로딩하고, 실리카 겔 크로마토그래피(80 g 컬럼; 구배: 헵탄 중 0% 내지 10% EtOAc)로 정제하여 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(1.7 g, 18%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. 초기 실리카 겔 컬럼에서 남은 6.2 g 분획을 디클로로메탄(60 mL)에 용해시키고, 수산화암모늄(5.0 mL, 28.0~30.0% NH_3 기준)을 교반하면서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(100 mL)과 함께 분별 깔때기로 옮겨 분리하였다. 유기층을 물(2 X 30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 여과하였다. 여액의 휘발성 물질을 감압 하에 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔(50 g) 상에 건조 로딩하고, 실리카 겔 크로마토그래피(120 g 컬럼; 구배: 헵탄 중 0% 내지 10% 아세트산에틸)로 정제하여 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(5.87 g, 62%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. 두 개의 컬럼 모두로부터의 생성물에 대해 계산된 전체 수율을 80%였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 5H), 5.87 - 5.68 (m, 1H), 5.13 - 4.94 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.15 (m, 4H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -64.11 (s, 3F), -72.85 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 525.04456, 확인된 값 526.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.42분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18}, 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, 물(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분.

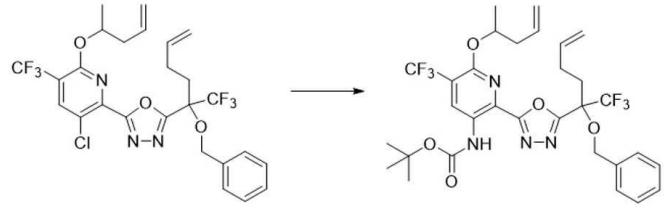
[1878] **단계 6: 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3-클로로-6-(1-메틸부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸**



[1879]

[1880] DMSO(10 mL) 중 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3,6-디클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(1 g, 1.900 mmol)의 용액에 펜트-4-엔-2-올(502 mg, 5.828 mmol), Cs_2CO_3(3.2 g, 9.821 mmol), 및 요오드화구리(215 mg, 1.129 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음 상에 붓고, 생성된 반죽같은 물질을 아세트산에틸에 용해시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 100% 헥산 내지 50% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3-클로로-6-(1-메틸부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(427 mg, 39%)을 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 575.14105, 확인된 값 567.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.79분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

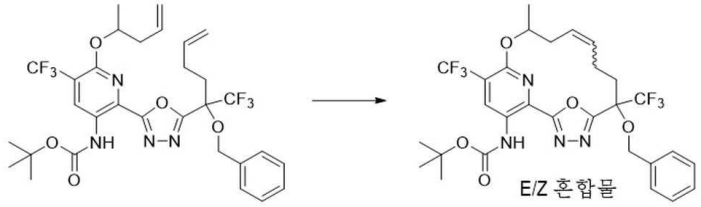
[1881] **단계 7: *터트*-부틸 N-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(1-메틸부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[1882]

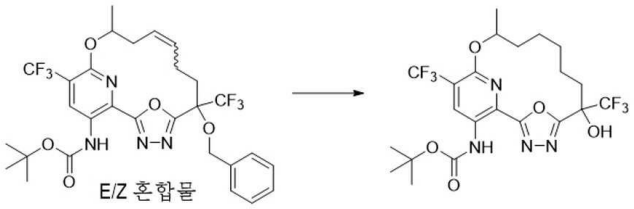
[1883] 디옥산(5 mL) 중 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3-클로로-6-(1-메틸부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(425 mg, 0.7379 mmol)의 질소로 탈기시킨 용액에 *터트*-부틸 카르바메이트(262 mg, 2.237 mmol), XPhos Pd G3(8.6 mg, 0.01016 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트(4.2 mg, 0.01871 mmol), 및 Cs_2CO_3(375 mg, 1.151 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 바이알에 넣고 100℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 물(8 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(3 X 70 mL)로 추출한 다음, 합쳐진 추출물을 염수(15 mL)로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고 농축시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 100% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(1-메틸부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(152 mg, 31%)를 부분 입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 656.24335, 확인된 값 657.4 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.78분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1884] **단계 8: *터트*-부틸 *N*-[6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**

[1885] 

[1886] DCD(50 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(1-메틸부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(150 mg, 0.2284 mmol)의 탈기된 용액에 디클로로[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴][[5-[(디메틸아미노)설포닐]-2-(1-메틸에톡시-O)페닐]메틸렌-C]루테늄(II)(Zhan 촉매-1B, 50 mg, 0.06221 mmol)을 첨가하고, 가스 배출구를 통해 용액 내로 질소를 계속 버블링하면서, 반응물을 70℃에서 밤새 가열하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 1:4 EtOAc/헥산으로 희석하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 100% 헥산 내지 30% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-알]카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(52 mg, 36%)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 628.21204, 확인된 값 629.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.73분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

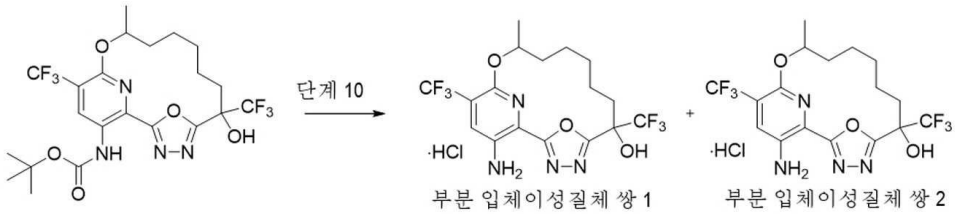
[1887] **단계 9: *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**

[1888] 

[1889] *터트*-부틸 *N*-[6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18]트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(52 mg, 0.08273 mmol), Pd/C(47 mg의 10% w/w, 0.04416 mmol), 및 AcOH(1 mL)를 Parr 압력 용기에서 합치고, 밀봉하였다. 진공을 인가하고, 질소 가스로 3회 역충진한 다음 진공을 인가하였다. 150 psi의 수소 가스로 용기를 충진한 다음, 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 진공을 인가하고, 질소 가스를 3회 역충진한 다음, 아세트산에틸로 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시키고, 역상 HPLC-MS(구배: 15.0분에 걸쳐 물(+ 5 mM HCl) 중 30% 내지 99% 아세토니트릴)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(12.7 mg, 28%)를 연갈색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 540.1807, 확인된 값 541.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.07분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

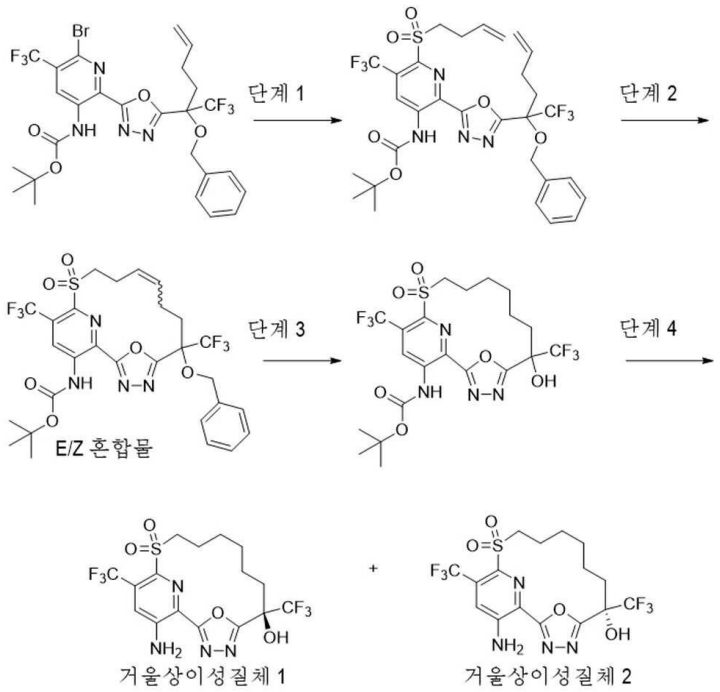
[1890] **단계 10: 17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염) (부분 입체이성질체 쌍 1, 화합물 7) 및 17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염) (부분 입체이성질체 쌍 2, 화합물 8)**

[1891]



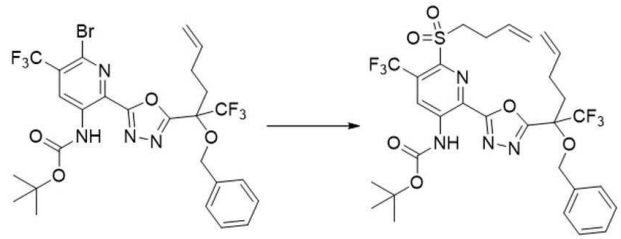
[1892] *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트라아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(12 mg, 0.02220 mmol)의 용액에 TFA(100 μL, 1.298 mmol) 및 디클로로메탄(300 μL)(1:4 TFA/디클로로메탄의 미리 제조한 용액)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, DMSO(1 mL)에 용해시키고, 잔류물을 역상 HPLC-MS(구배: 15.0분에 걸쳐 물(+ 5 mM HCl) 중 1% 내지 99% 아세토니트릴)로 정제하여 17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염) (부분 입체이성질체 쌍 1)(2.1 mg, 38%)을 연갈색 고형분이자 처음 용리되는 부분 입체이성질체 쌍으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 440.1283, 확인된 값 441.16 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.46분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃. 연갈색 고형분으로서 단리된 제2 용리 부분 입체이성질체 쌍은 17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염) (부분 입체이성질체 쌍 2)(3.6 mg, 67%)이었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 2.55 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.17 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 14.2, 10.5, 6.9 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.14 (q, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 440.1283, 확인된 값 441.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.51분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1893] **실시예 7: (6*R*)-17-아미노-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 9), 및 (6*S*)-17-아미노-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 10)의 제조**



[1894]

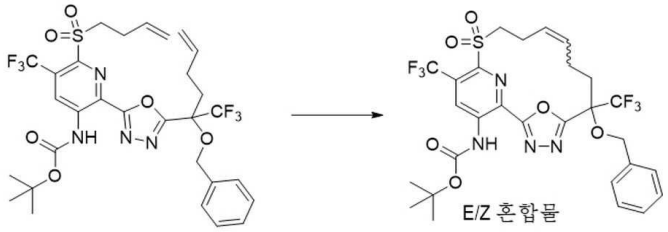
[1895] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설포닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[1896]

[1897] DMSO(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(545 mg, 0.84 mmol), 부트-3-엔-1-설피네이트(나트륨 염)(351 mg, 2.47 mmol), 및 CuI(472 mg, 2.48 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 에테르 및 물로 희석하고, 혼합물을 여과하고, 층을 분리하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2, 구배: 15분에 걸쳐 헥산 중 0%~20% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설포닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(327 mg, 57%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.36 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 5H), 5.75 (tdt, *J* = 17.0, 10.2, 6.5 Hz, 2H), 5.06 (dt, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.69 (hept, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.55 - 1.51 (m, 1H)ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -58.48, -72.86 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 690.1947, 확인된 값 691.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.89분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

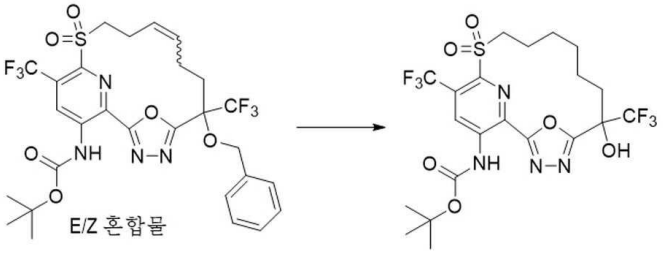
[1898] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[6-(벤질옥시)-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**

[1899] 

[1900] 5 mL DCE 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설포닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(300 mg, 0.4344 mmol)의 용액을 DCE(42 mL) 중 벤질리덴-[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-루테늄;트리시클로헥실포스판(55 mg, 0.06478 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 적가하고, 1시간 동안 일정하게 N_2를 버블링하면서 70℃로 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 구배: 15분에 걸쳐 헥산 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-(벤질옥시)-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(157 mg, 55%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.05 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 5.67 (q, *J* = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 5.48 (q, *J* = 9.1, 8.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.65 (ddd, *J* = 14.6, 12.6, 4.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 2H), 2.60 - 2.34 (m, 2H), 2.23 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 9H)ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -58.72, -74.24 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 662.1634, 확인된 값 663.2 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.85분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1901] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13**5 mL DCE 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설포닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(300 mg, 0.4344 mmol)의 용액을 DCE(42 mL) 중 벤질리덴-[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-루테늄;트리시클로헥실포스판(55 mg, 0.06478 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 적가하고, 1시간 동안 일정하게 N_2를 버블링하면서 70℃로 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 구배: 15분에 걸쳐 헥산 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-(벤질옥시)-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(157 mg, 55%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.05 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 5.67 (q, *J* = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 5.48 (q, *J* = 9.1, 8.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.65 (ddd, *J* = 14.6, 12.6, 4.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 2H), 2.60 - 2.34 (m, 2H), 2.23 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 9H)ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -58.72, -74.24 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 662.1634, 확인된 값 663.2 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.85분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

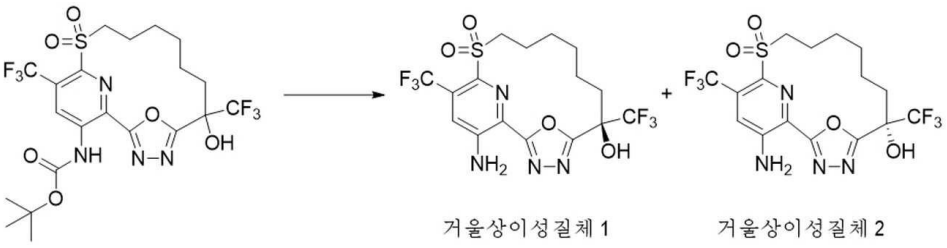
[1902] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**



[1903]

[1904] AcOH(1.5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[6-(벤질옥시)-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(154 mg, 0.232 mmol), 및 Pd/C(74 mg의 10% w/w, 0.070 mmol)의 혼합물을 스테인리스강 압력 용기에서 180 psi H_2 하에 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 목표한 *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(136 mg, 96%)를 수득하였다, ESI-MS *m/z* 계산된 값 574.1321, 확인된 값 575.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.72분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1905] **단계 4: (6*R*)-17-아미노-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-13,13-디온(거울상 이성질체 1, 화합물 9), 및 (6*S*)-17-아미노-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-13,13-디온(거울상이성질체 2, 화합물 10)**



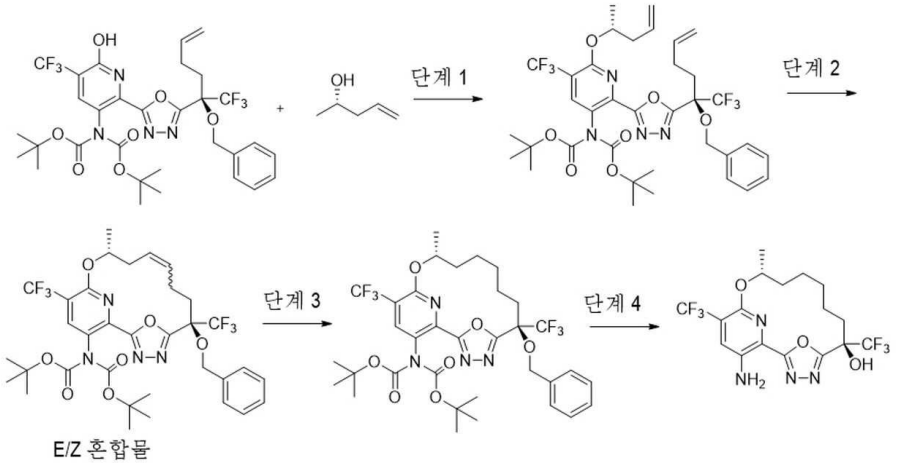
[1906]

[1907] *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-13,13-디옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(134 mg, 0.22 mmol), TFA(2 mL), 트리이소프로필실란(67 μL, 0.33 mmol), 및 물(100 μL)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2X)로부터 함께 증발시켰다. 2 mL 아세토니트릴에 용해시킨 잔류물을 330 mL 주입 부피의 분취 SFC(분취 SFC 용리 구배: 메탄올 중 5 mM NH_3 내지 CO_2(10분에 걸쳐 5~15%); 컬럼: 21.2 X 250 mm AD 컬럼, 5 μm 입자)로 정제하여 제1 용리물인 (6*R*)-17-아미노-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-13,13-디온(거울상이성질체 1)(38 mg, 37%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 3H, D_2O exchanged), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.21 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 12.5, 7.2 Hz, 1H), 1.56 (m, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -57.96, -78.11 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 474.07965, 확인된 값 475.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.16분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃. UV/vis

[1908] λ_{max} 231, 277, 356 nm.

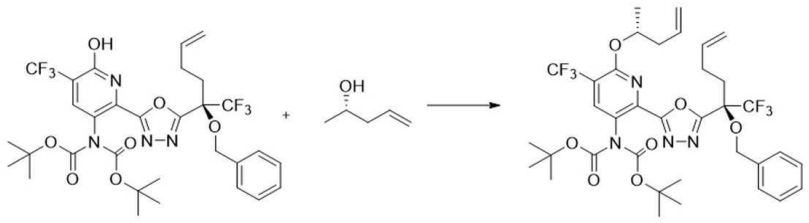
[1909] 추가로 용리하여 제2 용리물 (6*S*)-17-아미노-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13λ^6-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-13,13-디온(거울상이성질체 2)(36 mg, 35%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 3H, D_2O exchanged), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.56 (td, *J* = 14.9, 13.7, 4.1 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.08 (dd, *J* = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (m, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -57.96, -78.11. ESI-MS *m/z* 계산된 값 474.07965, 확인된 값 475.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.16분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[1910] **실시예 8: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 11)의 제조**



[1911]

[1912] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-터트-부톡시카르보닐-카르바메이트**

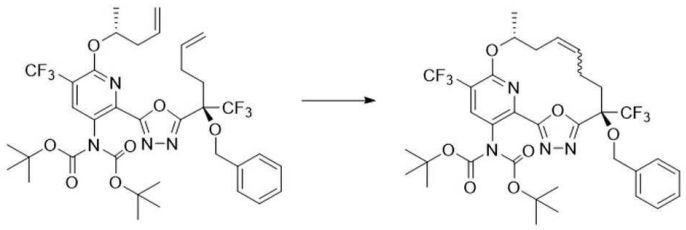


[1913]

[1914] *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(159.3 g, 231.3 mmol) 및 트리페닐포스핀(72.9 g, 277.9 mmol)을 톨루엔(1 L)에 용해시킨 다음, (2*S*)-펜트-4-엔-2-올(28.7 mL, 278.9 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 45℃로 가열한 다음, DIAD(58.3 mL, 296.1 mmol)를 40분에 걸쳐 서서히 첨가하였다(발열). 다음 약 2시간 동안, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이러한 냉각 기간 동안, 첫 10분 후, 트리페닐포스핀(6.07 g, 23.14 mmol)을 첨가하였다. 1시간이 더 지난 후, 추가의 트리페닐포스핀(3.04 g, 11.59 mmol)을 첨가하였다. 23분이 더 지난 후, DIAD(2.24 mL, 11.57 mmol)를 첨가하였다. 약 2시간 동안 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 15℃로 냉각시키고, DIAD-트리페닐포스핀 옥사이드 복합체의 시드 결정을 첨가하여 침전을 유발한 다음, 1000 mL 헵탄을 첨가하였다. 혼합물을 -20℃에서 3일 동안 보관하였다. 여과하고, 침전물을 버리고, 여액을 농축시켜 적색 잔류물/오일을 수득하였다. 잔류물을 45℃의 613 mL 헵탄에 용해시킨 다음, 0℃로 냉각시키고, DIAD-트리페닐포스핀 옥사이드 복합체를 시딩하고, 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 용액을 여과하였다. 여액을 농축시켜 부피를 줄인 다음, 1.5 kg 실리카 겔 컬럼(컬럼 부피 = 2400 mL, 유속 = 600 mL/분) 상

에 로딩하였다. 32분에 걸쳐 헥산 중 1% 내지 6% EtOAc의 구배를 실행한 다음(8 컬럼 부피), 생성물의 용리가 끝날 때까지 헥산 중 6% EtOAc에서 유지시켜, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(163.5 g, 93%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.82 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 5.88 - 5.69 (m, 2H), 5.35 (h, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.16 - 4.94 (m, 4H), 4.81 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.15 (m, 6H), 1.42 (s, 18H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 756.2958, 확인된 값 757.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.0분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1915] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**



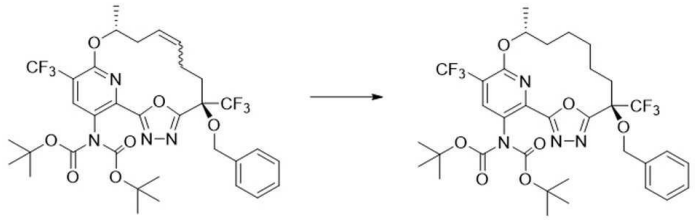
E/Z 혼합물

[1916]

[1917] 다음 반응을 수행하고, 병렬로 수행되는 2개의 12 L 반응 플라스크에 균등하게 분할하였다. 기계적 교반을 이용하였고, 반응물을 코스 다공성 가스 분산관을 사용하여 일정한 질소 가스로 퍼징하였다. 각각의 플라스크에, DCE(8 L/플라스크)에 용해시킨 터트-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(54 g, 71.36 mmol/플라스크)를 첨가하고, 두 플라스크 모두를 실온에서 질소로 강하게 퍼징하였다. 두 플라스크 모두를 62℃로 가열하고, Grubbs 1세대 촉매(9 g, 10.94 mmol/플라스크)를 각 반응물에 첨가하고, 내부 온도 설정을 75℃로 조절한 상태에서 질소로 강하게 퍼징하면서, 400 rpm으로 교반하였다(두 반응물은 약 20분 후에 약 75℃에 도달함). 5시간 15분 후, 내부 온도 설정을 45℃로 조절하였다. 대략 2시간 후, 2-설파닐피리딘-3-카르복시산(11 g, 70.89 mmol/플라스크)을 각각의 플라스크에 첨가한 다음, 트리에틸아민(10 mL, 71.75 mmol/플라스크)을 첨가하였다. 첨가 완료 후, 질소 퍼징를 끄고, 두 반응 플라스크 모두를 45℃에서 공기에 노출한 상태로 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응물의 가열을 중단하고, 130 g의 실리카 겔을 각 반응물에 첨가하고, 각각 실온에서 교반하였다. 대략 2시간 후, 녹색 혼합물을 합치고 셀라이트로 여과한 다음, 43℃에서 회전 증발에 의해 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디클로로메탄/헵탄 1:1(400 mL)에 용해시키고, 형성된 주황색 고형분을 여과에 의해 제거하였다. 녹색의 모액을 증발시켜 115.5 g의 녹색 거품을 수득하였다. 이 물질을 500 mL의 1:1 디클로로메탄/헥산에 용해시킨 다음, 3 kg 실리카 겔 컬럼(컬럼 부피 = 4800 mL, 유속 = 900 mL/분) 상에 로딩하였다. 43분에 걸쳐 헥산 중 2% 내지 9% EtOAc의 구배(8 컬럼 부피)를 실행한 다음, 생성물이 용리를 완료할 때까지 9% EtOAc를 실행하여 77.8 g의 불순한 생성물을 수득하였다. 이 물질을 메탄올(약 500 mL)와 함께 증발시킨 다음, 메탄올(200 mL)로 희석하여 234.5 g의 메탄올 용액을 수득하고, 이를 절반으로 나누고, 각각의 절반을 역상 크로마토그래피(3.8 kg C_{18} 컬럼, 컬럼 부피 = 3300 mL, 유속 = 375 mL/분, 메탄올 중 용액으로서 로딩함)로 정제하였다. 55% 아세토니트릴에서 약 5분(0.5 컬럼 부피) 동안 구배를 실행한 다음, 약 170분에 걸쳐 물 중 55% 내지 100% 아세토니트릴의 구배(19~20 컬럼 부피)를 실행한 다음, 생성물 및 불순물이 용리될 때까지 100% 아세토니트릴에서 유지시킨다. 두 컬럼으로부터의 맑은 생성물 분획을 합치고, 회전 증발에 의해 농축시킨 다음, 에탄올과 함께 5 L 플라스크로 옮기고, 증발시키고, 조심스럽게 건조시켜(거품이 됨) *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(55.5 g, 53%)를 올레핀 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 728.26447, 확인된 값 729.0 $(M+1)^+$;

유지 시간: 3.82분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1918] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

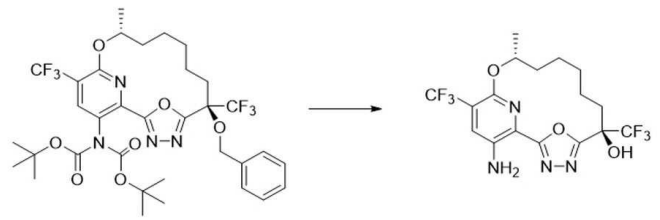


E/Z 혼합물

[1919]

[1920] *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(11.7 g, 16.06 mmol)를 교반한 에탄올(230 mL)에 용해시키고, 플라스크를 진공/질소 사이클을 3회 반복하고, 10% Pd/C(50% 습식, 2.2 g의 5% w/w, 1.034 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 진공/질소 사이클을 3회 반복한 다음 진공/수소 사이클을 3회 반복하였다. 그런 다음, 혼합물을 수소(풍선) 하에 7.5시간 동안 강하게 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 신선한 10% Pd/C(50% 습식, 2.2 g의 5% w/w, 1.034 mmol)로 대체하고, 수소(풍선) 하에 밤새 격렬하게 교반하였다. 그런 다음, 촉매를 여과에 의해 다시 제거하고, 여액을 증발시키고, 잔류물(11.3 g, 1 g을 별도로)을 에탄올(230 mL)에 용해시키고, 신선한 10% Pd/C(50% 습식, 2.2 g의 5% w/w, 1.034 mmol)를 충진하고, 수소(풍선) 하에 6시간 동안 격렬하게 교반하고, 신선한 10% Pd/C(50% 습식, 2.2 g의 5% w/w, 1.034 mmol)를 다시 충진하고, 수소(풍선) 하에 밤새 격렬히 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고 여액을 증발시켰다(10 g의 잔기를 수득함). 이 미정제 물질(상기 별도의 10 g + 1 g)을 실리카 겔 크로마토그래피(330 g 컬럼, 디클로로메탄 중 액체 로딩)(구배: 생성물이 용리될 때까지 헥산 중 0% 내지 15% 아세트산에틸의 선형 구배, 이어서 헥산 중 15% 내지 100% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(9.1 g, 78%)를 무색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 730.2801, 확인된 값 731.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.89분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1921] **단계 4: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올 (화합물 11)**



[1922]

[1923] *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(8.6 g, 11.77 mmol)를 에탄올(172 mL)에 용해시킨 다음, 플라스크를 진공/질소 사이클을 3회 반복하였다. 혼합물을 10% Pd/C(50% 습식, 1.8 g의 5% w/w, 0.8457 mmol)로 처리한 다음, 진공/질소 사이클을 3회 반복하고, 진공/수소 사이클을 3회 반복한 다음, 수소(풍선) 하에 실온에서 18시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물에 대해 진공/질소 사이클을 3회 반복하고, 에탄올로 세척하면서 셀라이트로 여과한 다음, 여액을 증발시켜 7.3 g의 *터트*-부

틸 *N*-터트-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트를 황백색 고형분으로서 수득하였다. 이 물질을 디클로로메탄(69 mL)에 용해시키고, 질소 하에 얼음조에서 냉각시키고, TFA(23 mL, 298.5 mmol)로 서서히 처리하였다. 용액을 얼음조에서 5분 동안 교반한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 담황색 용액을 헵탄(약 100 mL)으로 희석하고, 증발시켜 황색 고형분 덩어리를 수득하였다. 잔류물을 헵탄(약 100~200 mL)으로 다시 희석하고, 가온한 상태에서 황색 용액이 수득될 때까지 디클로로메탄을 첨가하였다. 대부분의 디클로로메탄을 회전 증발(35℃ 수조, 100 mbar 압력)에 의해 제거하여 미세한 황색 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 실온에서 약 1시간 동안 젓고, 드라이 아이스로 냉각시킨 헵탄으로 세척하면서 여과한 다음, 진공 하에 50℃에서 질소를 흘리면서 3일에 걸쳐 건조시켜 (6*R*12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올 (4.68 g, 90%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.90 - 4.70 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 2.29 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 14.4, 8.7, 6.1 Hz, 1H), 1.73 (dt, *J* = 12.7, 7.6 Hz, 2H), 1.59 - 1.38 (m, 4H), 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.18 (ddt, *J* = 12.4, 9.6, 6.2 Hz, 1H) ppm. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.75 (dtt, *J* = 12.6, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.68 (dtd, *J* = 12.9, 7.6, 2.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.75 - 1.46 (m, 5H), 1.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.35 - 1.27 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.95, -77.34 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 440.1283, 확인된 값 441.0 $(M+1)^{+}$; 유지 시간: 2.87분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1924] **단계 5: 화합물 11 헵탄 용매화물의 고형분 형태의 특성화**

[1925] A. X-선 분말 회절

[1926] 단계 4의 생성물인 화합물 11 헵탄 용매화물의 X-선 분말 회절(XRPD) 회절도는, 밀봉된 튜브 소스 및 PIXcel 1D Medipix-3 검출기가 구비된 PANalytical Empyrean 시스템(Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts)을 사용하여 실온에서 투과 모드에서 얻었다. X-선 발생기는 45 kV의 전압 및 40 mA의 전류에서 구리 방사(1.54060 Å)로 작동하였다. 분말 샘플을 마일라 필름이 있는 96웰 샘플 홀더 상에 배치하고 기기에 로딩하였다. 샘플을 약 3° 내지 약 40° 2θ의 범위에 걸쳐 스캔하였고, 단계 크기는 0.0131303° 였고, 단계당 49초가 소요되었다.

[1927] 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 XRPD 회절도가 **도 1**에 제공되어 있고, XRPD 데이터는 아래 **표 4**에 요약되어 있다.

표 4

화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 XRPD 신호

[1928]

XRPD 피크 번호	각도(도 2θ ± 0.2)	강도(%)
1	5.8265	100
2	10.1389	30.54
3	5.5705	22.28
4	18.1061	21
5	20.5379	15.76
6	11.7247	12.43
7	20.9306	11.25

[1929] 3개의 상이한 건조 조건 하에 제조된 화합물 11 헵탄 용매화물 샘플에 대한 XRPD 회절도가 **도 2**에 제공되어 있다. XRPD 회절도는 PANalytical Empyrean X-선 회절계(Almelo, The Netherlands)를 사용하여 연속 모드에서 실온에서 기록하였다. 45 kV 및 40 mA로 작동되는 Cu 튜브를 사용하여 X-선을 생성하였다. Pixel 1d 검출기를 산

란 방지 슬릿 P8과 함께 사용하였다. 발산 광학장치(Divergence optics)는 10mm 마스크, 1/8 발산 슬릿, 및 1/2산란 방지 슬릿이 구비된 Bragg Brentano High Definition(BBHD)이다. 연속 스캔 모드는 4도 내지 40도의 2-Θ 범위에 걸쳐 통합된, 0.0131도의 단계 크기 및 13.77초의 계수 시간/단계를 사용하였다. 분말 샘플을 제로 백그라운드 홀더 내의 오목한 영역 상에 배치하고, 유리 슬라이드로 평평하게 하였다.

[1930] 건조 조건 1 하에서는, 화합물 11 헵탄 용매화물을 하우스 진공 하에 50℃에서 질소를 흘리면서 주말에 걸쳐 건조시켰다. 건조 조건 2 하에서는, 화합물 11 헵탄 용매화물을 40~45℃에서 주말에 걸쳐 건조시켰다. 건조 조건 3 하에선, 화합물 11 헵탄 용매화물을 하우스 진공 하에 40~45℃에서 질소를 흘리면서 4일 동안 건조시켰다.

[1931] 건조 조건 1, 건조 조건 2, 및 건조 조건 3 하에 제조된 화합물 11 헵탄 용매화물 샘플에 대한 XRPD 회절도가 **도 2**에 제공되어 있고, XRPD 데이터는 아래 **표 5**, **6**, 및 **7**에 요약되어 있다. **도 2**에서, 상단 곡선은 건조 조건 2에 상응하고, 중간 곡선은 건조 조건 1에 상응하고, 하단 곡선은 건조 조건 3에 상응한다. 각각의 곡선은 서로 실질적으로 유사하고 **도 1**의 XRPD와 실질적으로 유사하다.

표 5

화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 XRPD 신호 (건조 조건 1)

[1932]

XRPD 피크 번호	각도(도 2θ ± 0.2)	강도(%)
1	5.8572	100
2	6.0844	62.33
3	10.189	34.55
4	10.5918	21.42
5	18.5355	10.59
6	18.1599	10.55
7	12.2176	10.14

표 6

화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 XRPD 신호 (건조 조건 2)

[1933]

XRPD 피크 번호	각도(도 2θ ± 0.2)	강도(%)
1	5.9314	100
2	6.1405	52.48
3	10.2746	33.73
4	10.6383	18.32
5	11.9036	10

표 7

화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 XRPD 신호 (건조 조건 3)

[1934]

XRPD 피크 번호	각도(도 2θ ± 0.2)	강도(%)
1	6.0778	100
2	5.812	81.49
3	10.6059	29.34
4	10.1304	21.77
5	12.27	12.64

[1935] B. 시차주사 열량측정 분석

[1936] 단계 4의 생성물인 화합물 11 헵탄 용매화물의 융점은 TA Instruments Q2000 DSC를 사용하여 측정하였다.

[1937] 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 DSC 온도 변화도는 **도 2**에 제공되어 있다. 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 온

도 변화도는 약 93.45℃에서 발열을 나타내고, 약 103℃에서 재결정화를 나타낸다.

[1938] C. 고상 ^{13}C NMR

[1939] 단계 4의 생성물인 화합물 11 헵탄 용매화물의 ^{13}C SSNMR은 일반 방법에 기술된 절차를 사용하여 획득하였다. 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 ^{13}C SSNMR은 **도 3**에 제공되어 있고, 데이터는 아래 **표 8**에 요약되어 있다.

표 8

[1940]

화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 ^{13}C SSNMR 신호		
피크 #	화학적 이동 [ppm]	강도 [상대 강도]
1	166.3	26.5
2	165.8	19.3
3	164.6	48.8
4	163.4	18.2
5	154.8	12.9
6	154.0	21.1
7	152.1	24.5
8	151.6	50.5
9	140.2	12.3
10	139.4	17.5
11	138.5	23.1
12	138.0	18.9
13	135.1	17.6
14	134.6	20.4
15	131.3	26.2
16	130.2	24.2
17	129.6	24.3
18	128.5	18.0
19	125.7	31.6
20	123.7	15.1
21	123.2	14.6
22	122.9	16.7
23	121.1	21.9
24	120.2	40.6
25	119.2	15.1
26	117.8	48.6
27	76.2	31.3
28	74.4	84.8
29	73.7	84.5
30	73.3	73.1
31	40.0	22.3
32	38.6	12.0
33	37.6	27.9
34	36.9	32.7
35	35.7	12.6
36	33.6	13.5
37	32.5	57.6
38	32.0	69.7
39	30.4	56.4
40	30.1	50.3
41	29.5	44.7
42	28.8	36.63
43	28.1	21.1
44	27.1	29.6
45	25.3	27.1
46	23.1	90.9
47	22.7	88.1

48	22.0	46.4
49	21.6	48.1
50	20.3	100.0
51	19.6	83.0
52	18.3	24.6
53	17.6	47.9
54	13.8	51.6
55	13.1	39.3
56	12.5	82.3

[1941] D. 고상 ^{19}F NMR

[1942] 단계 4의 생성물인 화합물 11 헵탄 용매화물의 ^{19}F SSNMR은 일반 방법에 기술된 절차를 사용하여 획득하였다. 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 ^{19}F SSNMR은 **도 4**에 제공되어 있고, 데이터는 아래 **표 9**에 요약되어 있다.

표 9

화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 ^{19}F SSNMR 신호

[1943]

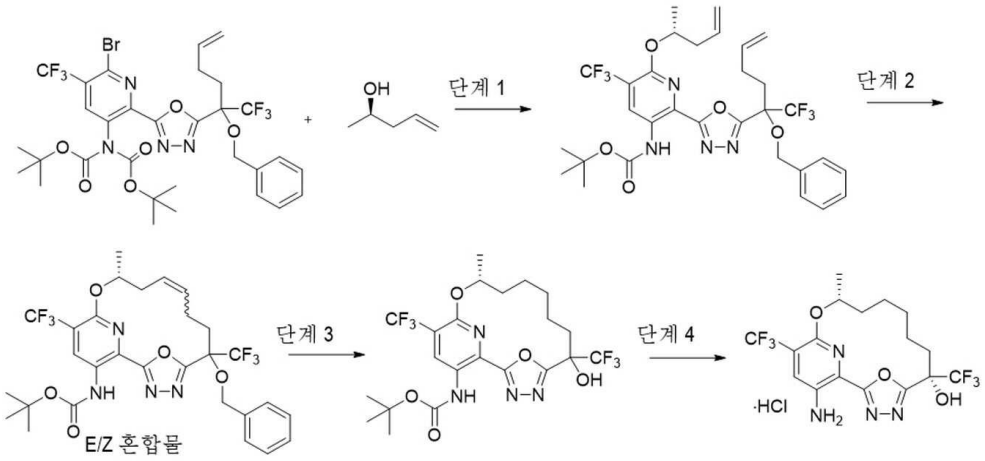
피크 #	화학적 이동 [ppm]	강도 [상대 강도]
1	-63.5	4.4
2	-63.8	3.4
3	-65.1	12.2
4	-65.8	7.6
5	-66.3	7.8
6	-67.0	12.5
7	-74.0	2.1
8	-74.9	4.2
9	-76.6	10.0
10	-77.6	5.9

[1944] E. 열중량 분석 (TGA)

[1945] TGA를 사용하여 특성화된 로트에서 잔류 용매의 존재를 조사하고, 샘플의 분해가 발생하는 온도를 식별하였다. TGA 데이터는 Mettler Toledo TGA/DSC 3+ STARE 시스템을 이용해 수집하였다.

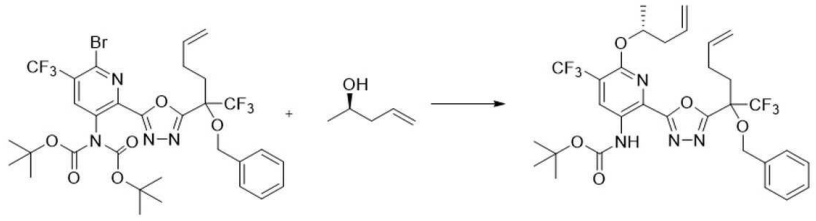
[1946] 건조 조건 1 하에 제조된 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 TGA 곡선은 **도 6a**에 제공되어 있다. 건조 조건 2 하에 제조된 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 TGA 곡선은 **도 6b**에 제공되어 있다. 건조 조건 3 하에 제조된 화합물 11 헵탄 용매화물에 대한 TGA 곡선은 **도 6c**에 제공되어 있다. **도 6a**, **6b**, 및 **6c**는 실질적으로 서로 유사하다.

[1947] **실시예 9: (6*S*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염)(화합물 12)의 제조**



[1948]

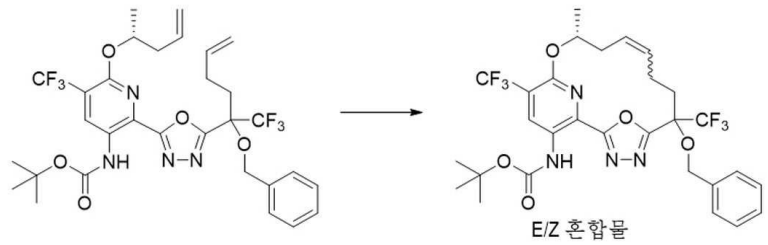
[1949] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[1950]

[1951] DMSO(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(500 mg, 0.6653 mmol)의 용액에 (2*R*)-펜트-4-엔-2-올(350 μL, 3.401 mmol), 탄산세슘(751 mg, 2.305 mmol), 및 요오드화구리(31 mg, 0.1628 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 오일조에서 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음 상에 붓고, 아세트산에틸로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기물을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 헥산 중 50% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여 *터트*-부틸 N-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(120 mg, 27%)를 연갈색 점성 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 5H), 5.91 - 5.72 (m, 2H), 5.24 (qt, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 5.16 - 4.97 (m, 4H), 4.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 4H), 2.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 656.24335, 확인된 값 657.3 $(M+1)^{+}$; 유지 시간: 0.84분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1952] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**

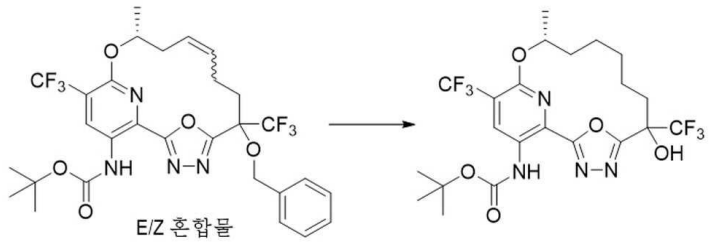


[1953]

[1954] DCE(50 mL) 중 [1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-[(2-이소프로폭시페닐)메틸렌]

루테늄(32 mg, 0.05107 mmol)(Grubbs 2세대 촉매)의 탈기된 용액에 DCE (50 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(150 mg, 0.2284 mmol)의 탈기된 용액을 질소 흐름의 스트림 하에 용액을 통해 버블링하면서 30분에 걸쳐 천천히 적가한 다음, 반응 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응을 중단시키고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 헥산 중 30% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(102 mg, 36%)를 올레핀 이성질체의 혼합물로서 수득하고, 이를 미반응 출발 물질과 함께 공동 용리시켰다. ESI-MS *m*/*z* 계산된 값 628.21204, 확인된 값 629.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.36분. 이 물질은 후속 단계에서 바로 사용하였다. ESI-MS *m*/*z* 계산된 값 628.21204, 확인된 값 629.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.36분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

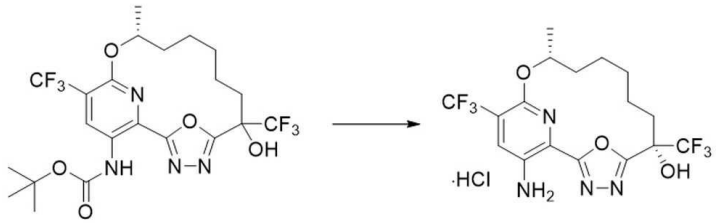
[1955] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**



[1956]

[1957] 3방향 어댑터를 사용해 수소 풍선을 장착한 250 mL 플라스크에서, AcOH(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(102 mg, 0.08114 mmol)의 용액에 10% w/w Pd/C(54 mg, 0.05074 mmol)를 첨가하였다. 플라스크에 진공을 인가하고, 질소 가스로 3회 역충진한 다음 진공을 인가하였다. 용기를 수소 가스로 채우고, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 용기에 진공을 인가하고, 질소 가스를 3회 역충진한 다음, 아세트산에틸로 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시켜 *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(120 mg, 96%)를 수득하고, 이는 후속 단계에서 바로 사용하였다. ESI-MS *m*/*z* 계산된 값 540.1807, 확인된 값 541.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.57분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1958] **단계 4: (6*S*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염, 화합물 12)**

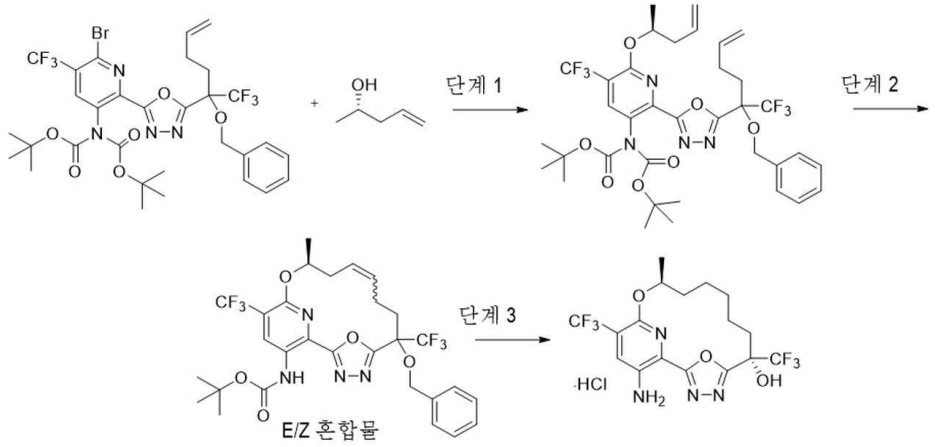


[1959]

[1960] *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(120 mg, 0.2220 mmol)의 용액에 TFA(500

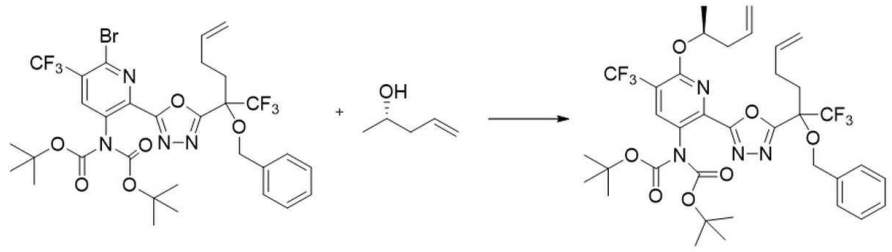
mL, 6.490 mol) 및 디클로메탄(1.5 mL)(1:4 TFA/디클로로메탄의 미리 제조한 용액)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에 의해 제거하고, 잔류물을 DMSO(1 mL)에 용해시키고, 역상 HPLC-MS(구배: 30.0분에 걸쳐 물(+ 5 mM HCl) 중 40% 내지 85% 아세토니트릴)로 정제하여 (6*S*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염)(14.7 mg, 28%)을 연갈색 고형분과 제2 용리 부분 입체이성질체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 4.72 (ddt, *J* = 11.5, 7.7, 3.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.24 - 2.03 (m, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.59 (h, *J* = 7.5, 6.4 Hz, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 440.1283, 확인된 값 441.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.87분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1961] **실시예 10: (6*S*,12*S*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염, 화합물 13)의 제조**



[1962]

[1963] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*S*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

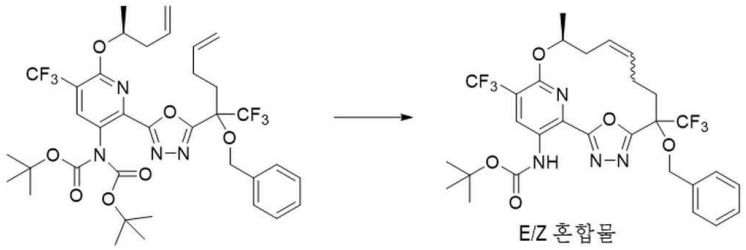


[1964]

[1965] DMSO(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(800 mg, 1.065 mmol)의 용액에 (2*S*)-펜트-4-엔-2-올(550 μL, 5.345 mmol), 탄산세슘(1.1 g, 3.376 mmol), 및 요오드화구리(47 mg, 0.2468 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음 상에 붓고, 아세트산에틸로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 헥산 중 30% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*S*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(303 mg, 38%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.90 - 5.75 (m, 2H), 5.43 (qt, *J* = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 4H), 4.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 4H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 21H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 756.2958, 확인된 값

757.47 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.78분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

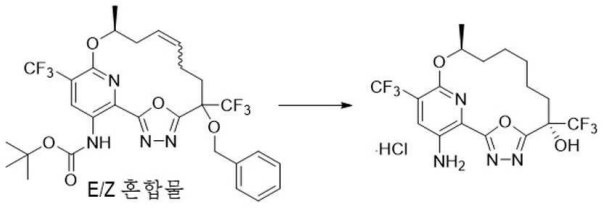
[1966] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(12*S*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**



[1967]

[1968] DEC(50 mL) 중 [1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-[(2-이소프로폭시페닐)메틸렌]루테늄(43 mg, 0.06862 mmol)(Grubbs 2세대 촉매)의 탈기된 용액에 DEC(50 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*S*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(200 mg, 0.2643 mmol)의 탈기된 용액을 질소 흐름의 스트림 하에 용액을 통해 버블링하면서 30분에 걸쳐 천천히 적가하고, 첨가가 끝난 후, 반응 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응을 중단시키고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 헥산 중 30% EtOAc의 얕은 구배)로 정제하여 일부 미반응 출발 물질과 함께 *터트*-부틸 N-[(12R)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(E/Z 혼합물)(150 mg, 45%)를 올레핀 이성질체의 혼합물로서 수득하고, 이를 생성물과 함께 공동 용리시켰다. 이 물질을 추가 정제없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 628.21204, 확인된 값 629.3 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.7분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1969] **단계 3: (6*S*,12*S*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염, 화합물 13)**

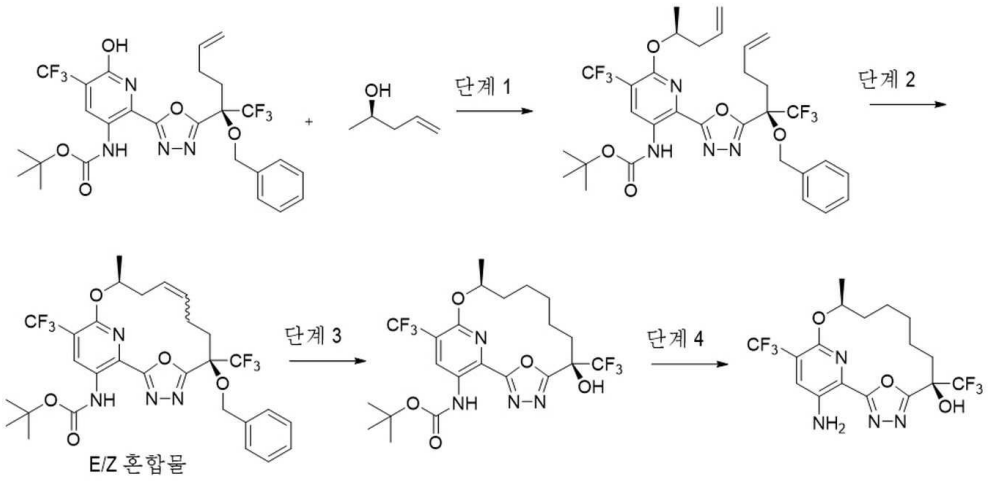


[1970]

[1971] 3방향 어댑터를 사용해 수소 풍선을 장착한 250 mL 플라스크에서, AcOH(5 mL) 중 터트-부틸 *N*-[(12*S*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(150 mg, 0.2386 mmol)의 용액에 10 % w/w Pd/C(78 mg, 0.07329 mmol)를 첨가하였다. 진공을 인가하고, 질소 가스로 3회 역충진한 다음 진공을 인가하였다. 용기를 수소 가스로 채우고, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 진공을 인가하고, 질소 가스를 3회 역충진한 다음, 아세트산에틸로 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시켜 125 mg의 *터트*-부틸 *N*-[(12*S*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트를 부분 입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 이 물질을 TFA(500 μL, 6.490 mmol) 및 디클로로메탄(1.5 mL)의 미리 혼합된 용액의 1:3 혼합물에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하고, 생성된 잔류물을 역상 HPLC(구배: 30.0분에 걸쳐 물

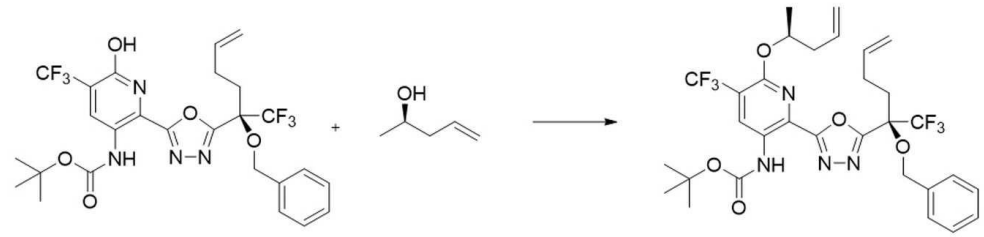
(+ 5 mM HCl) 중 40% 내지 85% 아세토니트릴)로 정제하여 (6*S*,12*S*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염)(20.6 mg, 36%)을 연갈색 고형분이자 처음 용리되는 거울상 이성질체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 (s, 1H), 4.75 (ddt, *J* = 10.6, 6.7, 3.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.76 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.50 (dd, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 0.89 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 440.1283, 확인된 값 441.1 (M+1)$^+$; 유지 시간: 2.82분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1972] **실시예 11: (6*R*,12*S*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 14)의 제조**



[1973]

[1974] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*S*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**

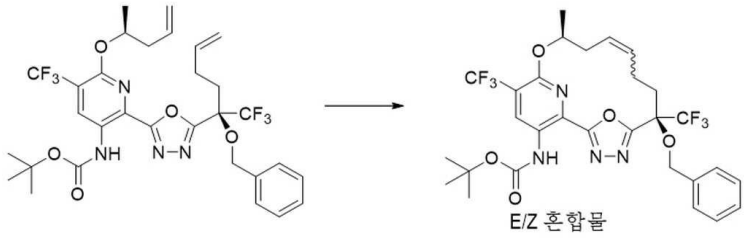


[1975]

[1976] 톨루엔(8.784 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(417.3 mg, 0.7091 mmol) 및 (2*R*)-펜트-4-엔-2-올(109.5 μL, 1.064 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(246.6 μL, 1.064 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1분 동안 교반한 후, DIAD(223.5 μL, 1.135 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨(1X), 포화 수성 NH_4Cl(1X), 및 염수(1X)로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 100% 헥산 내지 100% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*S*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(433.8 mg, 93%)를 맑은 약간 황색의 시럽을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.81 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 5.90 - 5.72 (m, 2H), 5.26 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.13 - 4.97 (m, 4H), 4.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.27 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된

값 656.24335, 확인된 값 657.3 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.86분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

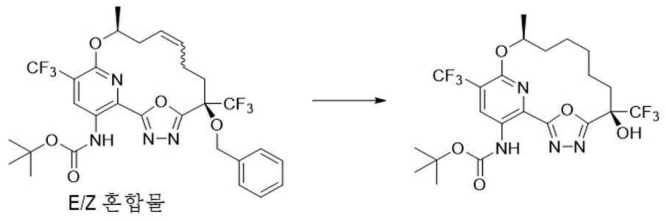
[1977] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*S*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**



[1978]

[1979] 톨루엔(229 mL) 중 [1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-[(2-이소프로폭시페닐)메틸렌]루테늄(378.2 mg, 0.6036 mmol)(Hoveyda Grubbs 2세대 촉매)의 탈기된 용액으로서, 환류 응축기로 100℃에서 교반하고, 용액을 통해 질소 버블링 중인 용액에 톨루엔(229 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*S*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.5269 g, 2.325 mmol)의 용액을 질소 흐름의 스트림 하에, 용액을 통해 버블링하면서 10분에 걸쳐 서서히 적가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 60분 동안 가열하였다. 혼합물을 가열조로부터 제거하고, 2-설파닐피리딘-3-카르복시산(180.5 mg, 1.163 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 회전 증발에 의해 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 275 g 역상 C18 컬럼을 이용한 크로마토그래피(용리 구배: 물 중 50% 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*S*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥산-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(324.3 mg, 22%)를 황백색/황색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS *m*/*z* 계산된 값 628.21204, 확인된 값 629.2 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.82분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1980] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*S*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**

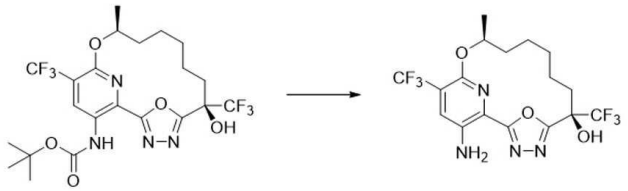


[1981]

[1982] AcOH(10.81 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*S*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(324.3 mg, 0.5159 mmol)의 용액에 10% w/w Pd/C(168.7 mg, 0.1585 mmol, 50% 습식)를 첨가하고, 교반 혼합물을 통해 15분 동안 수소 가스를 버블링한 다음, 반응물을 밀봉하고 수소 풍선으로 캡핑하고, 16시간 동안 교반하였다. 10% w/w Pd/C(54.9 mg, 0.05159 mmol, 50% 습식)를 첨가하고, 1시간 동안 교반한 다음, 플라스크를 질소로 퍼징하고, EtOAc로 용리하면서 셀라이트로 여과하였다. 그런 다음, 여액을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 100% 헥산 내지 100% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*S*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(216 mg, 77%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS *m*/*z* 계산된 값 540.1807, 확인된 값 541.2

(M+1)$^+$; 유지 시간: 0.61분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

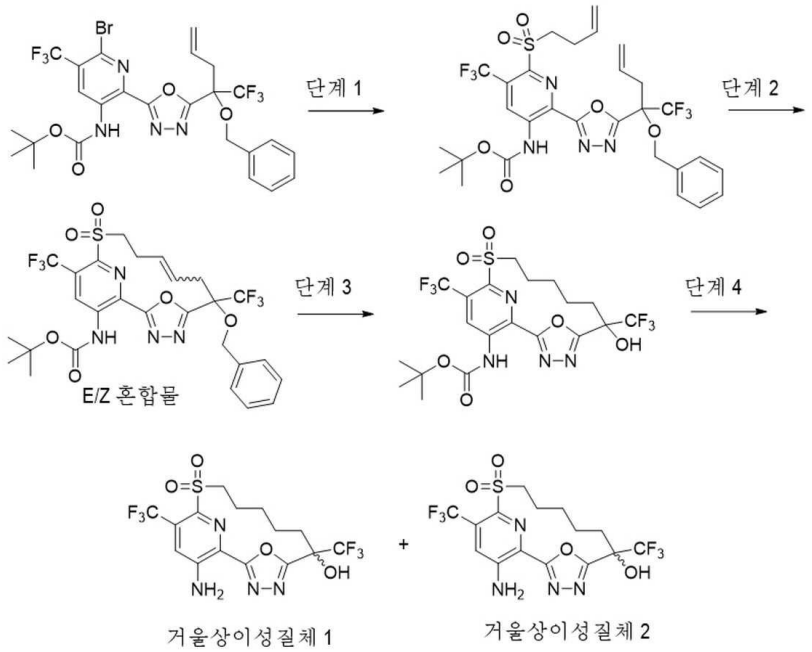
[1983] **단계 4: (6*R*,12*S*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올 (화합물 14)**



[1984]

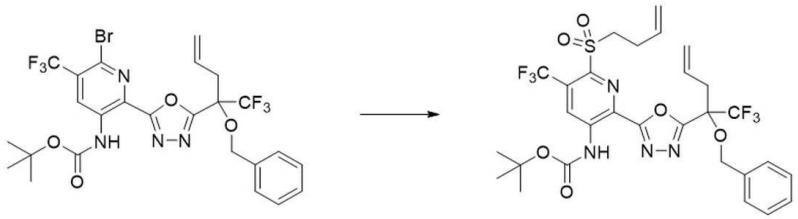
[1985] 디클로로메탄(2.16 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*S*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(216 mg, 0.3997 mmol)의 교반 용액에 TFA(769.6 μL, 9.989 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 회전 증발에 의해 농축시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 100 g의 역상 C_{18} 컬럼을 이용해 크로마토그래피(용리 구배: 물 중 50% 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하여 (6*R*,12*S*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타1-6-올(177.1 mg, 100%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.73 (dq, *J* = 6.4, 3.1, 2.4 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 440.1283, 확인된 값 441.1 (M+1)$^+$; 유지 시간: 2.02분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1986] **실시예 12: 16-아미노-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^6-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 15) 및 16-아미노-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^6-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 16)의 제조**



[1987]

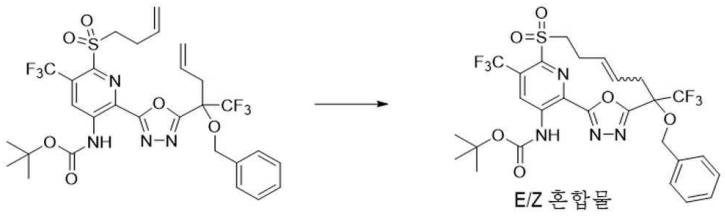
[1988] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설포닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[1989]

[1990] DMSO(2.2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(225 mg, 0.3530 mmol), 부트-3-엔-1-설피네이트(나트륨 염)(150 mg, 1.055 mmol), 및 요오드화구리(202 mg, 1.061 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 에테르 및 물로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 층을 분리시키고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0%~20% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 N-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설포닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(99 mg, 41%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.36 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.91 (dt, *J* = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 5.74 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.17 (m, 2H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 5.02 (dq, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 1.54 (s, 9H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -58.49, -73.15 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 676.179, 확인된 값 677.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.87분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

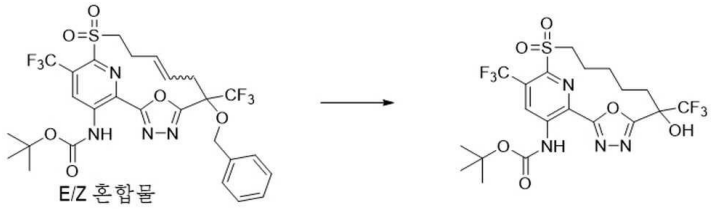
[1991] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[6-벤질옥시-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^6-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(16),2,4,8,13(17),14-헥사엔-16-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**



[1992]

[1993] 3구 둥근 바닥 플라스크에서, DEC(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설포닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(206 mg, 0.3045 mmol)의 용액을, DEC(25 mL) 중 디클로로[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴][[5-[(디메틸아미노)설포닐]-2-(1-메틸에톡시-O)페닐]메틸렌-C]루테늄(II)(34 mg, 0.04634 mmol)의 용액에 45분에 걸쳐 첨가 깔때기로 적가하고, 용액을 통해 N_2 버블링하면서 70℃에서 가열하였다. 혼합물을 N_2로 버블링하면서 70℃에서 90분 동안 추가로 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-벤질옥시-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^6-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(16),2,4,8,13(17),14-헥사엔-16-일]카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(92 mg, 44%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.46 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 5.88 - 5.64 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.59 (dt, *J* = 15.6, 5.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.6, 4.8 Hz, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 1.58 (s, 9H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -58.84, -74.24 ppm; UV/vis λ_{max} 233, 268, 322 nm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 648.1477, 확인된 값 649.1 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.83분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[1994] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^6-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(16),2,4,13(17),14-펜타엔-16-일]카르바메이트**



[1995]

[1996] AcOH(850 μL) 중 *터트*-부틸 *N*-[6-벤질옥시-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^6-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(16),2,4,8,13(17),14-헥사엔-16-일]카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(90 mL, 0.1304 mmol) 및 Pd/C(42 mg의 10% w/w, 0.03947 mmol)의 혼합물을 스테인리스 압력 용기에서 180 psi H_2 하에 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고 여액을 증발시켜 *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^6-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(16),2,4,13(17),14-펜타엔-16-일]카르바메이트(81 mg, 102%)를 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 560.1164, 확인된 값 561.2 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.69분 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃; UV/vis λ_{max} 233, 268, 323 nm.

[1997] **단계 4: 16-아미노-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^6-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1) 및 16-아미노-12,12-디옥소-6,14-비스**

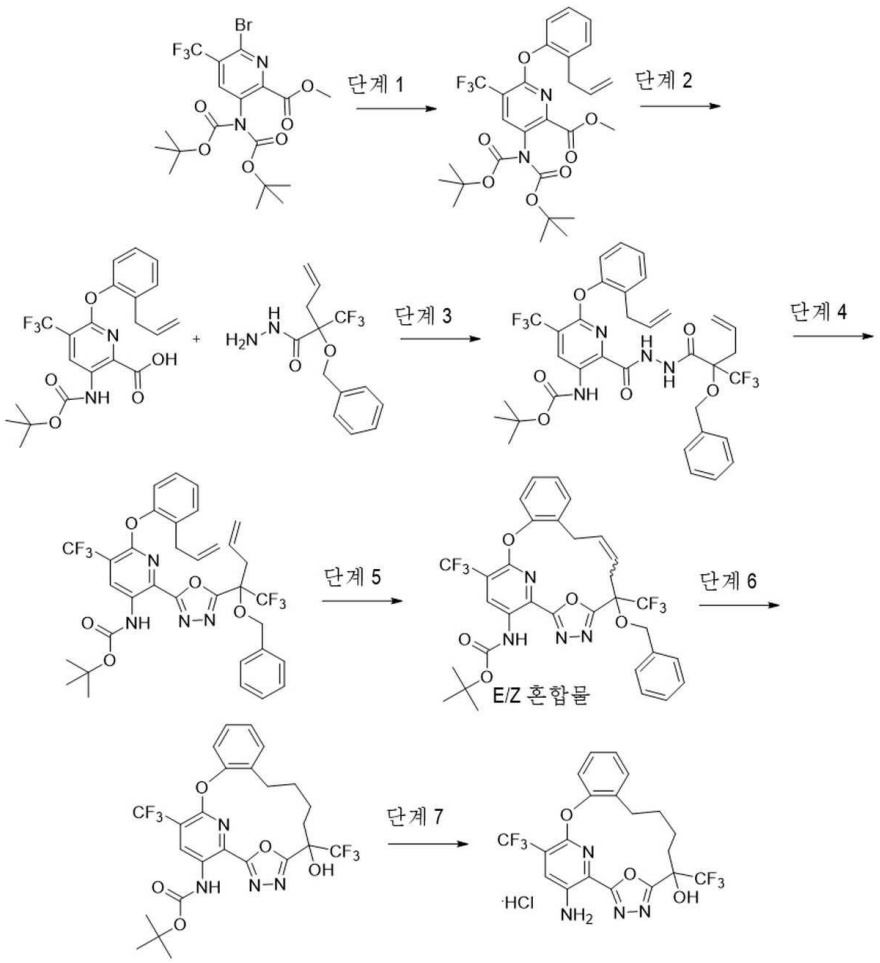
(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)

[1998]

[1999] *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(16),2,4,13(17),14-펜타엔-16-일]카르바메이트(81 mg, 0.13 mmol)를 TFA(1.27 mL), 물(68 μL), 및 트리이소프로필실란(40 μL, 0.1953 mmol)에 용해시키고, 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 ChiralPak AD(250 X 21.2 mm 컬럼, 5 μm 입자 크기)를 사용하여 SFC 크로마토그래피(이동상: 10.0분에 걸쳐 5% 내지 30% 메탄올(5 mM NH_3)/및 이산화탄소; 유속: 10 mL/분; 주입 부피 = 메탄올 중 330 μL의 25 mg/mL 용액)로 키랄 분리하여, 처음 용리되는 거울상이성질체인 16-아미노-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(16 mg, 27%)을 백색 결정질 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.66 (s, 1H, D_2O 교환됨), 7.39 (s, 2H, D_2O 교환됨), 3.87 - 3.69 (m, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 2.30 - 2.02 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -58.27, -77.73; UV/vis λ_{max} 230, 275, 353 nm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 460.064, 확인된 값 461.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.04분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

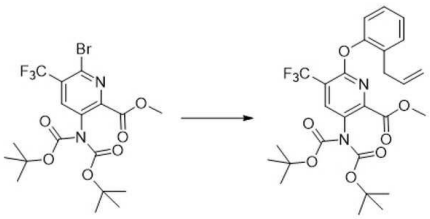
[2000] 용리할 제2 거울상이성질체는 백색 결정질 고형분으로서의 16-아미노-12,12-디옥소-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(14.4 mg, 24%)이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.66 (s, 1H, D_2O 교환됨), 7.39 (s, 2H, D_2O 교환됨), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 2.31 - 2.00 (m, 4H), 1.70 (s, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -58.27, -77.73 ppm; UV/vis λ_{max} 230, 275, 353 nm. ESI-MS m/z 계산된 값 460.064, 확인된 값 460.9 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.04분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2001] **실시예 13: 21-아미노-6,19-비스(트리플루오로메틸)-17,23-디옥사-3,4,22-트리아자테트라시클로[16.3.1.12,5.011,16]트리코사-1(22),2,4,11(16),12,14,18,20-옥타엔-6-올(염산염 염, 화합물 17)의 제조**



[2002]

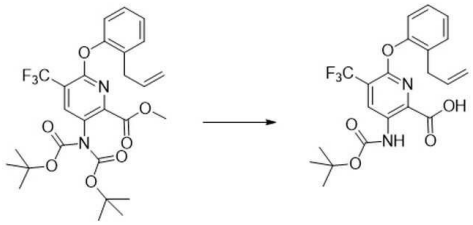
[2003] **단계 1: 메틸 6-(2-알릴페녹시)-3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**



[2004]

[2005] DMSO(12 mL) 중 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.2 g, 2.403 mmol)의 용액에 2-알릴페놀(380 μL, 2.911 mmol), 탄산세슘(2.43 g, 7.458 mmol), 및 요오드화구리(100 mg, 0.5251 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 오일조에서 100℃에서 30분 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타낸다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음 상에 붓고, 아세트산에틸로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 100% 헥산 내지 100% EtOAc)로 정제하여 메틸 6-(2-알릴페녹시)-3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(612 mg, 46%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.85 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.88 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 18H) ppm; ESI-MS *m/z* 계산된 값 552.2083, 확인된 값 453.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.75분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2006] **단계 2: 6-(2-알릴페녹시)-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**

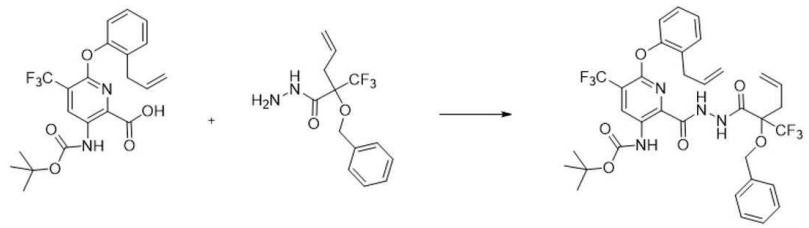


[2007]

[2008] THF(8 mL), MeOH(8 mL), 및 물(8 mL) 중 메틸 6-(2-알릴페녹시)-3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(612 mg, 1.108 mmol)의 용액에 LiOH(86 mg, 3.591 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다.

[2009] THF 및 메탄올을 감압 하에 제거한 다음, 10 mL HCl(10%)을 pH 약 6이 되도록 조심스럽게 첨가하고, 생성물을 EtOAc(2 X 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, 12시간 동안 고진공 하에 두어 6-(2-알릴페녹시)-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(482 mg, 99%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 438.14026, 확인된 값 439.13 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.69분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

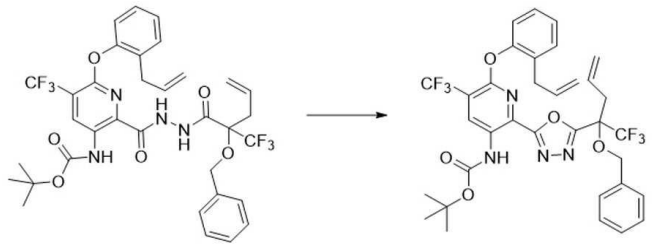
[2010] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[6-(2-알릴페녹시)-2-[[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2011]

[2012] DMF(5 mL) 중 6-(2-알릴페녹시)-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(394.8 mg, 0.9006 mmol) 및 2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(312.5 mg, 1.084 mmol) 용액에 DIEA(527.0 μL, 3.026 mmol)를 첨가하고, 이어서 HATU(526.6 mg, 1.385 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 합치고 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 100% 헥산 내지 30% EtOAc-헥산)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-(2-알릴페녹시)-2-[[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(543 mg, 85%)를 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 708.2383, 확인된 값 808.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.7분 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

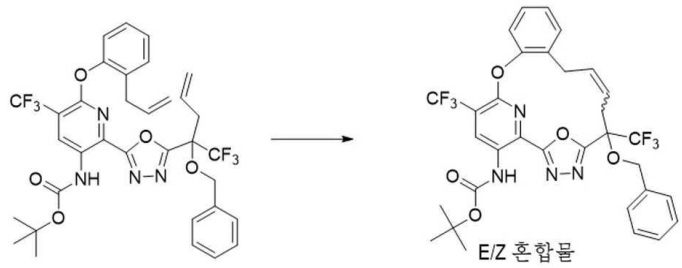
[2013] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-[6-(2-알릴페녹시)-2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2014]

[2015] 아세토니트릴(75 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[6-(2-알릴페녹시)-2-[[[2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(630 mg, 0.8890 mmol)의 용액에 DIEA(500 μL, 2.871 mmol)를 첨가하고, 70℃로 가열한 다음, 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(255 mg, 1.338 mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다(한 번에 85 mg씩 10분 간격). 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 퀀칭시키고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 100% 헥산 내지 30% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-(2-알릴페녹시)-2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(336 mg, 55%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 4H), 7.25 (m, 5H), 5.90 - 5.72 (m, 2H), 5.23 - 5.10 (m, 2H), 4.96 - 4.87 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 11.3, 6.8 Hz, 2H), 3.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 690.22766, 확인된 값 691.3 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.81분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2016] **단계 5: *터트*-부틸 *N*-[6-(벤질옥시)-6,19-비스(트리플루오로메틸)-17,23-디옥사-3,4,22-트리아자테트라시클로[16.3.1.12,5.011,16]트리코사-1(22),2,4,8,11(16),12,14,18,20-노나엔-21-일]카르바메이트 (*E/Z* 혼합물)**

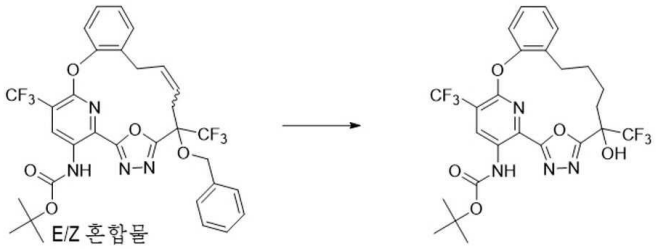


[2017]

[2018] DCE(30 mL) 중 벤질리덴-[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-루테늄;트리시클로헥실포스판(6 mg, 0.007067 mmol)(Grubbs-2세대 촉매)의 탈기된 용액에 DCE(30 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[6-(2-알릴페녹시)-2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(212 mg, 0.3070 mmol)의 탈기된 용액을 N_2 흐름의 스트림 하에 용액을 통해 버블링하면서 30분에 걸쳐 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 가열하였다. 온도를 70℃로 증가시키고, 반응 혼합물을 밤새 가열하였다. 반응을 중단시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 30% EtOAc-헥산의 얕은 구배)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-벤질옥시-6,19-비스(트리플루오로메틸)-17,23-디옥사-3,4,22-트라아자테트라시클로[16.3.1.12,5.011,16]트리코사-1(22),2,4,8,11(16),12,14,18,20-노나엔-21-일]카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(126 mg, 62%)를 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 662.1964, 확인된 값 663.19 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.74분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2019] **단계 6: 터트-부틸 *N*-[6-하이드록시-6,19-비스(트리플루오로메틸)-17,23-디옥사-3,4,22-트리아자테트라시클로**

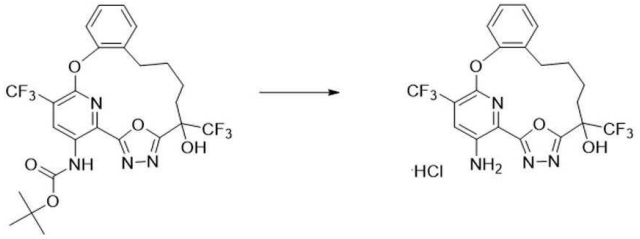
[16.3.1.12,5.011,16]트리코사-1(22),2,4,11(16),12,14,18,20-옥타엔-21-일]카르바메이트



[2020]

[2021] 3방향 어댑터를 사용해 H_2 풍선을 장착한 둥근 바닥 플라스크에서, AcOH(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[6-(벤질옥시)-6,19-비스(트리플루오로메틸)-17,23-디옥사-3,4,22-트리아자테트라시클로[16.3.1.12,5.011,16]트리코사-1(22),2,4,8,11(16),12,14,18,20-노나엔-21-일]카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(120 mg, 0.1811 mmol)과 *터트*-부틸 *N*-[6-(2-알릴페녹시)-2-[5-[1-하이드록시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(120 mg, 0.1998 mmol)의 약 1:1 이성질성 혼합물의 용액에 Pd/C(42 mg의 10% w/w, 0.03947 mmol)을 첨가하였다. 진공을 인가하고, 질소 가스로 3회 역충진한 다음 진공을 인가하였다. 플라스크에 수소 가스를 채운 다음, 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 진공을 인가하고, 질소 가스를 3회 역충진한 다음, 아세트산에틸로 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시키고 고진공 하에 건조시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 30% EtOAc-헥산의 얕은 구배)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-6,19-비스(트리플루오로메틸)-17,23-디옥사-3,4,22-트라아자테트라시클로[16.3.1.12,5.011,16]트리코사-1(22),2,4,11(16),12,14,18,20-옥타엔-21-일]카르바메이트(14.2 mg, 27%)를 수득하였다; ESI-MS *m/z* 계산된 값 574.1651, 확인된 값 575.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.31분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2022] **단계 7: 21-아미노-6,19-비스(트리플루오로메틸)-17,23-디옥사-3,4,22-트리아자테트라시클로[16.3.1.12,5.011,16]트리코사-1(22),2,4,11(16),12,14,18,20-옥타엔-6-올(염산염 염, 화합물 17)**

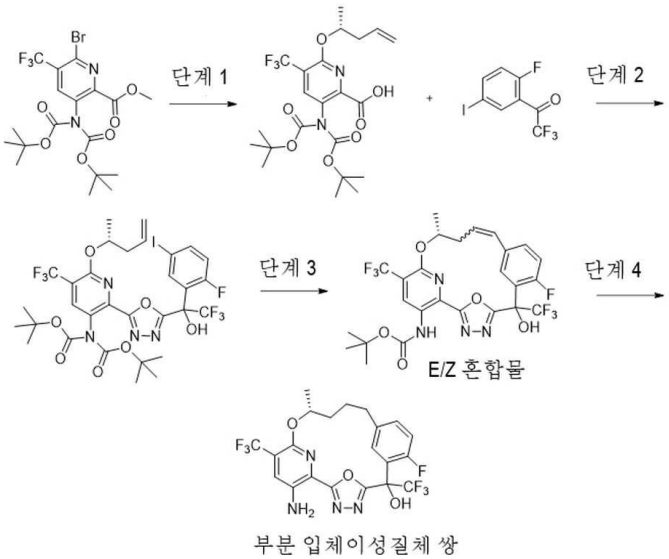


[2023]

[2024] *터트*-부틸 *N*-[6-하이드록시-6,19-비스(트리플루오로메틸)-17,23-디옥사-3,4,22-트라아자테트라시클로[16.3.1.12,5.011,16]트리코사-1(22),2,4,11(16),12,14,18,20-옥타엔-21-일]카르바메이트(13 mg, 0.02263 mmol)의 용액에 TFA(100 μL, 1.298 mmol) 및 DCM(400 μL)(1:4 TFA/DCM의 미리 제조한 용액)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타낸다. 용매를 제거하고 DMSO(1 mL)에 용해시키고, 잔류물을 역상 HPLC-MS 방법(15.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배; 이동상 A = H_2O(5 mM HCl); 이동상 B = CH_3CN)으로 정제하여 21-아미노-6,19-비스(트리플루오로메틸)-17,23-디옥사-3,4,22-트리아자테트라시클로[16.3.1.12,5.011,16]트리코사-1(22),2,4,11(16),12,14,18,20-옥타엔-6-올(염산염 염)(2.6 mg, 22%)을 황백색 미정질 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.49 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.06 - 2.89 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 474.11267, 확인된 값 475.13 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.76분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 %

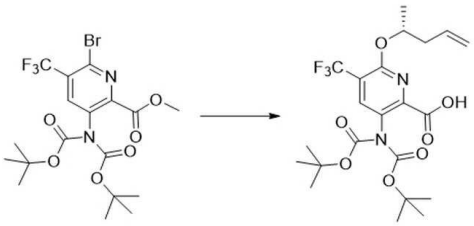
CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2025] **실시예 14: (15*R*)-20-아미노-8-플루오로-15-메틸-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.17,11]트리코사-1(21),2,4,7(22),8,10,17,19-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍, 화합물 18)의 제조**



[2026]

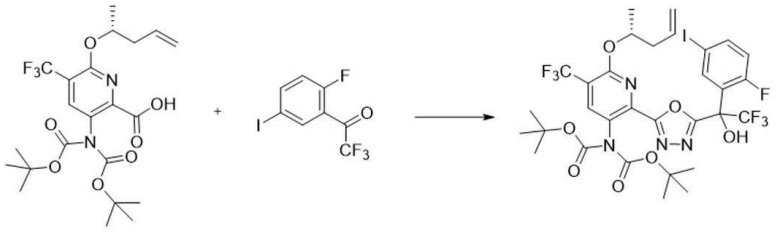
[2027] **단계 1: 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**



[2028]

[2029] DMSO(2 mL) 중 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(500 mg, 1.001 mmol)의 용액에 (2*R*)-펜트-4-엔-2-올(160 μL, 1.555 mmol), 탄산세슘(504 mg, 1.547 mmol), 및 요오드화구리(47 mg, 0.2468 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 분쇄된 얼음 상에 붓고, 아세트산에틸로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 100% 헥산 내지 30% EtOAc-헥산)로 정제하여 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(64 mg, 26%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.20 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 2H), 2.48 (dt, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.37 (dt, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 3.0 Hz, 18H), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 490.1927, 확인된 값 391.2 $(M\text{-}Boc)^+$. 유지 시간: 0.5분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

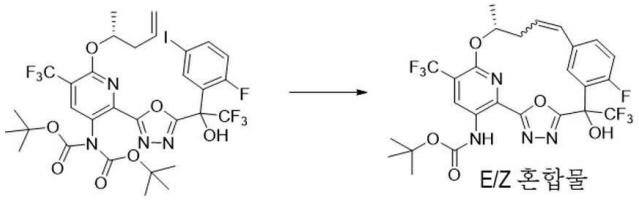
[2030] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-2-[5-[2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-5-요오드-페닐)-1-하이드록시-에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2031]

[2032] DMF(2 mL) 중 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(120 mg, 0.2447 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-5-요오드-페닐)에탄온(121 mg, 0.3805 mmol)의 50℃로 예열한 교반 용액에 (이소시아노이미노)트리페닐포스포란(113 mg, 0.3738 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, EtOAc(50 mL)로 희석하고, 물과 염수로 연속 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축 건조시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 50% EtOAc-헥산)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-2-[5-[2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-5-요오드-페닐)-1-하이드록시-에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(103 mg, 51%)를 연갈색 점성 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.6, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 10.4, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 5.79 (ddtd, *J* = 17.4, 10.9, 7.1, 4.0 Hz, 1H), 5.38 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 2H), 4.84 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.53 (dtd, *J* = 13.7, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 2.42 (dt, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 18H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값. 832.12036, 확인된 값 733.1 (M-Boc)$^+$. 유지 시간: 0.79분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C18 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2033] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-8-플루오로-6-하이드록시-15-메틸-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.17,11]트리코사-1(21),2,4,7(22),8,10,12,17,19-노나엔-20-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**

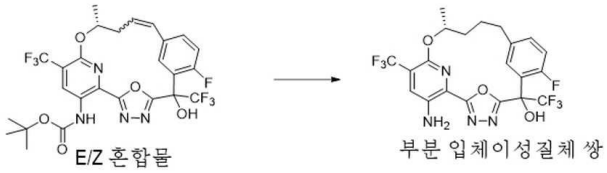


[2034]

[2035] 아세토니트릴(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-2-[5-[2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-5-요오드-페닐)-1-하이드록시-에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(100 mg, 0.1201 mmol)의 교반 용액에 아세트산 팔라듐(II)(8 mg, 0.03563 mmol)에 이어서 트리스-*o*-톨릴포스판(21 mg, 0.06900 mmol) 및 트리에틸아민(60 μL, 0.4305 mmol)을 첨가하고, 용액을 N_2로 1분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 조사에 의해 120℃에서 0.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl(1X) 및 염수(1X)로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 생성된 물질을 DMSO에 용해시키고, Phenomenex에서 판매하는 Luna C_{18} 컬럼(75 X 30 mm, 5 μm 입자 크기)(pn: 00C-4252-U0-AX)를 사용하여 역상 HPLC-MS 방법(15.0분에 걸쳐 50% 내지 99%의 이동상 B의 이중 구배; 이동상 A = H_2O(5 mM HCl); 이동상 B = 아세토니트릴; 유속 = 50 mL/분, 주입 부피 = 950 μL; 및 컬럼 온도 = 25℃)으로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-8-플루오로-6-하이드록시-15-메틸-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.17,11]트리코사-1(21),2,4,7(22),8,10,12,17,19-노나엔-20-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(21 mg, 29%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 604.15564, 확인된 값 605.03 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.55분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸

쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배(이동상 A = H2O(0.05% CF_3CO_2H); 이동상 B = 아세토니트릴(0.035 % CF_3CO_2H))를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2036] **단계 4: (15*R*)-20-아미노-8-플루오로-15-메틸-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.17,11]트리코사-1(21),2,4,7(22),8,10,17,19-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍, 화합물 18)**



[2037]

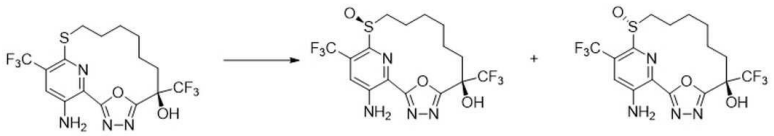
[2038] 파트 1: 3방향 어댑터를 사용해 H_2 풍선을 장착한 둥근 바닥 플라스크에서, 에탄올(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-8-플루오로-6-하이드록시-15-메틸-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.17,11]트리코사-1(21),2,4,7(22),8,10,12,17,19-노나엔-20-일]카르바메이트*(E/Z* 혼합물)(20 mg, 0.03309 mmol)의 용액에 Pd/C(18 mg의 10% w/w, 0.01691 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 진공을 인가하고, 질소 가스로 3회 역충진한 다음 진공을 인가하였다. 플라스크에 수소 가스를 채운 다음, 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 혼합물에 진공을 인가하고, 질소 가스를 3회 역충진한 다음, 아세트산에틸로 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시키고 고진공 하에 건조시켰다.

[2039] 파트 2: 단계 1의 물질을 TFA(100 μL, 1.298 mmol) 및 DCM(400 μL)(1:4 TFA-DCM의 미리 제조된 용액)에 용해시키고, 반응물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 DMSO(1 mL)에 용해시키고, 잔류물을 역상 HPLC-MS 방법(15.0분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배; 이동상 A = H_2O(5 mM HCl); 이동상 B = 아세토니트릴)으로 정제하여 (15*R*)-20-아미노-8-플루오로-15-메틸-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.17,11]트리코사-1(21),2,4,7(22),8,10,17,19-옥타엔-6-올(2 mg, 12%)을 부분 입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 506.1189, 확인된 값 507.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.93분; 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350), 및 4.5분에 걸쳐 1~99% 이동상 B로 변화하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2040] **실시예 15: (6*R*,13*S*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 19), 및 (6*R*,13*R*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 20)**

[2041]

[2042] **단계 1: (6*R*,13*S*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 19), 및 (6*R*,13*R*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 20)**



[2043]

[2044] 얼음조로 냉각시킨 EtOAc(1.5 mL) 중 (6*R*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(56 mg, 0.127 mmol)의 용액에, EtOA(1.5 mL) 중 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산(802 μL의 0.11 M, 0.088 mmol)을 용액으로서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, EtOAc 중 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산(227 μL의 0.11 M, 0.025 mmol)을 용액으로서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, EtOAc 중 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산(85 μL의 0.11 M, 0.0094 mmol)을 더 많이 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 EtOAc(30 mL) 및 MeOH(1 mL)로 희석하고 5% $Na_2S_2O_3$, 1 M $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2, 20분에 걸쳐 10~50%의 용액(EtOAc 중 10% MeOH)에서 헥산으로의 용리 구배)로 정제하여 출발 물질 (6*R*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올을 먼저 회수하였다(2.3 mg, 4%). 용리를 계속하여 (6*R*,13*R*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(2.6 mg, 4%)을 수득하였다. 용리를 계속하여 (6*R*13*S*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올을 수득한 다음, (6*R*13*S*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올과 (6*R*13*R*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올의 혼합물을 수득하였다.

[2045] (6*R*,13*S*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올과 (6*R*,13*R*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올의 혼합물을 1:1 MeOH/아세토니트릴에 용해시키고, 분취 HPLC(컬럼: Luna 5 μM C_{18} 100Å 75 X 30 mm 컬럼; 용리 구배: 14분에 걸쳐 30~70% 아세토니트릴/물(5 mL HCl; 유속: 50 mL/분)로 정제하여 제1 용리물인 (6*R*,13*R*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(18 mg, 31%)을 백색 고형분으로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.82 (s, 1H), 3.80 (td, *J* = 12.5, 5.1 Hz, 1H), 3.15 (td, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 2.37 (td, *J* = 13.0, 11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.59 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol-d_4) δ -60.52, -80.84 ppm; ESI-MS m/z 계산된 값 458.08472, 확인된 값 459.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.94분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃. 용리를 계속하여 제2 용리물인 (6*R*,13*S*)-17-아미노-13-옥시도-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티오니아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(19 mg, 33%)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 3.75 (td, *J*= 12.7, 4.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.48 - 2.27 (m, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.72 (dddd, *J*= 32.5, 20.0, 13.7, 8.0 Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol-d_4) δ -60.41, -80.81; ESI-MS m/z 계산된 값 458.08472, 확인된 값 459.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.09분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2046] **단계 2: 결정질 화합물 19(순수 형태)의 고형분 형태의 특성화**

[2047] 화합물 19(15 mg)를 0.45 mL의 메탄올에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 방치하였다. 면이 약간 불투명한 큐브가 형성되었다.

[2048] 메탄올 용액을 80℃에서 25℃로 서서히 냉각시켜, 결정질 화합물 19(순수 형태)의 단결정을 성장시켰다. Mo Kα 방사선(λ = 0.71073 Å) 및 CCD 검출기가 구비된 Bruker 회절계를 이용해 100K에서의 X-선 회절 데이터를 획득하였다. SHELX 프로그램(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)을 사용하여 구조를 해석하고 정제하였다. 결과는 아래 **표 10**에 요약되어 있다.

표 10

결정질 화합물 19(순수 형태)의 단결정에 대한 설명

결정계	정방정계
공간기	$P4_12_12$
a (Å)	9.8237(4)
b (Å)	9.8237(4)
c (Å)	37.0548(18)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å^3)	3576.0(3)
Z/Z′	8/1
온도	100 K

[2049]

[2050] **단계 3: 결정질 화합물 20(순수 형태)의 고형분 형태의 특성화**

[2051] 화합물 20(10 mg)를 0.3 mL의 메탄올에 용해시켰다. 용액을 가열한 다음, 2시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 맑은 직사각형 프리즘을 얻었다.

[2052] 메탄올 용액을 서서히 냉각시켜 결정질 화합물 20(순수 형태)의 단결정을 성장시켰다. Mo Kα 방사선(λ = 0.71073 Å) 및 CMOS 검출기가 구비된 Bruker 회절계를 이용해 100K에서의 X-선 회절 데이터를 획득하였다. SHELX 프로그램(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)을 사용하여 구조를 해석하고 정제하였으며, 결과는 아래 **표 11**에 요약되어 있다.

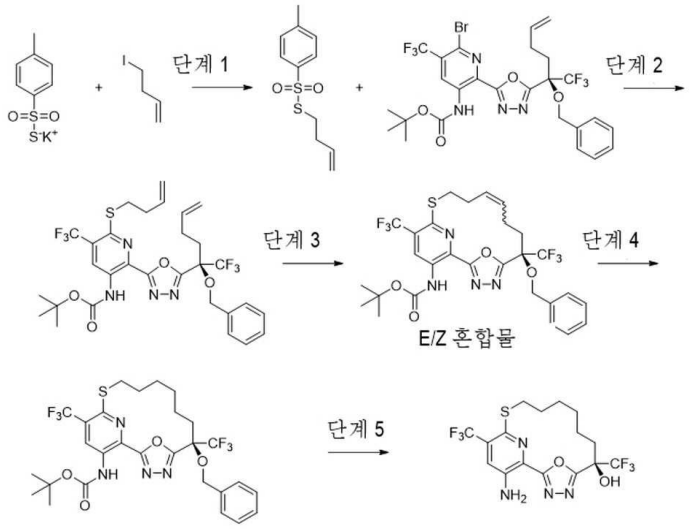
표 11

결정질 화합물 20(순수 형태)의 단결정에 대한 설명

결정계	사방정계
공간기	$P2_12_12_1$
a (Å)	10.6547(4)
b (Å)	13.7046(5)
c (Å)	25.5376(11)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å^3)	3729.0(3)
Z/Z′	8/1
온도	100 K

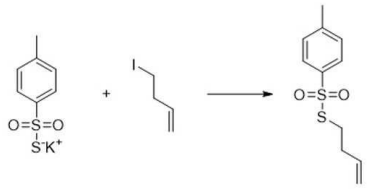
[2053]

[2054] **실시예 16: (6*R*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올 (화합물 21)**



[2055]

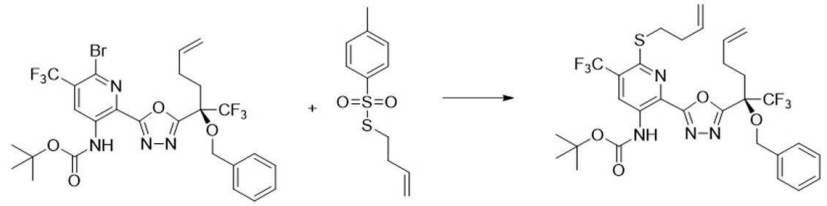
[2056] **단계 1: 1-부트-3-에닐설파닐설포닐-4-메틸-벤젠**



[2057]

[2058] DMF(20 mL) 중 1-메틸-4-설피도설포닐-벤젠(칼륨 염)(2000 mg, 8.836 mmol) 및 4-요오드부트-1-엔(913 μL, 8.026 mmol)의 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반한 다음, 에테르로 희석하고, 물(2X) 및 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(15분에 걸쳐 헥산 중 0~15% EtOAc)로 정제하여 1-부트-3-에닐설파닐설포닐-4-메틸-벤젠(1.516 g, 78%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.68 (ddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.7 Hz, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 2H) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 242.04352, 유지 시간: 0.6분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2059] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설파닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**

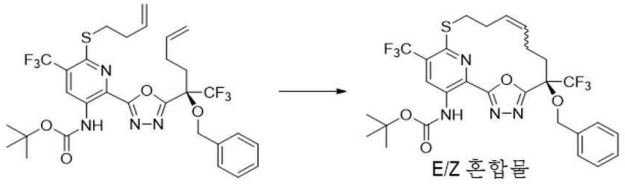


[2060]

[2061] -78℃의 에테르(1.15 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(57 mg, 0.08750 mmol)에 *n*-BuLi(76 μL의 2.5 M, 0.1900 mmol)를 헥산 용액으로서 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반한 다음, 에테르(285 μL) 중 1-부트-3-에닐설파닐설포닐-4-메틸-벤젠메틸(28 mg, 0.1155 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하고 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에테르 중 1 M NH_4Cl로 희석한 다음, 분리하였다. 유기층을 분리하고, 1 M $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 15분에 걸쳐 헥산 중 0%~10% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플

루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설파닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(33 mg, 57%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.95 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 5.94 - 5.65 (m, 2H), 5.13 - 4.97 (m, 4H), 4.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 2.62 - 2.16 (m, 6H), 1.56 (s, 9H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.55, -72.90 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 658.20483, 확인된 값 659.3 $(M+1)^{+}$; 유지 시간: 2.09분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

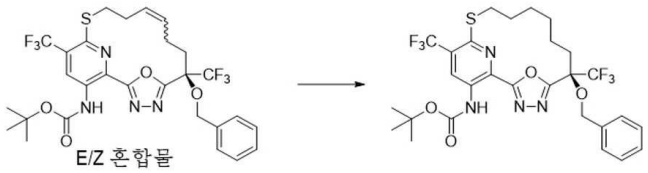
[2062] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**



[2063]

[2064] DCE(15 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설파닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(209 mg, 0.3173 mmol)의 용액을, DCE(15 mL) 중 벤질리덴-[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로-루테늄;트리시클로헥실포스판(40 mg, 0.04712 mmol)의 80℃로 예열한 용액에 적가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 45분 동안 가열하였다. 그러자, 용매가 증발되었다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 15분에 걸쳐 헥산 중 0~5% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-(벤질옥시)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(158 mg, 79%)를 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 630.1735, 확인된 값 631.2 $(M+1)^{+}$; 유지 시간: 0.67분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2065] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**



[2066]

[2067] EtOAc(800 μL) 및 MeOH(800 μL) 중 *터트*-부틸 N-[(6R)-6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(158 mg, 0.2506 mmol) 및 Pd/C(50 mg의 10% w/w, 0.04698 mmol)의 혼합물을 스테인리스강 압력 용기에서 200 psi H_2 하에 실온에서 23시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고 여액을 증발시켜 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(160 mg, 100%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 4.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.06 (ddt, *J* = 13.8, 9.5, 4.8 Hz, 2H), 2.44 (dt, *J* = 15.8, 8.5 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.78 (dq, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 2H),

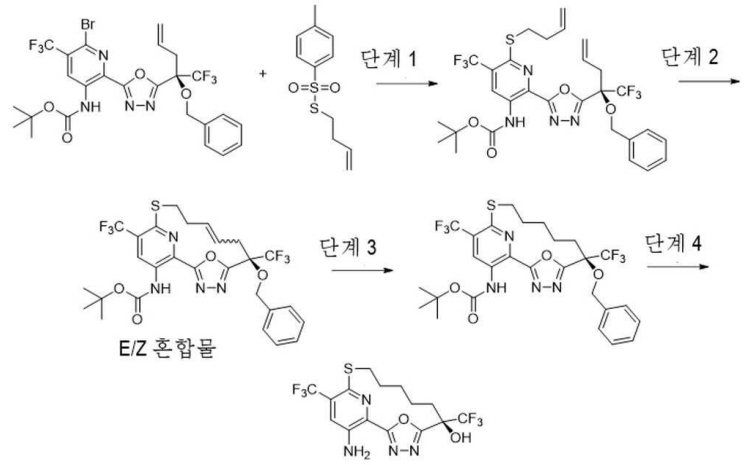
1.64 (dt, *J* = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 13H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.64, -74.38 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 632.1892 , 확인된 값 633.3 (M+1)+; 유지 시간: 0.7분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2068] **단계 5: (6*R*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올 (화합물 21)**

[2069]

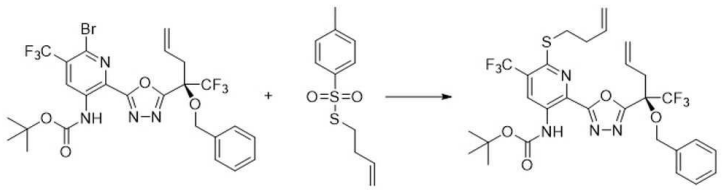
[2070] 0℃의 DCM(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(57 mg, 0.090 mmol)의 용액에 BCl_3(2 mL의 1 M, 2.00 mmol)을 DCM 용액으로서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(70 mL) 및 메탄올(0.5 mL)에 용해시키고, 1 M $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 15분에 걸쳐 헥산 중 0~25% EtOAc)로 정제하여 (6*R*)-17-아미노-6,15-비스(트리플루오로메틸)-19-옥사-13-티아-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(61 mg, 62%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.62 (s, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 13.7, 12.1, 4.2 Hz, 1H), 2.97 (td, *J* = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 14.4, 11.2, 3.3 Hz, 1H), 2.20 (dddt, *J* = 19.8, 14.3, 10.6, 5.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.50 (m, 7H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ -64.96, -80.84 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 442.0898, 확인된 값 443.0(M+1)$^+$; 유지 시간: 1.61분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2071] **실시예 17: (6*R*)-16-아미노-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올 (화합물 22)**



[2072]

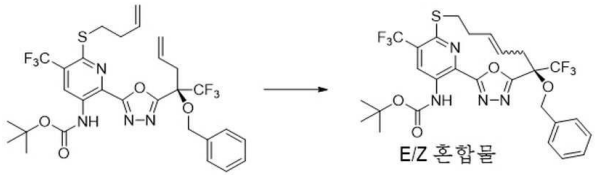
[2073] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설파닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2074]

[2075] -78℃의 에테르(1.8 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(96 mg, 0.1506 mmol)에 *n*-BuLi(130 μL의 2.5 M, 0.3250 mmol)을 헥산 용액으로서 첨가한 다음, 에테르(500 μL) 중 1-부트-3-에닐설파닐설포닐-4-메틸-벤젠(48 mg, 0.1981 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하고 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에테르 중 1 M NH_4Cl로 희석한 다음, 분리하였다. 유기층을 분리하고, 1 M $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(15분에 걸쳐 헥산 중 0~5% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설파닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(42 mg, 43%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.94 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.09 - 5.76 (m, 2H), 5.25 (dd, *J*= 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.31 (td, *J* = 7.1, 2.8 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.48 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.56, -73.16 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 644.1892 , 확인된 값 645.2 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.7분 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2076] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,8,13,15-헥사엔-16-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**

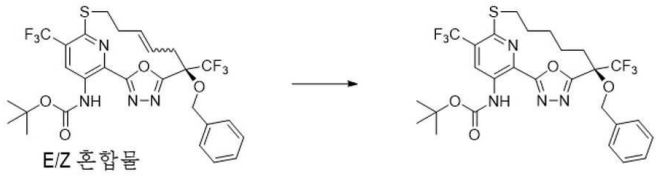


[2077]

[2078] 톨루엔(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-부트-3-에닐설파닐-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(140 mg, 0.2172 mmol)의 용액을, 톨루엔(10 mL) 중 1,3-비스(*o*-톨릴)-4,5-디클로로메틸아미노;디클로로-[(2-이소프로폭시페닐)메틸렌]루테늄(19 mg, 0.03330 mmol)의 120℃로 예열된 용액에 적가하고, 혼합물을 120℃에서 45분 동안 가열하였다. 그런 다음, 더 많은 1,3-비스(o-톨릴)-4,5-디하이드로이미다졸;디클로로-[(2-이소프로폭시페닐)메틸렌]루테늄(12 mg, 0.02103 mmol)을 첨가하고, 120℃에서 55분 동안 계속 가열하고, 이 프로세스를 정확하게 1회 더 수행하였다. 그런 다음, 더 많은 1,3-비스(*o*-톨릴)-4,5-디하이드로이미다졸;디클로로-[(2-이소프로폭시페닐)메틸렌]루테늄(2.7 mg, 0.004733 mmol)을 첨가하고, 120℃에서 60분 동안 계속 가열하고, 이 프로세스를 정확하게 2회 더 수행하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2; 구배: 20분에 걸쳐 100% 헥산 내지 0~30%의 10% EtOAc/헥산 용액)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]노나데카-1(16),2,4,8,13(17),14-헥사엔-16-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)(20 mg, 13%)를 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 616.1579, 확인된 값 617.1 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.62분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 =

1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

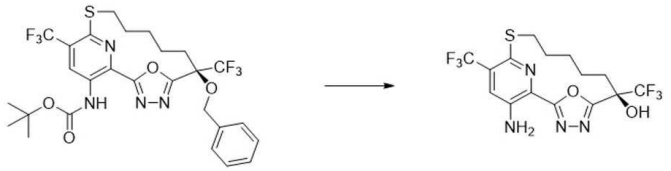
[2079] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-16-일]카르바메이트**



[2080]

[2081] *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(16),2,4,8,13(17),14-헥사엔-16-일]카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(24 mg, 0.03309 mmol), 및 EtOAC(300 μL) 및 MeOH(300 μL) 중 탄소 상 팔라듐(11 mg의 10% w/w, 0.01034 mmol)의 혼합물을 200 psi H_2 하에 실온에서 40시간 동안 교반하고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(18분에 걸쳐 100% 헥산에서 0~30%의 10% EtOAc/헥산 용액 용액)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(16),2,4,13(17),14-펜타엔-16-일]카르바메이트(16 mg, 78%)를 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 618.1735, 확인된 값 619.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.64분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2082] **단계 4: (6*R*)-16-아미노-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올 (화합물 22)**

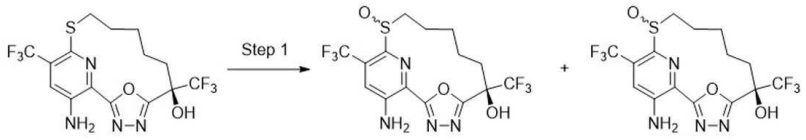


[2083]

[2084] 0℃의 DCM(160 μL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(16),2,4,13(17),14-펜타엔-16-일]카르바메이트(16 mg, 0.02587 mmol)의 용액에 BCl_3(520 μL의 1 M, 0.5200 mmol)을 DCM 용액으로서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(20 mL) 및 메탄올(2 mL)에 용해시키고, 1 M $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 15분에 걸쳐 헥산 중 5~25% EtOAc)로 정제하여 (6*R*)-16-아미노-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(4.5 mg, 41%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.47 (s, 1H), 3.05 (td, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.87 (td, *J* = 13.6, 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.79 (dq, *J* = 10.9, 6.3, 5.9 Hz, 2H), 1.50 (p, *J* = 5.5 Hz, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ -64.87, -80.28ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 428.07416, 확인된 값 429.0 (M+1)+; 유지 시간: 1.49분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

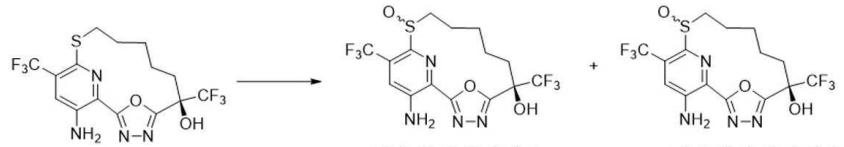
[2085] **실시예 18: (6*R*)-16-아미노-12-옥시도-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티오니아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 23) 및 (6*R*)-16-아미노-12-옥시도-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티오니아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카**

-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 24)의 제조



[2086]

[2087] 단계 1: (6*R*)-16-아미노-12-옥시도-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티오니아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 23) 및 (6*R*)-16-아미노-12-옥시도-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티오니아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 24)

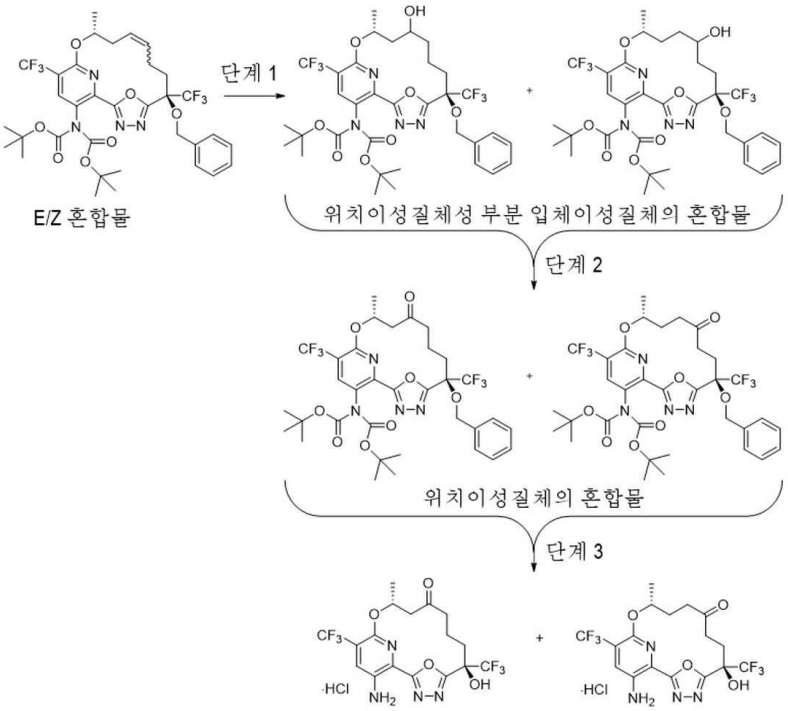


[2088]

[2089] 얼음조로 냉각시킨 EtOAc(222.0 μL) 중 (6*R*)-16-아미노-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(3.7 mg, 0.0086 mmol)의 용액에, EtOAc 중 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산(44 μL의 0.11 M, 0.0048 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, EtOAc 중 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산(20 μL의 0.11 M, 0.0022 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음, EtOAc 중 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산(8 μL의 0.11 M, 0.00088 mmol)의 용액을 더 많이 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 EtOAc(30 mL) 및 MeOH(1 mL)로 희석하고 5% $Na_2S_2O_3$, 1 M $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 혼합물 잔류물을 1:1 MeOH/아세토니트릴에 용해시키고, 분취 HPLC(컬럼: Luna 5 μM C_{18} 100Å 75X30 mm 컬럼; 용리 구배: 14분에 걸쳐 30~99% 아세토니트릴/물(5 mM HCl 포함); 유속: 50 mL/분)로 정제하여 제1 용리 이성질체인 (6*R*)-16-아미노-12-옥시도-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티오니아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(2 mg, 52%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.77 (s, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 13.1, 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 13.2, 11.1, 3.8 Hz, 1H), 2.38 (dt, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.85 - 1.67 (m, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ -60.67, -80.30 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 444.0691, 확인된 값 445.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.0분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

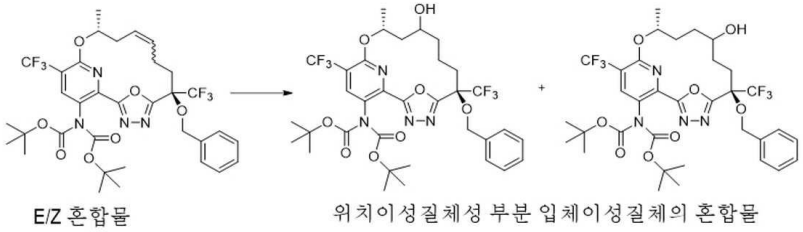
[2090] 용리를 계속하여 (6*R*)-16-아미노-12-옥시도-6,14-비스(트리플루오로메틸)-18-옥사-12-티오니아-3,4,17-트리아자트리시클로[11.3.1.12,5]옥타데카-1(17),2,4,13,15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(1.6 mg, 42%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.76 (s, 1H), 3.64 (td, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.1, 3.8 Hz, 1H), 2.43 (dp, *J* = 9.1, 6.4, 4.3 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 2H), 1.75 (ddt, *J* = 34.2, 7.8, 3.7 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d_4) δ -60.71, -80.20 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 444.0691, 확인된 값 445.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.81분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2091] **실시예 19: (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-10-온(염산염 염, 화합물 25) 및 (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-9-온(염산염 염, 화합물 26)의 제조**



[2092]

[2093] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트 및 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-10-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(위치이성질체성 부분 입체이성질체의 혼합물)**

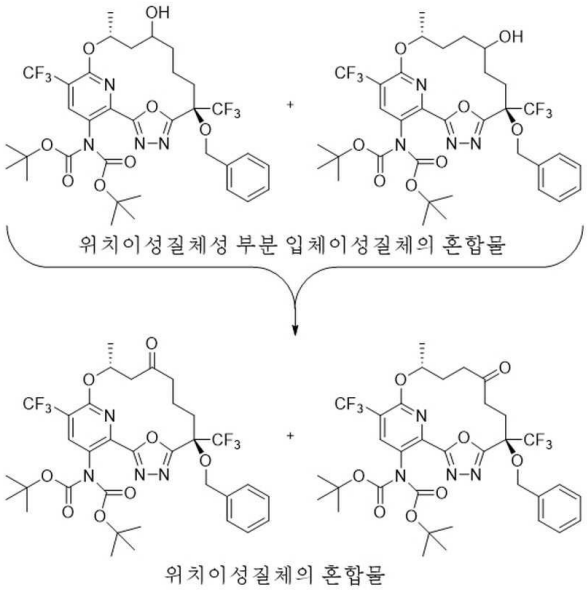


[2094]

[2095] 0℃의 THF(3 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(190 mg, 0.2607 mmol)의 용액에 보란 디메틸설파이드 복합체(200 μL의 2 M, 0.4000 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 추가의 보란 디메틸설파이드 복합체(200 μL의 2 M, 0.4000 mmol)를 첨가하고, 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시킨 후, 수성 NaOH(1.5 mL의 1 M, 1.500 mmol)로 퀀칭시키고, 이어서 과산화수소(600 μL의 30% w/v, 5.292 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 혼합물을 아세트산에틸(2 X 80 mL)로 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수(80 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 그런 다음, 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80 그램 컬럼; 구배: 100% 헥산에서 100% 아세트산에틸까지 변화)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트 및 *터트*-부틸 *N*-[(6R,12R)-6-벤질옥시-10-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트를 위치이성질체성 부분 입체이성질

체의 분리 불가한 약 1:1 혼합물(위치이성질체성 부분 입체이성질체의 혼합물)(128 mg, 66%)로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 746.275, 확인된 값 747.4 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.89분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2096] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-9-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트 및 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-10-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

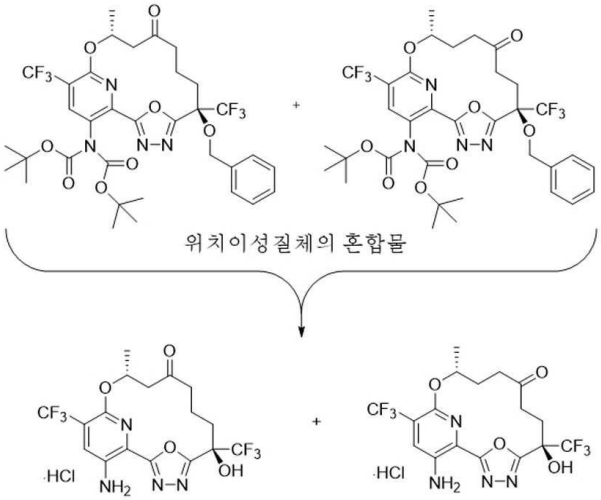


[2097]

[2098] 디클로로메탄(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트 및 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-10-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트로 이루어진 위치이성질체성 부분 입체이성질체의 분리 불가한 약 1:1 혼합물(위치이성질체성 부분 입체이성질체의 혼합물)(106 mg, 0.142 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(92 mg, 0.2169 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 반응물을 에테르(10 mL)로 희석하고, Celite를 통해 여과하였다. 여액을 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 생성된 물질을 2 mL의 DMSO에 용해시키고, 여과하고, 여액을 역상 HPLC(구배: 물(+5 mM HCl) 중 50% 내지 99% 아세토니트릴)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-9-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트 및 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-10-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트를 위치이성질체의 분리 불가한 약 1:1 혼합물(44 mg, 42%)로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 744.2594, 확인된 값 645.2 $(M-Boc+1)^+$; 유지 시간: 2.05분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2099] **단계 3: (6*R*12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-10-온(화합물 25), 및 (6*R*12*R*)-17-아미노-6-하이드**

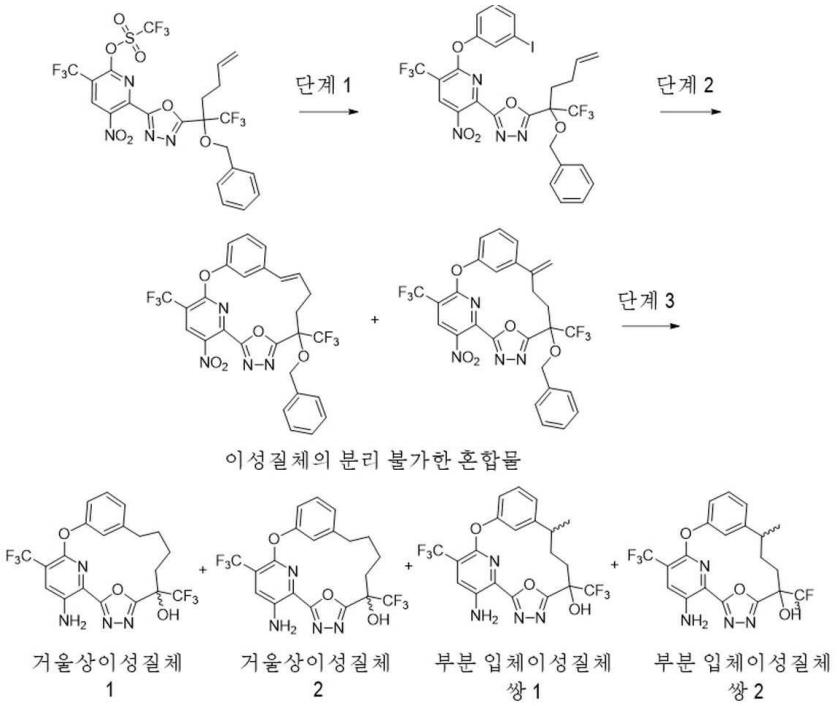
록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-9-온(화합물 26)



[2100]

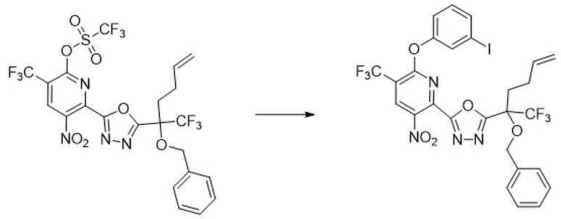
[2101] 3방향 어댑터를 사용해 수소 풍선을 부착한 플라스크에서, 에탄올(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-9-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트 및 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-10-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트로 이루어진 위치이성질체의 약 1:1 혼합물(34 mg, 0.0457 mmol)의 용액에 Pd/C(116 mg의 10% w/w, 0.1090 mmol)를 첨가하였다. 물질에 진공을 인가하고, 질소 가스로 3회 역충진한 다음 진공을 인가하였다. 플라스크에 수소 가스를 채운 다음, 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 용기에 진공을 인가하고, 질소 가스를 3회 역충진한 다음, 아세트산에틸로 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시키고, 감압 하에 건조시켰다. 생성된 잔류물을 TFA(1.5 mL, 19.47 mmol) 및 디클로로메탄(4.5 mL)(1:3 TFA/디클로로메탄의 미리 제조한 용액)에 용해시키고, 반응물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 회전 증발에 의해 용매를 제거하고, 잔류물을 DMSO(1 mL)에 용해시킨 다음, 역상 HPLC(구배: 물(+5 mM HCl) 중 30% 내지 99% 아세토니트릴)로 정제하여 (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-10-온(염산염 염)(2.3 mg, 41%)을 *(-O CH (CH3)-CH2-CO의 H NMR AB 패턴을 기준으로)* 제1 용리 위치이성질체로서 수득하고, ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.61 (s, 1H), 6.92 (dq, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H), 6.13 (dq, *J* = 15.8, 1.7 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (ddd, *J* = 15.1, 10.2, 5.7 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 14.7, 10.3, 5.0 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 3H), 1.83 (dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.42 (m, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 454.10757, 확인된 값 455.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.34분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃. 나중에 용리되는 위치이성질체로서 (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-9-온(염산염 염)(3.0 mg, 54%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 18.3, 11.2, 2.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.52 (ddd, *J* = 18.1, 7.2, 2.2 Hz, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 454.10757, 확인된 값 455.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.7분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2102] **실시예 20: 20-아미노-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 27), 20-아미노-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 28), 19-아미노-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20)2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍 1, 화합물 29), 및 19-아미노-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20)2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍 2, 화합물 30)의 제조**



[2103]

[2104] **단계 1: 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[6-(3-요오드페녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸**

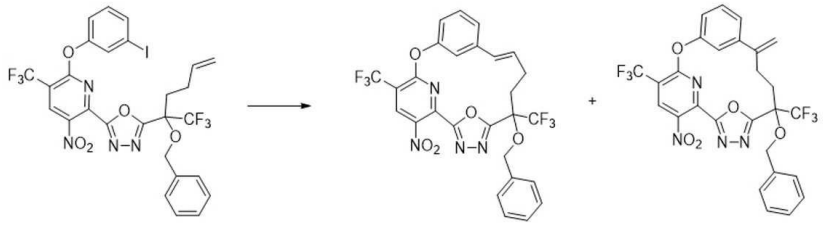


[2105]

[2106] 시약 3-요오드페놀(30 mg, 0.1364 mmol)을 DMF(1.4 mL) 중 [6-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜] 트리플루오로메탄설포네이트(69 mg, 0.1061 mmol) 및 Cs_2CO_3(35 mg, 0.1074 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 물(2X), 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2; 구배: 20분에 걸쳐 헥산 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-4-에닐]-5-[6-(3-요오드페녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(51 mg, 67%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 7.23 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.71 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -64.07, -73.02 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 720.03046, 확인된 값

721.0 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.56분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2107] **단계 2: (9*E*)-6-(벤질옥시)-20-니트로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,9,11(22),12,14,17,19-노나엔 및 6-(벤질옥시)-9-메틸리덴-19-니트로-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20)2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔(이성질체의 분리 불가한 혼합물)**

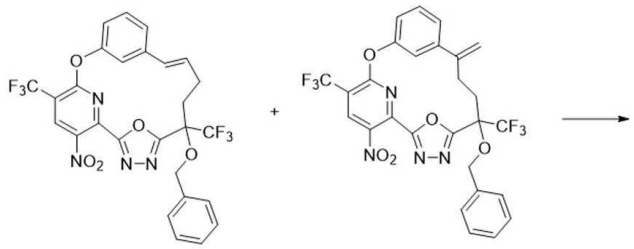


이성질체의 분리 불가한 혼합물

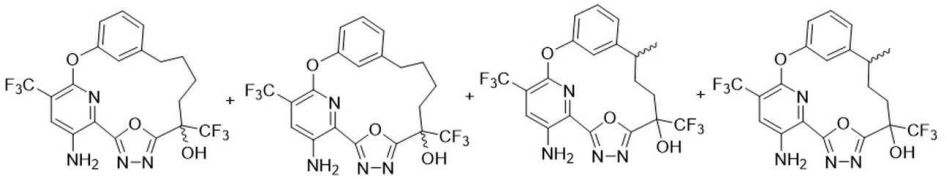
[2108]

[2109] 아세토니트릴(6.3 mL) 중 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[6-(3-요오드페녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(126 mg, 0.1749 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(10 mg, 0.04454 mmol), 트리스-*o*-톨릴포스판(27 mg, 0.08871 mmol), 및 트리에틸아민(51 μL, 0.3659 mmol)의 혼합물을 N_2로 1분 동안 버블링한 다음, 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 1 M NH_4Cl, 1 M $NaHCO_3$, 염수로 세척한 다음, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2, 20분에 걸쳐 0~50%의 용액(헥산 중 20% EtOAc)/헥산)로 정제하여 (9*E*)-6-(벤질옥시)-20-니트로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,9,11(22),12,14,17,19-노나엔(69 mg, 66% 순도, 44%); ESI-MS *m/z* 계산된 값 592.11816, 확인된 값 593.1 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.55분, 및 6-(벤질옥시)-9-메틸리덴-19-니트로-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20)2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔(69 mg, 33% 순도, 22%)을 이성질체의 분리 불가한 2:1 혼합물로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 592.11816, 확인된 값 593.1 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.54분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2110] **단계 3: 20-아미노-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 27), 20-아미노-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 28), 19-아미노-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20)2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍 1, 화합물 29), 및 19-아미노-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20)2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍 2, 화합물 30)**



이성질체의 분리 불가한 혼합물



거울상이성질체 1 | 거울상이성질체 2 | 부분 입체이성질체 쌍 1 | 부분 입체이성질체 쌍 2

[2111]

[2112] 스레인리스 강 압력 용기에서, EtOAc(1.3 mL) 중 (9*E*)-6-(벤질옥시)-20-니트로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,9,11(22),12,14,17,19-노나엔(47 mg, 66% 순도, 0.052 mmol) 및 6-(벤질옥시)-9-메틸리덴-19-니트로-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔(23 mg, 33% 순도, 0.013 mmol)로 이루어진 이성질체의 분리 불가한 2:1 혼합물 및 Pd/C(38 mg의 10% w/w, 0.03571 mmol)를 200 psi H_2 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고 여액을 증발시켰다. 잔류물을 철(50 mg, 0.8953 mmol), THF(0.5 mL), EtOH(0.25 mL), 및 HCl(125 μL의 4 M, 0.5000 mmol)과 60℃에서 30분 동안 수용액으로서 혼합한 다음, EtOAc로 희석하고, 여과하고, 여액을 1 M $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 구배: 20분에 걸쳐 5~40%의 용액(헥산 중 20% EtOAc)/헥산)로 정제하여, 처음으로 용리되는 분리 불가 혼합물로서의 6-(벤질옥시)-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-20-아민(30 mg, 92%) 및 이성질체의 제1 입체이성질체 쌍으로서의 6-(벤질옥시)-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20)2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-19-아민(부분 입체이성질체 쌍 1)을 미정의 비율로 수득하였다. 용리를 계속하여 이성질체의 제2 부분 입체이성질체 쌍으로서 6-(벤질옥시)-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20)2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-19-아민(부분 입체이성질체 쌍 2)(10 mg, 34%)을 수득하였다.

[2113] 6-(벤질옥시)-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-20-아민의 분리 불가 혼합물 및 6-(벤질옥시)-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20)2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-19-아민의 제1 부분 입체이성질체 쌍 이성질체(부분 입체이성질체 쌍 1)을 TFA(0.3 mL) 및 물(0.015 mL)에 용해시키고, 60℃에서 1시간 동안 가열한 다음, EtOAc로 희석하고, 1 M $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2, 구배: 20분에 걸쳐 헥산 중 5~40% EtOAc)로 정제하여 제1 라세미 20-아미노-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올을 수득하였으며, 이를 단일 거울상이성질체로 분리하는 것은 아래에 기술되어 있다. ESI-MS m/z 계산된 값 474.11267, 확인된 값 475.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.71분. 용리를 계속하여 이성질체의 제1부분 입체이성질체 쌍인 19-아미노-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍 1)(1.4 mg, 6%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.74 - 3.59 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 1H), 2.26 - 1.94 (m, 3H), 1.49 - 1.35 (m,

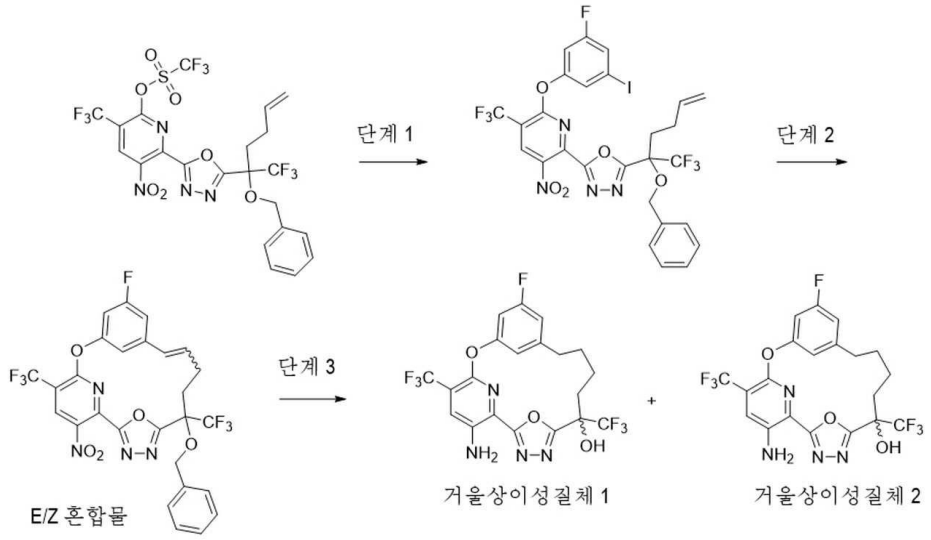
1H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.36, -80.78 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 474.11267, 확인된 값 475.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.54분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2114] 위에서 수득한 20-아미노-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올의 라세미 혼합물을 1:1 아세토니트릴/MeOH에 용해시키고, 분취 SFC(컬럼: 21.2 X 250mm AS3 컬럼, 5μm 입자; 용리 구배: 10분에 걸쳐 메탄올 중 5 mM NH_3 내지 CO_2; 유속: 60 mL/분)로 정제하여 처음으로 용리되는 거울상이성질체로서, 20-아미노-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 1)(3.5 mg, 14%); ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 2.82 (ddd, J = 14.1, 6.7, 3.8 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 13.7, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 14.3, 12.6, 5.1 Hz, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.64, -78.87 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 474.11267, 확인된 값 475.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.57분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25; 및 제2 거울상 이성질체로서, 20-아미노-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,11(22),2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 2)(2.9 mg, 12%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.69 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 14.0, 6.7, 3.8 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 13.7, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (td, J = 13.4, 12.9, 5.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.64 (m, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.64, -78.87 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 474.11267, 확인된 값 475.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.58분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2115] 전술한 이성질체의 제2 부분 입체이성질체 쌍인 6-(벤질옥시)-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-19-아민 (부분 입체이성질체 쌍 2)을 TFA(0.3 mL) 및 물(0.015 mL)에 용해시키고, 60℃에서 1시간 동안 가열한 다음, EtOAc로 희석하고, 1 M $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2; 구배: 20분에 걸쳐 헥산 중 5~40% EtOAc)로 정제하여 19-아미노-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍 2)(2.6 mg, 10%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.49 (s, 1H), 7.34 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.08 (td, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 13.0, 10.7 Hz, 1H), 1.81 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.34, -77.95 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 474.11267, 확인된 값 475.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.54분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의

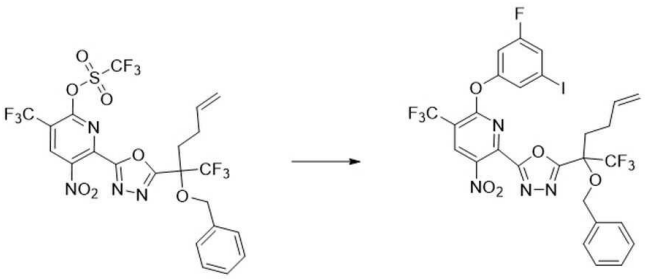
해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2116] **실시예 21: 20-아미노-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 31) 및 20-아미노-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 32)의 제조**



[2117]

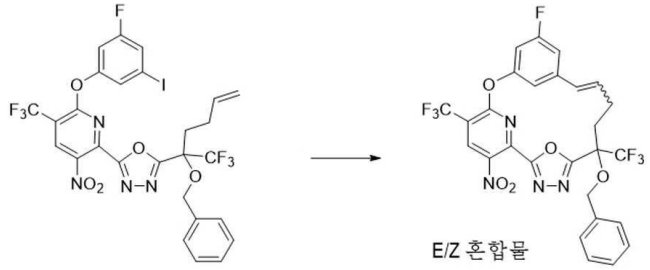
[2118] **단계 1: 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[6-(3-플루오로-5-요오드-페녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸**



[2119]

[2120] 시약 Cs_2CO_3(127 mg, 0.3898 mmol)을 DMF(4 mL) 중 [6-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜] 트리플루오로메탄설포네이트(230 mg, 0.3536 mmol) 및 3-플루오로-5-요오드-페놀(134 mg, 0.565 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 물(2X), 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2; 구배: 15분에 걸쳐 0~30%의 용액(헥산 중 20% EtOAc)/헥산)로 정제하여 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-4-에닐]-5-[6-(3-플루오로-5-요오드-페녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(180 mg, 55%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (s, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 5H), 7.01 (dt, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 17.0, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.28 (m, 3H), 2.20 (dt, *J* = 17.3, 7.9 Hz, 1H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.97, -73.02, -108.26 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 738.021, 확인된 값 739.0 (M+1)$^+$; 유지 시간: 0.6분 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼 (30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

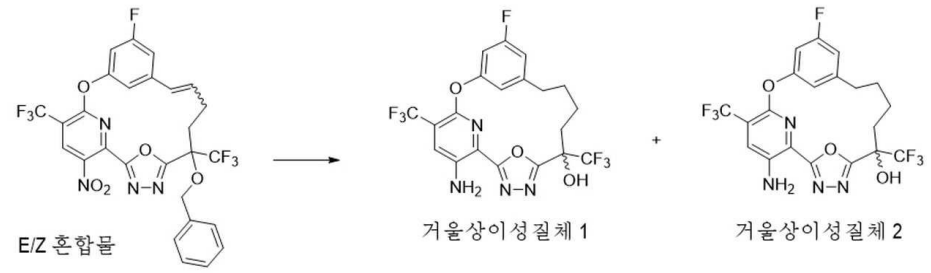
[2121] **단계 2: 6-(벤질옥시)-13-플루오로-20-니트로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,9,11(22),12,14,17,19-노나엔(*E/Z* 혼합물)**



[2122]

[2123] 아세토니트릴(6.3 mL) 중 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[6-(3-플루오로-5-요오드-페녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(180 mg, 0.2438 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(10 mg, 0.04454 mmol), 트리스-*o*-톨릴포스판(27 mg, 0.08871 mmol), 및 트리에틸아민(51 µL, 0.3659 mmol)의 혼합물을 N_2로 1분 동안 버블링한 다음, 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 1 M NH_4Cl, 1 M $NaHCO_3$, 염수로 세척한 다음, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO2; 구배: 20분에 걸쳐 0~50%의 용액(헥산 중 20% EtOAc)/헥산)로 정제하여 6-(벤질옥시)-13-플루오로-20-니트로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,9,11(22),12,14,17,19-노나엔(*E/Z* 혼합물)(35 mg, 18%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.79 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 6H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.39 (td, *J* = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.14 (m, 1H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.53, -63.87, -73.43, -73.64, -110.37, -110.61 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 610.1087, 확인된 값 611.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.55분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 µm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 µL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2124] **단계 3: 20-아미노-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체1, 화합물 31) 및 20-아미노-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 32)**



[2125]

[2126] 파트 1: 스테인리스강 압력 용기에서, AcOH(400 µL), MeOH(400 µL), 및 EtOAc(800 µL) 중 6-(벤질옥시)-13-플루오로-20-니트로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,9,11(22),12,14,17,19-노나엔(*E/Z* 혼합물)(35 mg, 0.05734 mmol) 및 Pd/C(15 mg의 10% w/w, 0.01410 mmol)의 혼합물을 200 psi H_2 하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 6-(벤질옥시)-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-20-아민을 수득하고, 이를 다음 반응에 직접 투입하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 582.1502, 확인된 값 583.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.58분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 µm 입자)(pn: 186002349) 및

1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

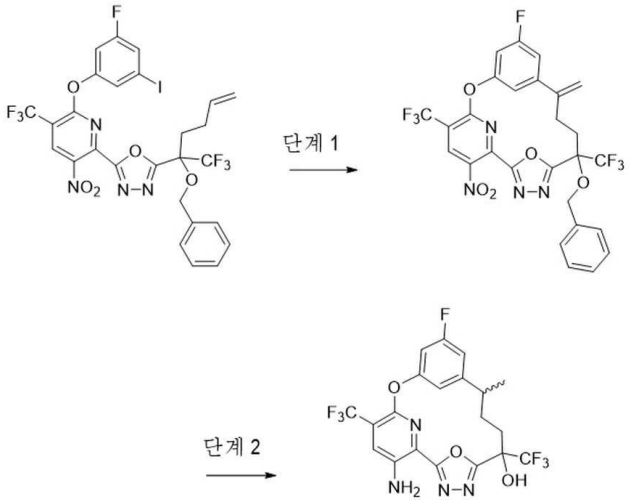
[2127] 파트 2: 6-(벤질옥시)-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-20-아민을 TFA(300 μL) 및 물(15 μL)에 용해시키고, 60℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 1 M $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO2; 구배: 20분에 걸쳐 헥산 중 5~40% EtOAc)로 정제하여 20-아미노-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]도코사-1(21),2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(2.4 mg, 9%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 14.0, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 13.8, 8.8, 3.8 Hz, 1H), 2.29 (td, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.62, -78.86, -112.30 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 492.10324, 확인된 값 493.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.62분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2128] 파트 3: 라세미 20-아미노-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올을 1:1 아세토니트릴/MeOH에 용해시키고, 분취 SFC(컬럼: 21.2 X 250mm AS3 컬럼, 5μm 입자; 용리 구배: 10분에 걸쳐 메탄올 중 5 mM NH_3 내지 CO_2(5~15%); 유속: 60 mL/분)로 정제하여 제1 용리물 20-아미노-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21)2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 1)(1.7 mg, 5%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.53 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.79 (dt, *J* = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dt, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 14.1, 6.8, 3.7 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 20.2, 9.7, 5.0 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 14.1, 12.5, 5.1 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.62, -78.86, -112.30 ppm; ESI-MS *m/z* 계산된 값 492.10324, 확인된 값 493.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.61분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2129] 용리를 계속하여 제2 용리물로서 20-아미노-13-플루오로-6,18-비스(트리플루오로메틸)-16,23-디옥사-3,4,21-트리아자테트라시클로[15.3.1.12,5.111,15]트리코사-1(21),2,4,11(22),12,14,17,19-옥타엔-6-올(거울상이성질체 2)(1.4 mg, 7%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.53 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dt, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dt, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 14.0, 6.8, 3.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 13.8, 8.7, 3.8 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 14.1, 12.4, 5.1 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.62, -78.87, -112.30 ppm; ESI-MS *m/z* 계산된 값 492.10324, 확인된 값 493.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.62분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2130] **실시예 22: 19-아미노-12-플루오로-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시**

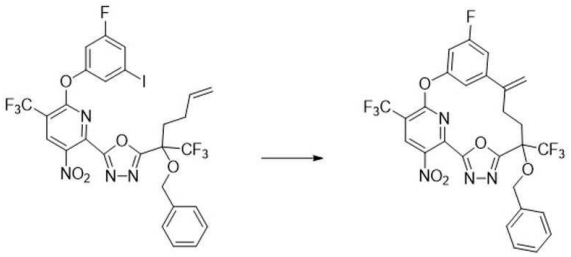
클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍 1, 화합물 33)의 제조



부분 입체이성질체 쌍 1

[2131]

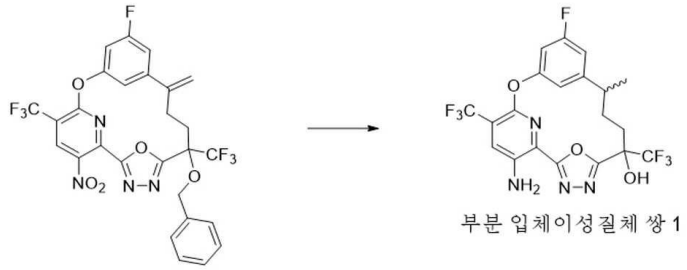
[2132] **단계 1: 6-(벤질옥시)-12-플루오로-9-메틸리덴-19-니트로-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔**



[2133]

[2134] 아세토니트릴(6.3 mL) 중 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[6-(3-플루오로-5-요오드-페녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(180 mg, 0.2438 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(10 mg, 0.04454 mmol), 트리스-*o*-톨릴포스판(27 mg, 0.08871 mmol), 및 트리에틸아민(51 μL, 0.3659 mmol)의 혼합물을 N_2로 1분 동안 버블링한 다음, 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 1 M NH_4Cl, 1 M $NaHCO_3$, 염수로 세척한 다음, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO2; 구배: 20분에 걸쳐 0~50%의 용액(헥산 중 20% EtOAc)/헥산)로 정제하여 6-(벤질옥시)-12-플루오로-9-메틸리덴-19-니트로-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔(9.4 mg, 6%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.65 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 15.5 Hz, 4H), 6.84 (dt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 5.94 - 5.76 (m, 1H), 5.53 (dt, *J* = 14.9, 6.7 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.11 (dd, *J* = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 15.2, 7.9 Hz, 1H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.81, -73.39, -110.54 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 610.1087, 확인된 값 611.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.52분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2135] **단계 2: 19-아미노-12-플루오로-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-6-올(부분 입체이성질체 쌍 1, 화합물 33)**



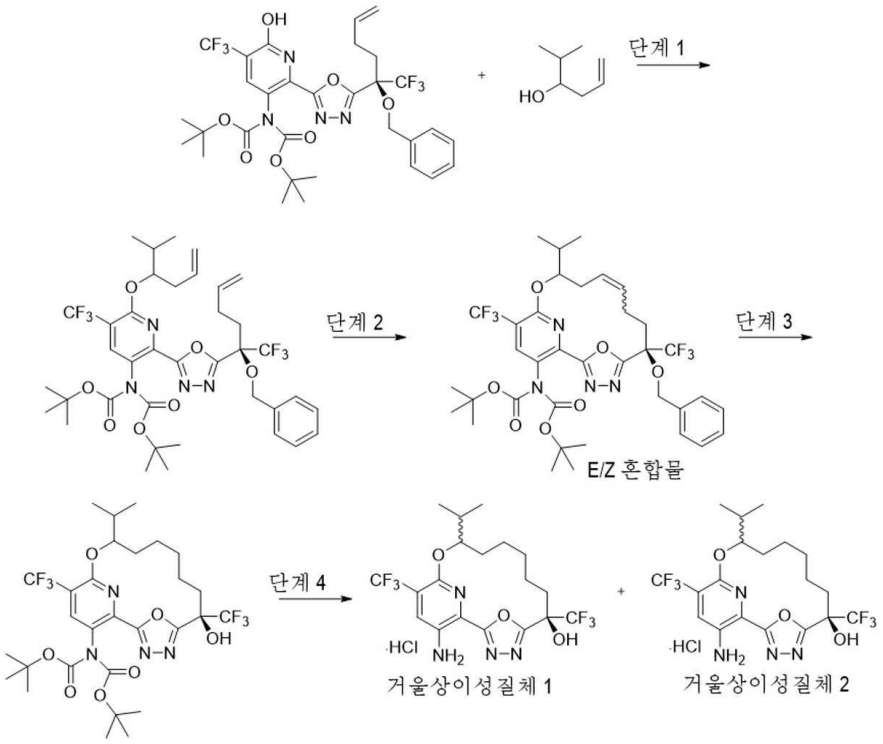
부분 입체이성질체 쌍 1

[2136]

[2137] 파트 1: 스테인리스강 압력 용기에서, AcOH(400 μL), MeOH(400 μL), 및 EtOAc(800 μL) 중 6-(벤질옥시)-12-플루오로-9-메틸리덴-19-니트로-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔(9.4 mg, 0.01540 mmol) 및 Pd/C(15 mg의 10% w/w, 0.01410 mmol)의 혼합물을 200 psi H_2 하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 6-(벤질옥시)-12-플루오로-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-19-아민을 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 582.1502, 확인된 값 583.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.59분 (수율 결측). 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(30 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349) 및 1.0분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.5 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

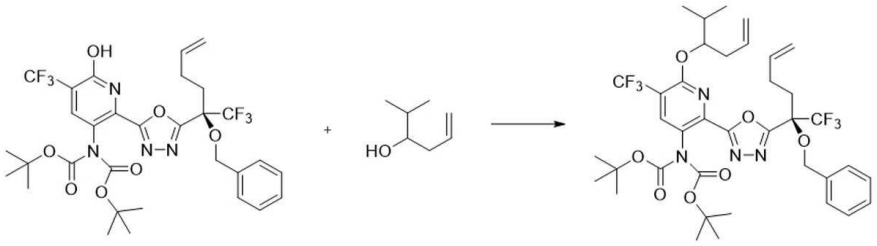
[2138] 파트 2: 6-(벤질옥시)-12-플루오로-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-19-아민을 TFA(300 μL) 및 물(15 μL)에 용해시키고, 60℃에서 1시간 동안 가열한 다음, EtOAc로 희석하고, 1 M $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO2; 구배: 20분에 걸쳐 헥산 중 5~40% EtOAc)로 정제하여 19-아미노-12-플루오로-9-메틸-6,17-비스(트리플루오로메틸)-15,22-디옥사-3,4,20-트리아자테트라시클로[14.3.1.12,5.110,14]도코사-1(20),2,4,10(21),11,13,16,18-옥타엔-6-올(1.3 mg, 4%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (dt, *J* = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 6.77 (dt, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.25 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 2H), 1.79 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -63.31, -78.21, -112.26 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 492.10324, 확인된 값 493.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.83분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2139] **실시예 23: (6*R*)-17-아미노-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(염산염 염, 화합물 34) 및 (6*R*)-17-아미노-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자테트라시클로[12.3.1.12,5]노다데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(염산염 염, 화합물 35)의 제조**



[2140]

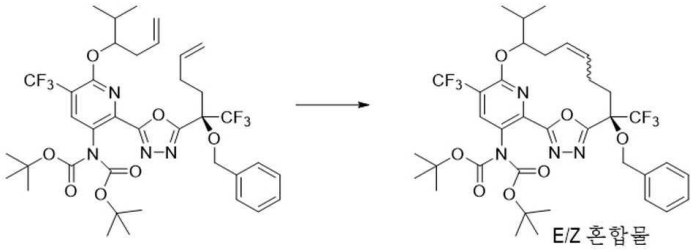
[2141] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(1-이소프로필부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2142]

[2143] 톨루엔(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(200 mg, 0.2904 mmol) 및 2-메틸헥스-5-엔-3-올(104 mg, 0.9108 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(162 mg, 0.6176 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1분 동안 교반한 후, DIAD(120 μL, 0.6095 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 수성 중탄산 나트륨(1X), 포화 수성 NH_4Cl(1X), 및 염수(1X)로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0%~50% EtOAc)로 정제하여 부분 입체이성질체 혼합물로서 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(1-이소프로필부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(168 mg, 74%)를 약간 황색의 시럽으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 784.3271, 확인된 값 785.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.23분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

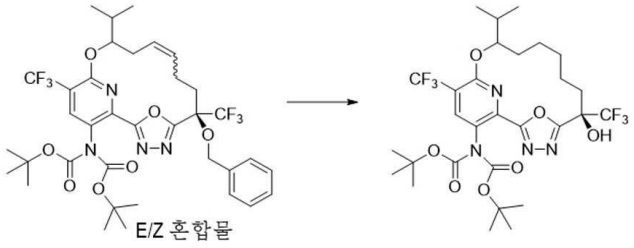
[2144] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**



[2145]

[2146] DCE(100 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(1-이소프로필부트-3-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(164 mg, 0.2090 mmol)의 탈기된 용액에 디클로로[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴][[5-[(디메틸아미노)설포닐]-2-(1-메틸에톡시-O)페닐]메틸렌-C]루테늄(II)(Zhan 촉매-1B, 18 mg, 0.02453 mmol)을 모두 한 번에 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 약 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 몇 방울의 DMSO로 퀀칭시키고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 부분 입체이성질체의 혼합물로서 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(97 mg, 61%)를 무색 점성 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m*/*z* 계산된 값 756.2958, 확인된 값 757.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.08분 및 2.17분 (주요 단편 657.3 $(M-Boc)^+$. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴(0.035%, CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2147] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-6-하이드록시-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**

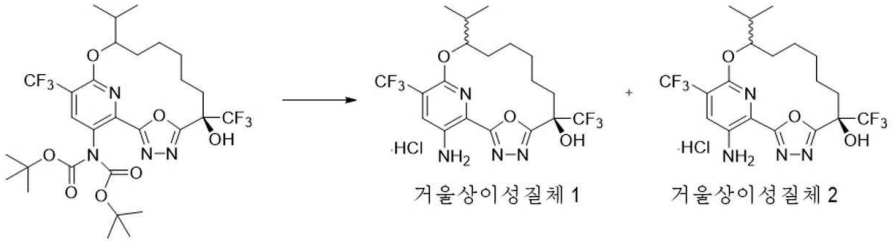


[2148]

[2149] 3방향 어댑터를 사용해 수소 풍선이 장착된 250 mL 플라스크에서, EtOH(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥산-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(97 mg, 0.1282 mmol)의 용액에 Pd/C(46 mg의 10% w/w, 0.04322 mmol, 중량기준 50% 수분)를 첨가하였다. 플라스크에 진공을 인가하고, 질소 가스로 3회 역충진한 다음 진공을 인가하였다. 용기를 수소 가스로 채우고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크에 진공을 인가하고, 질소 가스를 3회 역충진한 다음, 아세트산에틸로 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시켜, 무색 점성 오일이자 및 부분 입체이성질체의 혼합물로서, *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-6-하이드록시-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(85 mg, 99%)를 수득하였다; ESI-MS *m*/*z* 계산된 값 668.26447, 확인된 값 569.2 $(M-Boc+1)^+$; 유지 시간: 1.62분 및 유지 시간: 1.65분(분리 불가 부분 입체이성질체). 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2150] **단계 4: (6*R*)-17-아미노-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(염산염 염, 화합물 34), 및 (6*R*)-**

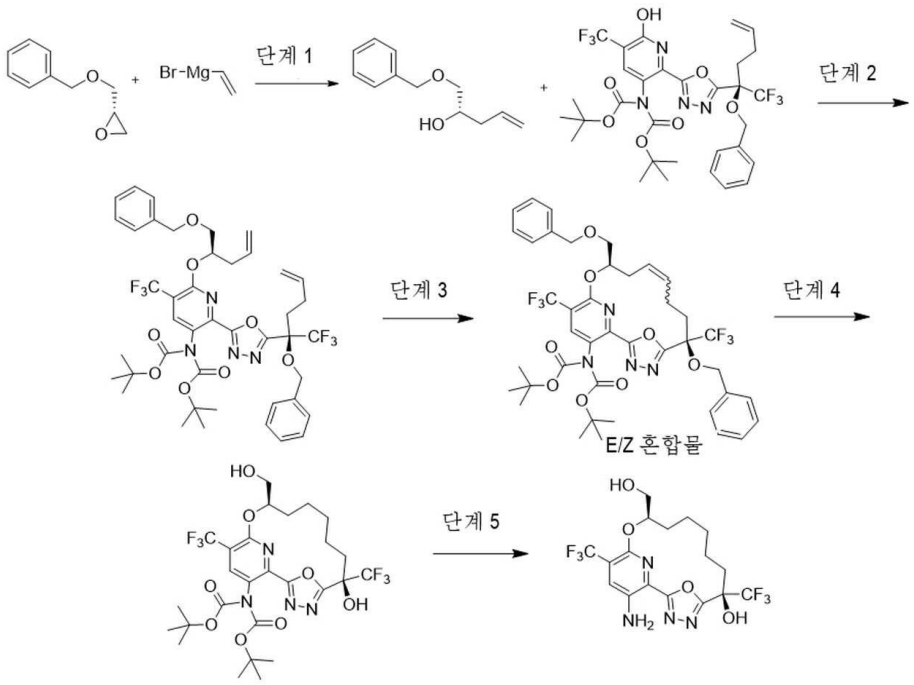
17-아미노-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2) (염산염 염, 화합물 35)



[2151]

[2152] *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-6-하이드록시-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(80 mg, 0.1196 mmol)를 TFA(250 μL, 3.245 mmol)와 디클로로메탄(750 μL)의 미리 제조된 용액(1:3 TFAL/디클로로메탄)에 용해시켰다. 반응물을 약 1시간 동안 교반하고 용매를 증발시켰다. 생성된 잔류물을 2 mL의 MeOH에 용해시키고, 역상 HPLC(구배: 30.0분에 걸쳐 물(+ 5 mM HCl) 중 40% 내지 80% 아세토니트릴)로 정제하여 처음 용리되는 거울상이성질체인 (6*R*)-17-아미노-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염, 거울상이성질체 1)(18.3 mg, 61%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.59 (dt, *J*= 5.9, 2.7 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.58 - 1.35 (m, 5H), 0.99 (d, *J*= 2.7 Hz, 3H), 0.98 (d, *J*= 2.7 Hz, 3H) ppm; ESI-MS *m/z* 계산된 값 468.1596, 확인된 값 469.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.74분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃. 황백색 고형분으로서, 두 번째로 용리되는 거울상이성질체는 (6*R*)-17-아미노-12-이소프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염, 거울상이성질체 2)(19.0 mg, 63%)이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.60 - 4.39 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.42 (d, *J*= 23.7 Hz, 4H), 1.00 (d, *J*= 2.5 Hz, 3H), 0.98 (d, *J*= 2.4 Hz, 3H) ppm; ESI-MS *m/z* 계산된 값 468.1596, 확인된 값 469.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.79분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = 물 (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2153] **실시예 24: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 36)의 제조**



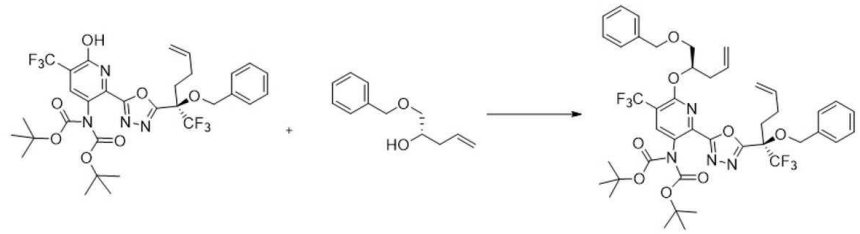
[2154]

[2155] **단계 1: (2*S*)-1-벤질옥시펜트-4-엔-2-올**

[2156]

[2157] 브로모(비닐)마그네슘(37 mL의 1 M, 37.000 mmol)의 용액에 브롬화구리(350 mg, 2.4399 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 흑색 혼합물을 -78℃에서 교반하였다. 5분 후, THF(20 mL) 중 (2S)-2-(벤질옥시메틸)옥시란(2 g, 12.180 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 그런 다음, 흑색 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 메탄올(5 mL)을 -78℃에서 첨가하고, 이어서 수성 염화수소(2 M, 24 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, MTBE(40 mL)를 첨가하고, 수성층을 분리하고 MTBE(2 X 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 수성 염화수소(1 M, 40 mL), 물(40 mL), 수성 티오황산나트륨(10%, 40 mL)으로 세척하고, 물(40 mL)로 다시 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에 농축시켜 미정제 (2*S*)-1-벤질옥시펜트-4-엔-2-올(2.46 g, 102%)을 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 192.11504, 확인된 값 193.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.92분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 μm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2158] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*R*)-1-(벤질옥시메틸)부트-3-에녹시]-2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

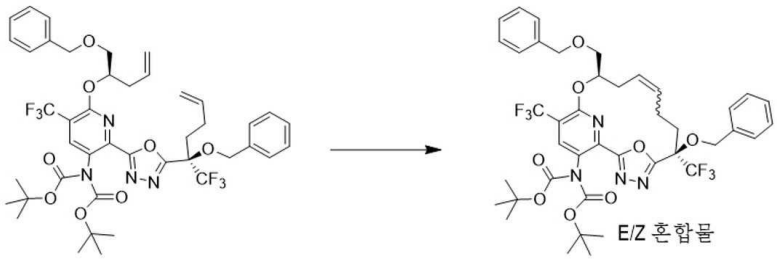


[2159]

[2160] 톨루엔(12 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.2 g, 1.7426 mmol) 및 (2*S*)-1-벤질옥시펜트-4-엔-2-올(1.42 g, 7.3861 mmol)의 용액을 실온에서 트리페닐포스핀(1.35 g, 5.1471 mmol)에 이어서 DIAD(1.0815 g, 1.03 mL, 5.3485 mmol)로 처리하였다. 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 황색 현탁액을 진공 하에 농축시킨 다음, DCM과 함께 실리카 상에 건조 충진하였다. 크로마토그래피(컬럼: 120

g 실리카 컬럼; 구배: 1~30% EtOAc/헵탄)으로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*R*)-1-(벤질옥시메틸)부트-3-에녹시]-2-[5-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.5 g, 99%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 10H), 5.78 (m, 2H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 5.14 - 4.95 (m, 4H)4.80 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 3H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 2.64 - 2.16 (m, 6H), 1.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 18H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.05 (s, 3F), -73.04 (s, 3F) ppm.

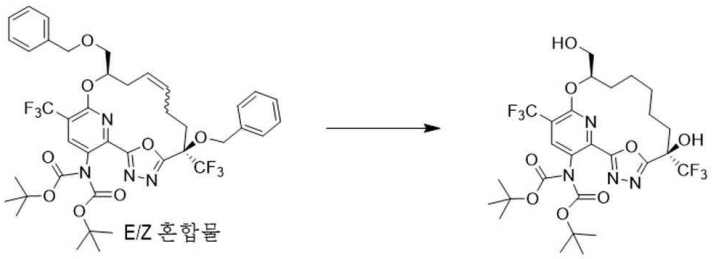
[2161] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-(벤질옥시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**



[2162]

[2163] DCE(62 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*R*)-1-(벤질옥시메틸)부트-3-에녹시]-2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(200 mg, 0.2304 mmol)의 용액 전체에 걸쳐 30분 동안 질소를 버블링하였다. 그런 다음, Zhan 촉매-1B(18 mg, 0.0245 mmol)를 실온에서 첨가하고, 질소를 5분 동안 다시 버블링하였다. 연황색 용액을 60℃(예열된 오일조)에서 2.5시간 동안 교반하였다. 갈색 용액을 실온으로 냉각시킨 다음, DMSO(약 5 방울)를 첨가하여 촉매를 퀀칭시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM과 함께 실리카 상에 건식 충진하였다. 생성물을 크로마토그래피(컬럼: 40 g 실리카 컬럼; 구배: 1~30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-(벤질옥시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1,12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(E/Z 혼합물)134 mg, 46%)를 연황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 834.30634, 유지 시간: 4.54분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2164] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트**

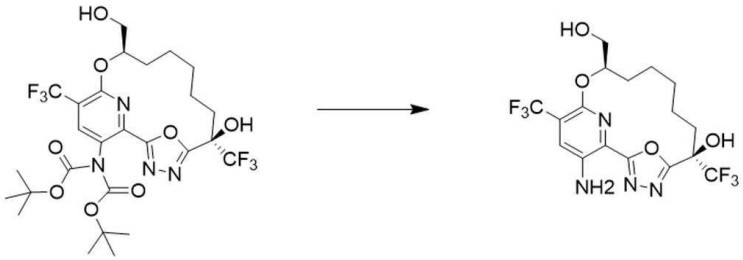


[2165]

[2166] 실온의 메탄올(40 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-(벤질옥시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(880 mg, 0.8296 mmol)의 탈기된 용액에 활성탄 상의 팔라듐(280 mg, 10% w/w, 0.2631 mmol)을 첨가하였다. 흑색 현탁액을 5분 동안 질소로 탈기한 다음, 현탁액 전체에 걸쳐 수소를 5분 동안 버블링하였다. 그런 다음, 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 3일 동안 교반하였다. 흑색 현탁액을 DCM과 함께 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 미정제 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(630 mg, 87%)를 백색 고형분으

로서 수득하였다. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.73 (s, 3F), -80.72 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 656.2281, 확인된 값 501.0 $(M-155)^+$; 유지 시간: 3.47분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

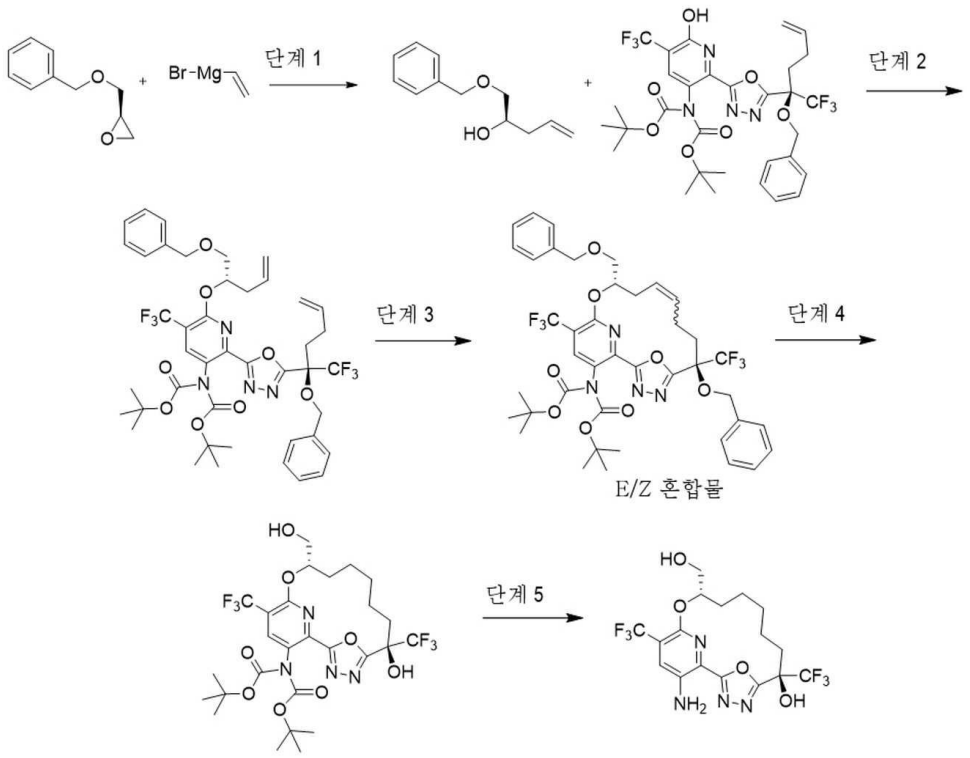
[2167] **단계 5: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올 (화합물 36)**



[2168]

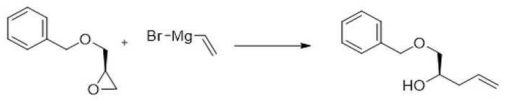
[2169] *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(630 mg, 0.7196 mmol)를 실온에서 1,4-디옥산 중 염화수소 용액(4 mL의 4 M, 16.000 mmol)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류 주황색 오일을 역상 크로마토그래피(컬럼: 50 g C_{18} 컬럼; 구배: 5~80% 아세토니트릴/물(0.1% 포름산 포함))로 정제하여 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(199 mg, 59%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.38 (br s, 2H), 4.68 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 2.28 - 2.05 (m, 3H), 1.69 - 1.30 (m, 7H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.23 (s, 3F), -79.01 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 456.12323, 확인된 값 457.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.91분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2170] **실시예 25: (6*R*,12*S*)-17-아미노-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 37)의 제조**



[2171]

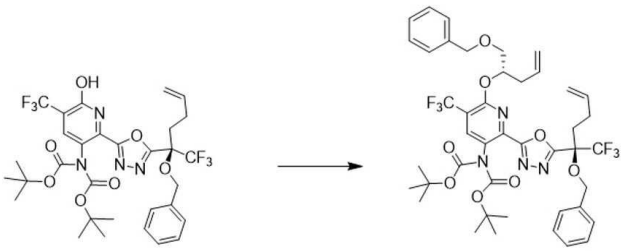
[2172] **단계 1: (2*R*)-1-벤질옥시펜트-4-엔-2-올**



[2173]

[2174] THF 중 브로모(비닐)마그네슘(92 mL의 1 M, 92.000 mmol)의 용액에 브롬화구리(870 mg, 6.0648 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 흑색 혼합물을 -78℃에서 교반하였다. 5분 후, THF(50 mL) 중 (2*R*)-2-(벤질옥시메틸)옥시란(5 g, 30.450 mmol)의 용액을 적하 깔때기를 이용해 -78℃에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 그런 다음, 흑색 혼합물을 -78℃에서 40분 동안 교반하였다. 그런 다음, 메탄올(13 mL)을 -78℃에서 첨가하고, 이어서 수성 염화수소(2 M, 80 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, MTBE(80 mL)를 첨가하고, 수성층을 분리하고 MTBE(2 X 40 mL)로 추출하였다. 유기층을 수성 염화수소(1 M, 50 mL), 물(50 mL), 수성 티오황산나트륨(10%, 50 mL)으로 세척하고, 물(50 mL)로 다시 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 황색 오일(6.01 g)을 수득하였다. 미정제 오일을 크로마토그래피(컬럼: 120 g 실리카 컬럼; 구배: 1~50% MTBE/헵탄)로 정제하여 (2*R*)-1-벤질옥시펜트-4-엔-2-올(5.89 g, 97%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 5.84 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (qd, *J* = 6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 9.5, 7.4 Hz, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 192.11504, 확인된 값 193.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.51분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

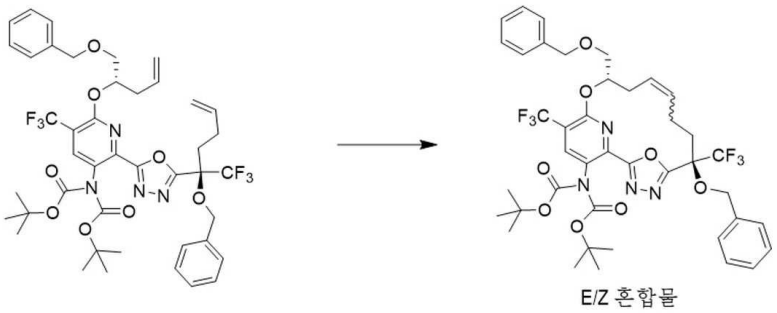
[2175] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*S*)-1-(벤질옥시메틸)부트-3-에녹시]-2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2176]

[2177] 톨루엔(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1 g, 1.4522 mmol) 및 (2*R*)-1-벤질옥시펜트-4-엔-2-올(837 mg, 4.3536 mmol)의 용액을 트리페닐포스핀(796 mg, 3.0349 mmol)에 이어서 DIAD(616.20 mg, 0.6 mL, 3.0474 mmol)로 실온에서 처리하였다. 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 황색 현탁액을 진공 하에 농축시킨 다음, DCM과 함께 실리카 상에 건조 충진하였다. 크로마토그래피(컬럼: 120 g 실리카 컬럼; 구배: 헵탄 중 0~30% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*S*)-1-(벤질옥시메틸)부트-3-에녹시]-2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.21 g, 96%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 10H), 5.85 - 5.69 (m, 2H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 5.14 - 4.94 (m, 4H), 4.80 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 2.65 - 2.14 (m, 6H), 1.43 (s, 18H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.05 (s, 3F), -73.00 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 862.33765, 확인된 값 864.1 (M+1)+; 유지 시간: 4.65분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2178] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*S*)-6-벤질옥시-12-(벤질옥시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**

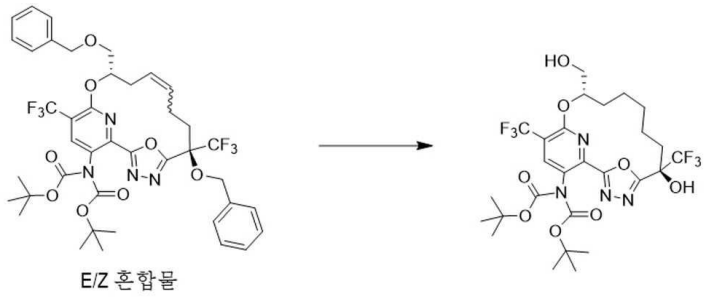


[2179]

[2180] 1,2-디클로로에탄(500 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*S*)-1-(벤질옥시메틸)부트-3-에녹시]-2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.21 g, 1.3911 mmol)의 교반 용액을 질소 가스로 20시간 동안 버블링하여 탈기시켰다. 용액에 Zhan 촉매-1B(118 mg, 0.1608 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 60℃로 설정된 오일조에서 5.5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 몇 방울의 DMSO(약 5~6방울)로 촉매를 퀀칭시키고, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에 건조 로딩하고, 실리카 겔 액체 크로마토그래피(용리 구배: 헵탄 중 0%~30% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 N-[(6*R*,12*S*)-6-벤질옥시-12-(벤질옥시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1,12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(543 mg, 45%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 10H), 5.65 - 5.40 (m, 2H), 5.16 - 4.93 (m, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 3H), 4.67 - 4.44 (m, 1H), 3.91 - 3.71 (m, 2H), 3.54 - 3.43 and 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.08 (m, 5H), 1.53 - 1.38 (m, 18H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.45 내지 -63.84 (m, 3F), -73.75 내지 -74.24 (m, 3F) ppm. 유지 시간: 4.51분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분,

H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분.

[2181] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*S*)-6-하이드록시-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트**

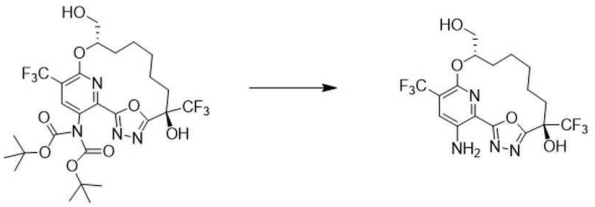


E/Z 혼합물

[2182]

[2183] 실온의 메탄올(25 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*S*)-6-벤질옥시-12-(벤질옥시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(543 mg, 0.6264 mmol)의 탈기된 용액에 활성탄 상의 팔라듐(214 mg, 10% w/w, 0.2011 mmol)을 첨가하였다. 흑색 현탁액을 5분 동안 질소로 탈기한 다음, 현탁액을 통해 수소를 5분 동안 버블링하였다. 그런 다음, 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 흑색 현탁액을 DCM과 함께 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 미정제 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*S*)-6-하이드록시-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(446 mg, 96%)를 연황색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.60 (br. s, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.73 - 1.33 (m, 23H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.78 (s, 3F), -77.56 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 656.2281, 확인된 값 (M+)+;501.1 (M-155)+; 유지 시간: 3.54분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18}, 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분.

[2184] **단계 5: (6*R*,12*S*)-17-아미노-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 37)**

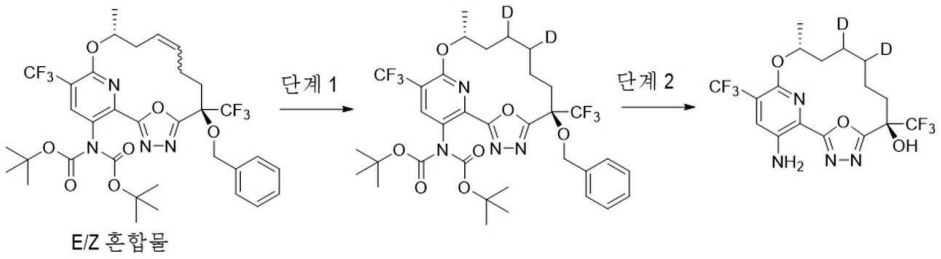


[2185]

[2186] 1,4-디옥산(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*S*)-6-하이드록시-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(65 mg, 0.0483 mmol)의 0℃ 교반 용액에 1,4-디옥산 중 HCl의 용액(0.5 mg의 4 M, 2.0000 mmol)을 적가하였다. 첨가하고 2분 후, 얼음물 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 1,4-디옥산 중 HCl 용액(1.5 mL의 4 M, 6.0000 mmol)을 실온에서 더 많이 첨가하고, 4시간 동안 계속 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 제거하고, HCl(2 mL의 4 M, 8.0000 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 부드럽게 가열하면서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발에 의해 제거하였다. 미정제물을 디클로로메탄(3 mL)으로 가용화시키고, 감압 하에 증발에 의해 추가로 농축시켰다. 미정제 (6*R*,12*S*)-17-아미노-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올의 합쳐진 로트를 역상 C18 크로마토그래피(컬럼: 50 g 컬럼; 용리 구배: 물(0.1% w/w의 포름산 포함) 중 0~50% 아세토니트릴)로 정제하였다. 순수 분획을 합치고 감압 하에 증발에 의해 농축시킨 다음, 25 mL 플라스크에 옮기고, 동결 건조(아세토니트릴/물)를 위해 제출하여 최종적으로, (6*R*,12*S*)-17-아미노-12-(하이드록시메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리

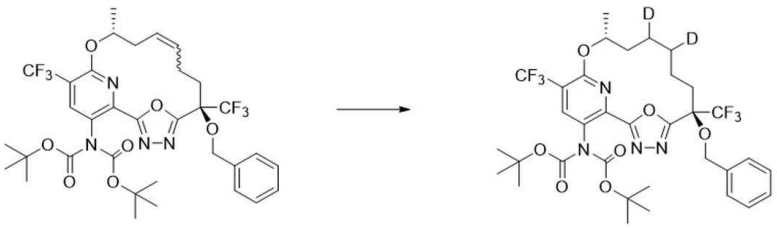
아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(127 mg, 49%)을 연황색 고형분으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.44 - 6.27 (m, 2H), 4.78 - 4.60 (m, 2H), 3.74 - 3.52 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.82 - 1.33 (m, 7H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.24 (s, 3F), -76.43 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 456.12323, 확인된 값 457.1 $(M+1)^{+}$; 유지 시간: 3.02분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분.

[2187] **실시예 26: (6*R*,12*R*)-17-아미노-9,10-디듀테리오-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 38)의 제조**



[2188]

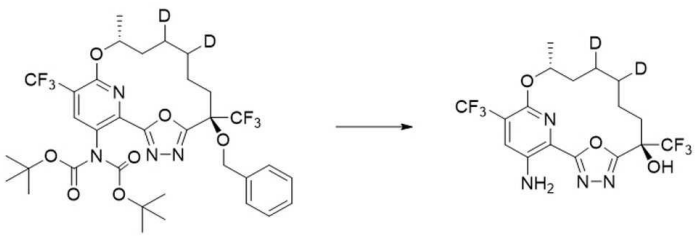
[2189] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-9,10-디듀테리오-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**



[2190]

[2191] 질소 하에, CD_3OD(8 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(200 mg, 0.2745 mmol)의 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐(50 mg, 0.0470 mmol)을 첨가하였다. 진공을 통해 질소를 중수소 가스로 3회 교체하였다. 혼합물을 중수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 농축시켜 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-9,10-디듀테리오-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1,12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(184 mg, 100%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1 H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.67 - 1.19 (m, 25H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.99 (s, 3F), -77.58 (s, 3F) ppm.

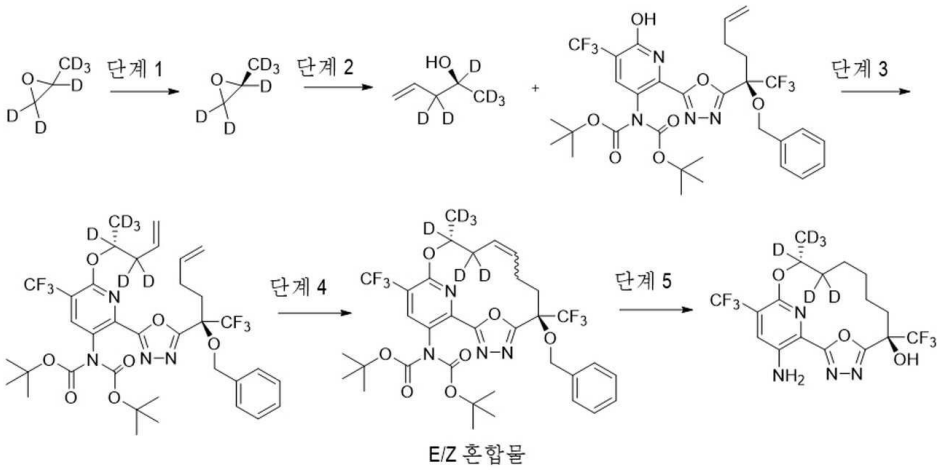
[2192] **단계 2: (6*R*,12*R*)-17-아미노-9,10-디듀테리오-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 38)**



[2193]

[2194] CH_2Cl_2(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-9,10-디듀테리오-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(184 mg, 0.2749 mmol)의 용액에 TFA(2.9600 g, 2 mL, 25.960 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 EtOAc(3 X 5 mL)와 함께 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 mL)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼: 24 g SiO_2; 용리 구배: 0~30% EtOAc/헵탄)로 정제하고, 생성물을 최소한의 아세토니트릴과 물에 용해시키고, 밤새 동결건조시켜 (6*R*,12*R*)-17-아미노-9,10-디듀테리오-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(103 mg, 83%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 442.1409, 확인된 값 443.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.63분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.56 - 1.36 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.25 - 1.12 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.50 (s, 3F), -76.38 (br s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 442.14087, 확인된 값 443.1 (M+1)+; 유지 시간: 3.63분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2195] **실시예 27: (6*R*,12*R*)-17-아미노-11,11,12-트리듀테리오-12-(트리듀테리오메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 39)의 제조**



[2196]

[2197] **단계 1: (*S*)-2-(메틸-d3)옥시란-2,3,3-d_3**

[2198]

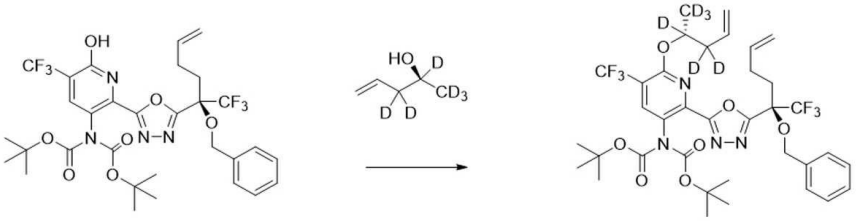
[2199] 톨루엔(25 mL) 중 (1*S*,2*S*)-(+)-[1,2-시클로헥산디아미노-*N*,*N*'-비스-(3,5-디-*터트*-부틸살리실리덴)]코발트(II) ((*S*,*S*)-Co(살렌) 제이콥센 촉매)(0.943 g, 1.56 mmol)의 용액에 아세트산(0.94 mL, 16.41 mmol, 0.021당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 공기에 개방된 상태로 실온에서 30분 동안 교반한 후, 색이 주황색에서 적색으로, 다시 암갈색으로 변하였다. 용액을 감압 하에 농축시켜 미정제 갈색 고형분을 수득하였다. 라세미 2-(메틸-d_3)옥시란-2,3,3-d_3(50 g, 781.25 mmol, 1당량)을 첨가하여 미정제 촉매를 실온에서 용해시킨 다음, 얼음조에서 0℃로 냉각시켰다. 산화중수소(8.6 mL, 429.69 mmol, 0.55당량)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 대기압 하에서 혼합물을 증류시켜 (*S*)-2-(메틸-d_3)옥시란-2,3,3-d_3(17.23 g, 비등점 = 31.5~34.5℃, 34.5% 수율)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 냉동고에 보관하였다.

[2200] **단계 2: (*S*)-펜트-4-엔-1,1,1,2,3,3-d_6-2-올**

[2201]

[2202] 무수 THF(40 mL) 중 염화(I)구리(0.20 g, 2 mmol) 및 염화리튬(0.17 g, 4 mmol)의 혼합물에, THF(100 mL, 100 mmol) 중 1M 비닐 마그네슘 브롬화물의 용액을 -10℃ 미만의 온도를 유지하면서 적가하였다. 혼합물을 -5℃ 내지 -10℃에서 15분 동안 교반한 다음, -15℃로 냉각시켰다. 무수 THF(100 mL) 중 (*S*)-2-(메틸-d_3)옥시란-2,3,3-d_3(6.4 g, 100 mmol)의 용액을, -5℃ 미만의 온도를 유지하면서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -10℃ 내지 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 산화중수소(50 mL) 중 포화 염화암모늄을, 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 서서히 첨가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 산화중수소(50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 얼음조에서 30분 동안 교반하였다. 층을 분리시키고, 유기층을 산화중수소(30 mL) 중 포화 염화암모늄으로 세척하였다. 합쳐진 수성층을 디에틸 에테르(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 대기압 하에 증류에 의해 농축시켜 원하는 (*S*)-펜트-4-엔-1,1,1,2,3,3-d_6-2-올을 무색 오일로서 수득하였다(분획 A: 1.29 g, 비등점 = 80~100℃, 분획 B: 2.27 g, 비등점 = 100~80℃, 분획 C: 0.40g, 비등점 = 80~65℃, 합친 수율 40%). ^{1}H NMR은 분획 A가 0.25 몰비의 THF를 함유하고, 분획 B와 C 둘 다는 용매를 함유하지 않음을 나타냈다. 추가 화합물 (*S*)-2-(메틸-d_3)옥시란-2,3,3-d_3 (2 X 5 g)을 전술한 바와 같이 프로세싱하여 화합물 (*S*)-펜트-4-엔-1,1,1,2,3,3-d_6-2-올을 무색 오일로서 수득하였다(분획 A: 1.46 g, 비등점 = 75~95℃, 분획 B: 4.30 g, 비등점 = 95~100~75℃, 분획 C: 0.83 g, 비등점 = 80~65℃, 합친 수율 40%). ^{1}H NMR은 분획 A가 0.50 몰비의 THF를 함유하고, 분획 B와 C 둘 다는 용매를 함유하지 않음을 나타냈다.

[2203] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1,2,2-트리듀테리오-1-(트리듀테리오메틸)부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

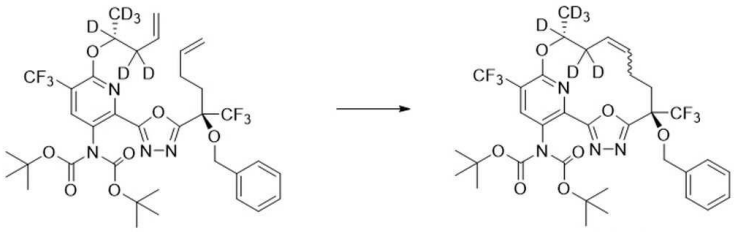


[2204]

[2205] 톨루엔(45.0 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(6.2 g, 9.04 mmol), 트리페닐포스핀(2.9 g, 10.9 mmol), 및 (*S*)-펜트-4-엔-1,1,1,2,3,3-d_6-2올(1.0 g, 10.9 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 교반하고, 45℃로 가열하였다. 내부 온도를 55℃ 미만으로 유지하면서, 디이소프로필 아조디카르복실레이트(2.3 mL, 11.8 mmol)를 20분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산에틸(50 mL)과 물(50 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 물(50 mL), 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(120 g SiO_2; 용리 구배: 헥산 중 0~10% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1,2,2-트리듀테리오-1-(트리듀테리오메틸)부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트를 맑은 무색 오일(5.7 g, 83% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.92 - 5.70 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 5.01 (ddd, *J* = 9.7, 7.7, 1.9 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.27 (ddt, *J* = 16.0, 10.4, 6.0 Hz, 2H), 1.28 (d, *J* = 12.6 Hz, 18H) ppm. ^{2}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.33 (bs, 1D), 1.28 (s, 6D) ppm. ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -62.70, -73.26 ppm. ESI-MS m/z 계산된 값

762.33, 확인된 값 785.3 $(M+Na)^+$; 유지 시간: 14.5분. 최종 순도는 Waters에 의해 만들어진 Atlantis T3, 3 μm, 2.1 X 50 mm(pn: 186003717)를 사용하여 역상 HPLC(구배: 14분에 걸쳐 5~95% 이동상 B로 변화하고, 4분 동안 95% B에서 유지하는 이중 구배)로 결정하였다. 이동상 A = H_2O(0.1% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴(0.1% CF_3CO_2H). 유속 = 0.7 mL/분, 주입 부피 = 2 mL, 및 컬럼 온도 = 40℃.

[2206] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-11,11,12-트리듀테리오-12-(트리듀테리오메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**

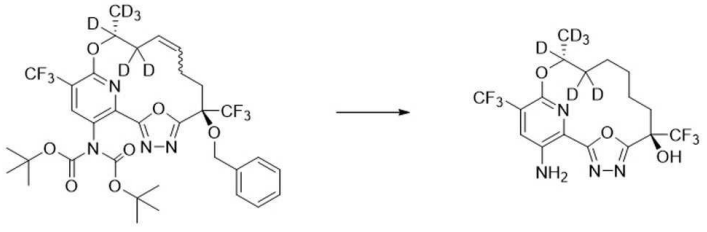


E/Z 혼합물

[2207]

[2208] 교반 막대, 가스 분산 바늘, 응축기, 및 버블러가 구비된 3구 플라스크에, DEC(810 mL, 0.009 M) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1,2,2-트리듀테리오-1-(트리듀테리오메틸)부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(5.4 g, 7.079 mmol)를 충진하고, N_2로 1시간 동안 퍼징하였다. 혼합물을 75℃로 가열한 다음, 벤질리덴-비스(트리시클로헥실포스핀)디클로로루테늄(1.201 g, 1.416 mmol)을 고형분으로서 첨가하였다. 반응물을 N_2로 퍼징하면서 75℃에서 교반하였다. 5시간 후, 추가의 벤질리덴-비스(트리시클로헥실포스핀)디클로로루테늄(0.45 g, 0.531 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 추가로 가열하였다. 내부 온도를 50℃로 낮추고, 2-설파닐피리딘-3-카르복시산(1.091 g, 7.033 mmol, 0.993당량)에 이어서 트리에틸아민(0.72 g, 7.115 mmol)을 첨가하고, 반응 온도를 45℃로 설정하였다. 물질을 밤새 교반시켰다. 혼합물을 가열로부터 제거하고, 13 g의 실리카 겔을 첨가하고, 주변 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, DEC로 헹구고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 DCM/헵탄(1:3, 50 mL)을 첨가하고, 여과한 다음, 불용성 침전물을 헵탄으로 세척하였다. 여액을 농축시켜 미정제 물질을 수득하였다. 미정제 화합물을 DCM/헵탄(1:1, 4부피)에 용해시키고, 크로마토그래피(컬럼: 120 g 정상 실리카 컬럼; 구배: 13분에 걸쳐 0% 내지 5% EtOAc/헥산에 이어서 23분 동안 5% EtOAc)로 정제하여 미정제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 그런 다음, 수집된 오일을 MeOH(3부피)에 용해시키고, 50 g의 C_{18} 역상 컬럼 상에 로딩하고, 20분에 걸쳐 40% 내지 100% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하여 용리하였다. 생성된 순수 분획을 농축시키고, 밤새 하우스 진공 하에 건조시켜 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-11,11,12-트리듀테리오-12-(트리듀테리오메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)를 백색 고형분(2.21 g, 42.5 %)으로서 수득하고, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[2209] **단계 5: (6*R*,12*R*)-17-아미노-11,11,12-트리듀테리오-12-(트리듀테리오메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 39)**



E/Z 혼합물

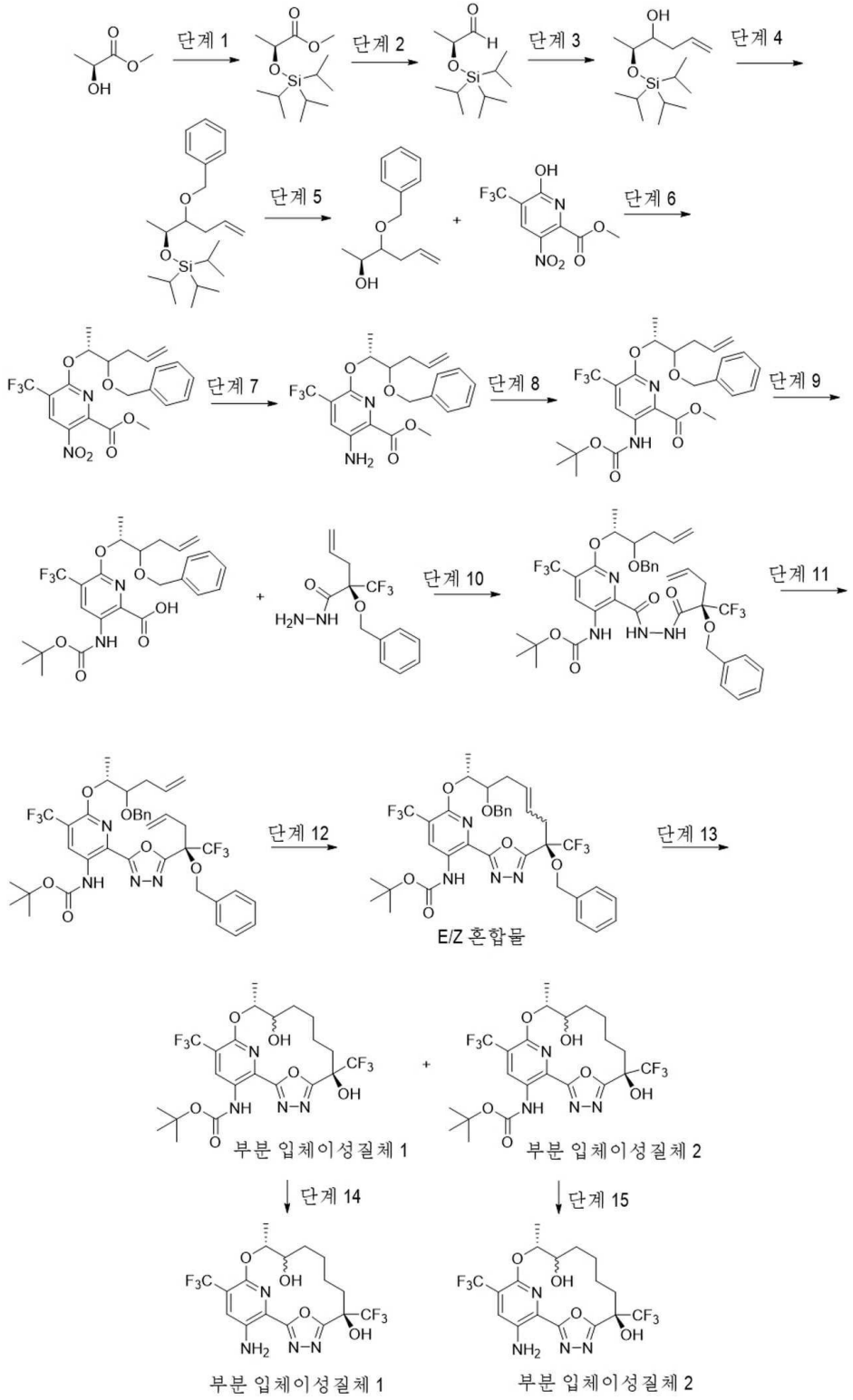
[2210]

[2211] *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-11,11,12-트리듀테리오-12-(트리듀테이로메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(2.21 g, 3.008 mmol)를 EtOH(44.2 mL, 0.068 M)에 용해시키

고, 진공과 질소 사이클을 3회 반복한 다음, 10% Pd/C(50% 습식 팔라듐)(0.445 g, 4.181 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 수소 풍선 하에 주변 온도에서 23시간 동안 교반하였다. 진공과 수소 사이클을 3회 반복한 다음, 셀라이트로 여과하고, 에탄올로 세척하고, 감압 하에 증발시켜 미정제 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-11,11,12-트리듀테리오-6-하이드록시-12-(트리듀테리오메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18) ,2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트를 수득하였다. 백색 거품을 DCM(17.68 mL, 0.17 M)에 용해시키고, 얼음조에서 냉각시키고, N_2 하에 트리플루오로아세트산(5.294 mL, 69.182 mmol)으로 처리하였다. 그런 다음, 얼음조를 제거하고 담황색 용액을 2시간 동안 교반하였다. 황색 용액을 헵탄(10 mL)으로 희석하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 50℃ 수조에서 미정제 물질을 DCM(2.4 mL)으로 처리한 다음, 황색 맑은 용액을 뜨거운(60℃) 헵탄(12 mL)으로 희석하고, 따뜻한 수조에서 교반하고, 서서히 주변 온도로 냉각시켰다. 형성된 현탁액을 밤새 주변 온도에서 교반하고, 백색 고형분을 수집하고, 헵탄으로 헹구어 제1 생성물 수확물을 수득하였다. 화합물을 40℃의 진공 오븐에서 질소로 퍼징하면서 밤새 건조시켰다. 모액을 농축시키고, C18 역상 크로마토그래피(50 g)에 로딩하고, 25분에 걸쳐 아세토니트릴/물(30~80%)로 용리하였다. 수득된 담황색 고형분을 뜨거운 DCM/헵탄(1 mL/5 mL)으로 처리한 다음, 밤새 주변 온도로 냉각시켰다. 형성된 고형분을 수집하고 헵탄으로 헹구어 0.5 g의 생성물을 제2 수확물로서 수득하였다. 합쳐진 수확물을 질소(N_2) 하에 45℃의 진공 오븐에서 건조시켜 (6*R*,12*R*)-17-아미노-11,11,12-트리듀테리오-12-(트리듀테리오메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(1.14 g, 84.9%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 2.29 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.44 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 446.166, 확인된 값 447.225 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.895분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 4.5분에 걸쳐 1%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

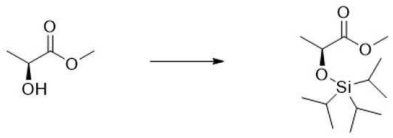
[2212] **실시예 28: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,11-디올(부분 입체이성질체 1, 화합물 40), 및 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,11-디올(부분 입체이성질체 2, 화합물 41)의 제조**

[2213]



[2214]

[2215] **단계 1: 메틸 (2*S*)-2-트리이소프로필실릴옥시프로파노에이트**

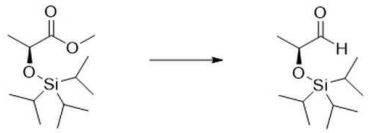


[2216]

[2217] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM(220 mL) 중 메틸 (2*S*)-2-하이드록시프로파노에이트(10.702 g, 10 mL, 100.74 mmol) 및 이미다졸(16.5 g, 242.37 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 클로로(트리이소프로필)실란(22.957 g, 26 mL, 116.69 mmol)을 30분에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였다. 얼음이 녹아, 반응

혼합물이 실온으로 가온된 후, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 분별 깔때기에 붓고, 물(100 mL), 포화 중탄산나트륨(100 mL), 염수(100 mL), 1 N HCl(100 mL), 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~5% 에테르)로 정제하여 메틸 (2*S*)-2-트리이소프로필실릴옥시프로파노에이트(25.4 g, 97%)를 맑은 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 4.44 (q, *J* = 6.7, 6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.19 - 0.99 (m, 21H) ppm.

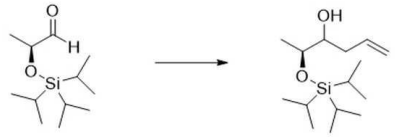
[2218] **단계 2: (2*S*)-2-트리이소프로필실릴옥시프로파날**



[2219]

[2220] 무수 DCM(18 mL) 중 메틸 (2*S*)-2-트리이소프로필실릴옥시프로파노에이트(1.008 g, 3.8703 mmol)의 용액에 톨루엔 중 1.0 M DIBAL-H(7.8 mL의 1 M, 7.8000 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 동일한 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이를 동일한 온도에서 아세트산에틸(4 mL)로 퀀칭시키고, 반응물을 얼음조에서 0℃로 가온시켰다. 포화 타르타르산칼륨나트륨 수용액(10 mL)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 2개의 층을 분리하였다. 수성층을 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~10% 디에틸에테르)로 정제하여 메틸 (2*S*)-2-트리이소프로필실릴옥시프로판알(838 mg, 94%)을 맑은 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.18 (qd, *J* = 6.8, 6.8, 6.8, 1.7 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 - 0.97 (m, 21H) ppm.

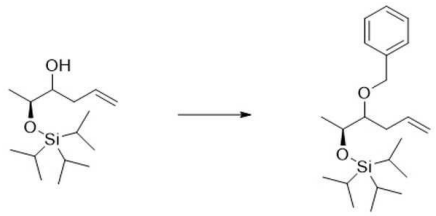
[2221] **단계 3: (2*S*)-2-트리이소프로필실릴옥시헥스-5-엔-3-올**



[2222]

[2223] 무수 DCM(350 mL) 중 (2*S*)-2-트리이소프로필실릴옥시프로판알(18.24 g, 79.160 mmol)의 용액에 디에틸 에테르 중 알릴(브로모)마그네슘(90 mL의 1 M, 90.000 mmol)을 -30℃에서 적가하였다. 반응물을 동일한 온도에서 45분 동안 교반한 다음, 0℃까지 상승시키고, 추가로 15분 동안 교반하였다. 10% 염화암모늄(300 mL)으로 반응물을 퀀칭시켰다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 DCM(2 X 250 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~20% 에테르)로 정제하여 부분 입체이성질체의 1:1 혼합물인 (2*S*)-2-트리이소프로필실릴옥시헥스-5-엔-3-올(18 g, 83%)을 맑은 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 6.01 - 5.75 (m, 1H), 5.21 - 4.99 (m, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 3.75 - 3.37 (m, 1H), 2.53 - 2.03 (m, 3H), 1.28 - 0.90 (m, 24H) ppm.

[2224] **단계 4: [(1*S*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-트리이소프로필-실란**

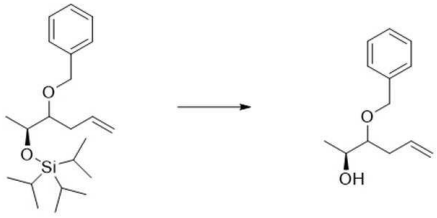


[2225]

[2226] 무수 DMF(10 mL) 중 NaH(110 mg, 60% w/w, 2.7503 mmol)의 슬러리를 0℃로 냉각시켰다. 무수 DMF(10 mL) 중 (2*S*)-2-트리이소프로필실릴옥시헥스-5-엔-3-올(672 mg, 2.4661 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 브로모메틸벤젠(504.00 mg, 0.35 mL, 2.9468 mmol)을 0℃에서 반응 혼합물에 적가하였다. 그런 다음, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% 염화암모늄 수용액

(30 mL)에 붓고 디에틸 에테르(3 X 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 X 30 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~50% DCM)로 정제하여 부분 입체이성질체의 1:1 혼합물인, [(1*S*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-트리이소프로필-실란(957 mg, 100%)을 맑은 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 - 7.22 (m, 5H), 6.01 - 5.78 (m, 1H), 5.15 - 4.88 (m, 2H), 4.85 - 4.53 (m, 2H), 4.20 - 3.90 (m, 1H), 3.63 - 3.35 (m, 1H), 2.58 - 2.08 (m, 2H), 1.31 - 1.10 (m, 3H), 1.11 - 0.78 (m, 21H) ppm.

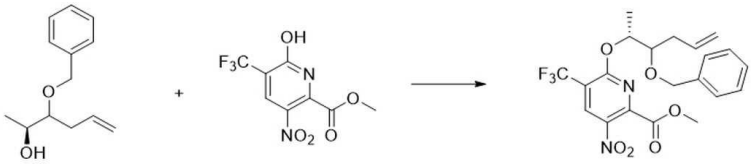
[2227] **단계 5: (2*S*)-3-벤질옥시헥스-5-엔-2-올**



[2228]

[2229] 무수 THF(140 mL) 중 [(1*S*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-트리이소프로필-실란(14.76 g, 40.704 mmol)의 용액에 THF 중 1M TBAF(41 mL의 1 M, 41.000 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(400 mL)로 희석하고 물(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~20% 아세트산에틸)로 정제하여 부분 입체이성질체의 혼합물인 (2*S*)-3-벤질옥시헥스-5-엔-2-올(7.363 g, 88%)을 맑은 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 - 7.20 (m, 5H), 5.96 - 5.77 (m, 1H), 5.20 - 4.99 (m, 2H), 4.78 - 4.44 (m, 2H), 3.98 - 3.67 (m, 1H), 3.47 - 3.20 (m, 1H), 2.56 - 1.94 (m, 3H), 1.24 - 1.12 (m, 3H) ppm.

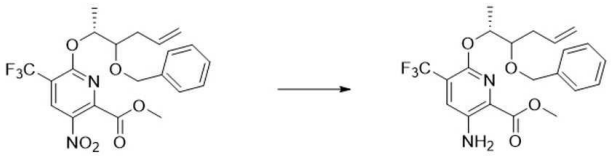
[2230] **단계 6: 메틸 6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**



[2231]

[2232] 반응 바이알에 무수 THF(1 mL) 중 메틸 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(67 mg, 0.2518 mmol), (2S)-3-벤질옥시헥스-5-엔-2-올(71 mg, 0.3442 mmol), 및 트리페닐포스핀(99 mg, 0.0875 mL, 0.3775 mmol)을 채웠다. DIAD(69.948 mg, 0.067 mL, 0.3459 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~10% 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(71 mg, 60%)를 맑은 겔로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.73 - 8.46 (m, 1H), 7.43 - 7.16 (m, 5H), 5.98 - 5.72 (m, 1H), 5.72 - 5.50 (m, 1H), 5.19 - 4.93 (m, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.12 - 3.91 (m, 3H), 3.84 - 3.61 (m, 1H), 2.54 - 2.26 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 454.13516, 확인된 값 455.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.96분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

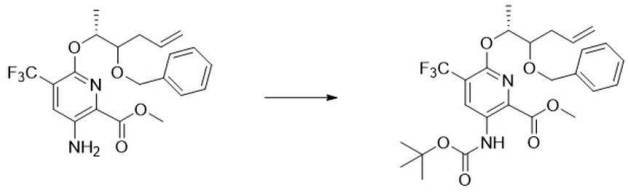
[2233] **단계 7: 메틸 3-아미노-6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**



[2234]

[2235] 아세트산(15 mL) 중 메틸 6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.255 g, 2.6514 mmol)의 용액에 철(740.34 mg, 13.257 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올(15 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸(50 mL) 및 포화 중탄산나트륨(100 mL)으로 희석하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 아세트산에틸(2 X 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~15% 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 3-아미노-6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.073 g, 93%)를 황색 겔로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 424.161, 확인된 값 425.0 (M+1)+; 유지 시간: 3.89분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

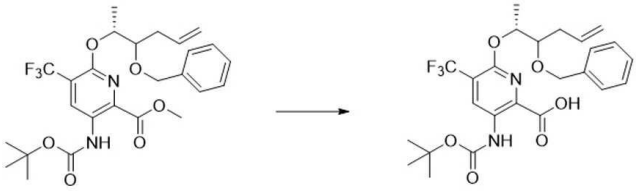
[2236] **단계 8: 메틸 6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**



[2237]

[2238] 무수 THF(20 mL) 중 메틸 3-아미노-6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.073 g, 2.4776 mmol) 및 Boc_2O(1.34 g, 6.1398 mmol)의 용액에 THF(5 mL의 1 M, 5.000 mmol) 중 1.0 M NaHMDS를 -78℃에서 적가하였다. 반응물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% 염화암모늄(20 mL)으로 차갑게 퀀칭시켰다. 반응물을 실온으로 가온시키고 아세트산에틸(3 X 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. ㅈ잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~15% 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.328 g, 100%)를 맑은 겔로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 524.21344, 확인된 값 525.3 (M+1)+; 유지 시간: 4.51분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2239] **단계 9: 6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**

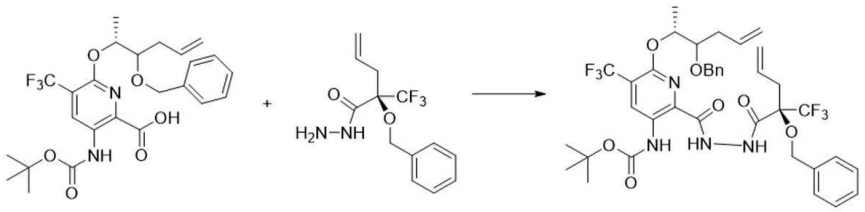


[2240]

[2241] THF(15 mL) 중 메틸 6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.328 g, 2.4812 mmol)의 용액에 물(5 mL) 중 LiOH(299 mg, 12.485 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl로 pH 1까지 산성화하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸(30 mL)과 물(10 mL)로 희석하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 아세트산에틸(2 X 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에

농축시켜 6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(1.067 g, 83%)을 연황색 겔로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 510.19778, 확인된 값 511.2 (M+1)+; 유지 시간: 4.21분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

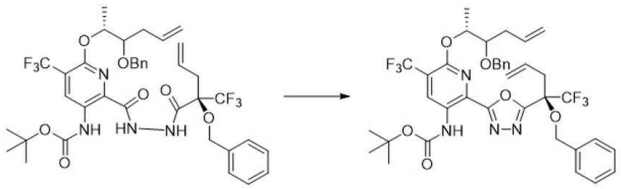
[2242] **단계 10: *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2243]

[2244] 아세트산에틸(10 mL) 중 6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(1.067 g, 2.0483 mmol), (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(600 mg, 2.0814 mmol), 및 피리딘(733.50 mg, 0.75 mL, 9.2731 mmol)의 용액에 아세트산에틸 중 1-프로판포스폰산 무수물(T_3P)(913.99 mg, 1.71 mL의 50% w/w, 1.4363 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 50 ℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산에틸(100 mL)로 희석하고 10% 염화암모늄(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~30% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-2-[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.506 g, 92%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 780.2958, 확인된 값 781.7 (M+1)+; 유지 시간: 4.54분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

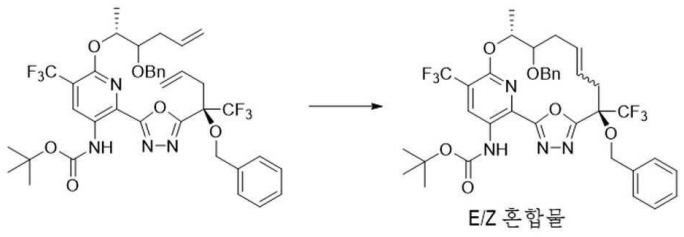
[2245] **단계 11: *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2246]

[2247] 아세토니트릴(25 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[6-[(1*R*)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.506 g, 1.8903 mmol) 및 DIEA(742.00 mg, 1 mL, 5.7411 mmol)의 용액에 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(440 mg, 2.3079 mmol)을 50℃에서 첨가하였다. 반응물을 70℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산에틸(100 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 10% 염화암모늄(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0%~5% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[6-[(1R)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-2-[5[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.278 g, 87%)를 황색 겔로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 762.2852, 확인된 값 763.6 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.79분; Merck Millipore Chromolith, SpeedROD C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변화하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴.

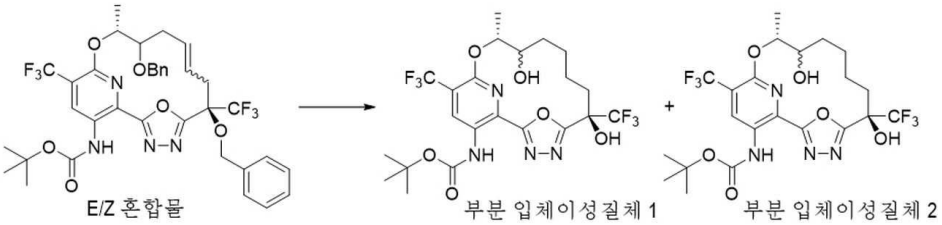
[2248] **단계 12: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,11-디벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**



[2249]

[2250] 반응 바이알에 *터트*-부틸 *N*-[6-[(1R)-2-벤질옥시-1-메틸-펜트-4-에녹시]-2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(108 mg, 0.1388 mmol) 및 무수 DCE(20 mL)를 채웠다. 반응 혼합물을 아르곤으로 2분 동안 퍼징하였다. 바이알을 밀봉하고 50℃로 가열하였다. Zhan 촉매-1B(10 mg, 0.0131 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0~10% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,11-디벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(88 mg, 56%)를 맑은 겔로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 734.2539, 확인된 값 735.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.77분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

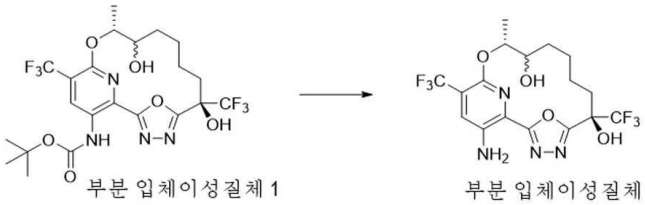
[2251] **단계 13: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,11-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**



[2252]

[2253] 반응 플라스크에 에탄올(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,11-디벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(88 mg, 0.0779 mmol)를 채웠다. 그런 다음, 10% Pd/C(50 mg, 10% w/w, 0.0470 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 1 기압의 수소 가스 하에 수소화시켰다. 셀라이트 패드를 통해 촉매를 여과하였다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0~20% 아세트산에틸)로 정제하여 처음 용리되는 이성질체로서, *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,11-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 1)(20 mg, 46%)를 수득하고; ESI-MS m/z 계산된 값 556.1757, 확인된 값 557.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.61분; 두 번째로 용리되는 이성질체로서, *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,11-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 2)(12 mg, 28%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 556.1757, 확인된 값 557.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.65분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

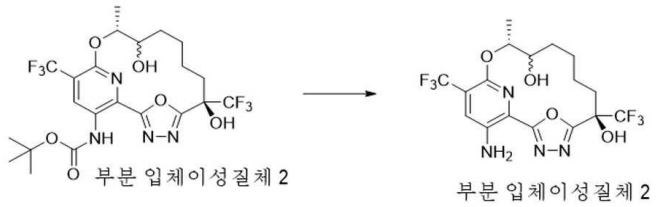
[2254] **단계 14: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,11-디올(부분 입체이성질체 1, 화합물 40)**



[2255]

[2256] 마이크로웨이브 바이알에 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,11-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트 (부분 입체이성질체 1)(133 mg, 0.2295 mmol) 및 헥사플루오로프로판올(5 mL)을 채웠다. 바이알을 밀봉하고 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0~30% 아세트산에틸)로 정제하여 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,11-디올(부분 입체이성질체 1)(75.8 mg, 71%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.88 - 4.69 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 3H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 456.12323, 확인된 값 457.3 (M+1)$^+$; 유지 시간: 2.17분; LCMS 방법: Water Cortex 2.7 μ C_{18}(3.0 mm x 50 mm), 55℃; 유속: 1.2 mL/분; 이동상: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 물에 이어서 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 아세토니트릴, 4분에 걸쳐 5%~100% B의 구배, 100% B에서 0.5분 동안 평형 유지한후, 1.5분에 걸쳐 5% B로 변화.

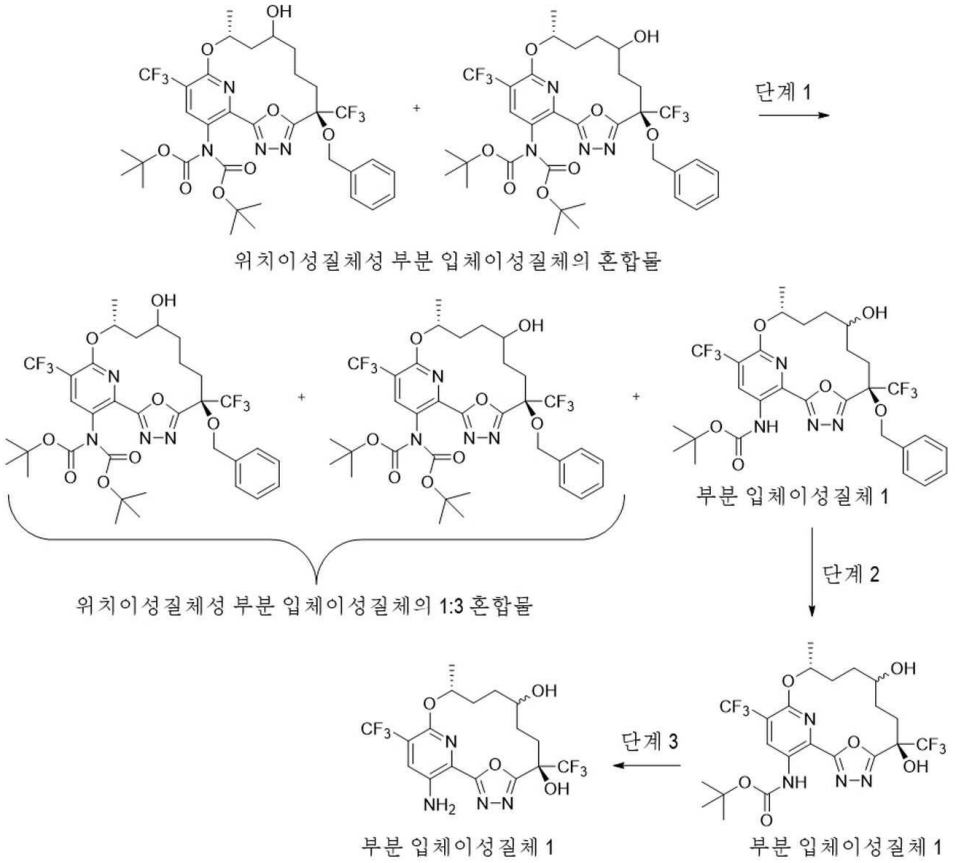
[2257] **단계 15: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,11-디올(부분 입체이성질체 2, 화합물 41)**



[2258]

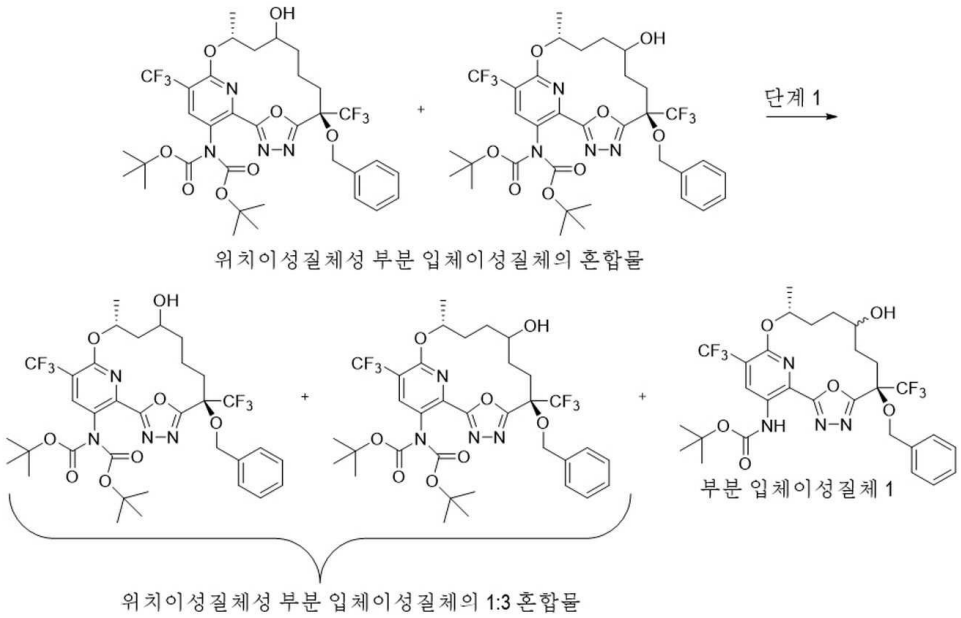
[2259] 마이크로웨이버블 바이알에 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,11-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트 (부분 입체이성질체 2)(75 mg, 0.1321 mmol) 및 헥사플루오로이소프로판올(5 mL)을 채웠다. 반응물을 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0~30% 아세트산에틸)로 정제하여 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,11-디올(부분 입체이성질체 2)(39.2 mg, 63%)을 황색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.09 - 4.92 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 1H) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 456.12323, 확인된 값 457.3 (M+1)$^+$; 유지 시간: 2.23분; LCMS 방법: Water Cortex 2.7 μ C_{18}(3.0 mm x 50 mm), 55℃; 유속: 1.2 mL/분; 이동상: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 물에 이어서 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 아세토니트릴, 4분에 걸쳐 5%~100% B의 구배, 100% B에서 0.5분 동안 평형 유지한후, 1.5분에 걸쳐 5% B로 변화.

[2260] **실시예 29: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,9-디올(부분 입체이성질체 1, 화합물 42)의 제조**



[2261]

[2262] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 1)**

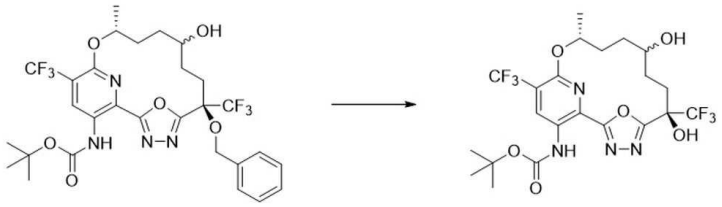


[2263]

[2264] DCM(30 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트 및 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-10-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(위치이성질체적 부분 입체이성질체의 혼합물)(0.45 g, 0.6027 mmol)의 용액에 실리카 겔(4.5 g, 74.895 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 실

리카 겔 크로마토그래피(80 g SiO_2; 구배: 0~10% EtOAc/DCM)로 2회 정제하고, 실리카 겔 크로마토그래피(80 g SiO_2; 구배: 10%~30%의 EtOAc/헵탄)로 정제하여 2개의 위치 이성질체의 1:3 혼합물로서, *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(미량 부분 입체이성질체) 및 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-10-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(주요 부분 입체이성질체)(215 mg, 55%)를 반고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 - 9.17 (m, 1H), 9.16 - 9.11 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 4.92 - 4.79 (m, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 2H), 4.16 - 3.92 (m, 1H), 2.77 (br dd, *J* = 13.1, 3.8 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.25 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.50 - 1.46 (m, 1H) ppm. 주요 생성물에 대한 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.88 (s, 3F), -74.11 (s, 3F). 미량 생성물에 대한 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.86 (s, 3F), -74.07 (s, 3F) ppm; 이와 더불어 순수한 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-매탈-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트라아트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 1)(175 mg, 45%)도 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 - 9.08 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 5H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.30 (dt, *J* = 14.8, 5.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.53 - 1.50 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.84 (s, 3F), -73.91 (s, 3F) ppm.

[2265] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,9-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 1)**



[2266]

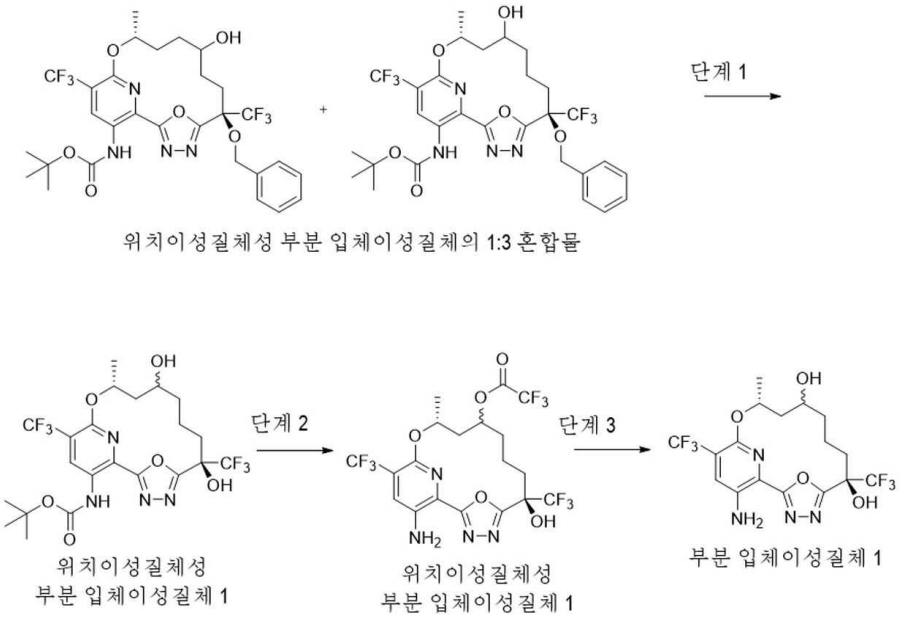
[2267] MeOH(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 1)(60 mg, 0.0928 mmol)의 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐(50% 습식, 30 mg, 0.0141 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 수소(풍선) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 용리 구배: 10~30% EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,9-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 1)(48 mg, 93%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.65 (br s, 1H), 5.07 - 4.94 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.29 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.58 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.54 - 1.47 (m, 4H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.96 (s, 3F), -78.47 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 556.17566, 확인된 값 557.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.62분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2268] **단계 3: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,9-디올(부분 입체이성질체 1, 화합물 42)**

[2269]

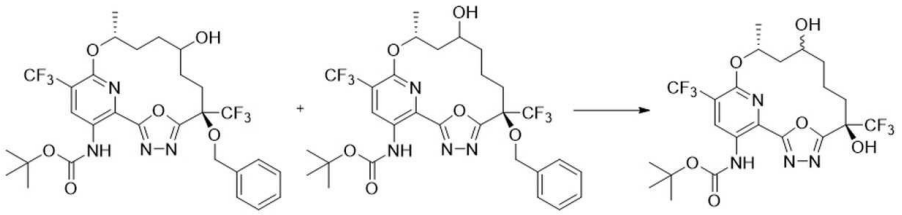
[2270] DCM(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,9-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 1)(38 mg, 0.0683 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 감압 하에 농축시키고 MeOH(2 X 3 mL)와 함께 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 mL)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(12 g SiO_2; 용리 구배: 10~50% EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하여 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,9-디올(부분 입체이성질체 1)(23 mg, 74%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 5H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.51 (s, 3F), -76.36 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 456.12323, 확인된 값 457.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.94분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2271] **실시예 30: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,10-디올(부분 입체이성질체 1, 화합물 43)의 제조**



[2272]

[2273] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,10-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(위치이성질체적 부분 입체이성질체 1)**

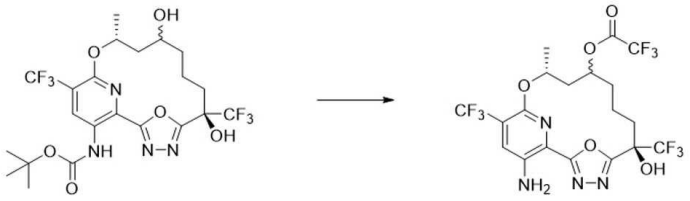


위치이성질체성 부분 입체이성질체의 (1:3) 혼합물 → 위치이성질체성 부분 입체이성질체 1

[2274]

[2275] MeOH(3 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트 및 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-10-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트의 1:3 혼합물(위치이성질체적 부분 입체이성질체의 1:3 혼합물)(80 mg, 0.1237 mmol)의 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐(50% 습식, 30 mg, 0.0141 mmol)을 첨가하였다. 진공을 통해 공기를 질소를 3회 교환하였다. 혼합물을 수소(풍선) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(40 g SiO_2; 용리 구배: 0~30% EtOAc/헵탄)로 2회 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,10-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(위치이성질체성 부분 입체이성질체 1)(30 mg, 44%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 2.85 (br dd, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.01 - 1.79 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.62 - 1.47 (m, 14H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.88 (s, 3F), -77.40 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 556.17566, 확인된 값 557.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.62분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2276] **단계 2: [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-10-일] 2,2,2-트리플루오로아세테이트(위치이성질체성 부분 입체이성질체 1)**

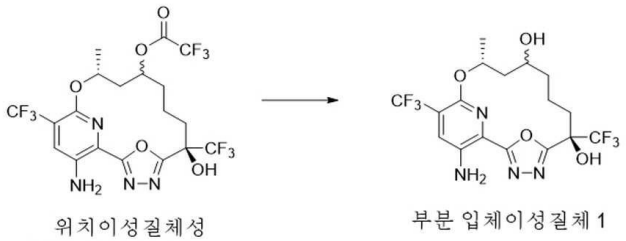


위치이성질체성 부분 입체이성질체 1 → 위치이성질체성 부분 입체이성질체 1

[2277]

[2278] DCM(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,10-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(위치이성질체성 부분 입체이성질체 1)(30 mg, 0.0539 mmol)의 용액에 TFA(2.9600 g, 2 mL, 25.960 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 40℃에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 용리 구배: 0~30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-10-일] 2,2,2-트리플루오로아세테이트(위치이성질체성 부분 입체이성질체 1)(27 mg, 91%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 5.59 (tdd, *J* = 8.5, 3.9, 2.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.58 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.01 (dd, *J* = 14.3, 3.8 Hz, 1H), 2.64 (br t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.71 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.00 (s, 3F), -75.28 (s, 3F), -77.43 (s, 3F) ppm.

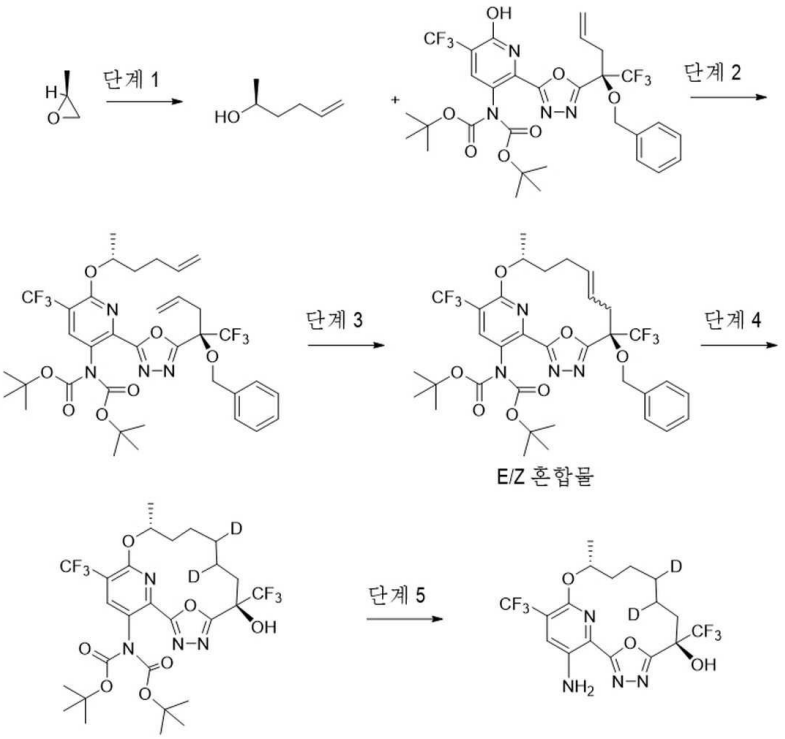
[2279] **단계 3: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,10-디올(부분 입체이성질체 1, 화합물 43)**



[2280]

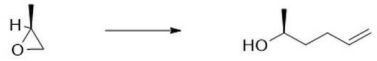
[2281] 0℃의 THF(2 mL) 중 [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-10-일] 2,2,2-트리플루오로아세테이트(위치이성질체성 부분 입체이성질체 1)(27 mg, 0.0489 mmol)의 용액에 H_2O(0.5 mL) 중 NaOH(8.6 mg, 0.2150 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$(5 mL) 및 염수(3 mL)로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2; 용리 구배: 20~50% EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하여 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,10-디올(부분 입체이성질체 1)(17 mg, 76%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 2.60 (br dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.75 - 1.50 (m, 4H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.55 (s, 3F), -76.26 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 456.12323, 확인된 값 457.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.87분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2282] **실시예 31: (6*R*,12*R*)-17-아미노-8,9-디듀테리오-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(화합물 44)의 제조**



[2283]

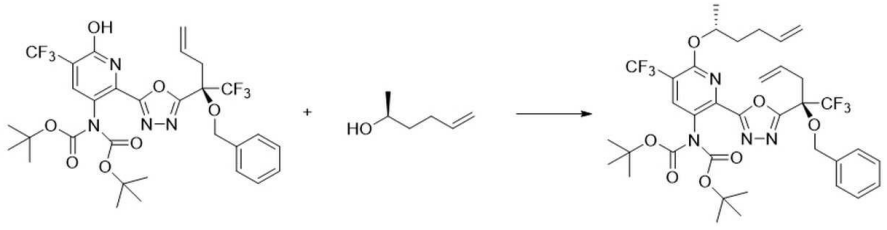
[2284] **단계 1: (2*S*)-헥스-5-엔-2-올**



[2285]

[2286] 디에틸 에테르 중 알릴(브로모)마그네슘(103 mL의 1 M, 103.00 mmol)의 황색 용액에 브롬화구리(975 mg, 6.7968 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 흑색 혼합물을 -78℃에서 교반하였다. 5분 후, THF(30 mL) 중 (2*S*)-2-메틸옥시란(1.9896 g, 2.4 mL, 34.257 mmol)의 용액을 적하 깔때기를 이용해 -78℃에서 20분에 걸쳐 적가하였다. 그런 다음, 흑색 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 메탄올(16 mL)을 -78℃에서 첨가하고, 이어서 수성 염화수소(2 M, 80 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, MTBE(120 mL)를 첨가하고, 수성층을 분리하고 MTBE(2 X 120 mL)로 추출하였다. 유기층을 수성 염화수소(1 M, 50 mL), 물(50 mL), 수성 티오황산나트륨(10%, 50 mL)으로 세척하고, 물(50 mL)로 다시 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 오일 잔류물을 실리카 겔과 함께 로딩하고, 실리카 겔을 이용한 액체 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 아세트산에틸(0~30%))로 정제하여 (2*S*)-헥스-5-엔-2-올(1.66 g, 44%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.93 - 5.75 (m, 1H), 5.14 - 4.89 (m, 2H), 3.92 - 3.72 (m, 1H), 2.28 - 2.01 (m, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 3H) ppm.

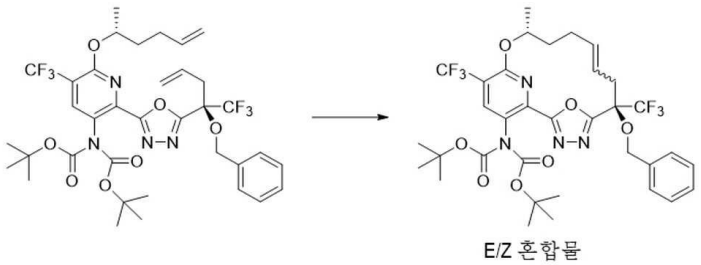
[2287] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2288]

[2289] 톨루엔(4 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(325 mg, 0.4818 mmol) 및 (2*S*)-헥스-5-엔-2-올(160 mg, 1.4377 mmol)의 용액을 트리페닐포스핀(264 mg, 1.0065 mmol)에 이어서 DIAD(205.40 mg, 0.2 mL, 1.0158 mmol)로 실온에서 처리하였다. 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 황색 현탁액을 진공 하에 농축시킨 다음, DCM과 함께 실리카 상에 건조 충진하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(0~30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(320 mg, 74%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 5H), 5.93 (td, *J* = 17.0, 7.1 Hz, 1H), 5.86 - 5.74 (m, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 5.28 - 5.15 (m, 2H), 5.03 - 4.88 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 2.27 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.43 (s, 18H), 1.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.13 내지 -64.28 (m, 3F), -73.32 내지 -73.43 (m, 3F) ppm.

[2290] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**



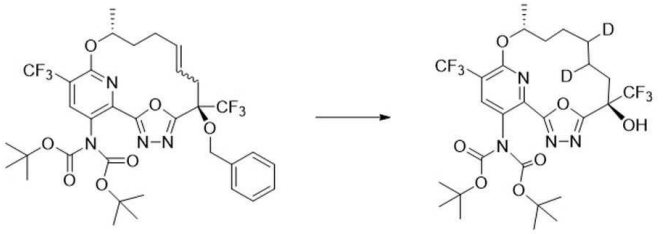
[2291]

[2292] 1,2-디클로로에탄(175 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(320 mg, 0.3582 mmol)의 교반 용액에 질소를 24시간 동안 버블링하여 탈기하였다. 60℃의 용액에 Zhan 촉매-1B(18 mg, 0.0245 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 이 온도에서 40분 동안 교반하였다. 그런 다음, 동일한 양의 Zhan 촉매-1B(18 mg, 0.0245 mmol)를 첨가하고, 60℃에서 2.5시간 동안 계속 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 몇 방울의 DMSO(약 5~6방울)로 촉매를 퀀칭시키고, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0% 내지 90%의 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-*부틸* *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(290 mg, 73%)를, 여전히 미지의 불순물이 함유된 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 5H), 5.84 (dt, *J* = 14.9, 7.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.64 (m, 1H), 5.28 - 5.15 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 2.33 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 13.0, 7.1 Hz, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 18H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ

[2293] -63.96 (s, 3F), -74.55 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 728.26447, 확인된 값 573.2 (M-155, -Boc,

[2294] $-{}^{t}Bu)^{+}$; 유지 시간: 4.48분; LCMS 방법: XBridge C_{18} 4.6 x 75 mm 5 μm; 6분에 걸쳐, 95% NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 구배에서 1분 평형화, 0 내지 3분 동안 95% 아세토니트릴, 및 3분 동안 유지; 유속: 1.5 mL/분.

[2295] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-8,9-디듀테리오-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트**

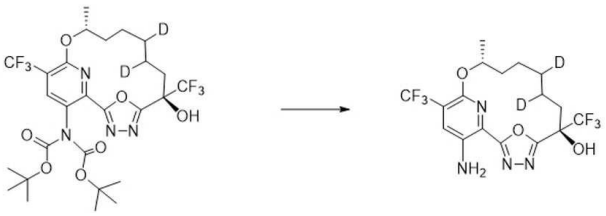


E/Z 혼합물

[2296]

[2297] 질소 하에, CD_3OD(5.6 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(140 mg, 0.1921 mmol)의 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐(36 mg, 0.0338 mmol)을 첨가하였다. 진공을 통해 질소를 중수소 가스로 3회 교체하였다. 혼합물을 중수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc(30 mL)로 세척한 다음, 감압 하에 진공에 의해 농축시켜 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-8,9-디듀테리오-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1,12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(127 mg, 88%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 1H), 3.95 - 3.65 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.67 - 1.19 (m, 25H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.99 (s, 3F), -77.58 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 642.2457, 확인된 값 487.1 $(M-155)^{+}$; 유지 시간: 4.01분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

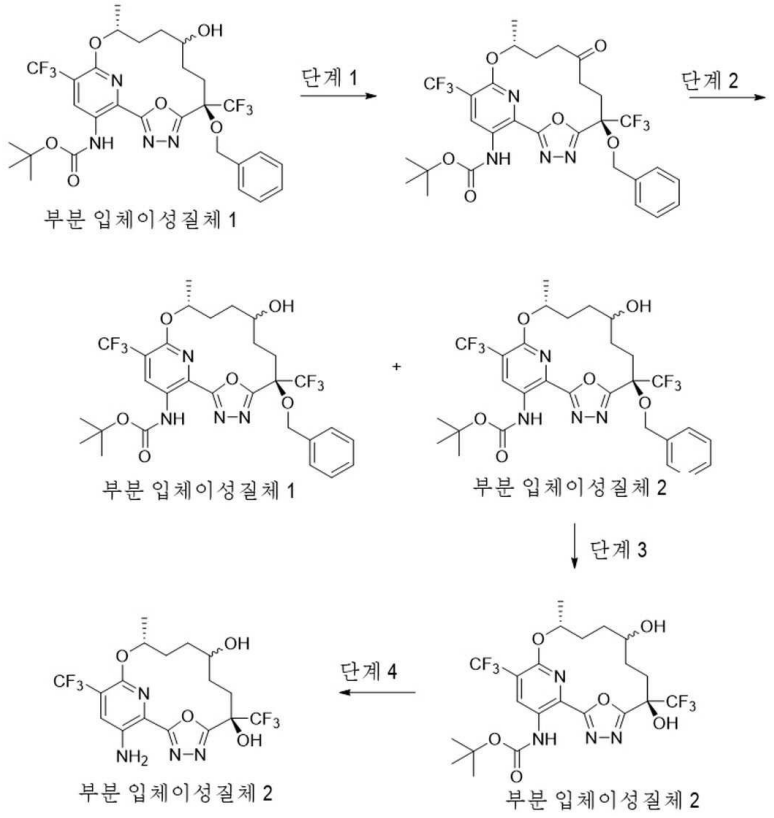
[2298] **단계 5: (6*R*,12*R*)-17-아미노-8,9-디듀테리오-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(화합물 44)**



[2299]

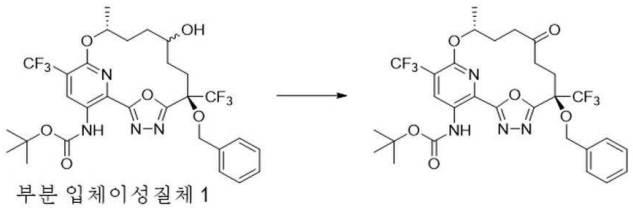
[2300] 디클로로메탄(1.4 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-8,9-디듀테리오-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(127 mg, 0.1682 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(2.0720 g, 1.4 mL, 18.172 mmol)을 첨가하였다.. 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 디클로로메탄(5 mL)으로 희석한 다음, 감압 하에 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸(100 mL)에 용해시키고, 수성 포화 중탄산나트륨 용액(3 X 15 mL) 및 염수(1 X 15 mL)로 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2, 구배: 헵탄 중 0~25% 아세트산에틸)로 정제하였다. 생성물을 최소량의 아세토니트릴 및 물에 용해시키고, 밤새 동결건조시켜 (6*R*,12*R*)-17-아미노-8,9-디듀테리오-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(70 mg, 94%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.58 - 1.37 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.50 (s, 3F), -76.40 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 442.1409, 확인된 값 443.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.53분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2301] **실시예 32: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,9-디올(부분 입체이성질체 2, 화합물 45)의 제조**



[2302]

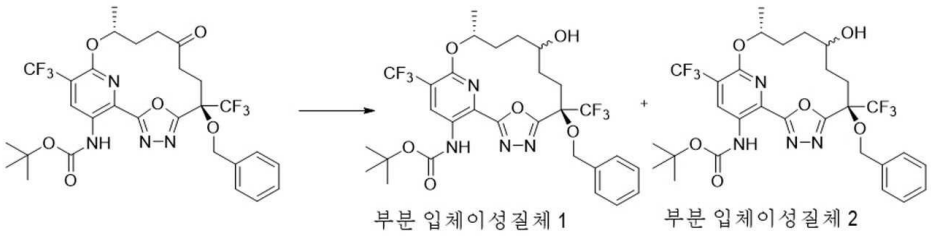
[2303] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-9-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**



[2304]

[2305] DCM(12 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(147 mg, 0.2274 mmol) 용액에 $NaHCO_3$(320 mg, 3.8092 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 데스-마틴 페리오디난(108 mg, 0.2546 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(8 mL)으로 처리하고 CH_2Cl_2(3 X 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(24 g SiO2; 용리 구배: 10~30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-9-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(120 mg, 82%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.71 (ddd, *J* = 16.9, 10.1, 2.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.85 (s, 3F), -74.57 (s, 3F) ppm.

[2306] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 2)**



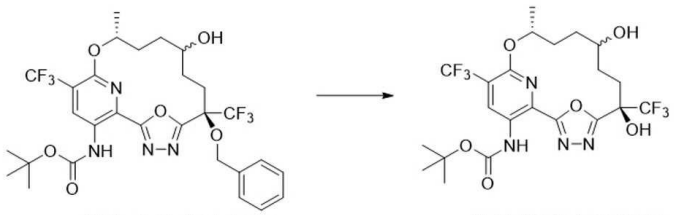
[2307]

[2308] 0℃의 EtOH(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-9-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(120 mg, 0.1862 mmol)의 용액에 EtOH(1 mL) 중 $NaBH_4$(4.8 mg, 0.1269 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 더 많은 $NaBH_4$(4 mg, 0.1057 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 아세톤(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 잔류물을 물(2 mL)로 처리하고 CH_2Cl_2(3 X 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80 g SiO_2; 용리 구배: 10~30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 2개의 부분 입체이성질체를 수득하였다. 원하는 부분 입체이성질체 2, *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 2)(60 mg, 50%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 4.85 - 4.67 (m, 3H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.49

(d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.87 (s, 3F), -74.08 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 646.2226, 확인된 값 647.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.14분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2309] 다른 거울상이성질체인 부분 입체이성질체 1은, *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(60 mg, 50%)를 무색 오일로서 처음 용리한 것이다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 - 9.07 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 5H), 5.01 (ddd, J = 9.5, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 2.63 (dt, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 14.8, 5.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.85 (s, 3F), -73.92 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 646.2226, 확인된 값 647.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.16분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

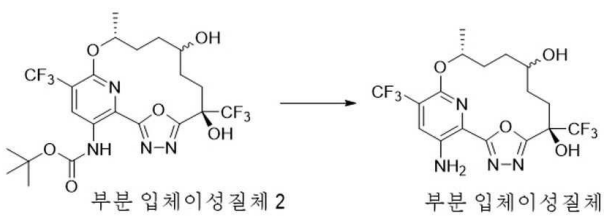
[2310] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,9-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 2)**



[2311]

[2312] MeOH(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-9-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 2)(60 mg, 0.0928 mmol)의 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐(50% 습식, 30 mg, 0.0141 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 수소(풍선) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 용리 구배: 10~30% EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,9-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 2)(48 mg, 93%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.65 (br s, 1H), 5.07 - 4.94 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.29 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.58 (br t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.54 - 1.47 (m, 4H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.96 (s, 3F), -78.47 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 556.17566, 확인된 값 557.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.62분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

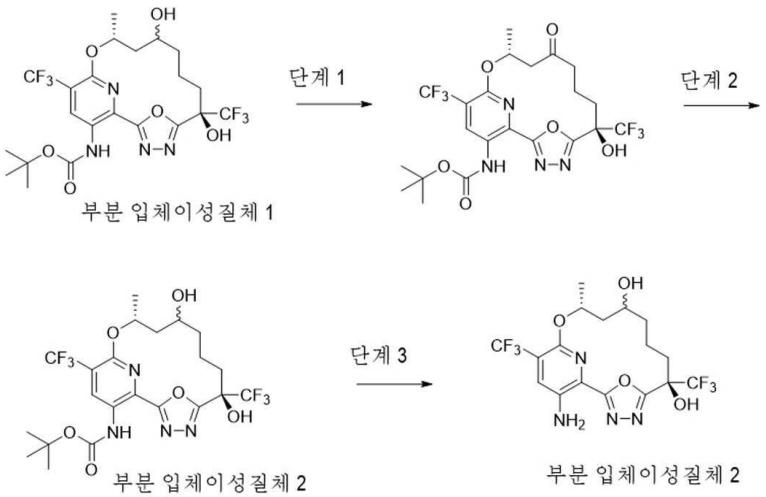
[2313] **단계 4: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,9-디올(부분 입체이성질체 2, 화합물 45)**



[2314]

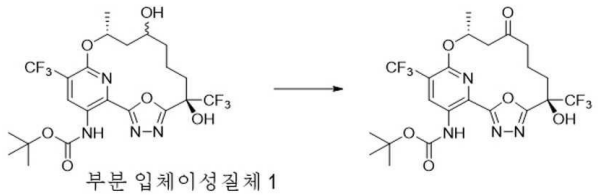
[2315] 0℃의 CH_2Cl_2(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,9-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트 (부분 입체이성질체 2)(38 mg, 0.0683 mmol)의 용액에 TFA(1.4800 g, 1 mL, 12.980 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 13~15℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH(2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고 MeOH(2 X 3 mL)와 함께 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 mL)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$(4 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2; 용리 구배: 10~30% EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하고, 생성물을 동결 건조시켜 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,9-디올(부분 입체이성질체 2)(19 mg, 57%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.45 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.47 (s, 3F), -76.20 (br. s., 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 456.1232, 확인된 값 457.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.89분; Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2316] **실시예 33: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,10-디올(부분 입체이성질체 2, 화합물 46)의 제조**



[2317]

[2318] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-10-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**

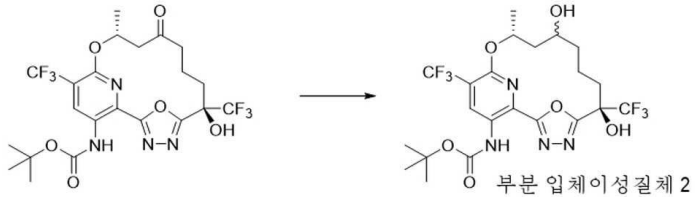


[2319]

[2320] CH_2Cl_2(8 mL) 중 *터트*-부틸 N-[(6*R*,12*R*)-6,10-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(65 mg, 0.1168 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(168 mg, 1.9998 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 데스-마틴 페리오디난(51 mg, 0.1202 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10 mL)으로 처리하고 CH_2Cl_2(3 X 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2; 용리 구배: 10~60% EtOAc/헵탄)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-10-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-

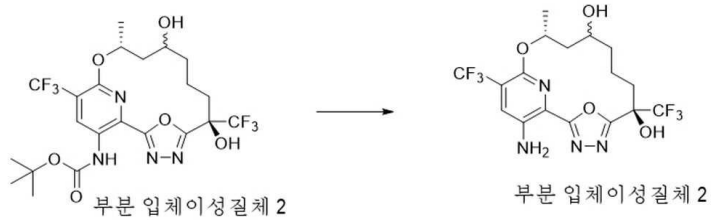
3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(38 mg, 59%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 5.24 (quind, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.56 (dd, *J* = 18.3, 1.7 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 3H), 2.47 (dd, *J* = 18.3, 6.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.83 (s, 3F), -78.16 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 554.16003, 확인된 값 499.1 $(M-55)^+$; 유지 시간: 2.36분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2321] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,10-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 2)**

[2322] 

[2323] 0℃의 EtOH(4 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-10-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(33 mg, 0.0595 mmol)의 용액에 EtOH(0.5 mL) 중 $NaBH_4$(2.1 mg, 0.0555 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 아세톤(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2; 용리 구배: 0~50% EtOAc/헵탄)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,10-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 2)(10 mg, 30%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 2H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.58 - 2.38 (m, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.85 (s, 3F), -77.65 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 556.17566, 확인된 값 557.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.5분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

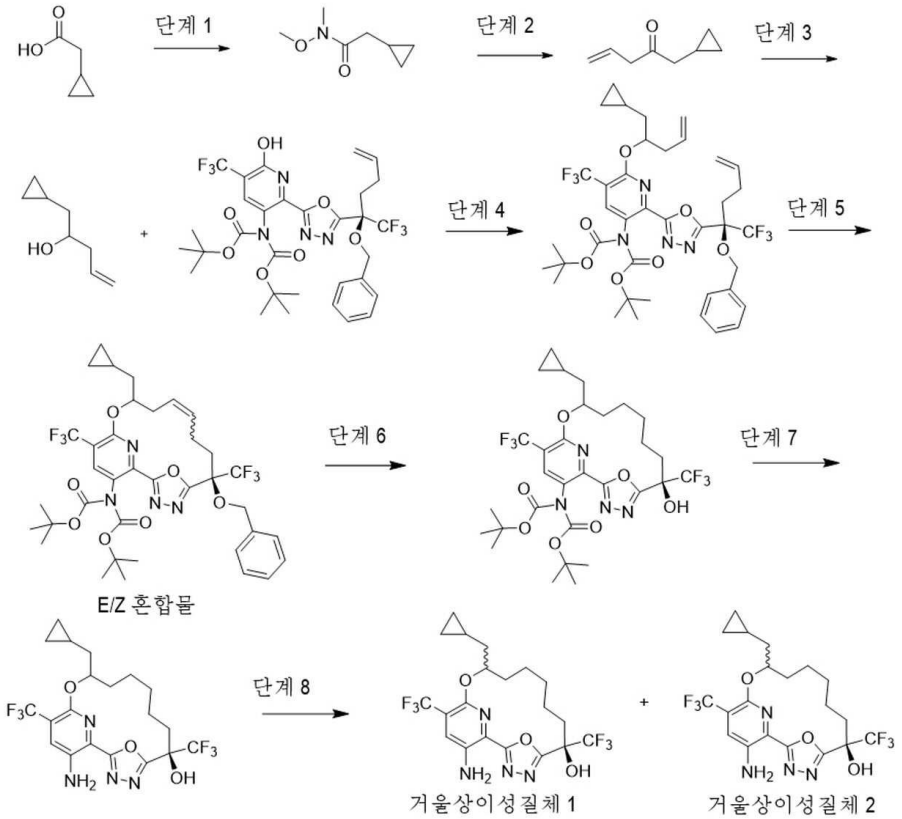
[2324] **단계 3: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,10-디올(부분 입체이성질체 2, 화합물 46)**

[2325] 

[2326] 0℃의 CH_2Cl_2(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6,10-디하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 2)(20 mg, 0.0359 mmol)의 용액에 TFA(740.00 mg, 0.5 mL, 6.4899 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 9~13℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(1 mL)로 처리하고, 실온에서 농축시키고 MeOH(2 X 2 mL)와 함께 증발시켰다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$(5 mL)으로 처리하고 CH_2Cl_2(3 X 10 mL)로

추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 용리 구배: 10~30%의 EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하여, 이차 알코올(약 3 mg)과 함께 형성된 트리플루오로아세테이트 및 원하는 생성물의 제1 수확물을 수득하였다. 트리플루오로아세테이트를 THF(1 mL)에 용해시키고, 1 N 수성 NaOH(0.1 mL)로 실온에서 20분 동안 처리하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(1 mL)으로 처리하고 CH_2Cl_2(2 X 5 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 용리구배: 10~30% EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하여 제2 수확물을 수득하였다. 2개의 수확물을 합치고 동결 건조시켜 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,10-디올(부분 입체이성질체 2)(10 mg, 59%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.23 - 5.14 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.55 -1.65 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.50 (s, 3F), -77.01 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 456.12323, 확인된 값 457.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.76분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2327] **실시예 34: (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 47) 및 (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 48)의 제조**



[2328]

[2329] **단계 1: 2-시클로프로필-*N*-메톡시-*N*-메틸-아세트아미드**

[2330]

[2331] DCM(100 mL) 중 2-시클로프로필아세트산(10 g, 99.884 mmol)의 교반 용액에 CDI(18.5 g, 114.09 mmol)를 나누

어 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, *N,O*-디메틸 하이드록실아민(염산염)(10.000 g, 102.52 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 얼음처럼 차가운 물(100 mL)에 붓고, 아세트산에틸(300 X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔(230~400 메시)를 이용한 컬럼 크로마토그래피(용리제: 12% (아세트산에틸-헥산))로 정제하여 2-시클로프로필-*N*-메톡시-*N*-메틸-아세트아미드(12 g, 84%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.63 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.991-0.92 (m, 1H), 0.46 - 0.42 (m, 2H), 0.12 - 0.09 (m, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 143.09464, 확인된 값 144.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.29분; LCMS 방법: TCG 방법 10: Zorbax Ext C_{18}, 50 X 4.6 mm 5mm, 5분 동안 물(10 μM NH_4OAc 조절제 포함) 중 10~90% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2332] **단계 2: 1-시클로프로필펜트-4-엔-2-온**

[2333]

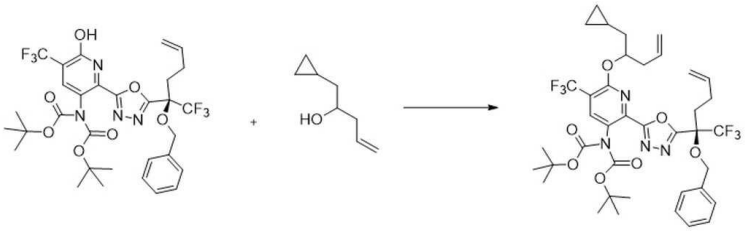
[2334] THF(10.5 mL) 중 2-시클로프로필-*N*-메톡시-*N*-메틸-아세트아미드(0.5 g, 3.4920 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, 22분에 걸쳐 Et_2O 중 알릴마그네슘 브로마이드(5 mL의 1 M, 5.0000 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응물을 이 온도에서 2시간 10분 동안 유지시킨 다음, -78℃에서 포화 수성 NH_4Cl(50 mL)로 처리하였다. 유기층을 덜어내고, 수성상을 DCM(4 X 40 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 NH_4Cl(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 25℃에서 조심스럽게 농축시켜 미정제 잔류물(0.564 g)을 수득하였다. 잔류물은 생성물 1-시클로프로필펜트-4-엔-2-온(564 mg, 77%)을 맑은 오일로서 함유하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 6.00 - 5.86 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.07 - 0.93 (m, 1H), 0.61 - 0.53 (m, 2H), 0.11 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H) ppm.

[2335] **단계 3: 1-시클로프로필펜트-4-엔-2-올**

[2336]

[2337] THF(36 mL) 중 수소화 리튬 알루미늄(1.24 g, 32.671 mmol)의 슬러리를 질소 하에 -78℃로 냉각시켰다. 슬러리를 THF(7 mL) 중 1-시클로프로필펜트-4-엔-2-온(3 g, 21.743 mmol)의 용액을 40분에 걸쳐 적가하여 처리하고, 이 온도에서 추가로 2시간 동안 유지시켰다. 슬러리를 -78℃에서 H_2O(20 mL)를 조심스럽게 적가하여 처리한 다음, DCM(150 mL)으로 희석하고, 수조를 제거하여 실온으로 가온하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이상성 혼합물의 제2 성분으로서 백색 겔이 생성되었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 CH_2Cl_2(2 X 200 mL)로 헹구었다. 여액을 진공(28℃, 140 mmHg)에서 농축시켜 연황색 미정제 오일(2.99 g)을 수득하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(120 g SiO_2를 헥산에 로딩하고, 40분에 걸쳐 헥산 중 0~10% Et_2O로 구배로 용리함)로 정제하였다. 순수 분획을 합치고, 용매를 감압(28℃, 140 mm Hg) 하에 조심스럽게 제거하여, 목적한 1-시클로프로필펜트-4-엔-2-올(1.41 g, 51%)을 투명한 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 5.85 (dddd, *J* = 17.0, 10.4, 7.8, 6.5 Hz, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 2H), 3.77 (tt, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.19 (dtt, *J* = 14.0, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 1.47 - 1.31 (m, 2H), 0.82 - 0.70 (m, 1H), 0.55 - 0.41 (m, 2H), 0.12 (dtd, *J* = 9.2, 4.8, 3.3 Hz, 1H), 0.08 - 0.03 (m, 1H) ppm.

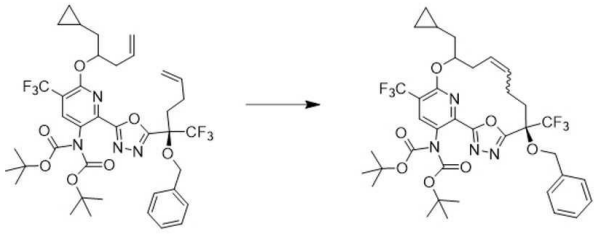
[2338] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[1-(시클로프로필메틸)부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2339]

[2340] 톨루엔(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(500 mg, 0.7116 mmol) 및 1-시클로프로필펜트-4-엔-2-올(200 mg, 1.7830 mmol)의 용액은, 아르곤 하에 실온에서 DIAD(261.00 mg, 0.25 mL, 1.2908 mmol)를 1분에 걸쳐 적가하고, 이어서 트리페닐포스핀(289 mg, 1.1019 mmol)을 한번에 첨가하여 처리하였다. 반응물을 실온에서 총 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$(20 mL)로 처리하고, EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(1 X 20 mL), 포화 수성 NH_4Cl(1 X 20 mL), 및 염수(1 X 20 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 황색 미정제 오일(1.13 g)을 수득하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80 g SiO2, 건조 로딩, 20분에 걸쳐 헥산 중 0~50% Et2O의 구배로 용리함)로 정제하였다. 순수 분획을 합치고, 용매를 진공에서 증발시켜 생성물 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[1-(시클로프로필메틸)부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(465 mg, 76%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 796.3271, 확인된 값 797.8 $(M+1)^+$; 유지 시간: 9.44분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2341] **단계 5: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**

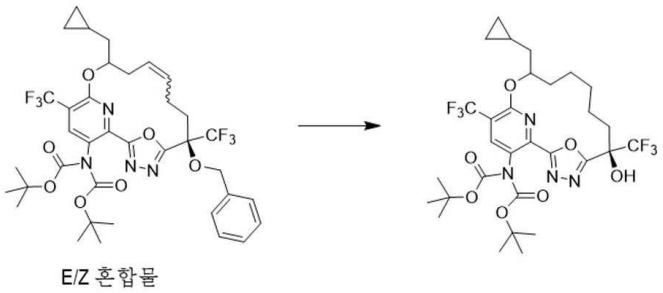


[2342]

[2343] 아르곤 하에 플라스크에, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[1-(시클로프로필메틸)부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(465 mg, 0.5836 mmol)에 이어서 1,2-디클로로에탄(280 mL)을 채웠다. 반응 용액을 실온에서 Zhan 촉매-1B(52 mg, 0.0708 mmol)로 처리하였다. 반응물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. LCMS는 95%를 초과하는 출발 물질이 생성물로 변환되었음을 나타냈다. LCMS는 임시 출발 물질 피크의 추가 변환을 나타내지 않았다. 반응물을 DMSO 한 방울로 처리하고, 반응 용기 내용물을 SiO_2 상에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g SiO2, 건조 로딩, 20분에 걸쳐 헥산 중 0~15% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하였다. 물질을 회수하고, 목표 물질을 함유하는 분획을 합치고, 용매를 진공에서 증발시켜 생성물 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(272 mg, 52%)를 부분 입체이성질체의 혼합물로서 수득하였은데; 물질은 투명한 오일로 보였다. 9.10분과 9.25분의 2개의 피크는 각각 다음와 같다: ESI-MS m/z 계산된 값 768.2958, 확인된 값 769.8 (M+1)+; 유지 시간: 9.1분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2344] **단계 6: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-(시클로프로필메틸)-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-**

일]카르바메이트

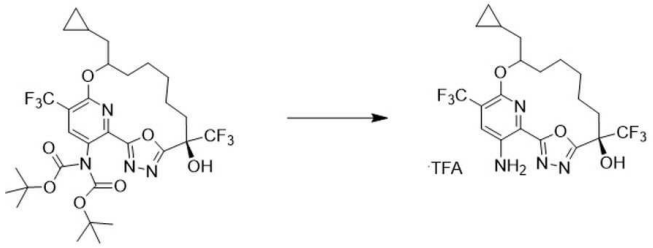


E/Z 혼합물

[2345]

[2346] 플라스크를, EtOH(4.8 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(88 mg, 0.1145 mmol)로 채웠다. 그런 다음, N_2를 용액을 통해 5분 동안 버블링하였다. 그런 다음, 용액을 실온에서 Pd/C(24 mg, 10% w/w, 0.0226 mmol)로 처리하고, N_2를 용액을 통해 5분 동안 버블링하였다. 그런 다음, H_2 가스를 혼합물을 통해 20분 동안 버블링하고, 풍선을 사용해 H_2의 분위기를 유지시켰다. 11시간 후에 반응이 완료되었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, Celite를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 생성물 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-(시클로프로필메틸)-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(74 mg, 94%)를 부분 입체이성질체의 혼합물로서 수득하였는데; 이 물질은 연황색 오일로 보였는데, 이는 면밀히 건조시켰을 때 송진 비슷한 거품이 되었다. ESI-MS m/z 계산된 값 680.26447, 확인된 값 581.3 $(M-99)^+$; 유지 시간: 8.01분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

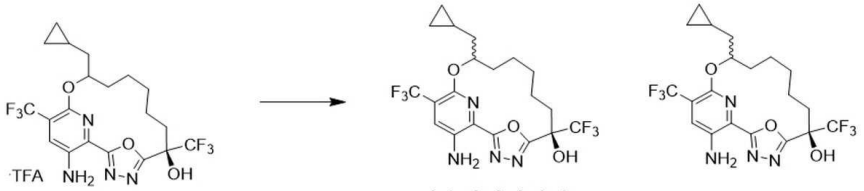
[2347] **단계 7: (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(트리플루오로아세테이트 염)**



[2348]

[2349] 바이알에, *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-(시클로프로필메틸)-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-3,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노아데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일] 카르바메이트(155 mg, 0.2277 mmol)를 충진하고, 0℃의 DCM(1.4 mL) 중 TFA(518.00 mg, 0.35 mL, 4.5429 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응물을 3시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. LCMS는 변환이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 진공에서 농축시켜 목표 생성물의 미정제 잔류물(128 mg)을 수득하였다. 물질을 역상 HPLC(Higgins Analytical C_{18} 250 X 20 mm; 구배: 70분에 걸쳐 50~95%B; 유속: 25mL/분, 254 nm, 완충액 A: H_2O 중 0.1% CF_3CO_2H, 완충액 B: 아세토니트릴 중 0.1% CF_3CO_2H)로 추가로 정제하였다. 순수 분획을 합치고, 용매를 진공에서 증발시켜 생성물 (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(트리플루오로아세테이트 염)(71 mg, 51%)을 짙은 황색 수지로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 480.1596, 확인된 값 481.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.27분; LCMS 방법: Water Cortex 2.7u C_{18} (3.0 mm X 50 mm), 온도: 55℃; 유속: 1.2 mL/분; 이동상: 100% 물(0.1% CF_3CO_2H 포함), 이어서 100% 아세토니트릴(0.1% CF_3CO_2H 포함), 구배: 4분에 걸쳐 5% 내지 100% B, 0.5분 동안 100% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B에서 평형화.

[2350] **단계 8: (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 47) 및 (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 48)**



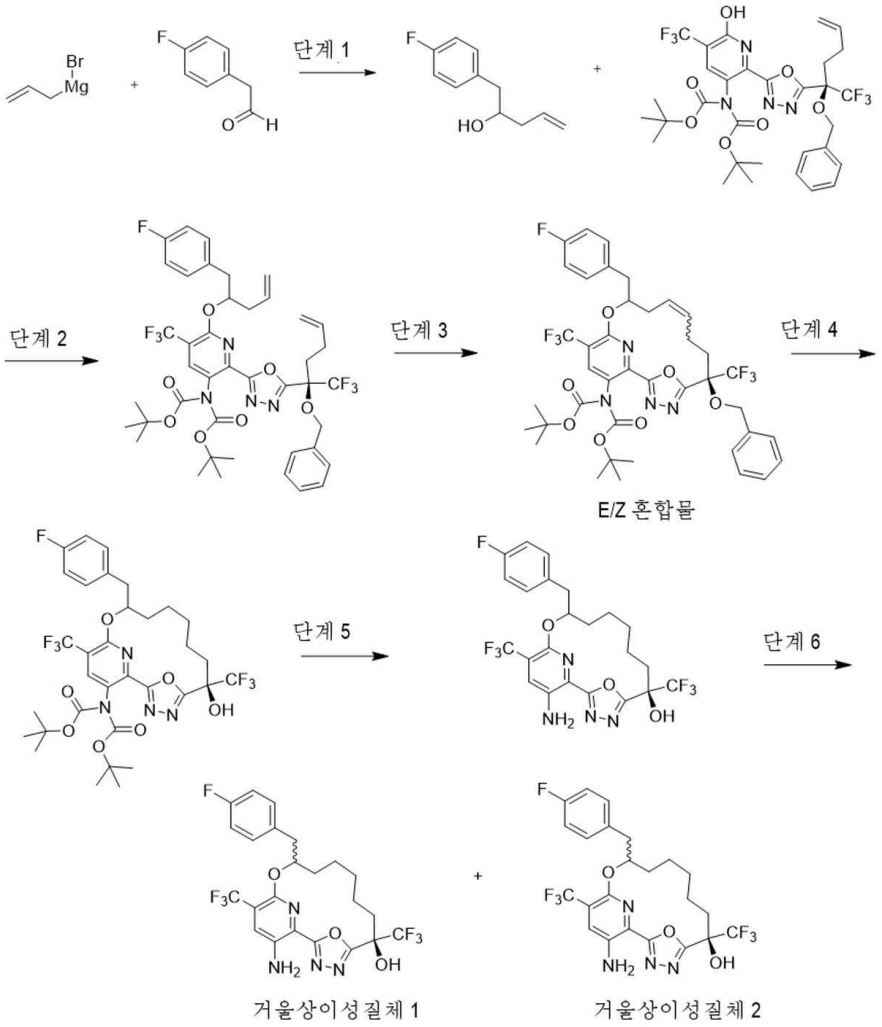
[2351]

[2352] (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(트리플루오로아세테이트 염)(83 mg, 0.1728 mmol)의 2개의 부분 입체이성질체는 EtOH 중 0.1% 디에틸아민을 공용매로서 사용하여 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)에 의해 분리하였다. 그런 다음, 각각의 부분 입체이성질체를 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고 동결-건조시켜(아세토니트릴/물 혼합물) (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(45 mg) 및 (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(31 mg)을 수득하였다. 거울상이성질체 1(2 mg)을 아세토니트릴(2 X 3 mL)과 공동 증발시켜도 이소프로판올을 제거할 수는 없었다. 거울상이성질체 1(2 mg)을 EtOAc에 용해시키고, 1 N HCl로 세척하여 이소프로판올을 제거할 수 있지만, ^{1}H NMR에 의해 부산물이 관찰되었다. 거울상이성질체 1(약 39 mg)을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 용리 구배: 10~30% EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하고, 동결 건조시켜 (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1,12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(34 mg, 40%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 14.5, 9.0, 5.3 Hz, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 3H), 1.54 - 1.40 (m, 3H), 1.35 (ddd, *J* = 14.5, 8.2, 2.4 Hz, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 0.94 - 0.83 (m, 1H), 0.50 - 0.41 (m, 1H), 0.35 (tt, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 0.16 (dq, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 0.08 내지 -0.01 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.38 (s, 3F), -79.03 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 480.1596, 확인된 값 481.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.83분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2353] 생성물인 거울상이성질체 2(약 29 mg)를 플래쉬 크로마토그래피(24 g SiO_2; 용리 구배: 10~30% EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하고 동결 건조시켜 (6*R*)-17-아미노-12-(시클로프로필메틸)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1,12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(27 mg, 32%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 480.1596, 확인된 값 481.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.81분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.70 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.84 - 1.64 (m, 3H), 1.58 - 1.33 (m, 5H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.94 - 0.82 (m, 1H), 0.51 - 0.42 (m, 1H), 0.35 (tt, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 0.16 (dq, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 0.08 내지 -0.01 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.39 (s, 3F), -76.37 (s, 3F) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 480.1596, 확인된 값 481.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.81분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

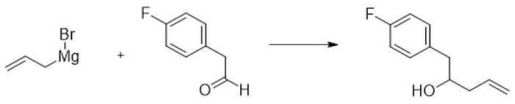
[2354] **실시예 35: (6*R*)-17-아미노-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트**

리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 49) 및 (6*R*)-17-아미노-12-[(4-플루오로페닐)메틸12.3.1]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 50)



[2355]

[2356] **단계 1: 1-(4-플루오로페닐)펜트-4-엔-2-올**

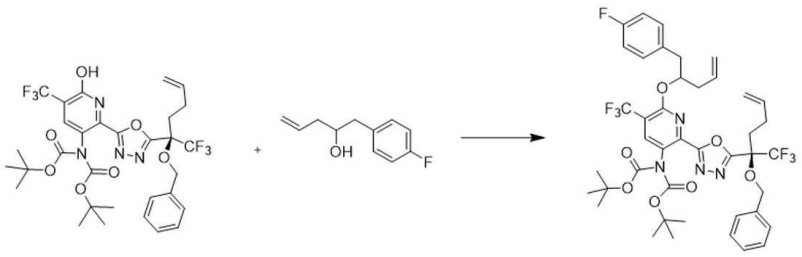


[2357]

[2358] 화염 건조된 둥근 바닥 플라스크에 2-(4-플루오로페닐)아세트알데히드(7.0224 g, 6.6 mL, 48.294 mmol) 및 디에틸 에테르(57 mL)를 채우고 0℃로 냉각시켰다. 그런 다음, 알릴(브로모)마그네슘(60.4 mL의 1 M, 60.400 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 백색 침전물이 사라질 때까지 염화암모늄의 포화 수용액을 플라스크에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 아세트산에틸(3 X 200 mL)로 세척하였다. 유기층을 합치고, 염수 용액(2 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 반응 혼합물을 실리카 겔 상에 건조 로딩하고, 실리카 겔을 이용해 액체 크로마토그래피(용리제: 헵탄 중 아세트산에틸(0~30%))로 정제하였다. 1-(4-플루오로페닐)펜트-4-엔-2-올(4.034 g, 44%)을 연황색 오일로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 5.94 - 5.78 (m, 1H), 5.23 - 5.10 (m, 2H), 3.86 (qd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.66 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -116.73 내지 -116.86 (m, 1F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 180.095, 확인된 값 163.1 $(M-17)^+$; 유지 시간: 2.65분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18}, 3.0 X 50 mm 2.6 μm, 6분, H_2O(0.1% 포름

산) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분. 제2 분획을 단리하여, 1-(4-플루오로페닐)펜트-4-엔-2-올(0.575 g, 6%)을 약간 덜 순수한 연황색 오일을 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 180.095, 확인된 값 163.1 $(M-17)^+$; 유지 시간: 2.65분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 μm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

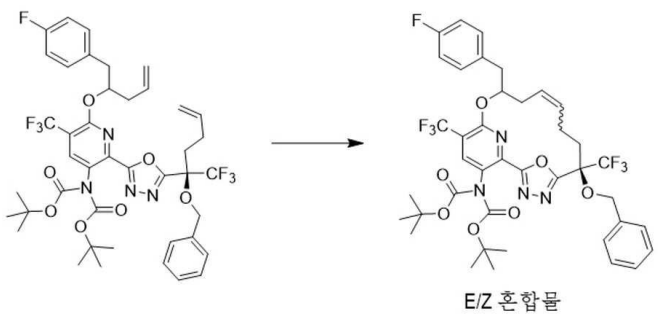
[2359] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[1-[(4-플루오로페닐)메틸]부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2360]

[2361] 톨루엔(3 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(250 mg, 0.3630 mmol) 및 1-(4-플루오로페닐)펜트-4-엔-2-올(102 mg, 0.5660 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(204 mg, 0.7778 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1분 동안 교반한 후, DIAD(150 μL, 0.7618 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$(1X), 포화 수성 NH_4Cl(1X), 및 염수(1X)로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 황색 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 50% EtOAc-헥산의 얕은 구배)로 정제하여 부분 입체이성질체 혼합물로서, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[1-[(4-플루오로페닐)메틸]부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(160 mg, 52%)를 맑고 약간 황색의 시럽으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.80 (s, 1H), 7.35 (ddd, *J*= 6.9, 5.2, 1.9 Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.16 (ddd, *J*= 8.8, 5.4, 2.1 Hz, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 5.88 - 5.69 (m, 2H), 5.61 - 5.48 (m, 1H), 5.11 - 4.97 (m, 4H), 4.79 (dd, *J*= 10.8, 1.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*= 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J*= 13.8, 6.9, 5.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J*= 13.9, 6.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.08 (m, 5H), 1.40 (d, *J*= 6.8 Hz, 19H) ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 850.3176, 확인된 값 851.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.16분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2362] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**

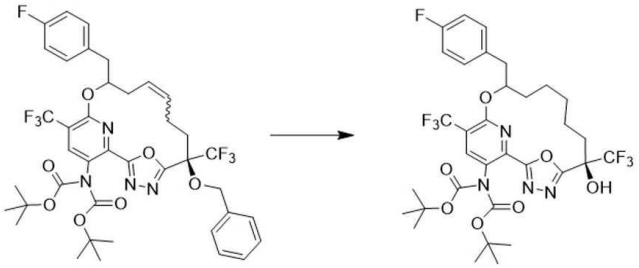


[2363]

[2364] DCE(75 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[1-[(4-플루오로페

닐)메틸]부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(150 mg, 0.1763 mmol)의 탈기된 용액에 Zhan 촉매-1B(24 mg, 0.03271 mmol)를 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 몇 방울의 DMSO로 퀀칭시키고, 용매를 제거하였다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 100% 헥산 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 부분 입체이성질체의 혼합물로서 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(92 mg, 63%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 822.2864, 확인된 값 823.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.03분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 50%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하는 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2365] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트**

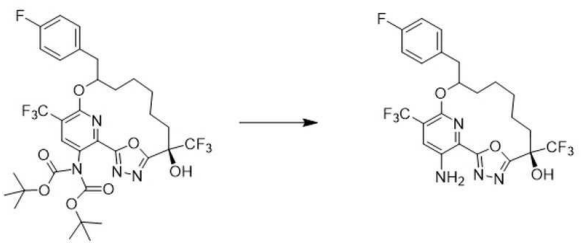


E/Z 혼합물

[2366]

[2367] 3방향 어댑터를 사용해 H_2 풍선이 장착된 250 mL 용기에서, EtOH(3 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6R)-6-벤질옥시-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17)2,4,9,14(18),15-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(92 mg, 0.1118 mmol)의 용액에 Pd/C(38 mg의 10% w/w, 0.03571 mmol)(50% 수분)를 첨가하였다. 진공을 인가하고, 질소 가스로 3회 역충진한 다음 진공을 인가하였다. 용기를 수소 가스로 채우고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 진공을 인가하고, 질소 가스를 3회 충진한 다음, 아세트산에틸로 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시켜 부분 입체이성질체 혼합물인 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(72 mg, 88%)를 무색 점성 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 734.25507, 확인된 값 735.4 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.07분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2368] **단계 5: (6*R*)-17-아미노-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올**

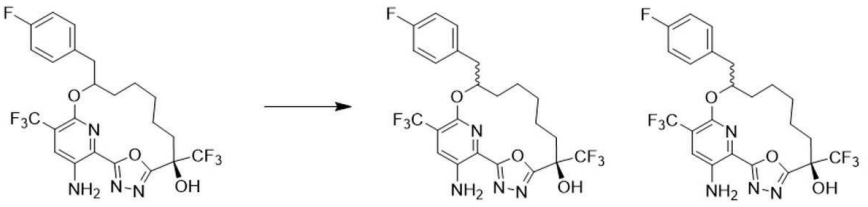


[2369]

[2370] *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메

틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-17-일]카르바메이트(72 mg, 0.09800 mmol)를 TRA(250 μl, 3.245 mmol) 및 DCM(750 μL)의 미리 제조한 용액에 용해시켰다. 반응물을 약 0.5시간 동안 교반하고 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 2 mL의 MeOH에 용해시키고, 역상 HPLC-MS 방법(구배: 15.0분에 걸쳐 30~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배; 이동상 A = H_2O(5 mM 포름산))으로 정제하여, (6*R*)-17-아미노-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(42 mg, 80%)을 연황색 비정질 고형분으로서 수득하였다; ESI-MS *m/z* 계산된 값 534.1502, 확인된 값 535.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.71분. ESI-MS *m/z* 계산된 값 534.1502, 확인된 값 535.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.71분. 최종 순도는 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30%~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 UPLC에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2371] **단계 6: (6*R*)-17-아미노-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 49) 및 (6*R*)-17-아미노-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 50)**



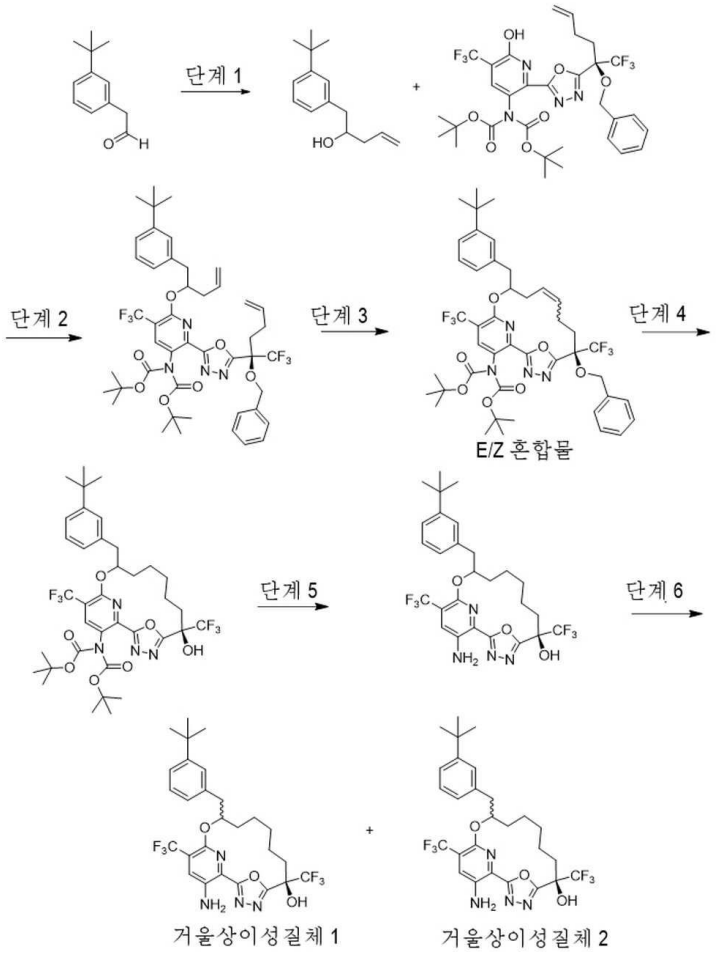
[2372]

[2373] (6*R*)-17-아미노-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(60 mg, 0.1123 mmol)의 부분 입체이성질체 혼합물을 분취 SFC(컬럼: 2 X 25 cm OJ-H 컬럼; 용리 구배: 15% 메탄올 내지 CO_2)로 정제하여 제1 용리물 (6*R*)-17-아미노-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(3.6 mg, 6%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.62 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 3.13 (dd, *J*= 14.3, 2.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J*= 14.5, 8.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.40 (dd, *J*= 14.4, 9.0 Hz, 1H), 2.15 (dt, *J*= 14.5, 8.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 6H), 1.41 - 1.29 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d4) δ -64.79, -81.78, -119.61 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 534.1502, 확인된 값 535.4 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.21분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2374] 용리를 계속하여 제2 용리물, (6*R*)-17-아미노-12-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(2.8 mg, 5%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.63 (s, 1H), 7.32 (dd, *J*= 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.06 - 6.91 (m, 2H), 5.02 - 4.91 (m, 1H), 3.14 (dd, *J*= 14.4, 2.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J*= 14.5, 8.7 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J*= 13.9, 8.5, 6.2 Hz, 1H), 2.40 (t, *J*= 12.0 Hz, 1H), 2.21 (dt, *J*= 14.5, 7.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.52 (m, 3H), 1.41 (ddd, *J*= 13.0, 9.7, 6.5 Hz, 1H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d4) δ -64.76, -78.82, -119.60 ppm. ESI-MS *m/z* 계산된 값 534.1502, 확인된 값 535.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.23분. 최종 순도는 Phenomenex에 의해 판매된 Onyx Monolithic C_{18} 컬럼(50 X 4.6 mm)(pn: CHO-7644) 및 2.9분에 걸쳐 1~99%의 이동상 B로 변하는 이중 구배를 사용하여 역상 HPLC-MS에 의해 결정하였다. 이

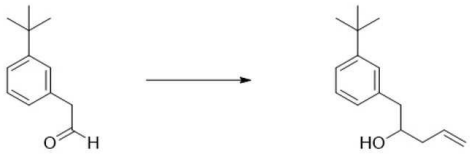
동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 12 mL/분, 주입 부피 = 50 μL, 및 컬럼 온도 = 25℃.

[2375] **실시예 36: (6*R*)-17-아미노-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 51) 및 (6*R*)-17-아미노-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 52)의 제조**



[2376]

[2377] **단계 1: 1-(3-*터트*-부틸페닐)펜트-4-엔-2-올**

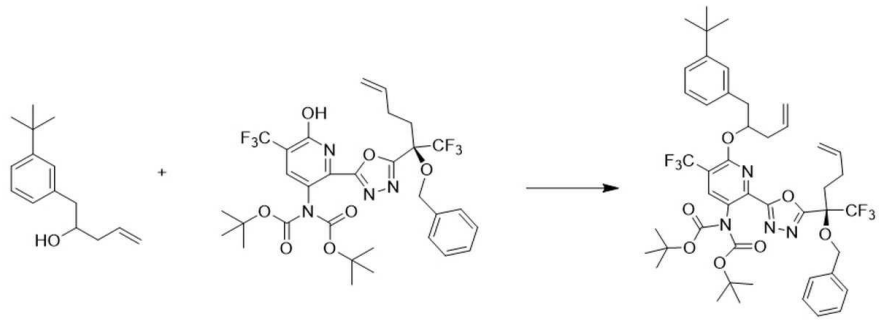


[2378]

[2379] 2-(3-*터트*-부틸페닐)아세트알데히드(140 mg, 0.7546 mmol)로 충진된 건조 바이알에 무수 디에틸 에테르(4 mL)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후, 알릴(브로모)마그네슘(1 mL의 1 M, 1.0000 mmol)을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 백색 침전물이 사라질 때까지 NH_4Cl의 포화 수용액을 첨가하였다. 그런 다음, 수성층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 그런 다음, 유기층을 합치고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리 구배: 헥산 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 1-(3-*터트*-부틸페닐)펜트-4-엔-2-올(100 mg, 58%)을 맑은 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 - 7.15 (m, 3H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.95 - 5.79 (m, 1H), 5.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 13.1, 6.3 Hz, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 9H) ppm.

[2380] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-**

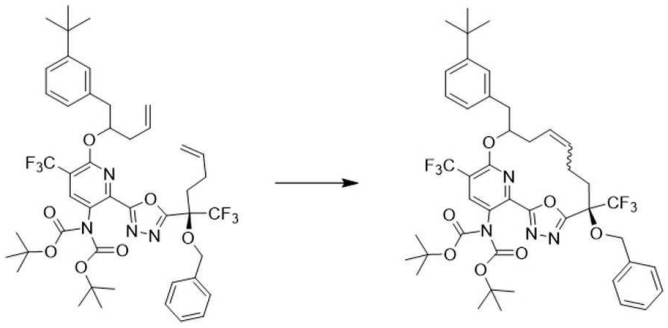
[1-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트



[2381]

[2382] 플라스크에 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(100 mg, 0.1452 mmol), 1-(3-*터트*-부틸페닐)펜트-4-엔-2-올(30 mg, 0.1374 mmol), 및 트리페닐포스핀(76 mg, 0.2898 mmol)을 충진하고, N_2 가스로 플러싱하였다. 그런 다음, 혼합물을 톨루엔(0.3 mL)으로 처리하였다. 용액을 톨루엔(0.2 mL) 중 DIAD(62.640 mg, 0.06 mL, 0.3098 mmol)로 실온에서 2시간에 걸쳐 처리하였다. 반응물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였고; LCMS는 알코올이 거의 존재하지 않음을 나타냈다. 반응물을 실온에서 72시간 동안 추가로 교반하였고; LCMS는 알코올이 존재하지 않음을 나타냈다. 반응물을 EtOAc(15 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$(4 mL)으로 세척한 다음, 포화 NH_4Cl(4 mL)로 세척한 다음, 염수(4 mL)로 세척하였다. 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO_2, 최소한의 DCM 로딩, 10 컬럼 부피의 구배에 걸쳐 헥산 중 0~10% Et2O로 용리함)로 정제하였다. 순수 분획을 합치고, 용매를 진공에서 증발시켜 생성물 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[1-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(59 mg, 43%)를 투명한 무색 잔류물로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 888.3897, 확인된 값 789.7 (M-99)+; 유지 시간: 9.77분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2383] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-[(3*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**



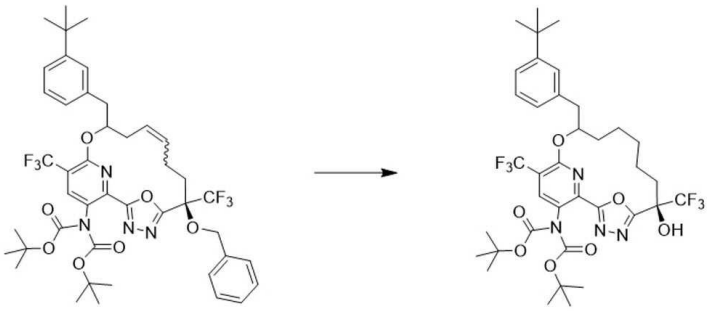
E/Z 혼합물

[2384]

[2385] 아르곤 하에 플라스크에 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1R)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[1-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(25 mg, 0.0281 mmol)에 이어서 1,2-디클로로에탄(15 mL)을 채웠다. 반응 용액을 실온에서 Zhan 촉매-1B(2.5 mg, 0.0034 mmol)로 처리하였다. 반응물을 70℃에서 15시간 동안 가열하였다. 용기를 열로부터 제거하였다. LCMS는 15%의 SM이 남아 있음을 나타냈다. 반응물을 70℃에서 24시간 동안 가열하였다. LCMS는 출발 물질이 생성물로 추가로 변환되지 않음을 나타냈다. 반응 용기의 내용물을 SiO_2 상에 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(4 g SiO2, 건조 로딩, 20분에 걸쳐 헥산 중 0~15% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하

였다. 물질을 회수하고, 불순물과 분획을 합치고, 용매를 진공에서 증발시켜 생성물, *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-[(3*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(10.7 mg, 38%)를 부분 입체이성질체의 혼합물로서, 투명한 오일로서 수득하였다. 물질을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 860.3584, 확인된 값 789.7 $(M-O^tBu)^+$; 유지 시간: 9.58분; LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2386] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-[(3*터트*-부틸페닐)메틸]-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**

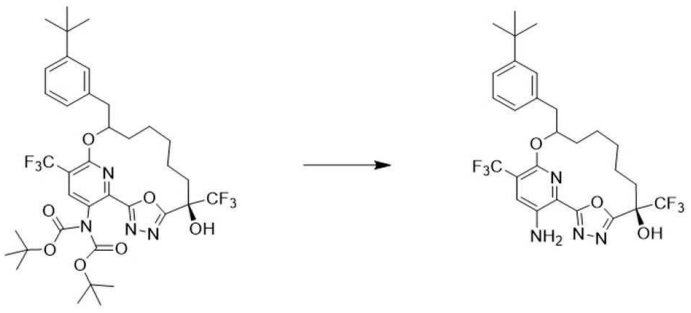


E/Z 혼합물

[2387]

[2388] 바이알을 EtOH(0.61 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-[(3*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(E/Z 혼합물)(11 mg, 0.0109 mmol)로 충진하였다. 그런 다음, N_2를 용액을 통해 5분 동안 버블링하였다. 그런 다음, 용액을 실온에서 Pd/C(2.4 mg, 10% w/w, 0.0023 mmol)로 처리하고, N_2를 용액을 통해 5분 동안 버블링하였다. 그런 다음, H_2 가스를 혼합물을 통해 20분 동안 버블링하고, 풍선을 사용해 H_2의 분위기를 유지시켰다. 13시간 후에 반응이 완료되었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, Celite를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 생성물 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트라아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(10 mg, 100%)를 연황색 오일로서 수득하였는데, 이는 면밀히 건조시켰을 송진 비슷한 거품이 되었다. ESI-MS m/z 계산된 값 772.3271, 확인된 값 673.5 (M-99)+; 유지 시간: 8.89분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2389] **단계 5: (6*R*)-17-아미노-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올**

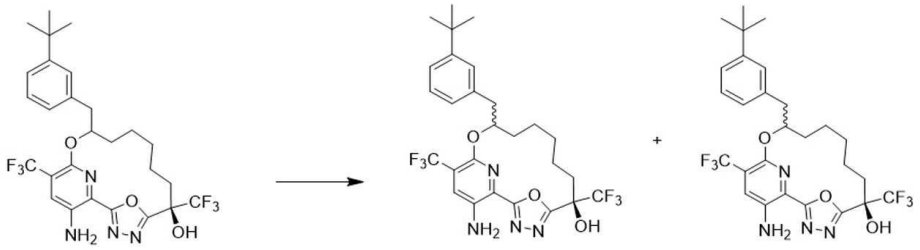


[2390]

[2391] 두꺼운 벽을 가진 유리 마이크로웨이브 바이알에 헥사플루오로-2-프로판올(0.25 mL)의 용액 중 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(10 mg,

0.0129 mmol)을 충진하였다. 반응물을 마이크로웨이브 용기에서 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. LCMS는 변환이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 진공에서 농축시켜 목표하는 미정제 잔류물 (6*R*)-17-아미노-12-[(3-터트-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(7.4 mg, 98%)을 짙은 황색 수지로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 572.2222, 확인된 값 573.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.68분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2392] **단계 6: (6*R*)-17-아미노-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 51) 및 (6*R*)-17-아미노-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 52)**

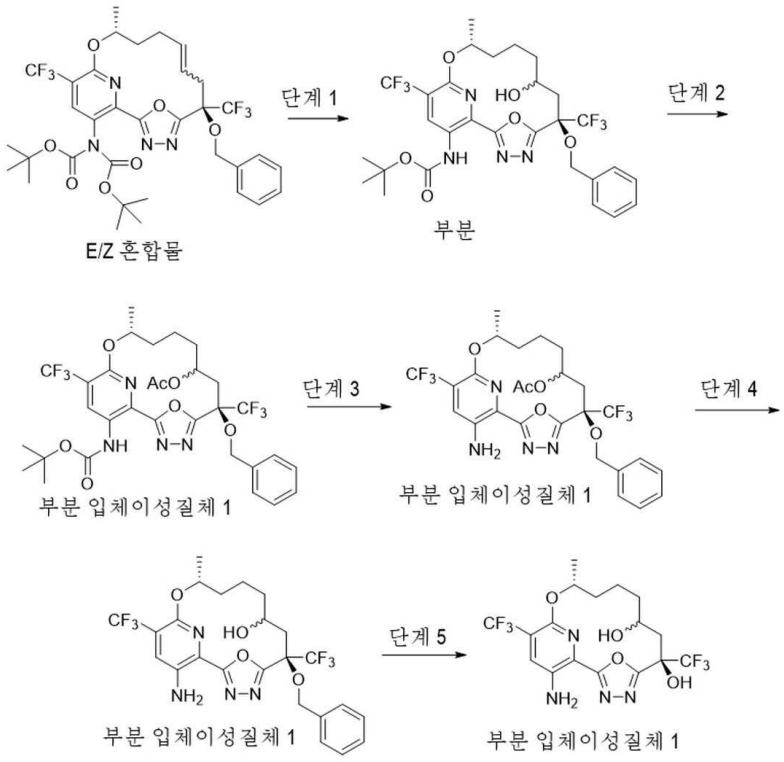


[2393]

[2394] (6*R*)-17-아미노-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(79.3 mg, 0.1338 mmol)을 분취 SFC(용리 구배: 15% 메탄올 내지 CO_2로 용리함; 컬럼: 셀룰로오스-4 컬럼(40℃, 100 Bar; 유속: 4 mL/분; 10% MeOH; 8.5분간 실행)로 정제하여 2개의 부분 입체이성질체를 수득하였다. 제1 용리를 통해 (6*R*)-17-아미노-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(30.0 mg, 39%)을 순도 99.3%의 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.41 - 6.32 (m, 2H), 4.93 - 4.70 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.73 - 1.43 (m, 6H), 1.36 - 1.14 (m, 10H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.12 (s, 3F), -79.06 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 572.2222, 확인된 값 573.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.95분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

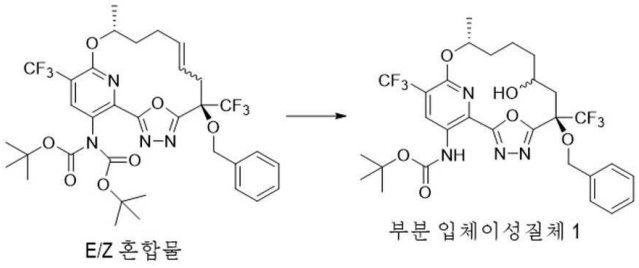
[2395] 용리를 계속하여 (6*R*)-17-아미노-12-[(3-*터트*-부틸페닐)메틸]-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(28.6 mg, 37%)을 순도 99.9%의 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1H), 7.59 (br. s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.42 - 6.28 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 3H), 1.57 - 1.39 (m, 3H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.25 (s, 9H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.12 (s, 3F), -76.37 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 572.2222, 확인된 값 573.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.94분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 1.2 mL/분.

[2396] **실시예 37: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,8-디올(부분 입체이성질체 1, 화합물 53)의 제조**



[2397]

[2398] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-8-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 1)**

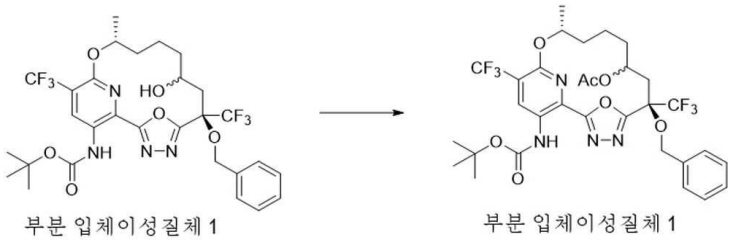


[2399]

[2400] 질소 하에, 0℃의 THF(3.7 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(230 mg, 0.2964 mmol)의 용액에 보란 디메틸 설파이드 복합체(80.100 mg, 0.1 mL, 1.0544 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 다시 냉각시켰다. 물 중 NaOH(1.8 mL의 1 M, 1.8000 mmol)을 첨가하고, 이어서 물 중 H_2O_2(688.93 mg, 0.6207 mL의 30% w/w, 6.0762 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반하였다. 티오황산나트륨(9 mL)의 10% 수용액과 염수(7 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하고 아세트산에틸(3 X 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g SiO_2; 용리제: 0%~10% 아세트산에틸/디클로로메탄)로 정제하여 모노-boc 부분 입체이성질체, *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-8-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(59 mg, 16%)를 여전히 불순물이 존재하는 맑을 오일로서 수득하였다, ESI-MS m/z 계산된 값 646.2226, 확인된 값 647.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.16분 (Kinetex polar C_{18} (3.0 X 50 mm) 2.6 mm, 6분, H_2O(0.1% 포름산) 중 5%~95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분). 이 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩하고, 액체 크로마토그래피(컬럼: 12 g 실리카 겔 컬럼; 용리제: 헵탄 중 0%~30% 아세트산에틸)로 정제하였다. 헵탄 중의 16% 아세트산에틸에서, 표적 생성물을 용리시켜, *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-8-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질

체 1)(17 mg, 26%)를 일부 미량의 불순물이 여전히 함유된 끈적이는 백색 거품으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.85 - 1.61 (m, 5H), 1.56 (s, 9H), 1.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.93 (s, 3F), -74.31 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 646.2226, 확인된 값 647.2 (M+1)+ ; 유지 시간: 4.15분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} (3.0 X 50 mm) 2.6 μm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% MeCN, 유속 = 1.2 mL/분.

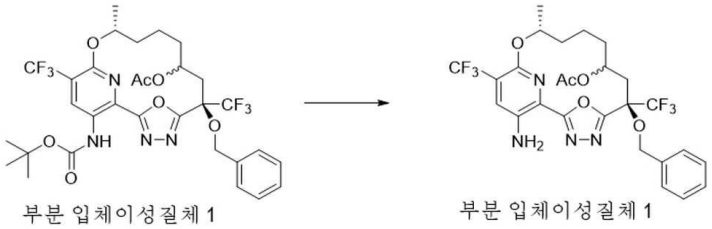
[2401] **단계 2: [(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-17-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-일]아세테이트(부분 입체이성질체 1)**



[2402]

[2403] 0℃의 CH_2Cl_2(1 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-8-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트 (부분 입체이성질체 1)(15 mg, 0.0232 mmol)의 용액에 DMAP(8 mg, 0.0655 mmol)에 이어서, 아세트산 무수물(6 mg, 0.0055 mL, 0.0588 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO2; 용리 구배: 0~25% EtOAc/헵탄)로 정제하여 [(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-17-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-일] 아세테이트(부분 입체이성질체 1)(14 mg, 88%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 2H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.94 (s, 3F), -74.58 (s, 3F) ppm.

[2404] **단계 3: [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-일]아세테이트(부분 입체이성질체 1)**

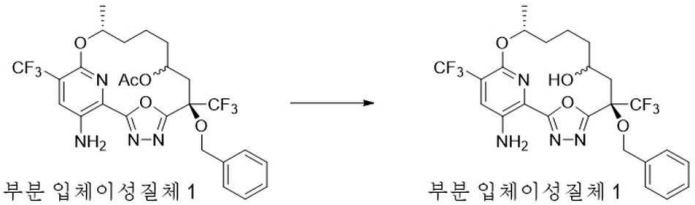


[2405]

[2406] 0℃의 CH_2Cl_2(2 mL) 중 [(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-17-(터트-부톡시카르보닐아미노)-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-일] 아세테이트(부분 입체이성질체 1)(14 mg, 0.0203 mmol)의 용액에 TFA(740.00 mg, 0.5 mL, 6.4899 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10~13℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 질소를 부드럽게 흘려 용매를 제거하였다. 잔류물을 2방울의 28% 수성 암모니아로 처리하고, 실리카 겔 크로마토그래피(4 g SiO_2; 용리 구배: 10~40% EtOAc/헵탄)로 정제하여 [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-일] 아세테이트(부분 입체이성질체 1)(9 mg, 75%)를 담

황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 5H), 5.45 - 5.37 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.90 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.46 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.02 (s, 3F), -74.67 (s, 3F) ppm.

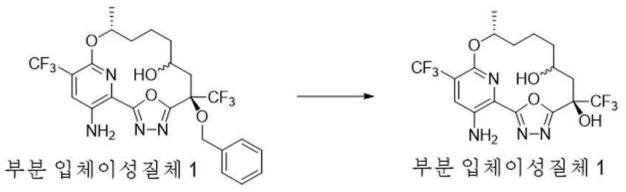
[2407] **단계 4: (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-올(부분 입체이성질체 1)**



[2408]

[2409] THF(2 mL) 중 [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-일] 아세테이트(부분 입체이성질체 1)(9 mg, 0.0153 mmol)의 용액에 수성 NaOH(0.4 mL의 1 M, 0.4000 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH(395.50 mg, 0.5 mL, 12.343 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 포화 수성 $NaHCO_3$(3 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 8 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(4 g SiO_2; 용리 구배: 20~50% EtOAc/헵탄)로 정제하여 [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-일] 아세테이트(부분 입체이성질체 1)(8 mg, 96%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 5.04 - 4.92 (m, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.38 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.39 - 1.33 (m, 1H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.99 (s, 3F), -74.38 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 546.17017, 확인된 값 546.9 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.22분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} (3.0 X 50 mm) 2.6 μm, 3분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% MeCN, 유속 = 1.2 mL/분.

[2410] **단계 5: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,8-디올 (부분 입체이성질체 1, 화합물 53)**

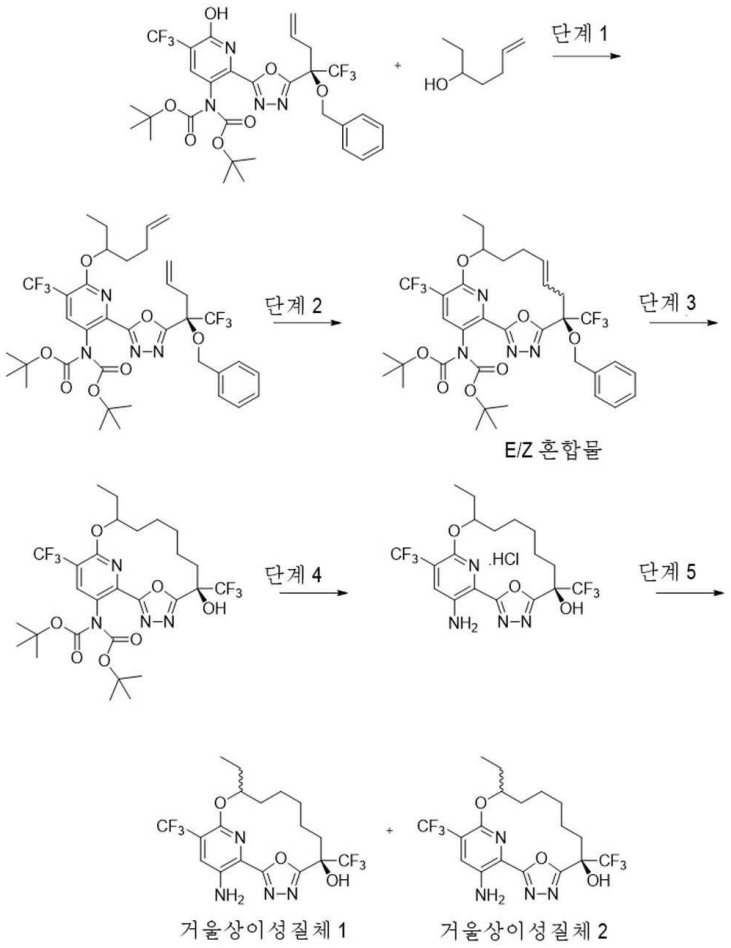


[2411]

[2412] MeOH(2 mL) 중 (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-올(부분 입체이성질체 1)(8 mg, 0.0146 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐 5% 습식(7 mg, 0.0033 mmol)의 혼합물을 수소(풍선) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g SiO2; 용리 구배: 30~50% EtOAc/펜탄)로 정제하고, 동결 건조시켜 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,8-디올(부분 입체이성질체 1)(4.6 mg, 68%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 2.39 - 2.09 (m, 4H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.34

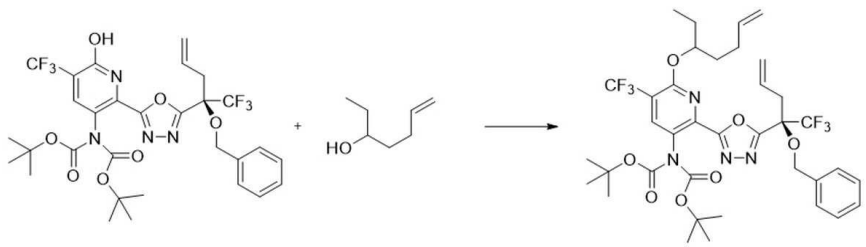
(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.27 - 1.13 (m, 2H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.51 (s, 3F), -76.79 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 계산된 값 456.12323, 확인된 값 456.9 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.78분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} (3.0 X 50 mm) 2.6 μm, 6분, H_2O(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% MeCN, 유속 = 1.2 mL/분.

[2413] **실시예 38: (6*R*)-17-아미노-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 54) 및 (6*R*)-17-아미노-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 55)의 제조**



[2414]

[2415] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(1-에틸펜트-4-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

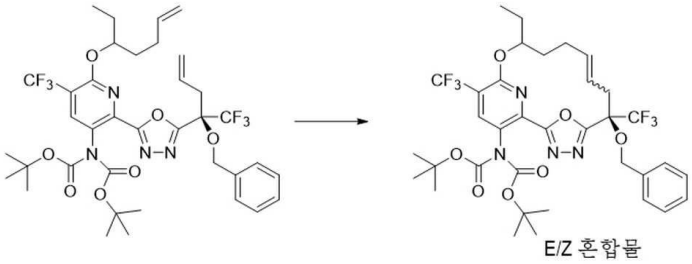


[2416]

[2417] 0℃의 THF(40 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1 g, 1.4824 mmol), 헵트-6-엔-3-올(260 mg, 2.2770 mmol), 및 트리페닐포스핀(800 mg, 0.7067 mL, 3.0501 mmol)의 용액을 30분 동안 교반하고, DIAD(626.40 mg, 0.6 mL, 3.0978 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼, 30분에 걸쳐 헥산 중 0~15% EtOAc)로 정제하여 맑은 오일, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)

부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(1-에틸펜트-4-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]*N*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.07 g, 94%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 5H), 5.98 - 5.86 (m, 1H), 5.85 - 5.72 (m, 1H), 5.32 - 5.21 (m, 2H), 5.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.91 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 3H), 1.42 (s, 18H), 0.96 - 0.88 (m, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 770.3114, 확인된 값 671.5 $(M+H-Boc)^+$; 유지 시간: 4.74분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

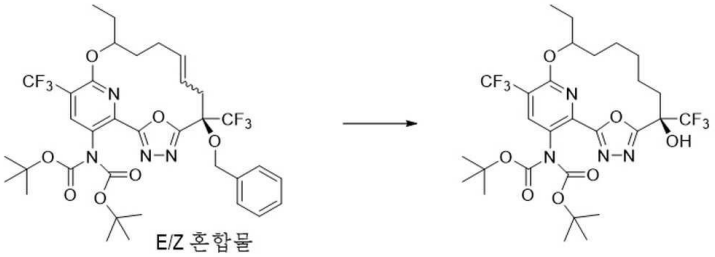
[2418] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E/Z* 혼합물)**



[2419]

[2420] DCE(200 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(1-에틸펜트-4-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(0.88 g, 1.0846 mmol)의 용액을 15분 동안 탈기하고, 질소 분위기 하에 50℃에서 15분 동안 가열하였다. 그런 다음, Zhan 촉매-1B(200 mg, 0.2722 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼, 헥산 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(0.85 g, 91%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 742.2801, 확인된 값 643.3 $(M+H-Boc)^+$; 유지 시간: 4.68분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2421] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-에틸-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**

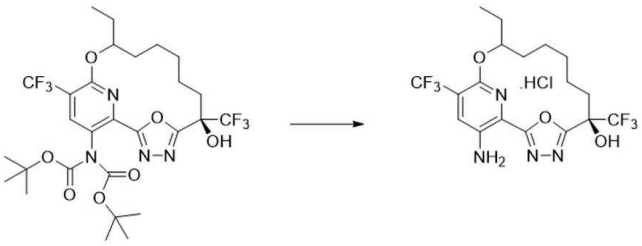


[2422]

[2423] MeOH (40 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(0.746 g, 1.0044 mmol)의 용액을 질소로 3회 퍼징하였다. 그런 다음, 수소를 2회 다시 채운 후, Par 쉐이커를 사용하여 60 psi에서 22시간 동안 용액을 수소화시켰다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(3 X 20 mL)로 헹구었다. 합쳐진 여액을 농축시키고, 잔류물을 진공에서 건조시켜 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-에틸-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-

13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(660 mg, 98%)를 맑은 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 654.24884, 확인된 값 555.3 $(M+H-Boc)^+$.

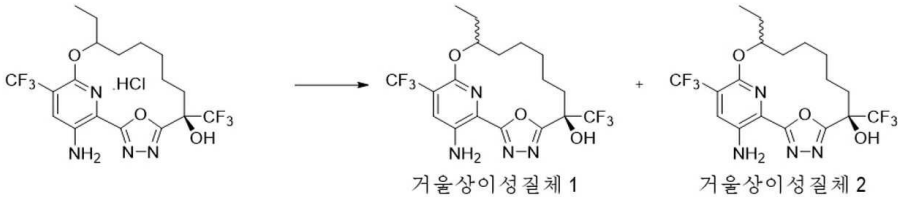
[2424] **단계 4: (6*R*)-17-아미노-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올**



[2425]

[2426] DCM(50 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-12-에틸-6-하이드록시-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(660 mg, 0.9881 mmol)의 용액에 TFA(14.800 g, 10 mL, 129.80 mmol)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 크로마토그래피(완충액 A: 5 mM HCl에 완충된 물; 완충액 B: 100% ACN, 40분에 걸쳐 55% 내지 100%)로 정제하고, 동결건조 후에 (6*R*)-17-아미노-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(염산염 염)(255.7 mg, 51%)을 황색 분말로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.52 (dt, *J* = 26.9, 9.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.18 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 4H), 1.55 - 1.37 (m, 3H), 1.29 - 1.15 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 454.14395, 확인된 값 97.27 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.16분. LCMS 방법: Water Cortex 2.7 μm 입자 크기 C18(3.0 mm x 50 mm), 55℃; 유속: 1.2 mL/분; 이동상: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 물에 이어서 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 아세토니트릴, 4분에 걸쳐 5%~100% B의 구배, 100% B에서 0.5분 동안 평형 유지한후, 1.5분에 걸쳐 5% B로 변화.

[2427] **단계 5: (6*R*)-17-아미노-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 54) 및 (6*R*)-17-아미노-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리트리트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 55)**

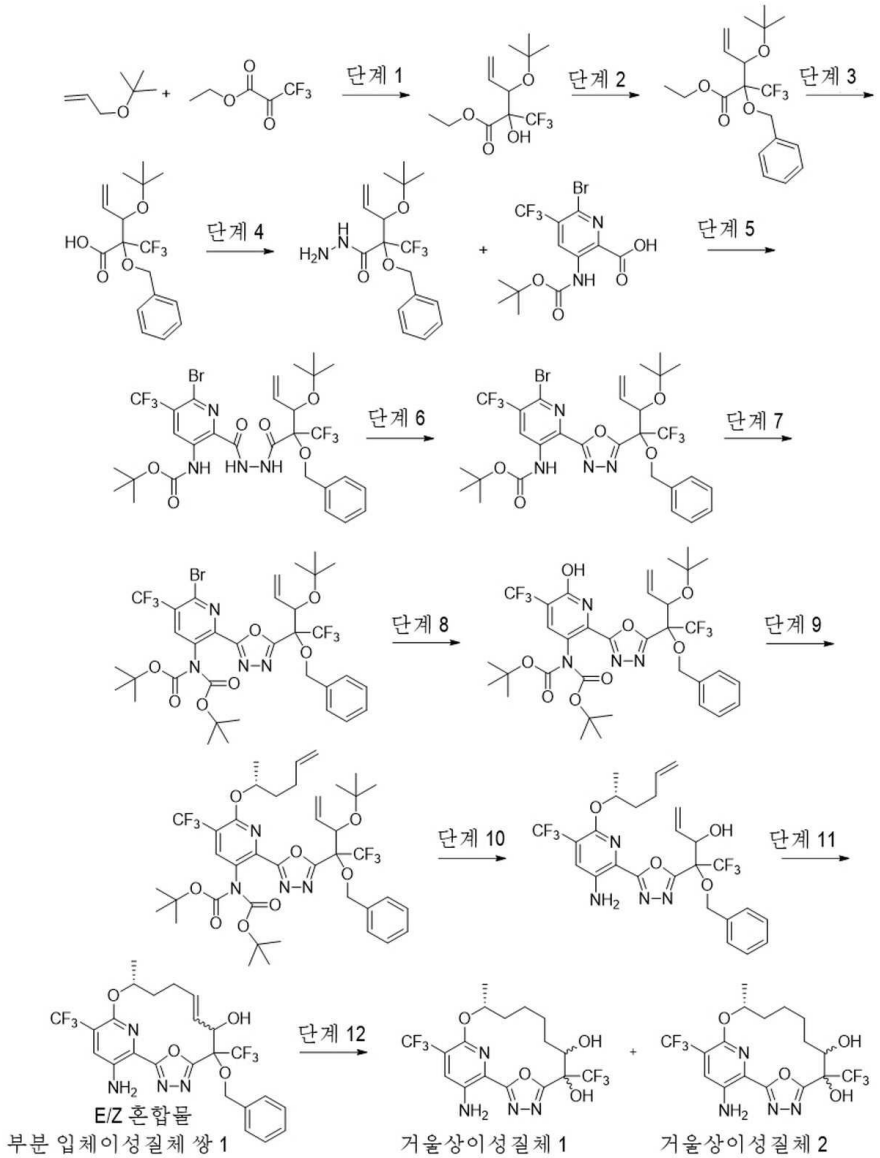


[2428]

[2429] 부분 입체이성질체 혼합물인, (6*R*)-17-아미노-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(255.7 mg, 0.5622 mmol)을 SFC(컬럼: 셀룰로오스 4 컬럼(250 X 30 mm, 5 μm 입자 크기); 구배: 10% EtOH(0.1% 디에틸아민 포함) 및 90% CO_2에서 시작하는 이중 구배)로 정제하였다 두 이성질체를 EtOAc(5 mL)에 재용해시킨 다음, 1 M HCl(1 X 10 mL), 포화 중탄산나트륨(1 X 10 mL), 및 염수(1 X 10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 동결건조시켰다. SFC 피크 1을 통해 (6*R*)-17-아미노-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(134 mg, 52%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.51 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.38 (m, 7H), 1.31 - 1.16 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.45 (s, 3F), -79.05 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 454.144, 확인된 값 455.2

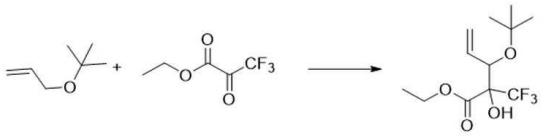
(M+1)$^+$; 유지 시간: 3.54분. SFC 피크 2를 통해 (6*R*)-17-아미노-12-에틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(126 mg, 49%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.56 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 3H), 1.64 - 1.35 (m, 5H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.46 (s, 3F), -76.36 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 454.144, 확인된 값 455.2 (M+1)$^+$; 유지 시간: 3.5분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2430] **실시예 39: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,7-디올(거울상이성질체 1, 화합물 56) 및 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,7-디올(거울상이성질체 2, 화합물 57)의 제조**



[2431]

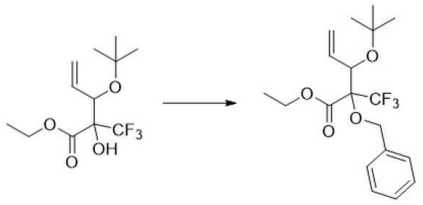
[2432] **단계 1: 에틸 3-*터트*-부톡시-2-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트**



[2433]

[2434] 화염 건조된 플라스크에 2-알릴옥시-2-메틸프로판(5.55 g, 43.259 mmol), THF(100 mL), 및 TMEDA(4.4175 g, 5.7 mL, 38.015 mmol)를 채웠다. 플라스크를 드라이아이스-아세톤 조에서 냉각시키고, 세크-부틸리튬의 시클로헥산 용액(27 mL의 1.4 M, 37.800 mmol)을 적가하여 처리하였다. 45분 후, 트리메틸알루미늄의 헵탄 용액(19 mL의 2 M, 38.000 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 45분 동안 추가로 교반하였다. 에틸 3,3,3-트리플루오로-2-옥소-프로파노에이트(5.1320 g, 4 mL, 30.173 mmol)를 첨가하고, 반응물을 차가운 수조에서 약 4.0시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N 수성 HCl(150 mL)로 서서히 퀀칭시키고, 실온에서 몇 분 동안 격렬하게 교반하였다. 1 N HCl(200 mL)과 함께 1.0 L의 분별 깔때기에 옮기고 디에틸 에테르(1 X 300 mL, 2 X 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨(200 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(330-g 컬럼; 용리 구배: 헵탄 중 0%~20% 아세트산에틸)로 정제하여 에틸 3-*터트*-부톡시-2-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트(3.24 g, 38%)를 무색 오일로서 및 단일 부분입체이성질체 쌍으로수 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (ddd, *J* = 17.7, 10.1, 7.9 Hz, 1H), 5.32 - 5.21 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -73.35 (s, 3F).

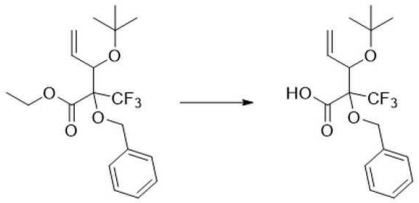
[2435] **단계 2: 에틸 2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트**



[2436]

[2437] DMF(50 mL) 중 에틸 3-*터트*-부톡시-2-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트(3.24 g, 11.398 mmol)의 용액을 얼음조에서 냉각시키고, 수소화 나트륨의 광유 현탁액(563 mg, 60% w/w, 14.076 mmol)으로 처리하였다. 40분 후, 브로모메틸 벤젠(2.6459 g, 1.84 mL, 15.470 mmol)을 첨가하고, 반응물을 점진적으로 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 물(450 mL)과 함께 1.0 L 분별 깔때기로 옮기고, 수성층을 MTBE(4 X 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 X 150 mL), 염수(150 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(220 g 컬럼; 용리 구배: 헵탄 중 0%~20% 아세트산에틸)로 정제하여 에틸 2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트(3.86 g, 83%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.98 (ddd, *J* = 17.9, 9.3, 8.6 Hz, 1H), 5.27 - 5.22 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -65.50 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 374.1705, 확인된 값 397.2 $(M+23)^{+}$; 유지 시간: 2.45분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

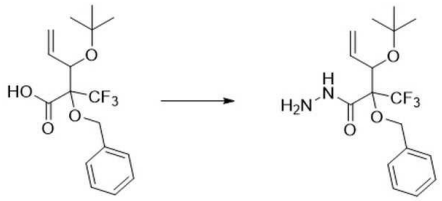
[2438] **단계 3: 2-벤질옥시-3-터트-부톡시-2(트리플루오로메틸)펜트-4-엔산**



[2439]

[2440] 물(10 mL) 중 수산화나트륨(1.13 g, 28.252 mmol)의 용액을 메탄올(30 mL) 중 에틸 2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오에이트(3.4 g, 8.6908 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃의 오일조에서 4일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 물(100 mL)을 첨가하고, 1 N 수성 HCl로 pH 1~2로 산성화시켰다. 500 mL 분별 깔때기로 옮기고, 수성층을 아세트산에틸(3 X 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔산(3.29 g, 97%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.11 (br. s., 1H), 7.45 - 7.26 (m, 5H), 5.86 (ddd, *J* = 17.6, 10.0, 8.1 Hz, 1H), 5.34 - 5.20 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -64.77 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 346.1392, 확인된 이온화 없음; 유지 시간: 2.15분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

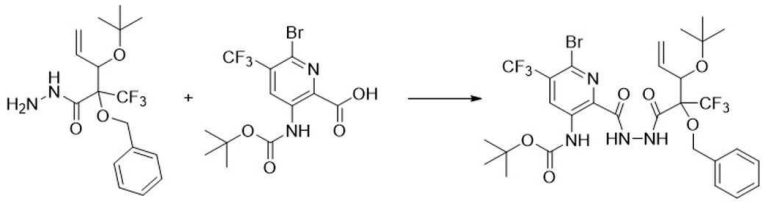
[2441] **단계 4: 2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드**



[2442]

[2443] DMF(50 mL) 중 2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔산(3.29 g, 8.4354 mmol) 및 트리에틸아민(2.5410 g, 3.5 mL, 25.111 mmol)의 용액을 HATU(6.46 g, 16.990 mmol)로 처리하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 얼음조에서 냉각시키고 하이드라진.H_2O(6.7080 g, 10 mL, 87.099 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 얼음조를 제거하고, 반응물을 실온에서 약 18시간 동안 교반하였다. 물(450 mL)과 함께 1.0 L 분별 깔때기로 옮기고, 수성층을 아세트산에틸(4 X 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 X 250 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(220 g 컬럼; 용리 구배: 헵탄 중 0%~50% 아세트산에틸)로 정제하여 2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(2.836 g, 91%)를 무색 오일로서 수득하였는데, 이를 방치하자 고형화되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (br. s., 1H), 7.45 - 7.25 (m, 5H), 5.81 (ddd, *J* = 17.4, 10.5, 7.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 2H), 4.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -67.28 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 360.1661, 확인된 값 305.1 $(M-55)^{+}$; 유지 시간: 2.13분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

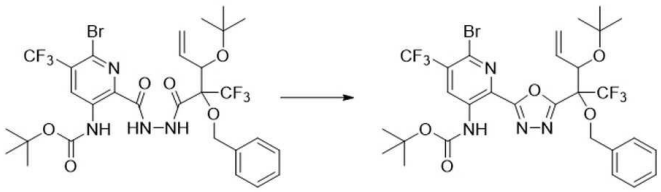
[2444] **단계 5: *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2445]

[2446] 아세트산에틸(10 mL) 중 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(661 mg, 1.7163 mmol) 및 2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(601 mg, 1.6260 mmol)의 혼합물을 실온에서 피리딘(508.56 mg, 0.52 mL, 6.4293 mmol) 및 T_3P(1.86 g, 50% w/w, 2.9229 mmol)로 연속하여 처리하였다. 반응 혼합물을 23시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄(100 mL)과 함께 250 mL 분별 깔때기에 옮기고 아세트산에틸(2 X 75 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80-g 컬럼; 용리제: 헵탄 중 0%~50% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.1 g, 92%)를 걸쭉한 엷은 호박색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.02 (ddd, *J* = 17.1, 10.6, 6.4 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.22 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.86 (s, 3F), -67.31 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 726.1488, 확인된 값 571.0 (M-155)$^+$; 유지 시간: 2.85분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2447] **단계 6: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**

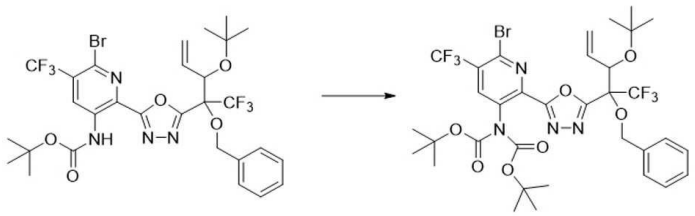


[2448]

[2449] 아세토니트릴(24 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-3-*터트*-부톡시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.1 g, 1.4969 mmol) 및 DIPEA(682.64 mg, 0.92 mL, 5.2818 mmol)의 용액을 60℃의 오일조에서 가열하였다. *p*-TsCl(322 mg, 1.6890 mmol)을 첨가하고, 반응물을 오일조에서 90분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 감압 하에 농축시켜 아세토니트릴을 제거하였다. 포화 수성 중탄산 나트륨(100 mL)과 함께 250 mL 분별 깔때기로 옮기고, 수성층을 아세트산에틸(2 X 75 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80 g 컬럼; 용리제: 헵탄 중 0%~30% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(0.96 g, 88%)를 옅은 호박색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.01 (ddd, *J* = 17.5, 9.4, 8.3 Hz, 1H), 5.32 - 5.20 (m, 2H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.12 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.73 (s, 3F), -66.73 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 708.1382, 확인된 값 597.0 (M-111)$^+$; 유지 시간: 4.85분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2450] **단계 7: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-**

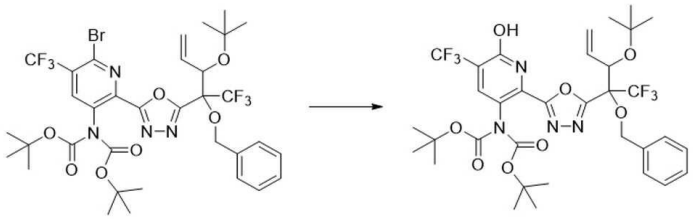
일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트



[2451]

[2452] MTBE(25 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.21 g, 1.6697 mmol), DIPEA(237.44 mg, 0.32 mL, 1.8372 mmol), 및 DMAP(10 mg, 0.0819 mmol)의 용액을 디카라브네이트(479 mg, 0.5042 mL, 2.1948 mmol)로 처리하고, 실온에서 약 5시간 동안 교반하였다. 물(75 mL) 및 MTBE(100 mL)과 함께 반응 혼합물을 125 mL 분리 깔때기로 옮겼다. 추출한 후, 층을 분리하고, 유기층을 염수(75 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80 mg 컬럼; 용리제: 헵탄 중 0%~25% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-터트-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.26 g, 91 %)를 무색 오일로서 수득하였는데, 이 오일을 방치하자 백색 고형분으로 고형화되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 5.98 (ddd, *J* = 17.4, 9.7, 7.9 Hz, 1H), 5.28 - 5.15 (m, 2H), 4.86 - 4.72 (m, 3H), 1.44 (s, 18H), 1.08 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.74 (s, 3F), -66.63 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 808.1906, 확인된 값 597.0 $(M-211)^+$; 유지 시간: 4.57분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

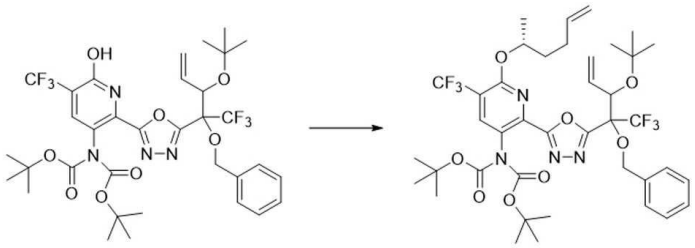
[2453] **단계 8: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2454]

[2455] DMSO (12 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.18 g, 1.4575 mmol)의 혼합물에 아세트산세슘(899 mg, 4.6835 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 포화 수성 염화 암모늄(25 mL) 및 물(125 mL)과 함께 혼합물을 250 mL 분별 깔때기에 옮기고, MTBE 및 헵탄의 1:1 혼합물(3 X 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 X 50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.2 g, 105 %, 잔류 MTBE로 오염됨)를 황백색 거품성 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 6.03 - 5.91 (m, 1H), 5.31 - 5.21 (m, 2H), 4.91 - 4.75 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.07 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -65.88 (br. s., 3F), -66.39 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 746.275, 확인된 값 535.2 $(M-211)^+$; 유지 시간: 3.35분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분).

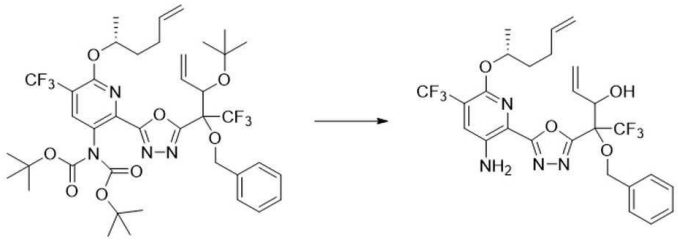
[2456] **단계 9: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2457]

[2458] 톨루엔 (24 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.0883 g, 1.4575 mmol) 및 (2*S*)-헥스-5-엔-2-올(494 mg, 4.4389 mmol)의 용액을 트리페닐포스핀(883 mg, 3.3666 mmol) 및 DIAD(677.82 mg, 0.66 mL, 3.3521 mmol)로 연속 처리하고, 반응물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(80 g 컬럼; 용리제: 헵탄 중 0%~20% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.07 g, 68%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 828.3533, 확인된 값 617.2 $(M-211)^+$; 유지 시간: 5.09분 LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

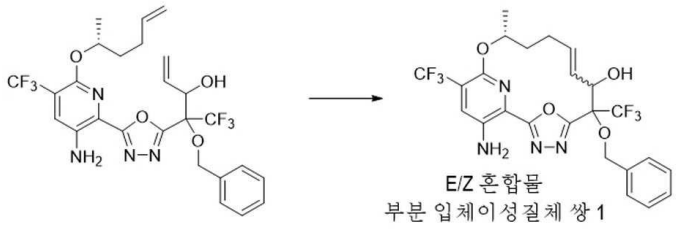
[2459] **단계 10: 4-[5-[3-아미노-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-4-벤질옥시-5,5,5-트리플루오로-펜트-1-엔-3-올**



[2460]

[2461] 디클로로메탄(15 mL) 및 TFA(22.200 g, 15 mL, 194.70 mmol) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2-*터트*-부톡시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1R)-1-메틸펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.07 g, 1.2910 mmol)의 용액을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄(50 mL) 및 포화 수성 중탄산 나트륨(75 mL)과 함께 250 mL 분별 깔때기로 옮겼다. 추출 후, 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(2 X 50 mL)로 다시 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨을 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼; 용리제: 헵탄 중 0%~30% 아세트산에틸)로 정제하여 약 1:1 부분 입체이성질체 혼합물인 4-[5-[3-아미노-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-4-벤질옥시-5,5,5-트리플루오로-펜트-1-엔-3-올(585 mg, 72 %)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 6.06 - 5.92 (m, 1H), 5.91 - 5.76 (m, 1H), 5.63 (br. s., 2H), 5.36 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 5.04 - 4.85 (m, 3H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 3.01 - 2.75 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 부분 입체이성질체 A), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 부분 입체이성질체 B). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.19 (s, 3F), -68.24 (s, 3F, 부분 입체이성질체 A), -68.30 (s, 3F, 부분 입체이성질체 B). ESI-MS *m/z* 계산된 값 572.1858, 확인된 값 573.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.12분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

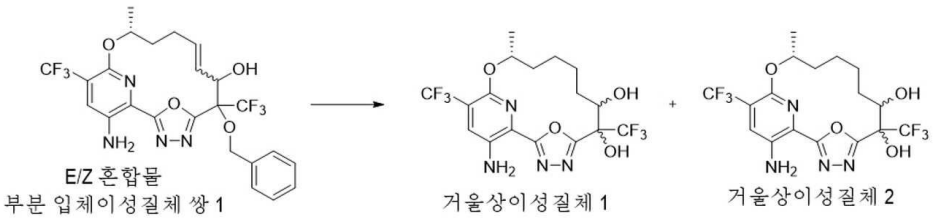
[2462] **단계 11: (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올(*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 쌍 1)**



[2463]

[2464] 디클로로에탄(50 mL) 중 4-[5-[3-아미노-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-4-벤질옥시-5,5,5-트리플루오로-펜트-1-엔-3-올(98.7 mg, 0.1572 mmol)의 용액을 질소 가스로 21 시간 동안 버블링하였다. 70℃의 오일조에서 용액을 가열하고 Zhan-1B 촉매(8 mg, 0.0109 mmol)로 처리하였다. 30분 후, Zhan-1B 촉매를 한번 더(8 mg, 0.0109 mmol) 첨가하고 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DMSO(4 방울)를 첨가하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g 컬럼; 용리제: 헵탄 중 0%~40% 아세트산에틸)로 정제하여 (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올(*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 쌍 1)(79.6 mg, 76%)을 진한 호박색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 544.1545, 확인된 값 545.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.85분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2465] **단계 12: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,7-디올(거울상이성질체 1, 화합물 56) 및 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,7-디올(거울상이성질체 2, 화합물 57)**

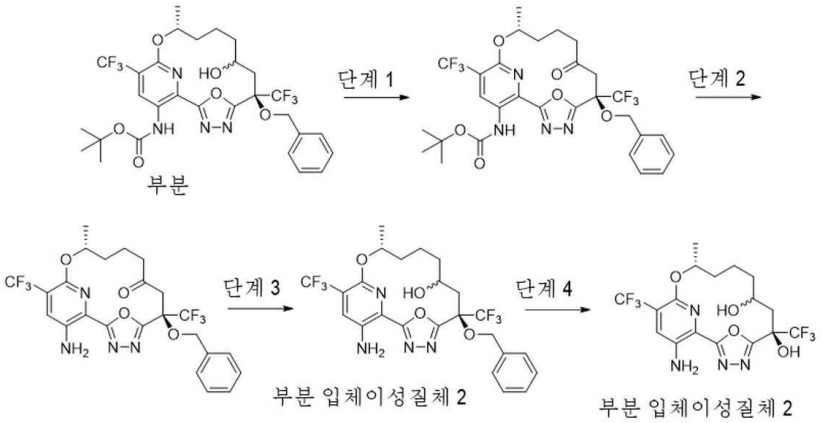


[2466]

[2467] 메탄올(2 mL) 중 (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올(*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 쌍 1)(25 mg, 0.0459 mmol)의 용액을 질소 가스로 3회 퍼징하였다. 탄소 상 팔라듐(30 mg, 5% w/w, 0.0141 mmol)을 첨가하고, 수소 가스로 반응물을 3회 퍼징하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 질소로 2회 퍼징하고, 셀라이트 패드로 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(4 g 컬럼; 용리제: 헵탄 중 0%~내지 40% 아세트산에틸)로 정제하였다. 생성된 고형분을 SFC (컬럼: 셀룰로오스 4 컬럼 (150 X 12.2 mm, 5 μm 입자 크기); 구배: 10% MeOH(개질제 불포함) 및 90% CO_2로 시작하는 이중 구배; 유속: 75 mL/분)로 정제하여 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,7-디올(거울상이성질체 1)(10.5 mg, 48 %)을 담황색 고형분으로서 수득하고; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.66 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.50 (s, 3F), -73.40 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 456.1232, 확인된 값 457.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.38분. 또한, (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-

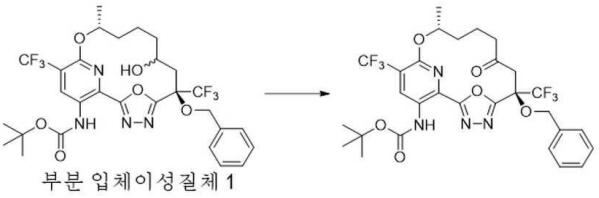
1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,7-디올(거울상이성질체 2)(9 mg, 42%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.86 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.64 - 1.43 (m, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.46 (s, 3F), -73.70 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 456.1232, 확인된 값 457.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.47분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2468] **실시예 40: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,8-디올(부분 입체이성질체 2, 화합물 58)의 제조**



[2469]

[2470] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-8-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**

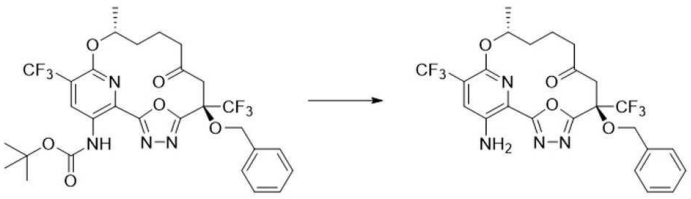


[2471]

[2472] 0℃의 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*12*R*)-6-벤질옥시-8-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(부분 입체이성질체 1)(120 mg, 0.1856 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(294 mg, 3.4997 mmol)에 이어서 데스-마틴 페리오디난(102 mg, 0.2405 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 10% 수성 $Na_2S_2O_3$(5 mL)으로 처리하고, 5분 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3 X 15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g 컬럼; 용리 구배: 0~30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-8-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(110 mg, 92%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (br. s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 5H), 4.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 19.1, 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.50 - 1.35 (m, 5H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.89 (s, 3F), -74.36 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 644.207, 확인된 값 589.1 $(M-55)^+$; 유지 시간: 5.46분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로

변화, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분).

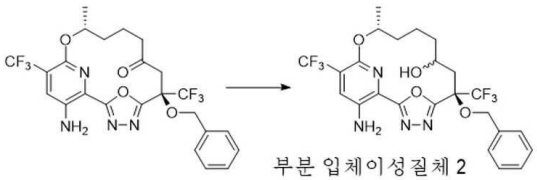
[2473] **단계 2: (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-온**



[2474]

[2475] 0℃의 CH_2Cl_2(2 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-8-옥소-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(26 mg, 0.0403 mmol)의 용액에 TFA(740.00 mg, 0.5 mL, 6.4899 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 8 내지 13℃에서 1시간 동안 교반하였다. 10℃에서 질소를 부드럽게 흘리고 교반하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$(5 mL)로 처리하고, , CH_2Cl_2(3 X 8 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g 컬럼; 용리 구배: 0~35% EtOAc/헵탄)로 정제하여 [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-온(21 mg, 96%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 5.27 (br. s, 2H), 4.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.37 - 1.32 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.99 (s, 3F), -74.33 (s, 3F).

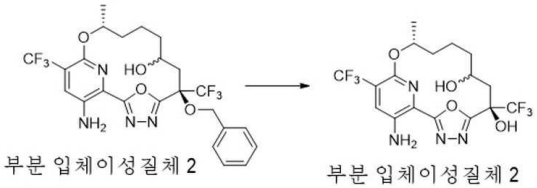
[2476] **단계 3: (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-올(부분 입체이성질체 2)**



[2477]

[2478] 0℃의 MeOH(3 mL) 중 [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-일](21 mg, 0.0386 mmol)의 용액에 테트라메틸암모늄 보로하이드라이드(9.6 mL, 0.1079 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 아세톤(0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(5 mL)으로 처리하고, EtOAc(3 X 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g 컬럼; 용리 구배: 0~35% EtOAc/헵탄)로 정제하여 [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-온(부분 입체이성질체 2)(20 mg, 95%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 5.25 (br. s, 2H), 5.04 - 4.94 (m, 2H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.79 (br. s, 1H), 2.57 (dd, *J* = 15.2, 8.3 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.12 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.03 (s, 3F), -74.22 (s, 3F).

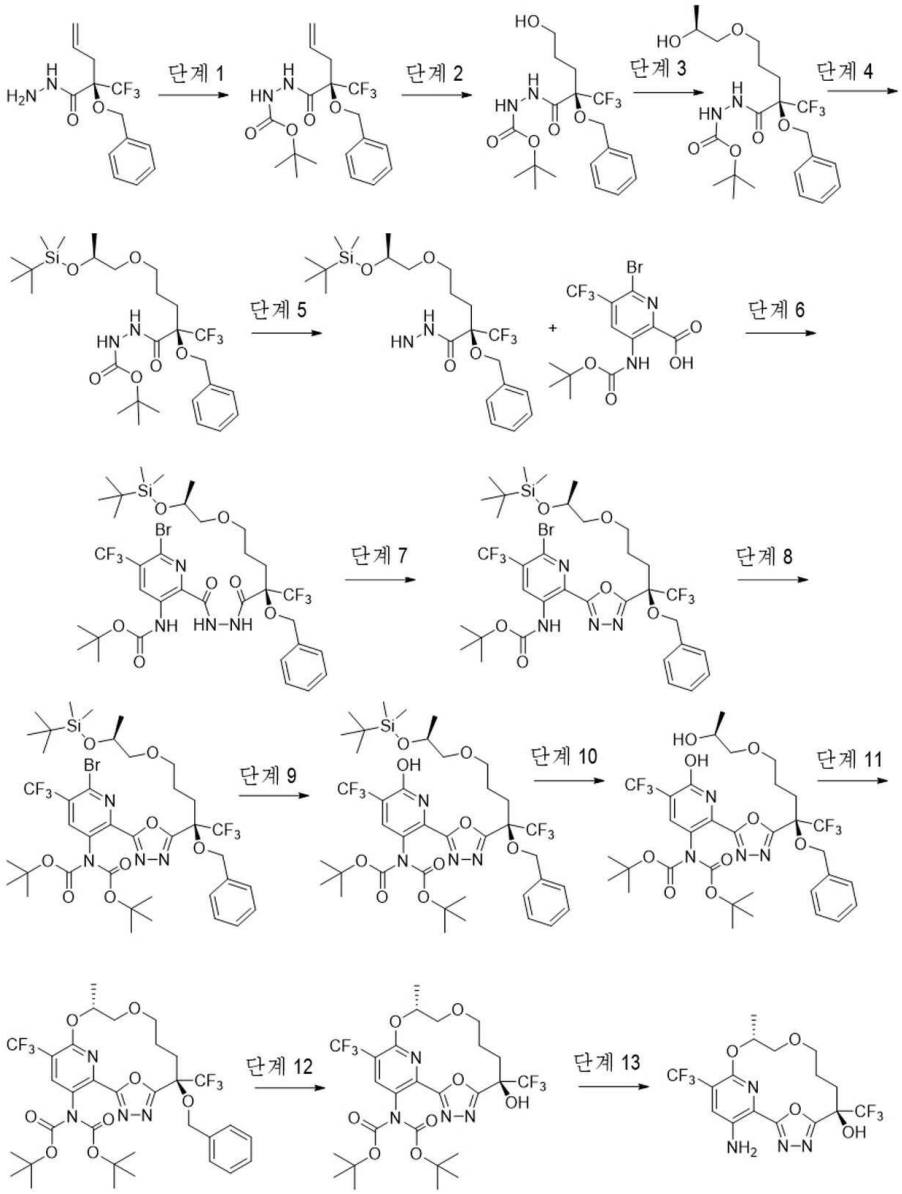
[2479] **단계 4: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,8-디올(부분 입체이성질체 2, 화합물 58)**



[2480]

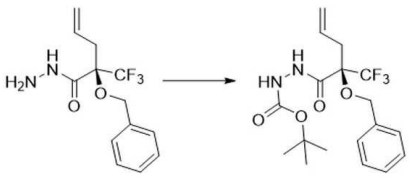
[2481] MeOH(4 mL) 중 (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-올(부분 입체이성질체 2)(23 mg, 0.0421 mmol) 및 탄소 상 팔라듐(9 mL, 10%, 50% 습식, 0.0042 mmol)을 수소 풍선 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g 컬럼; 용리 구배: 20~50% EtOAc/펜탄)로 정제하고 동결 건조시켜 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,8-디올(부분 입체이성질체 2)(15 mg, 78%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 1.92 (m, 3H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.48 (s, 3F), -78.47 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 456.1232, 확인된 값 457.2 (M+1)$^{+}$; 유지 시간: 3.04분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2482] **실시예 41: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-10,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 59)의 제조**



[2483]

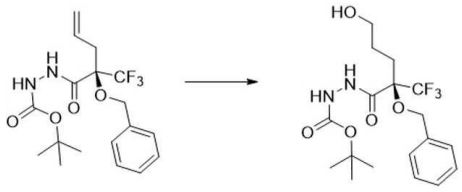
[2484] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바메이트**



[2485]

[2486] 반응 바이알에 DCM(30 mL) 중 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔하이드라지드(3.479 g, 12.069 mmol) 및 TEA(3.7026 g, 5.1 mL, 36.591 mmol)를 채웠다. Boc_2O(3.26 g, 14.937 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 가열하였다. 반응물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 1 N HCl(30 mL), 포화 중탄산나트륨(30 mL), 및 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0%~30% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바메이트(3.914 g, 84%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 388.161, 확인된 값 333.2 $(M-55)^+$; 유지 시간: 3.46분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

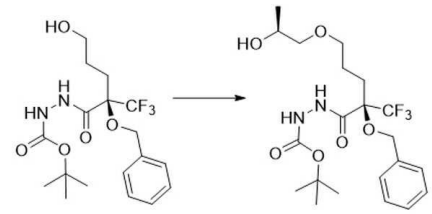
[2487] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바메이트**



[2488]

[2489] 무수 THF(53 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔오일]아미노]카르바메이트(3.75 g, 9.6555 mmol)의 용액에 9-보라바이시클로[3.3.1]노난(THF 중 105 mL의 0.5 M, 52.500 mmol)을 실온에서 적가하고, 반응물을 실온에서 80분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 메탄올(16 mL)로 서서히 퀀칭시키고, NaOH(105 mL의 1 M, 105.00 mmol), H_2O_2(17.649 g, 53 mL의 30% w/w, 155.66 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 아세트산에틸(320 mL)로 희석시켰다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 아세트산에틸(2 X 95 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 티오황산나트륨(130 mL) 및 염수(130 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 10% 내지 50% 아세톤)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)펜타노일] 아미노]카르바메이트(3.76 g, 96%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 406.1716, 확인된 값 407.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.02분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

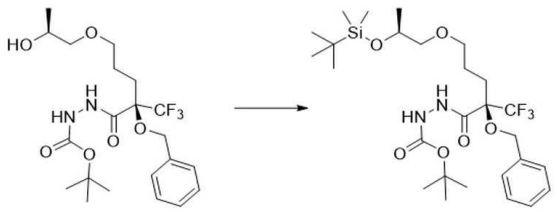
[2490] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-하이드록시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바메이트**



[2491]

[2492] THF(35 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바메이트(3.34 g, 8.2186 mmol)의 용액에 THF 중 *t*-BuOK(33 mL의 1 M, 33.000 mmol)을 0℃에서 첨가하고 10분 동안 교반하였다. (2*S*)-2-메틸옥시란(994.80 mg, 1.2 mL, 17.128 mmol)을 0℃에서 서서히 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 수성 NH_4Cl(70 mL)로 퀀칭시켰다. 혼합물을 EtOAc(3 X 50 mL)로 추출하고, 염수(70 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-하이드록시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바메이트(1.65 g, 42%)를 담황색 오일로서 수득하였다 ESI-MS *m/z* 계산된 값 464.2134, 확인된 값 465.4 (M+1)+; 유지 시간: 3.06분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

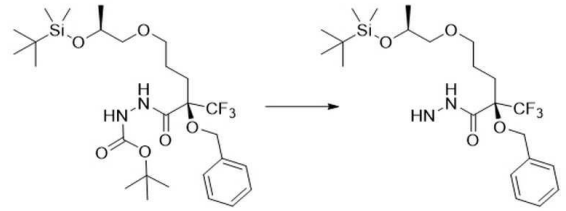
[2493] **단계 4: *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바메이트**



[2494]

[2495] DMF(35 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-하이드록시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바메이트(1.65 g, 3.4458 mmol)의 용액에 TBSCl(1.08 g, 7.1655 mmol)에 이어서 이미다졸(972.5 mg, 14.285 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(70 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc(3 X 50 mL)로 추출하고, 염수(70 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0%~15% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바메이트(1.683 g, 84%)를 연황색 겔로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 578.2999, 확인된 값 579.7 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.47분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

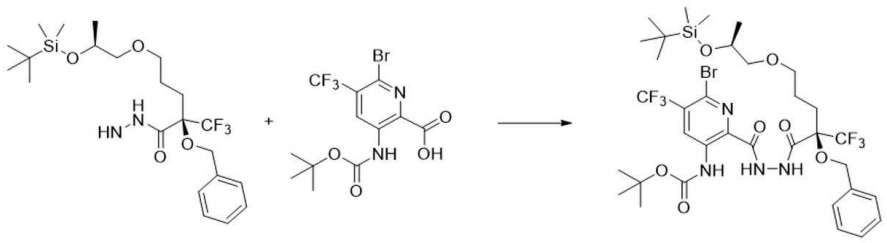
[2496] **단계 5: (2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜탄하이드라지드**



[2497]

[2498] HFIP(32 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바메이트(1.772 g, 3.0618 mmol)의 용액을 100℃의 마이크로웨이브 반응기에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0%~80% EtOAc)로 정제하여 (2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜탄하이드라지드(1.442 g, 98%)를 맑은 겔로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 478.2475, 확인된 값 479.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.96분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2499] **단계 6: *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**

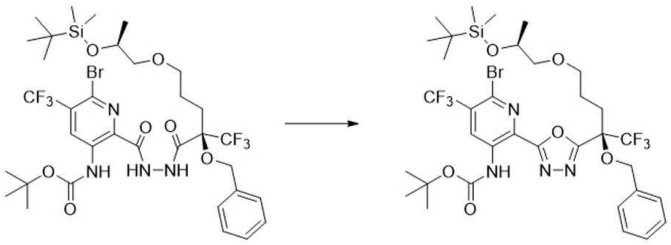


[2500]

[2501] 무수 DMF(50 mL) 중 (2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜탄하이드라지드(1.44 g, 3.0086 mmol) 및 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(1.38 g, 3.5832 mmol)의 용액에 TEA(3.6518 g, 5.03 mL, 36.089 mmol)에 이어서 아세트산에틸 중 T_3P(2.213 g, 2.07 mL의 50%w/w, 3.4776 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다시, 반

응 혼합물에 TEA(3.6518 g, 5.03 mL, 36.089 mmol)에 이어서 아세트산에틸 중 T_3P(2.213 g, 2.07 mL의 50% w/w, 3.4776 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄(100 mL) 및 아세트산에틸(150 mL)로 추출하였다. 수성층을 아세트산에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 X 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0%~20% 아세톤)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.4724 g, 56%)를 황백색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 844.2302, 확인된 값 845.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.88분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

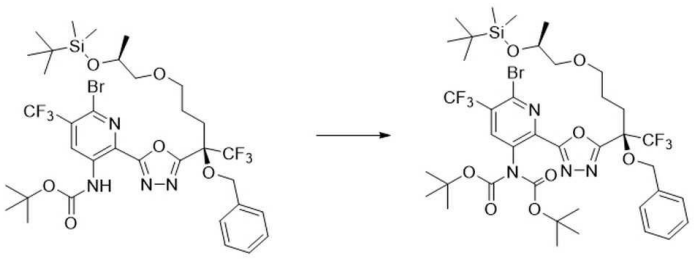
[2502] **단계 7: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2503]

[2504] 아세토니트릴(25 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-5-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)펜타노일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.457 g, 1.6711 mmol) 및 DIEA(934.92 mg, 1.26 mL, 7.2338 mmol)의 용액에 *p*-TsCl(359.8 mg, 1.8873 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0%~20% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.2036 g, 87%)를 황색 겔로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 826.2196, 확인된 값 827.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 5.25분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2505] **단계 8: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

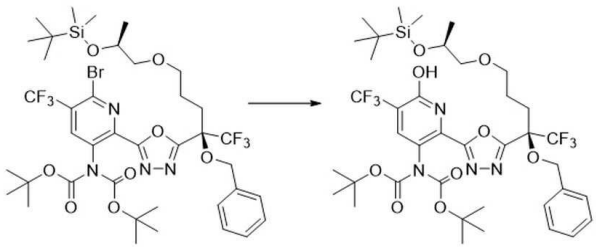


[2506]

[2507] 실온의 MTBE (14 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(1.2036 g, 1.4541 mmol) 및 DIEA(296.80 mg, 0.4 mL, 2.2964 mmol)의 혼합물에 DMAP(17.8 mg, 0.1457 mmol)에 이어서 $(Boc)_2O$(539.8 mg, 2.4733 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(60 mL)로 추출하고, 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, Na2SO4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크

로마토그래피(40 g 컬럼, 헥산 중 0%~10% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.34 g, 99%)를 연황색 겔로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 926.272, 확인된 값 827.3 $(M+H-Boc)^+$; 유지 시간: 5.01분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

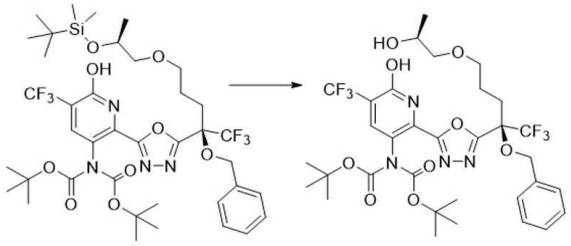
[2508] **단계 9: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2509]

[2510] DMSO(14 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.3 g, 1.4011 mmol)의 용액에 아세트산세슘(808.8 mg, 4.2136 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(120 mL)과 물(40 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물(3 X 30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피(헥산 중 0%~50% EtOAc)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.0947 g, 90%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 5H), 4.84 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.37 (dd, *J* = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 2.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 4.5 Hz,18H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 864.3564, 확인된 값 765.8 $(M+H-Boc)^+$; 유지 시간: 4.75분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2511] **단계 10: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-하이드록시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

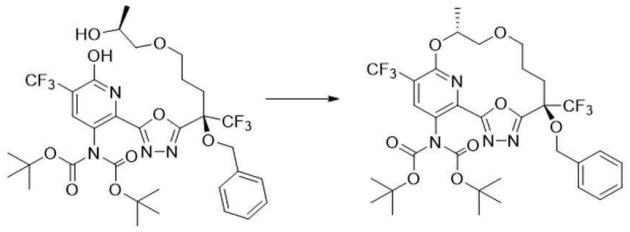


[2512]

[2513] THF(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*- *터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.079 g, 1.2475 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF(12.5 mL의 1 M, 12.500 mmol)를 첨가하고, 35℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NH_4Cl(80 mL)을 첨가하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류

물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0%~80% 아세트산에틸)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-하이드록시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(916.6 mg, 98%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 4.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.64 - 2.44 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 750.2699, 확인된 값 651.4 $(M+H-Boc)^+$; 유지 시간: 3.75분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

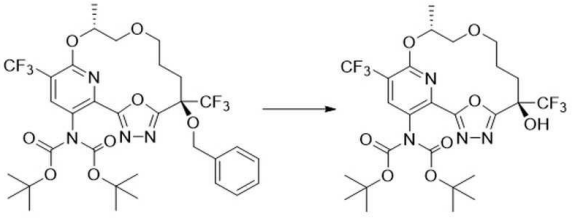
[2514] **단계 11: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-10,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2515]

[2516] 실온의 THF(75 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-4-[(2*S*)-2-하이드록시프로폭시]-1-(트리플루오로메틸)부틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(845.7 mg, 1.1266 mmol) 및 PPh_3(778.2 mg, 2.9670 mmol)의 용액에 DIAD(605.52 mg, 0.58 mL, 2.9945 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0%~15% 아세트산에틸)로 직접 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-10,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1,12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-N-터트-부톡시카르보닐-카르바메이트(416.8 mg, 50%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 732.2594, 확인된 값 733.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.36분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2517] **단계 12: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-10,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**

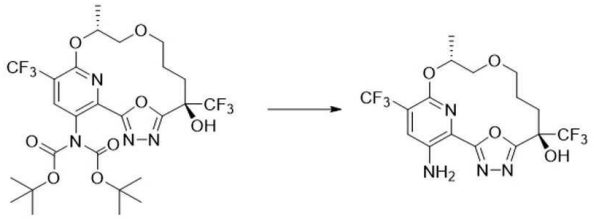


[2518]

[2519] 에탄올(45 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-10,13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(391.2 mg, 0.5339 mmol)의 용액에 10% Pd/C(200.3 mg, 1.8822 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 수소 가스(X 2)를 다시 채우고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc(30 mL)로 헹구고, 농축시켜 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-10,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(352.4 mg, 100%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 642.2124, 확인된 값 643.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.85분. LCMS 방법: Merck

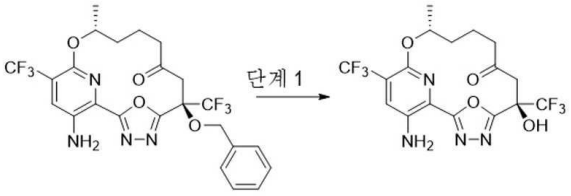
Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2520] **단계 13: (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-10,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 59)의 제조**

[2521] 

[2522] HFIP(15 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-10,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(352.4 mg, 0.5320 mmol)의 마이크로웨이브 바이알에 넣고 밀봉하였다. 이를 마이크로웨이브 합성기에 넣고 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0%~35% EtOAc)로 정제하여 (6*R*,12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-10,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타-6-올(212.6 mg, 88%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.90 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.45 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 442.10757, 확인된 값 443.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.59분. LCMS 방법: Waters가 판매하는 Cortes C_{18} 2.7 μm 입자 크기 컬럼(3.0 X 50 mm)(pn: 186007370), 및 6.0분에 걸쳐 5%에서 100% 이동상 B로 변화하는 이중 구배. 이동상 A = 물(+ 0.1% CF_3CO_2H), 이동상 B = 아세토니트릴(0.1% CF_3CO_2H), 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 2 μL, 및 컬럼 온도 = 55℃.

[2523] **실시예 42: (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-온(화합물 60)의 제조**

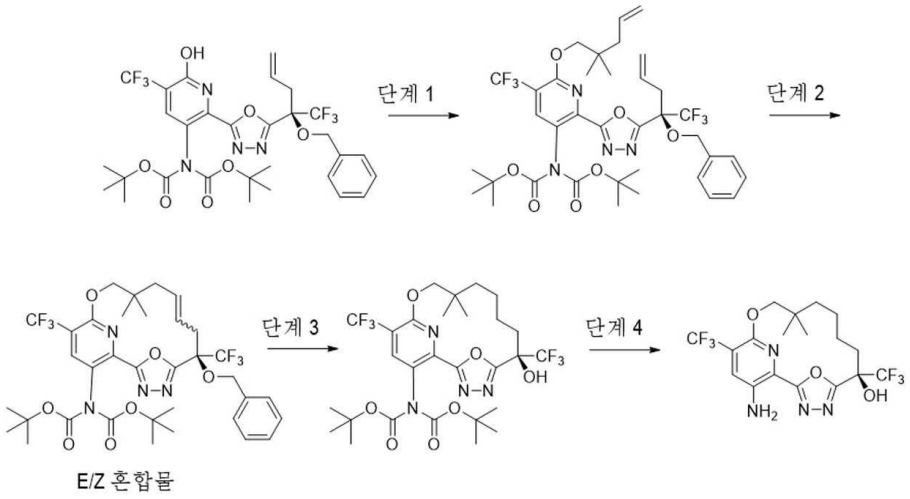
[2524] 

[2525] **단계 1: (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-온(화합물 60)**

[2526] MeOH(4 mL) 중 [(6*R*,12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-일](32 mg, 0.0588 mmol)의 탄소상의 팔라듐(9.5 mL, 10%, 50% 습식, 0.0045 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g 컬럼; 용리 구배: 20%~40% EtOAc/펜탄)로 정제하여 (6*R*,12*R*)-17-아미노-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-8-온(21 mg, 76%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.94 - 4.81 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 19.0, 6.4, 2.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.44 - 1.27 (m, 5H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.58 (s, 3F), -76.69 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 454.1076, 확인된 값 455.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.02분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0

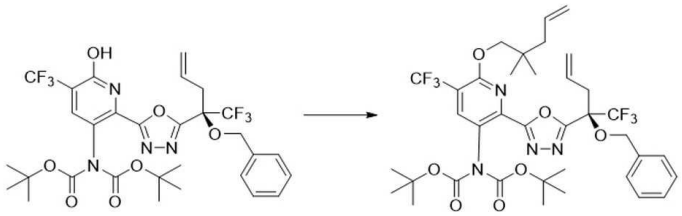
X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2527] **실시예 43: (6*R*)-17-아미노-11,11-디메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 61)의 제조**



[2528]

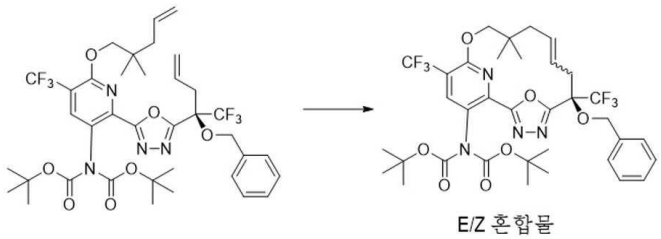
[2529] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-엔일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(2,2-디메틸펜트-4-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2530]

[2531] 톨루엔(17 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(1.38 g, 1.8473 mmol) 및 2,2-디메틸펜트-4-엔-1-올(630 mg, 5.5174 mmol)의 용액을 실온에서 트리페닐포스핀(998 mg, 3.8050 mmol)에 이어서 DIAD(770.25 mg, 0.75 mL, 3.8092 mmol)로 처리하였다. 황색 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액을 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(100 g C18 컬럼; 구배: 5 컬럼 부피에 걸쳐 0%~90% 아세토니트릴/물(0.1% w/w의 포름산 포함)로 용리한 다음, 10 컬럼 부피에 걸쳐 90% 아세토니트릴/물(0.1% w/w 포름산)로 등용매 용리)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(2,2-디메틸펜트-4-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(730 mg, 51%)를 연황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 770.3114, 확인된 값 615.2 $(M-155)^+$; 유지 시간: 4.87분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2532] **단계 2: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-11,11-디메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)**

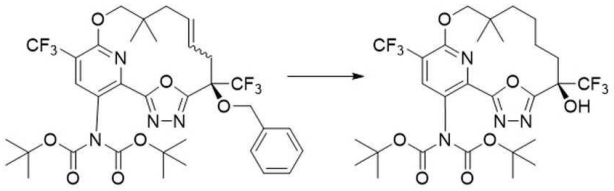


E/Z 혼합물

[2533]

[2534] 건조된 250 mL 플라스크에 톨루엔(100 mL)을 채우고, 용매를 질소로 30분 동안 버블링하였다. Zhan 1B 촉매(40 mg, 0.0545 mmol)를 질소를 부드럽게 흘리면서 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 이상 버블링하고 110° C로 가열하였다. 톨루엔(20 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-(2,2-디메틸펜트-4-에녹시)-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(200 mg, 0.2595 mmol)의 질소 버블된 용액을 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 질소로 5분 동안 버블링하였다. 혼합물을 110℃에서 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 다시, 반응 혼합물을 111℃에서 2시간 동안 가열하면서 Zhan 1B 촉매(40 mg, 0.0545 mmol)를 2회 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DMSO(4~5 방울)의 첨가하여 촉매를 퀀칭시켰다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(50 g C18 컬럼; 용리 구배: 10 CV에 걸쳐 5%~90% 아세토니트릴/물(0.1% w/w 포름산 포함)로 용리한 다음, 10 CV에 걸쳐 90% 아세토니트릴/물(0.1% w/w 포름산 포함)로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-11,11-디메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(23 mg, 10%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m*/*z* 계산된 값 742.2801, 확인된 값 587.2 $(M-155)^+$; 유지 시간: 4.61분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2535] **단계 3: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-6-하이드록시-11,11-디메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**

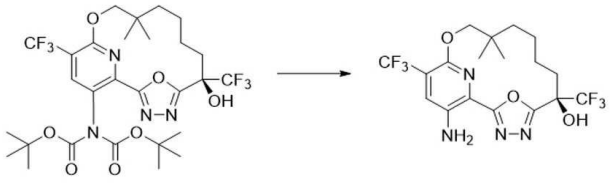


E/Z 혼합물

[2536]

[2537] 메탄올(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*)-6-벤질옥시-11,11-디메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E*/*Z* 혼합물)(21 mg, 0.0283 mmol)의 용액을 3회 퍼징하였다(진공 후 질소 가스로 퍼징). 탄소 상 팔라듐(5 mg, 10% w/w, 50% 습윤 0.0023 mmol)을 첨가하고, 수소 가스로 2회 퍼징하고, 수소 분위기 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 퍼징하고, 나일론 0.45 μm 필터로 여과하고, 농축시켜 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-6-하이드록시-11,11-디메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(14 mg, 76%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m*/*z* 계산된 값 654.2488, 확인된 값 499.2 $(M-155)^+$; 유지 시간: 4.23분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

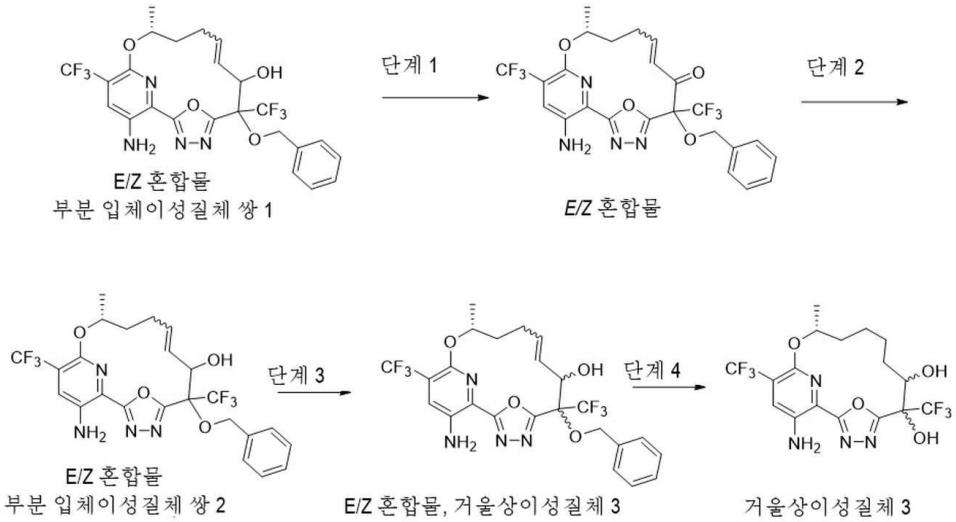
[2538] **단계 4: (6*R*)-17-아미노-11,11-디메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 61)**



[2539]

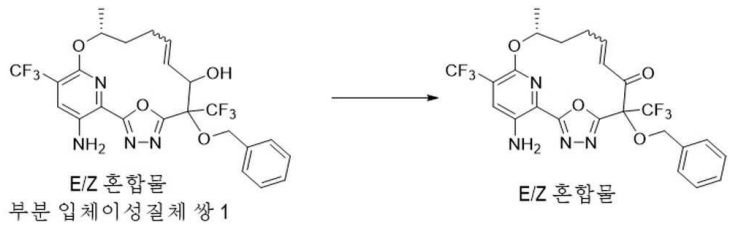
[2540] 디클로로메탄(1 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(6*R*)-6-하이드록시-11,11-디메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(14 mg, 0.0214 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(1.4800 g, 1 mL, 12.980 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로메탄(5 mL)으로 희석하고 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸(40 mL)에 용해시키고, 수성 포화 중탄산나트륨 용액(3 X 10 mL), 염수(1 X 20 mL)로 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 역상 크로마토그래피(15.5 g의 C18 컬럼; 용리 구배: 0%~95%의 물(+0.1v% FA) 및 MeCN)로 정제하여 (6*R*)-17-아미노-11,11-디메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1,12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(2.6 mg, 26%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (s, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.17 (br. s., 1H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -65.62 (s, 3F), -80.82 (br. s., 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 454.144, 확인된 값 455.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.95분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2541] **실시예 44: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,7-디올(거울상이성질체 3, 화합물 62)의 제조**



[2542]

[2543] **단계 1: (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-온(*E/Z* 혼합물)**

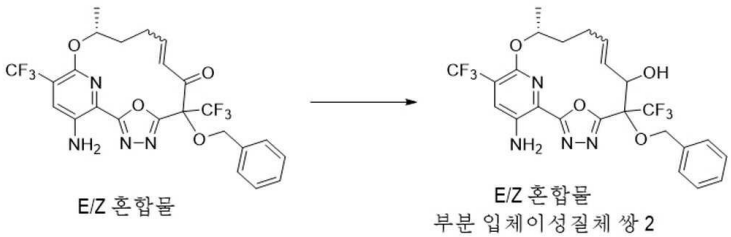


[2544]

[2545] CH_2Cl_2 (3 mL) 중 (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올(*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 쌍

1)(30 mg, 0.0551 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(90 mg, 1.0713 mmol)에 이어서 데스-마틴 페리오디난(30 mg, 0.0707 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(3 mL) 및 10% 수성 $Na_2S_2O_3$(3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, CH_2Cl_2(3 X 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 0%~30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5] 노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-온(E/Z 혼합물)(24 mg, 80%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 - 7.26 (m, 4H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 7.06 - 6.76 (m, 1H), 5.35 - 5.19 (m, 2H), 5.07 - 4.88 (m, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 1H). 2.51 - 2.08 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.98 to -64.01 (m, 3F), -70.18 to -70.70 (m, 3F).

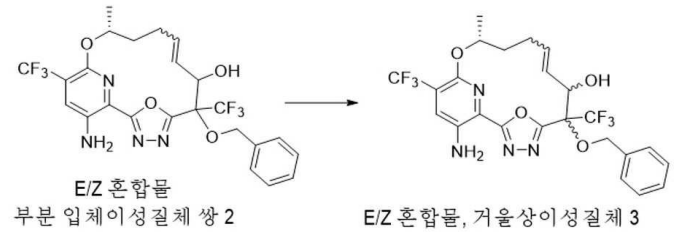
[2546] **단계 2: (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올 (*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 쌍 2)**



[2547]

[2548] -5℃의 MeOH(2.5 mL) 중 (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-온(*E/Z* 혼합물)(28 mg, 0.0516 mmol)의 용액에 테트라메틸암모늄 보로하이드라이드(10 mg, 0.1124 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -5℃에서 10분 동안 교반하였다. 아세톤(0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 -5℃에서 5분 동안 교반한 다음, 포화 $NaHCO_3$(5 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc(3 X 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 5% EtOAc/CH_2Cl_2)로 정제하여 (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올(*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 쌍 2)(22 mg, 78 %)을 담황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 544.15454, 확인된 값 545.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.49분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2549] **단계 3: (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올 (*E/Z* 혼합물, 거울상이성질체 3)**

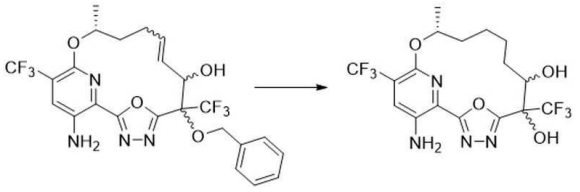


[2550]

[2551] (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올(*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 쌍 2)(40 mg, 0.0735 mmol)을 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 10~30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 2개의 생성물을 수득하였다. 극성이 더 낮은 부분 입체이성질체인 (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올(*E/Z* 혼합물, 거울상이성질체 3)(16 mg, 37%)을 담황색 오일로서 단리하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 544.15454, 확인된 값 545.2 $(M+1)^+$; 유

지 시간: 3.5분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2552] **단계 4: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6,7-디올(거울상 이성질체 3, 화합물 62)**

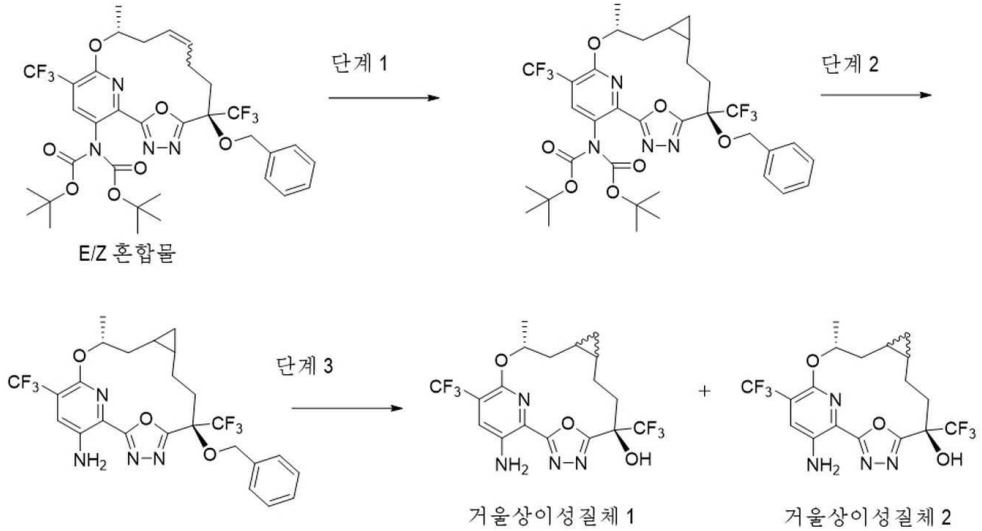


E/Z 혼합물, 거울상이성질체 3 거울상이성질체 3

[2553]

[2554] EtOAc(3 mL) 중 (12*R*)-17-아미노-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔-7-올(*E/Z* 혼합물, 거울상이성질체 3)(16 mg, 0.0272 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(50% 습윤, 6 mg, 0.0028 mmol)을 수소(풍선) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 케이크를 EtOAc(약 10 mL)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 20%~50% EtOAc/펜탄)로 정제하고 동결 건조시켜 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜탄-6,7-디올(거울상이성질체 3)(7 mg, 52%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 5H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.43 (s, 3F), -73.86 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 456.12323, 확인된 값 457.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.99분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

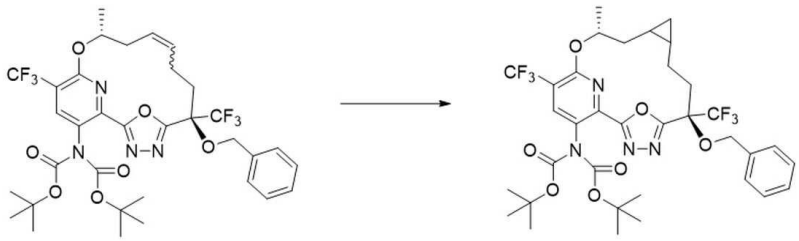
[2555] **실시예 45: (6*R*,13*R*)-18-아미노-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 63) 및 (6*R*,13*R*)-18-아미노-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물64)의 제조**



E/Z 혼합물 거울상이성질체 1 거울상이성질체 2

[2556]

[2557] **단계 1: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,13*R*)-6-벤질옥시-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-18-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

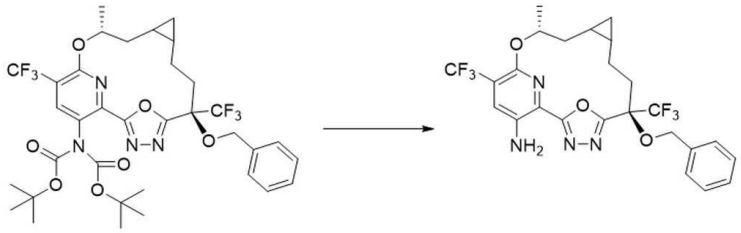


E/Z 혼합물

[2558]

[2559] 플라스크에 수산화칼륨(800 mg, 14.259 mmol)을 채우고 물(3.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 KOH가 용해될 때까지 2분 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(14 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1-메틸-1-니트로소-우레아(700 mg, 6.1118 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 교반을 중단하고, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 수성상을 동결시킨 후, 황색 에테르 층을 2개의 수산화칼륨 펠릿(약 220 mg)이 담긴 또 다른 플라스크에 플라스틱 피펫으로 옮겼다. 플라스크를 0℃에서 5분 동안 유지시켰다. 형성된 에테르 중 다이아조메탄 용액의 절반(약 7 mL)을 플라스틱 피펫으로, 0℃의 THF(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(200 mg, 0.2536 mmol)의 용액에 첨가하였다. THF (3.4 mL) 중 팔라듐 디아세테이트(12 mg, 0.0535 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 나머지 에테르계 디아조메탄 용액(약 7 mL)을 첨가하였다. 갈색 용액을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 두 번째로, 플라스크에 수산화칼륨(800 mg, 14.259 mmol)을 채우고 물(4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 KOH가 용해될 때까지 2분 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(14 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1-메틸-1-니트로소-우레아(700 mg, 6.7908 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 교반을 중단하고, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 수성상을 동결시킨 후, 황색 에테르 층을 220 mg의 수산화칼륨이 담긴 또 다른 플라스크에 옮겼다. 플라스크를 0℃에서 5분 동안 유지시켰다. 본 에테르 중 디아조메탄 용액의 절반(약 7 mL)을 이전의 반응 용액에 첨가하였다. THF(3 mL) 중 팔라듐 디아세테이트(12 mg, 0.0535 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 나머지 에테르계 디아조메탄 용액(약 7 mL)을 첨가하였다. 갈색 용액을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 세 번째로, 플라스크에 수산화칼륨(800 mg, 14.259 mmol)을 채우고 물(3.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 KOH가 용해될 때까지 2분 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(14 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1-메틸-1-니트로소-우레아(700 mg, 6.7908 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 교반을 중단하고, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 수성상을 동결시킨 후, 황색 에테르 층을 220 mg의 수산화칼륨이 담긴 또 다른 플라스크에 옮겼다. 플라스크를 0℃에서 5분 동안 유지시켰다. 본 에테르 중 디아조메탄 용액의 절반(약 7 mL)을 이전의 반응 용액에 플라스틱 피펫으로 첨가하였다. THF(3 mL) 중 팔라듐 디아세테이트(12 mg, 0.0535 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 나머지 에테르계 디아조메탄 용액(약 7 mL)을 첨가하였다. 갈색 용액을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 흑색 혼합물을 통해 질소를 10분 동안 버블링한 다음, 용매를 진공 하에(25℃) 제거하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(50 g 실리카 컬럼; 용리 구배: 5%~90% CH_3CN/물(0.01 % 포름산 포함))로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,13*R*)-6-벤질옥시-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-18-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(123 mg, 64 %)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 742.2801, 확인된 값 587.2 $(M-155)^+$; 유지 시간: 4.6분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

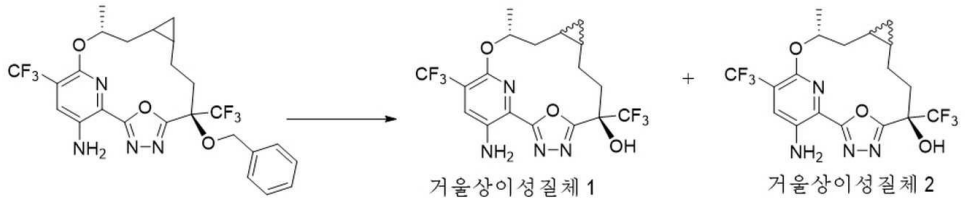
[2560] **단계 2: (6*R*,13*R*)-6-벤질옥시-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-18-아민**



[2561]

[2562] 실온의 DCM(2.4 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,13*R*)-6-벤질옥시-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-18-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(120 mg, 0.1582 mmol)의 황색 용액에 트리플루오로아세트산(740.00 mg, 0.5 mL, 6.4899 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 주황색 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔여 TFA를 CH_3CN(3 X 4 mL), CH_3CN/톨루엔(1 X 4 mL), 및 톨루엔(3 X 4 mL)과 함께 증발시킨 다음, 고진공 하에 건조시켜 미정제 (6*R*,13*R*)-6-벤질옥시-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-18-아민(103 mg, 정량화)을 연주황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 542.17523, 확인된 값 543.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.35분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2563] **단계 3: (6*R*,13*R*)-18-아미노-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 63) 및 (6*R*,13*R*)-18-아미노-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 64)**



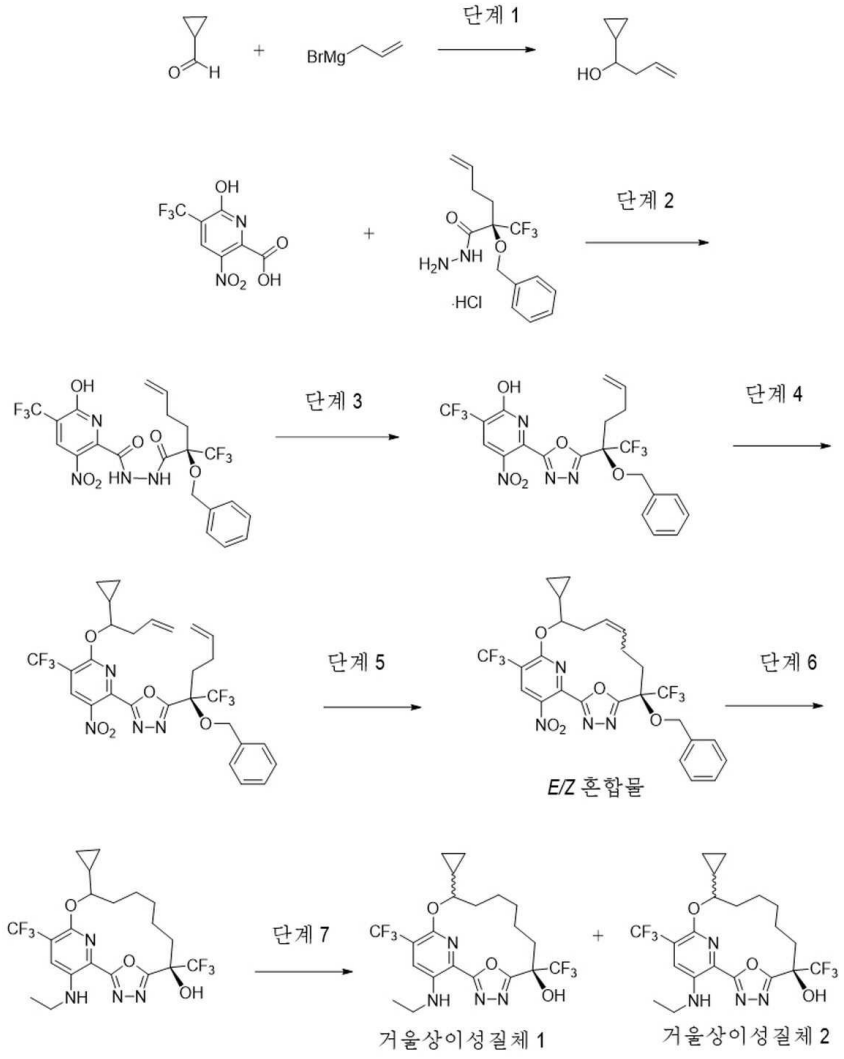
[2564]

[2565] 실온의 메탄올(2 mL) 중 (6*R*,13*R*)-6-벤질옥시-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]아이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-18-아민(90 mg, 0.1659 mmol)의 탈기된 용액에 탄소 상 팔라듐(10% w/w, 18 mg, 0.0169 mmol)을 첨가하였다. 흑색 현탁액을 5분 동안 질소로 퍼징한 다음, 현탁액을 통해 수소를 5분 동안 버블링하였다. 그런 다음, 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트로 여과하고, 케이크를 DCM(3 X 5 mL)으로 세척한 다음, 여액을 진공 하에 농축시켜 황색 형광 오일을 수득하였다. 역상 크로마토그래피(50 g C_{18} 컬럼; 구배: 5%~90% CH_3CN/물(0.02% HCl))로 정제하여 황색 고형분(57 mg, 98.6%의 순도)을 수득하였다. 이 고형분을 다음 조건을 사용하여 SFC 분리하였다: Lux Cellulose 3 컬럼, (250 X 21.2 mm), 40℃의 5 μm 컬럼, 용리제: 10% 에탄올(0.1% 디에틸아민), 90% CO_2, 유속: 75 mL/분, 농도: 에탄올(0.1% 디에틸아민) 중 5.7 mg/mL, 주입 부피: 200 uL, 압력: 100 bar, 파장: 250 nm. 용매를 증발시켜 2개의 이성질체를 수득하였다. 두 이성질체 모두를 EtOAc(5 mL)에 재용해시킨 다음, 0.5 M 염화수소 수용액(1 X 10 mL), 포화 중탄산나트륨 용액(1 X 10 mL), 및 염수(1 X 10 mL)로 세척하였다. 각각의 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 그런 다음, 두 이성질체 모두를 동결 건조시켜, SFC 조건 하에 용리되는 첫 화합물인 (6*R*,13*R*)-18-아미노-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(15.6 mg, 20%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (s, 1H), 5.34 - 5.19 (m, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 15.2, 8.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 0.59 - 0.44 (m, 1H), 0.36 - 0.27 (m, 1H), 0.26 - 0.17 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOD) δ -65.42 (s, 3F), -80.26 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 452.1283, 확인된 값 453.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.8분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자

크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

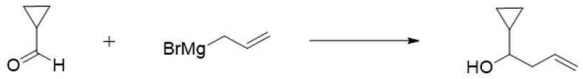
[2566] 상기 SFC 조건 하에서 용리되는 제2 피크를 다음 조건을 사용하여 SFC로 정제하였다: Lux Cellulose 3 컬럼, (250 X 21.2 mm), 40℃의 5 μm 컬럼, 용리제: 10% 에탄올(0.1% 디에틸아민), 90% CO_2, 유속: 75 mL/분, 농도: 에탄올(0.1% 디에틸아민) 중 21 mg/mL, 주입 부피: 200 uL, 압력: 100 bar, 파장: 250 nm. 용매를 증발시키고, 동결건조시켜 (6*R*13*R*)-18-아미노-13-메틸-6,16-비스(트리플루오로메틸)-14,20-디옥사-3,4,19-트리아자테트라시클로[13.3.1.12,5.09,11]이코사-1(19),2,4,15,17-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(9.61 mg, 13%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 5.56 - 5.38 (m, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 1H), 2.41 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.24 - 1.14 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.94 - 0.68 (m, 2H), 0.27 - 0.10 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOD) δ -65.27 (s, 3F), -78.81 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 452.1283, 확인된 값 453.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.79분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2567] **실시예 46: (6*R*)-12-시클로프로필-17-(에틸아미노)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 65) 및 (6*R*)-12-시클로프로필-17-(에틸아미노)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 66)의 제조**



[2568]

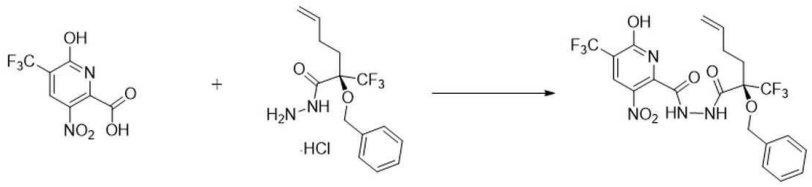
[2569] **단계 1: 1-시클로프로필부트-3-엔-1-올**



[2570]

[2571] 3구 250 mL 플라스크에서, 디에틸 에테르(50 mL) 중 시클로프로판카르브알데히드(5.0427 g, 5.6 mL, 69.068 mmol)의 교반 용액에, -20℃의 디에틸 에테르 중 알릴(브로모)마그네슘(69.5 mL의 1 M, 69.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 -20℃ 내지 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 25 mL의 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, 2 X 50 mL의 디에틸 에테르로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 1 X 50 mL의 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 1-시클로프로필부트-3-엔-1-올(6.008 g, 74%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.88 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 2H), 4.54 - 4.35 (m, 1H), 2.91 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 0.84 - 0.73 (m, 1H), 0.40 - 0.28 (m, 2H), 0.27 - 0.19 (m, 1H), 0.18 - 0.09 (m, 1H).

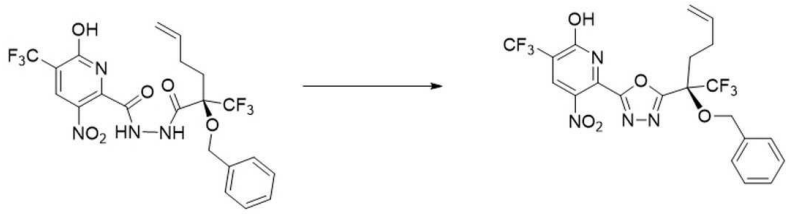
[2572] **단계 2: *N'*-[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드**



[2573]

[2574] 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(203 mg, 0.8052 mmol) 및 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염 염)(260 mg, 0.7675 mmol)을 아세트산에틸(5 mL)과 트리에틸아민(326.7 mg, 0.45 mL, 3.2286 mmol)의 혼합물에 용해시켰다. 그런 다음, 아세트산에틸 중 프로필포스폰산 무수물(0.7 mL의 1.68 M, 1.176 mmol) 용액을 실온에서(20~25℃) 첨가하고, 반응물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 염화암모늄(5 mL)의 포화 수용액으로 퀀칭시켰다. 상을 분리하고, 유기상을 염화암모늄(5 mL)의 포화 수용액으로 세척한 다음, 중탄산나트륨(2 X 5 mL)의 수용액(5% w/v)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발에 의해 농축시켰다. 진공 펌프 상에서 밤새 건조시켜 *N'*-[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(430 mg, 96%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 536.1131, 확인된 값 537.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.04분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2575] **단계 3: 6-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올**

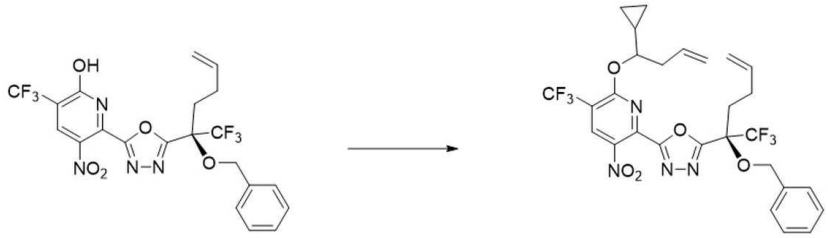


[2576]

[2577] 0℃의 아세토니트릴(200 mL) 중 *N'*-[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(6.47 g, 8.4557 mmol) 및*N*,*N*-디이소프로필에틸아민(5.8618 g, 7.9 mL, 45.355 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설포닐 염화물(3.71 g, 19.460 mmol)을 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 냉각조를 제거하고, 반응물을 26℃에서 44시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(180 mL)에 용해시키고, 염산의 0.5 N 수용액(3 X 25 mL) 및 염수(2 X 15 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발에 의해 농축시

켜 6-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올(6.67 g, 70%)을 갈색의 끈적이는 잔류물로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 518.1025, 확인된 값 519.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.1분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

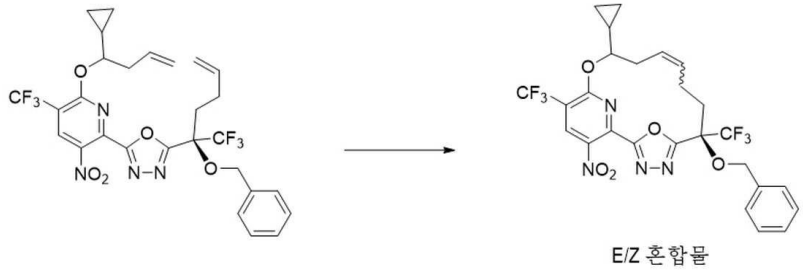
[2578] **단계 4: 2-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[6-(1-시클로프로필부트-3-에녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸**



[2579]

[2580] 6-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올(418 mg, 0.7395 mmol)이 담긴 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 트리페닐포스핀(395 mg, 1.506 mmol) 및 1-시클로프로필부트-3-엔-1-올(245.1 mg, 0.2 mL, 2.0758 mmol), 이어서 톨루엔(8.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하면서, DIAD(308.1 mg, 0.3 mL, 1.5237 mmol)를 적가한 다음, 4시간 동안 계속 교반하였다. 실온에서 72시간 동안 방치한 후, 혼합물을 감압 하에 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(컬럼: C_{18} 50 g 수성 컬럼; 용리 구배: 8 컬럼 부피에 걸쳐 염기성 물(pH = 10, 중탄산암모늄) 중 5%~80% 아세토니트릴, 이어서 10 컬럼 부피에 걸쳐 염기성 물(pH = 10, 중탄산암모늄) 중 80% 아세토니트릴)로 정제하였다. 선택된 분획을 감압 하에 증발에 의해 농축시켜 2-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[6-(1-시클로프로필부트-3-에녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(250 mg, 54%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 612.1807, 확인된 값 613.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.08분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2581] **단계 5: (6*R*)-6-벤질옥시-12-시클로프로필-17-니트로-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔 (*E/Z* 혼합물)**

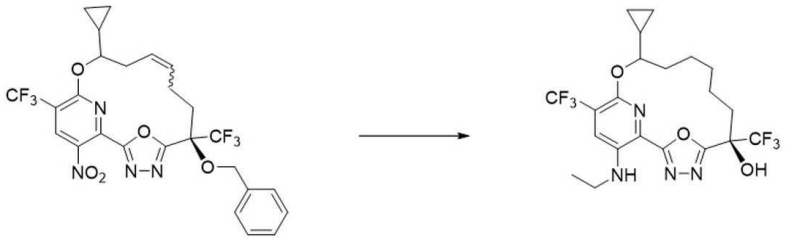


[2582]

[2583] 건조된 250 mL 플라스크에 1,2-디클로로에탄(98 mL)을 채웠다. 용매를 질소로 30분 동안 버블링하였다. Zhan 촉매-1B(29 mg, 0.0395 mmol)를 질소를 부드럽게 흘리면서 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 동안 버블링하고 60 ℃로 가열하였다. 2-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[6-(1-시클로프로필부트-3-에녹시)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(98 mg, 0.1578 mmol)의 질소 버블된 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 70℃에서 1.25시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 그런 다음, 5 방울의 DMSO를 첨가하여 촉매를 퀀칭시켰다. 혼합물을 실리카 겔(3 g)로 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 헵탄 중 5%~25% 아세트산에틸의 구배)로 정제하여 (6-*R*)-6-벤질옥시-12-시클로프로필-17-니트로-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔(*E/Z* 혼합물)(60 mg, 59%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 584.1494, 확인된 값 585.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.22분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm

입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

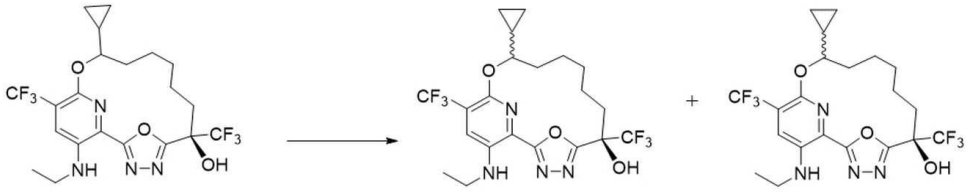
[2584] **단계 6: (6*R*)-12-시클로프로필-17-(에틸아미노)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올**



[2585] E/Z 혼합물

[2586] 에탄올(4 mL) 중 (6*R*)-6-벤질옥시-12-시클로프로필-17-니트로-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔(*E/Z* 혼합물)(60 mg, 0.1027 mmol)의 용액을 질소 가스로 5분 동안 버블링하였다. 탄소 상 팔라듐(63 mg, 5% w/w, 0.0296 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물에 수소 가스를 5분 동안 버블링한 다음, 1기압의 수소 하에 반응물을 약 22시간 방치하여 교반시켰다. 반응물을 질소로 2회 퍼징하고, 셀라이트 패드로 여과하고, 케이크를 에탄올(30 mL)로 세척하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 54 mg의 잔류물을 짙은 황색 오일로서 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에 건조 로딩하고, 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 헵탄 중 아세트산에틸(0 %~30%))로 정제하여 (6*R*)-12-시클로프로필-17-(에틸아미노)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타-6-올(22 mg, 43 %)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 494.1753, 확인된 값 495.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.8분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2587] **단계 7: (6*R*)-12-시클로프로필-17-(에틸아미노)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 65) 및 (6*R*)-12-시클로프로필-17-(에틸아미노)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 66)**



[2588] 거울상이성질체 1 거울상이성질체 2

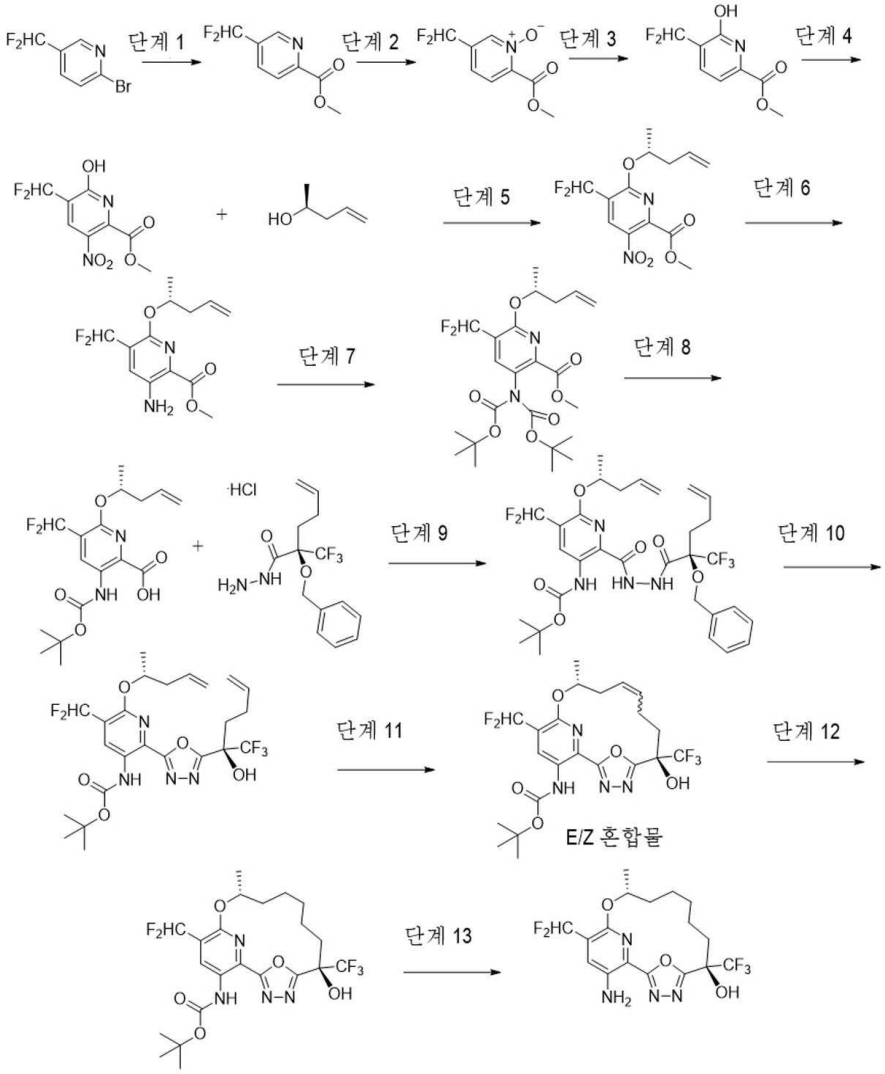
[2589] (6*R*)-12-시클로프로필-17-(에틸아미노)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(22 mg, 0.0438 mmol)의 부분 입체이성질체 혼합물을 다음 조건을 사용하여 SFC 분리하였다: Lux 5 μm 셀룰로오스 4 컬럼, 40℃에서 (250 X 21.2 mm, 6.67 mg/주입), 용리제: 7% EtOH(0.1% 디에틸아민), 93% CO_2, 유속: 55 mL/분, 주입 부피: 400 μL, 압력: 100 bar, 파장: 250 nm. 용매를 증발시키고, 동결건조시켜 2개의 이성질체를 수득하였다:

[2590] 용리할 제1 이성질체를 황색 고형분인 (6*R*)-12-시클로프로필-17-(에틸아미노)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(3.8 mg, 17%, 98.4% de)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.77 - 1.41 (m, 7H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 0.64 - 0.55 (m, 1H), 0.52 - 0.39 (m, 2H), 0.31 - 0.23 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.11 (s, 3F), -79.02 (s, 3F).

ESI-MS *m/z* 계산된 값 494.17526, 확인된 값 495.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.81분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2591] 용리할 제2 이성질체를 황색 고형분인 (6*R*)-12-시클로프로필-17-(에틸아미노)-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,14(18),15-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(4.6 mg, 21%, 99.9% de)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 3H), 1.57 - 1.36 (m, 4H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 - 1.14 (m, 1H), 0.66 - 0.58 (m, 1H), 0.52 - 0.37 (m, 2H), 0.32 - 0.23 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.13 (s, 3F), -76.35 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 494.17526, 확인된 값 495.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.8분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2592] **실시예 47: (6*R*,12*R*)-17-아미노-15-(디플루오로메틸)-12-메틸-6-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 67)의 제조**



[2593]

[2594] **단계 1: 메틸 5-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

[2595]

[2596] 오토클레이브에 2-브로모-5-(디플루오로메틸)피리딘(24 g, 115.38 mmol), 메탄올(240 mL), 트리에틸아민(27.588 g, 38 mL, 272.64 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(2.4 g, 3.28 mmol)을 첨가하였다. 오토클레이브를 질소로 퍼징한 다음, 일산화탄소로 퍼징하였다. 혼합물을 130℃로 가열하고, 일산화탄소 압력을 120 psi로 조정하였다. 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 25℃로 밤새 냉각시켰다. 혼합물을 질소로 퍼징하고 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고형분을 아세트산에틸(500 mL)로 희석하였다. 물(200 mL) 및 탄산나트륨(20 g)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분리시키고, 유기층을 물(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리제: 헵탄 중 20% 내지 50%의 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 5-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(8.1 g, 38%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.61 (m, 1H), 4.05 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -113.58 (d, *J* = 54.5 Hz, 2F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 187.04448, 확인된 값 188.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.48분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2597] **단계 2: 메틸 5-(디플루오로메틸)-1-옥시도-피리딘-1-늄-2-카르복실레이트**

[2598]

[2599] DCE(70 mL) 중 메틸 5-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(8.1 g, 43.282 mmol)의 용액에 요소 과산화수소(13.7 g, 145.64 mmol)를 첨가하고 교반하였다. 그런 다음, 트리플루오로아세트산 무수물(24.025 g, 15.9 mL, 114.39 mmol)을 냉각조(CO_2/아세톤 조)를 사용하여 -10℃의 온도에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 0℃의 온도에서 30분 동안 추가로 교반한 다음, 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(150 mL)에 붓고, 약 150 mL의 수성 1N 수산화나트륨 용액으로 pH = 2 내지 3으로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석한 다음 층을 분리하였다. 수성상을 다이클로로메탄(2 x 150 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 5-(디플루오로메틸)-1-옥시도-피리딘-1-늄-2-카르복실레이트(8.39 g, 87 %)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 6.84 - 6.47 (m, 1H), 4.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -115.27 (d, *J* = 55.9 Hz, 2F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 203.0394, 확인된 값 204.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 0.73분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

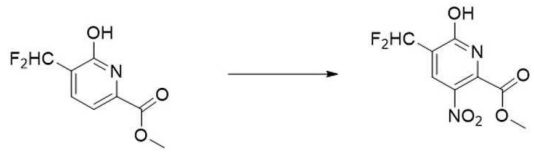
[2600] **단계 3: 메틸 5-(디플루오로메틸)-6-하이드록시-피리딘-2-카르복실레이트**

[2601]

[2602] DMF(130 mL) 중 메틸 5-(디플루오로메틸)-1-옥시도-피리딘-1-늄-2-카르복실레이트(11.63 g, 47.06 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 무수물(84.616 g, 56 mL, 402.87 mmol)을 0℃의 온도에서 30분 동안 적가하였다. 그런 다음, 혼합물을 48℃에서 가열하고 4시간 동안 추가로 교반한 다음, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다.

반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 트리플루오로아세트산 무수물을 제거하였다. 잔여 DMF 용액을 0℃의 물(1 L)에 부었다. 침전된 고형분을 여과로 수집하고 물(200 mL)로 세척하였다. 고형분을 고진공 하에 건조시켜 황백색 고형분인, 메틸 5-(디플루오로메틸)-6-하이드록시-피리딘-2-카르복실레이트(5.74 g, 60 %)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (br. s., 1H), 7.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 - 6.76 (m, 1H), 3.87 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -118.60 (br. s., 2F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 203.0394, 확인된 값 204.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.34분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

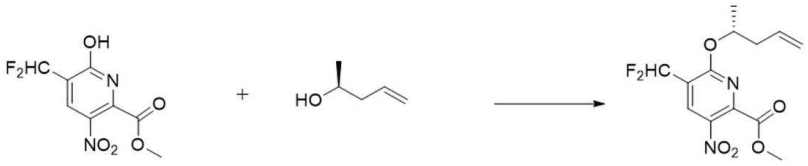
[2603] **단계 4: 메틸 5-(디플루오로메틸)-6-하이드록시-3-니트로-피리딘-2-카르복실레이트**



[2604]

[2605] 황산(48 mL의 18.4 M, 883.2 mmol) 중 메틸 5-(디플루오로메틸)-6-하이드록시-피리딘-2-카르복실레이트(7.43 g, 36.575 mmol)의 얼음 냉각시킨 용액에 질산(2.5 mL의 15.8 M, 39.5 mmol)을 적가하였다. 5분 후, 얼음조를 제거하고 반응 혼합물을 45℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 얼음물(300 mL) 상에 침전시켰다. 용액을 0℃에서 15분 동안 냉각시킨 다음, 고형분을 여과에 의해 단리하고 물(200 mL)로 세척하였다. 고형분을 고진공 하에 밤새 건조시켜 메틸 5-(디플루오로메틸)-6-하이드록시-3-니트로-피리딘-2-카르복실레이트(5.47 g, 56 %)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.19 - 6.75 (m, 1H), 3.94 (s, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -118.87 (d, *J* = 54.5 Hz, 2F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 248.02448, 확인된 값 249.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.6분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

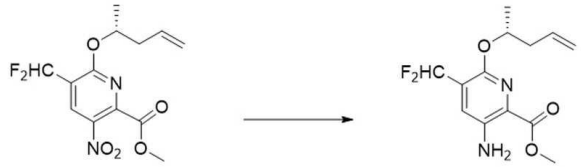
[2606] **단계 5: 메틸 5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-3-니트로-피리딘-2-카르복실레이트**



[2607]

[2608] 톨루엔(31 mL) 중 메틸 5-(디플루오로메틸)-6-하이드록시-3-니트로-피리딘-2-카르복실레이트(1.6 g, 6.448 mmol) 및 (2*S*)-펜트-4-엔-2-올(837 mg, 1 mL, 9.7176 mmol)의 용액에 트리페닐 포스핀(2.5 g, 9.5316 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, DIAD(1.9513 g, 1.9 mL, 9.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 톨루엔의 약 절반을 감압 하에 증발시키고, 미정제물을 120 g 실리카 카트리지 상에 직접 로딩하였다. 헵탄 중 0%~5% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피 정제를 수행하였다. 생성물을 함유하는 분획으로부터 휘발성 물질을 증발시켜 메틸 5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-3-니트로-피리딘-2-카르복실레이트(1.7 g, 82 %)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 5.86 - 5.72 (m, 1H), 5.51 (m, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.07 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.58 - 2.42 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -118.39 (s, 2F). 유지 시간: 2.1분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

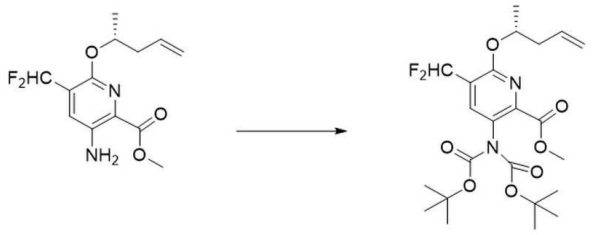
[2609] **단계 6: 메틸 3-아미노-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]피리딘-2-카르복실레이트**



[2610]

[2611] 에탄올(40 mL) 및 물(12 mL) 중 메틸 5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-3-니트로-피리딘-2-카르복실레이트(1.4 g, 4.3471 mmol)의 용액에 철(2.4 g, 42.976 mmol) 및 염화암모늄(300 mg, 5.6084 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 셀라이트 상에서 여과하고, 케이크를 EtOH(100 mL)로 세척하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 미정제 잔류물을 역상 크로마토그래피(컬럼: 120 g C18 카트리지; 구배: 산성수 중(물 중 0.1% v/v의 포름산 포함) 중 40%~100% CH_3CN)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을, 용매로서 물만 남을 때까지 감압 하에 농축시켰다. 남은 수성 상을 EtOAc(4 X 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 메틸 3-아미노-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]피리딘-2-카르복실레이트(727 mg, 58%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 286.11288, 확인된 값 287.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.05분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

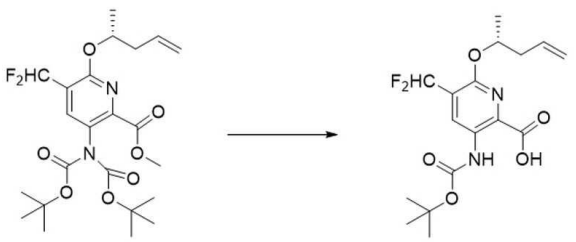
[2612] **단계 7: 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]피리딘-2-카르복실레이트**



[2613]

[2614] DCM(3 mL) 중 메틸 3-아미노-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 0.3409 mmol)의 용액에 $(Boc)_2O$(298 mg, 1.3654 mmol)를 첨가한 다음 DMAP(4 mg, 0.0327 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 미정제 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(컬럼: 24 g 실리카 겔 카트리지; 구배: 헵탄 중 0%~10% 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]피리딘-2-카르복실레이트(64 mg, 25%)를 연황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 486.21774, 확인된 값 387.2 $(M-99)^+$; 유지 시간: 2.29분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2615] **단계 8: 3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]피리딘-2-카르복시산**

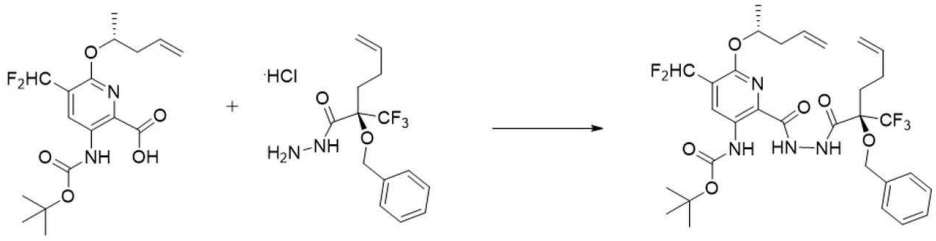


[2616]

[2617] MeOH(6 mL) 및 THF(6 mL) 중 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]피리딘-2-카르복실레이트(800 mg, 1.6444 mmol)의 용액에 물(3 mL) 중 수산화리튬 일수화물(300 mg, 7.1491 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 5 mL의 수성 1 N HCl을 첨가하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 물(5 mL)을 첨가

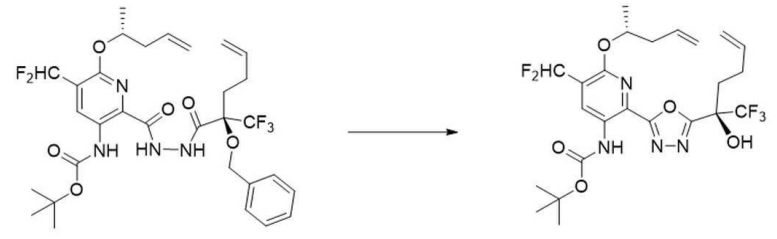
하였다. 수성 1 N HCl을 사용하여 pH를 2로 조정하고, 생성물을 EtOAc(3 X 15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(15 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]피리딘-2-카르복시산(650 mg, 98%)을 황색 오일로서 수득하였다. 유지 시간: 2.23분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2618] **단계 9: *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바모일]-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-3-피리딜]카르바메이트**

[2619] 

[2620] 실온의 DMF(11 mL) 중 3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]피리딘-2-카르복시산(650 mg, 1.7334 mmol), (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염)(705 mg, 2.0812 mmol), 및 DIPEA(1.1872 g, 1.6 mL, 9.1858 mmol)의 주황색 용액에 HATU(790 mg, 2.0777 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 275 g C_{18} 카트리지에 직접 로딩하고 산성의 물(0.1% v/v의 포름산 포함) 중 50% 내지 100% CH_3CN의 구배로 용리시켜 정제를 수행하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고, CH_3CN/물의 1:1 혼합물로 공동 증발시키고, 동결건조시켜 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바모일]-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-엔옥시]-3-피리딜]카르바메이트(690 mg, 61 %)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 6.03 - 5.79 (m, 2H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 2H), 5.05 - 4.99 (m, 2H), 4.91 - 4.77 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -71.86 (s, 3F), -117.49 (d, *J* = 54.5 Hz, 2F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 656.2633, 확인된 값 557.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 5.36분. LCMS 방법: SunFire C18 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분).

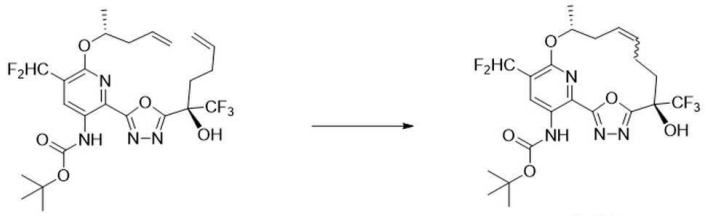
[2621] **단계 10: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-3-피리딜]카르바메이트**

[2622] 

[2623] 1,2-디클로로에탄(15 mL) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(742 mg, 1 mL, 5.7411 mmol) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]아미노]카르바모일]-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-3-피리딜]카르바메이트(490 mg, 0.7455 mmol)의 용액에 염화 톨루엔설포닐(430 mg, 2.2555 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 미정제 잔류물을 역상 크로마토그래피(컬럼: 50 g C_{18} 카트리지; 구배: 산성수 중(물 중 0.1% v/v의 포름산 포함) 중 50%~100% CH_3CN)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시켜 *터트*-부

틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-3-피리딜]카르바메이트(351 mg, 73%)를 황갈색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 638.25275, 확인된 값 639.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.82분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2624] **단계 11: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-15-(디플루오로메틸)-12-메틸-6-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트 (*E/Z* 혼합물)**

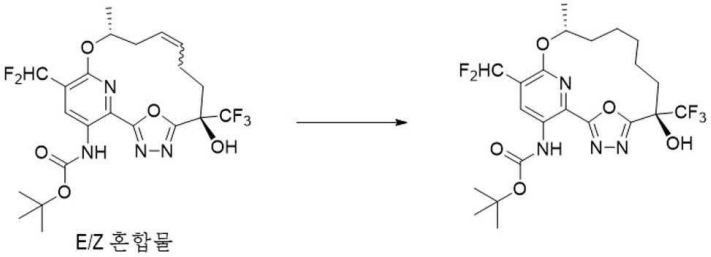


E/Z 혼합물

[2625]

[2626] 디클로로에탄(180 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-5-(디플루오로메틸)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-3-피리딜]카르바메이트(350 mg, 0.5442 mmol)의 용액을 질소 가스로 1.5시간 동안 버블링하였다. 그런 다음, 용액을 60℃로 설정된 오일조에 넣고, Zhan 촉매-1B를 첫 번째 로트(28 mg, 0.0382 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, Zhan 촉매-1B의 두 번째 로트(20 mg, 0.0273 mmol)를 첨가하고, 추가로 1시간 동안 계속 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, DMSO(8 방울)로 반응물을 퀀칭시키고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(컬럼: 50 g C_{18} 카트리지; 구배: 산성수 중(물 중 0.1% v/v의 포름산 포함) 중 65%~100% CH_3CN)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시켜 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-15-(디플루오로메틸)-12-메틸-6-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(*E/Z* 혼합물)(87 mg, 26%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 610.22144, 확인된 값 611.3 (M+1)+; 유지 시간: 4.55분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2627] **단계 12: *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-15-(디플루오로메틸)-6-하이드록시-12-메틸-6-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**



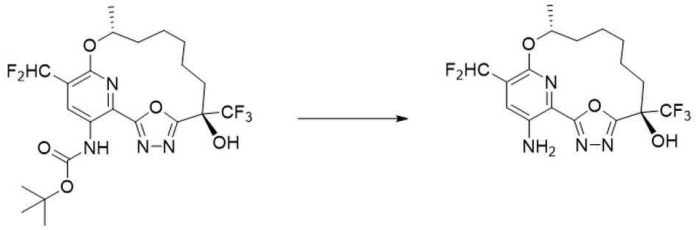
E/Z 혼합물

[2628]

[2629] 질소 하에, 한 방울의 아세트산(1.056 mg, 1 μL, 0.0176 mmol)으로 산성화시킨 THF(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-15-(디플루오로메틸)-12-메틸-6-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]카르바메이트(E/Z 혼합물)(85 mg, 0.1357 mmol)의 용액을 탄소 상 팔라듐(85 mg, 5% w/w, 0.0399 mmol)에 첨가하였다. 수소를 1분 동안 버블링하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 질소를 5분 동안 버블링하고, 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 케이크를 CH_3CN(40 mL)으로 세척하였다. 여액을 다시 여과하고, 생성된 여액을 감압 하에 농축시켜 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-15-(디플루오로메틸)-6-하이드록시-12-메틸-6-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(77 mg, 99%)를 황갈색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 522.1902, 확인된 값 467.2 $(M-56)^+$; 유지 시간: 2.37분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지

95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

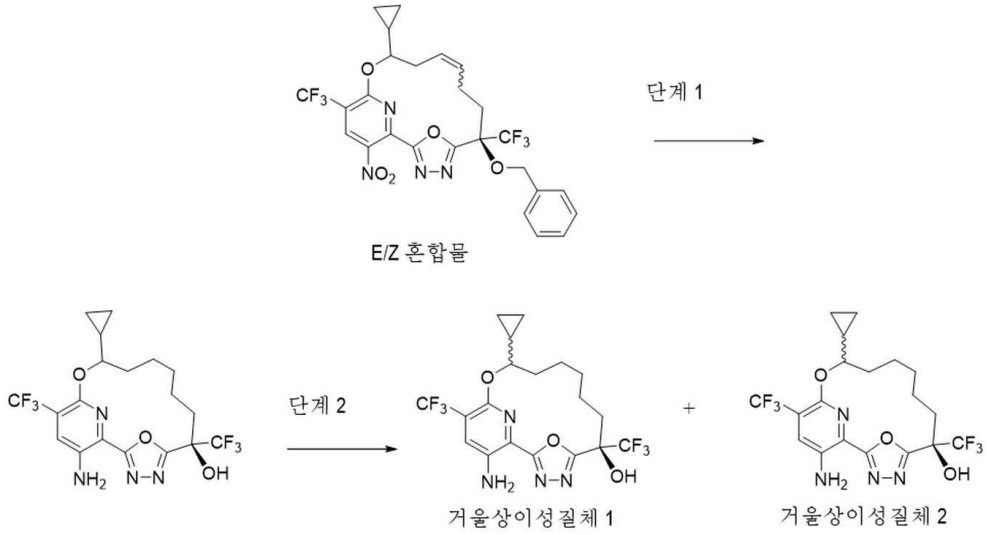
[2630] **단계 13: (6*R*,12*R*)-17-아미노-15-(디플루오로메틸)-12-메틸-6-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 67)**



[2631]

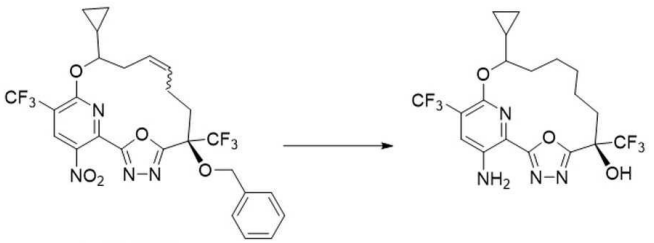
[2632] DCM(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(6*R*,12*R*)-15-(디플루오로메틸)-6-하이드록시-12-메틸-6-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(75 mg, 0.1397 mmol)의 용액에 TFA(2.96 g, 2 mL, 25.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 미정제 물질을 톨루엔(10 mL/회)과 함께 2회 공동 증발시켰다. 생성된 오일을 15.5 g C18 카트리지(용리제: 물 중 5% 내지 100% 아세토니트릴(pH =7))를 이용해 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고 동결건조시켜(6*R*,12*R*)-17-아미노-15-(디플루오로메틸)-12-메틸-6-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(39 mg, 65%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.01 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.60 - 1.39 (m, 4H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.22 - 1.11 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -76.38 (s, 3F), -115.10 내지 -116.53 (m, 1F), -116.69 내지 -118.00 (m, 1F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 422.13773, 확인된 값 423.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.22분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2633] **실시예 48: (6*R*)-17-아미노-12-시클로프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 68) 및 (6*R*)-17-아미노-12-시클로프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 69)의 제조**



[2634]

[2635] **단계 1: (6*R*)-17-아미노-12-시클로프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올**

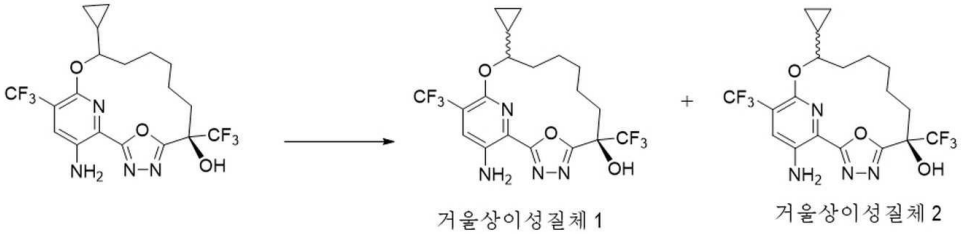


E/Z 혼합물

[2636]

[2637] 테트라하이드로푸란(3 mL) 중 (6*R*)-6-벤질옥시-12-시클로프로필-17-니트로-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(17),2,4,9,14(18),15-헥사엔(*E/Z* 혼합물)(48 mg, 0.0812 mmol)의 용액을 5분 동안 질소로 퍼징한 다음, 탄소 상 팔라듐(53 mg, 5% w/w, 0.0249 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 수소 가스를 버블링하였다. 반응물을 수소 1 기압 하에 약 22시간 동안 방치하여 교반하였다. 반응물을 질소 가스로 퍼징한 다음, 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 케이크를 아세트산에틸(30 mL)로 세척하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 테트라하이드로푸란(3 mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 질소 가스로 5분 동안 퍼징하였다. 탄소 상 팔라듐(53 mg, 5% w/w, 0.0249 mmol)을 첨가한 다음, 수소 가스를 5분 동안 버블링하였다. 반응물을 수소 1 기압 하에 약 22시간 동안 방치하여 다시 교반하였다. 반응물을 질소 가스로 다시 퍼징한 다음, 탄소 상 팔라듐(25 mg, 5% w/w, 0.0117 mmol)을 첨가하고, 수소 가스를 5분 동안 버블링하였다. 반응물을 수소 1 기압 하에 4시간 동안 방치하여 교반하였다. 반응물을 질소 가스로 퍼징한 다음, 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 케이크를 아세트산에틸(30 mL)로 세척하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 생성된 황색 오일 잔류물을 실리카 겔 상에 건조 로딩하고, 실리카 겔 크로마토그래피(용리 구배: 헵탄 중 0%~30% 아세트산에틸)로 정제하여 (6*R*)-17-아미노-12-시클로프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(24 mg, 63%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 466.14395, 확인된 값 467.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.48분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 실행, 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2638] **단계 2: (6*R*)-17-아미노-12-시클로프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1, 화합물 68) 및 (6*R*)-17-아미노-12-시클로프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2, 화합물 69)**



거울상이성질체 1 거울상이성질체 2

[2639]

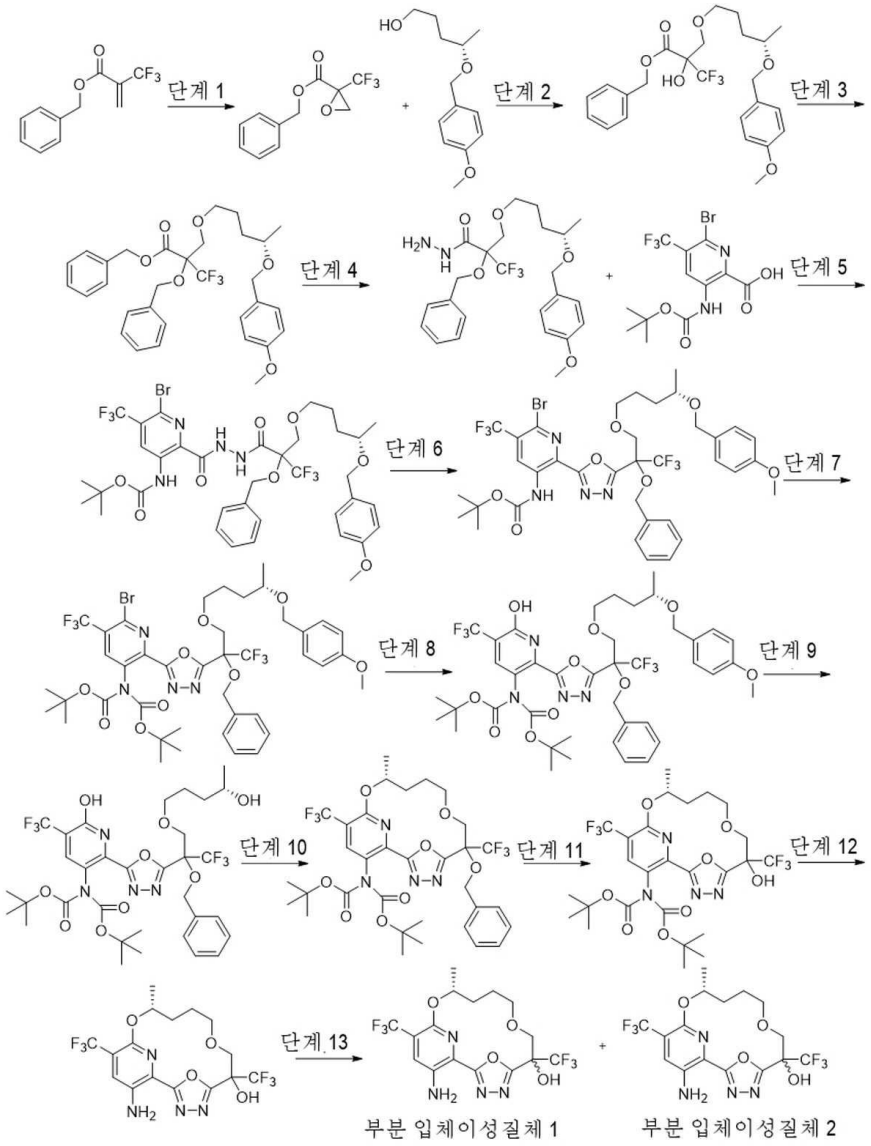
[2640] (6*R*)-17-아미노-12-시클로프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(24 mg, 0.0514 mmol)의 부분 입체이성질체 혼합물을 다음 조건을 사용하여 SFC 분리하였다: Lux 5 μm 셀룰로오스 4 컬럼, (250 X 21.2 mm, 4.8 mg/주입) 40℃; 용리제: 7% 시약 알코올(+ 0.1% 디에틸아민)/93% CO_2, 유속: 75 mL/분, 주입 부피: 400 uL, 압력: 100 bar, 파장: 250 nm. 용매를 증발시키고, 동결건조시켜 2개의 이성질체를 수득하였다.

[2641] 상기 SFC 조건 하에 용리할 제1 이성질체를 산성의 물(0.1% v/v의 포름산 함유) 중 70% 아세토니트릴로 용리하는 역상 크로마토그래피를 사용해 추가로 정제하여 황색 고형분인 (6*R*)-17-아미노-12-시클로프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 1)(7.1 mg, 29%, 98.6% de)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 1.80 - 1.37 (m, 7H), 1.18 - 1.08 (m, 1H), 0.63 - 0.55 (m, 1H), 0.52 - 0.38 (m, 2H), 0.31 - 0.22 (m, 1H). ^{19}F NMR

(377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.51 (s, 3F), -79.02 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 466.14395, 확인된 값 467.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.9분. LCMS 방법: SunFire C18 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃; 유속 = 1.5 mL/분).

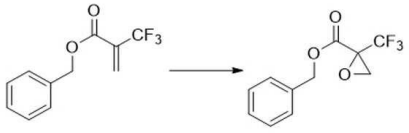
[2642] 용리할 제2 피크로 SFC 피크 2를 얻은 다음, 산성의 물(0.1% v/v의 포름산 함유) 중 70% 아세토니트릴로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 연황색 고형분인 (6*R*)-17-아미노-12-시클로프로필-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(거울상이성질체 2)(5.36 mg, 22 %, 97.7 % de)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.82 - 1.62 (m, 3H), 1.57 - 1.38 (m, 4H), 1.19 - 1.08 (m, 1H), 0.67 - 0.56 (m, 1H), 0.52 - 0.36 (m, 2H), 0.32 - 0.22 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.53 (s, 3F), -76.34 (s, 3F). ESI-MS *m/z* 계산된 값 466.14395, 확인된 값 467.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.85분. LCMS 방법: SunFire C18 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃; 유속 = 1.5 mL/분).

[2643] **실시예 49: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 1, 화합물 70) 및 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 2, 화합물 71)의 제조**



[2644]

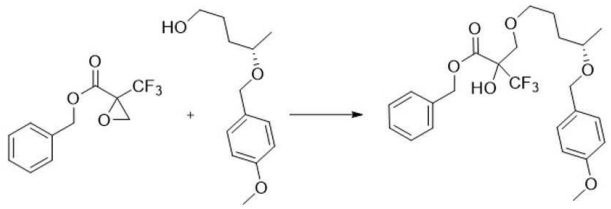
[2645] **단계 1: 벤질 2-(트리플루오로메틸)옥시란-2-카르복실레이트**



[2646]

[2647] 벤질 2-(트리플루오로메틸)프로프-2-엔오에이트(50.45 g, 214.79 mmol)를 디옥산(1000 mL)과 물(200 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 얼음 수조에서 냉각시켰다. 격렬하게 교반하면서, $NaHCO_3$(91.2 g, 1.0856 mol)을 첨가한 다음, 옥손(135.5 g)을 나누어 첨가하였다. 80분에 걸쳐 첨가가 완료된 후, 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반한 후, 실온에서 90분 동안 교반하였다. 물(300 mL) 및 아세트산에틸(300 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$를 이용해 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 5%~50%의 아세트산에틸)로 정제하여 생성물, 벤질 2-(트리플루오로메틸)옥시란-2-카르복실레이트(57.49 g, 98%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.62 - 7.28 (m, 5H), 5.33 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H).

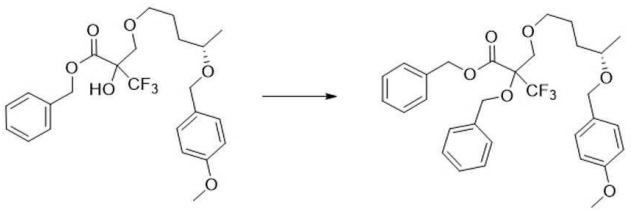
[2648] **단계 2: 벤질 3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로파노에이트**



[2649]

[2650] EtOAc(6.5 mL) 중 (4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜탄-1-올(1.48 g, 6.5918 mmol)의 용액에 벤질 2-(트리플루오로메틸)옥시란-2-카르복실레이트(2.2 g, 8.9364 mmol)를 첨가한 다음, 마그네슘 트리플레이트(2.13 g, 6.6058 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물에 EtOAc(60 mL) 및 물(20 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 EtOAc(2 X 50 mL)로 추출하고, 유기 분획을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(벤젠과 함께 실리카 겔 상에 로딩하고, 45분에 걸쳐 헥산 중 0%~15% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 벤질 3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로파노에이트(1.1 g, 35%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 470.1916, 확인된 값 471.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 6.5분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

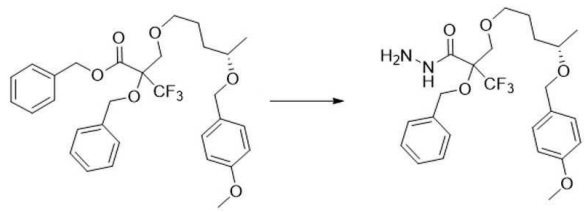
[2651] **단계 3: 벤질 2-벤질옥시-3,3,3-트리플루오로-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로파노에이트**



[2652]

[2653] DMF(5.5 mL) 중 벤질 3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-[[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로파노에이트(1.1 g, 2.3380 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨 다음, 브롬화벤질(720 mg, 0.5 mL, 4.21 mmol) 및 테트라부틸 요오드화 암모늄(171 mg, 0.463 mmol)에 이어서 수소화나트륨(125 mg, 3.1253 mmol)을 한번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 0℃에서, 더 많은 수소화나트륨(38 mg, 0.9501 mmol) 및 브롬화벤질(288 mg, 0.2 mL, 1.6839 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 의 NH_4Cl(30 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc(3 x 75 mL)로 추출하였다. 그런 다음, 합쳐진 유기상을 염수(1 X 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(50분에 걸쳐 헥산 중 0%~10% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 벤질 2-벤질옥시-3,3,3-트리플루오로-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로파노에이트(1 g, 76%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 560.2386, 확인된 값 561.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 7.88분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

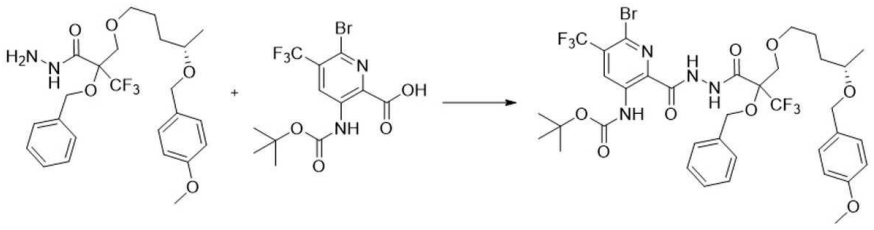
[2654] **단계 4: 2-벤질옥시-3,3,3-트리플루오로-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로판하이드라지드**



[2655]

[2656] 메탄올(1 mL) 중 벤질 2-벤질옥시-3,3,3-트리플루오로-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로파노에이트(1.64 g, 2.9254 mmol)의 용액에 3,4,6,7,8,9-헥사하이드로-2*H*-피리미도[1,2-a]피리미딘(164 mg, 1.1782 mmol)을 첨가한 다음, 하이드라진 수화물(193.99 mg, 0.19 mL, 3.8751 mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음, 추가의 하이드라진 수화물(204.20 mg, 0.2 mL, 4.0791 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 물(30 mL)로 퀀칭시키고, TBME(3 X 40 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(50 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(벤젠/DCM과 함께 로딩하고, 40분에 걸쳐 DCM 중 0%~10% MeOH의 구배로 용리함)로 정제하여 맑은 생성물과 생성물을 함유하는 혼합된 분획을 수득하였다. 혼합된 분획을 농축시키고, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(벤젠과 함께 로딩하고, 40분에 걸쳐 디클로로메탄 중 0%~5% 메탄올의 구배로 용리함)로 재정제하고, 첫 번째 컬럼의 맑은 생성물과 합쳐서 2-벤질옥시-3,3,3-트리플루오로-2-[[4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로판하이드라지드(500 mg, 35%)를 호박색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 484.2185, 확인된 값 485.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 5.52분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

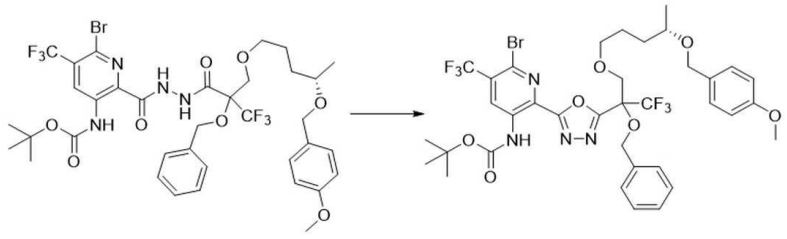
[2657] **단계 5: *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-3,3,3-트리플루오로-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로파노일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2658]

[2659] EtOAc(5.2 mL) 중 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(416 mg, 1.0801 mmol) 및 2-벤질옥시-3,3,3-트리플루오로-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로판하이드라지드(520 mg, 1.0733 mmol)의 용액에 T3P(1.13 g, 50% w/w, 1.7757 mmol)에 이어서 피리딘(391.2 mg, 0.4 mL, 4.9456 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응물을 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl(5 mL)에 이어서 $NaHCO_3$(20 mL)으로 세척하고, 수성층을 EtOAc(2 X 40 mL)로 역추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(40분에 걸쳐 헥산 중 0%~20% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여, *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-3,3,3-트리플루오로-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로파노일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜-카르바메이트(586.2 mg, 64%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 850.2012, 확인된 값 851.6 $(M+1)^+$; 유지 시간: 8.46분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2660] **단계 6: 터트-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**

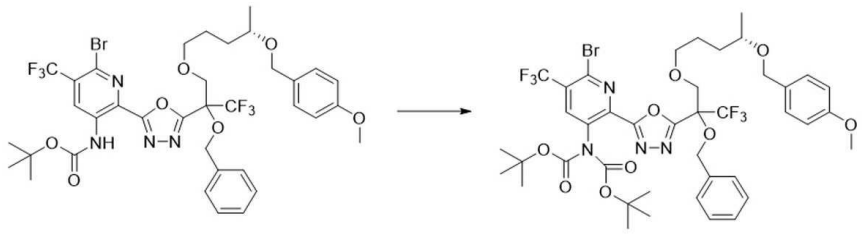


[2661]

[2662] 아세토니트릴(7.6 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-3,3,3-트리플루오로-2-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]프로파노일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(586 mg,

0.6881 mmol)의 용액에 염화토실(152 mg, 0.7973 mmol)에 이어서 DIPEA(267.12 mg, 0.36 mL, 2.0668 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(40 mL)로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl(15 mL) 및 염수(30 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(벤젠과 함께 로딩하고, 30분에 걸쳐 헥산 중 0%~10% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(425 mg, 73%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 832.1906, 확인된 값 833.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 9.08분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

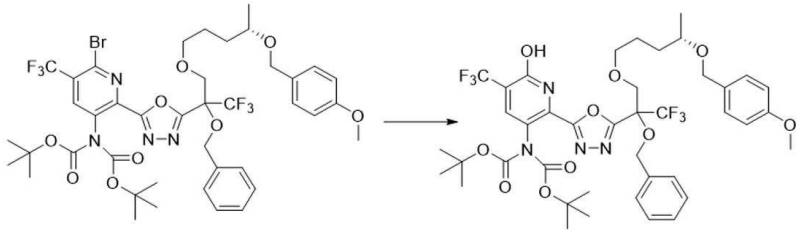
[2663] **단계 7: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2664]

[2665] TBME(4.35 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(425 mg, 0.5098 mmol)의 용액에 DIPEA(161.76 mg, 0.218 mL, 1.2516 mmol) 및 DMAP(22 mg, 0.1801 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음, 디-*터트*-부틸 디카르보네이트(351.5 mg, 0.37 mL, 1.6106 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(10 mL)에 첨가한 다음, 유기물을 TBME(50 mL)로 추출하였다. 용액을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(벤젠과 함께 로딩하고, 30분에 걸쳐 헥산 중 0%~10% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여, *터트*-부틸 N-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(476 mg, 99%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 932.2431, 확인된 값 933.7 $(M+1)^+$; 유지 시간: 8.76분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2666] **단계 8: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

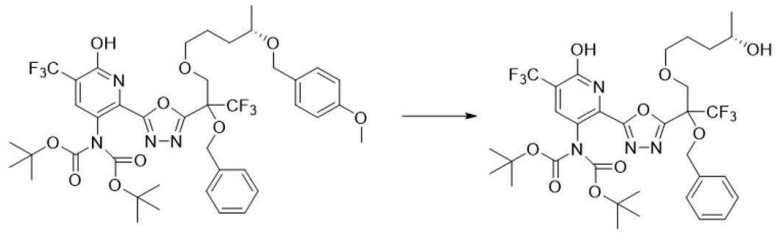


[2667]

[2668] DMSO(4.75 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-터트-부톡시카르보닐-카르바메이트(476 mg, 0.5098 mmol)의 용액에 아세트산세슘(395 mg, 2.0578 mmol)을 첨가한 후, 86℃의 반응 플레이트에 6시간 동안 두었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, TBME(20 mL) 및 수성 NH_4Cl(15 mL)로 희석하고, TBME(5 X 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 X 15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡

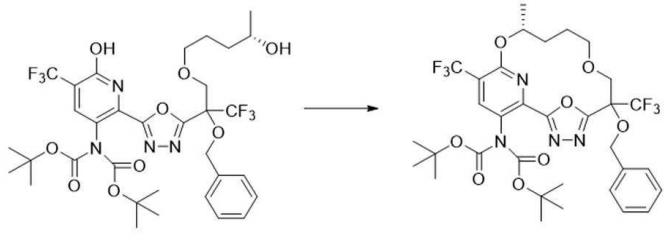
시]펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(444 mg, 95%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 870.3275, 확인된 값 871.8 $(M+1)^+$; 유지 시간: 7.85분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2669] **단계 9: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-하이드록시펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

[2670] 

[2671] DCM(3.9 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(440 mg, 0.5053 mmol)의 용액에 DDQ(128 mg, 0.5639 mmol)에 이어서 물(0.22 mL)을 첨가하였다. 무색 반응 용액은 DDQ를 첨가하는 즉시 회색 현탁액으로 변했다. 혼합물을 30℃에서 1.5시간 교반한 다음, DCM(20 mL)으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(15 mL)으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다(400 mg 미정제물 수득함). 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(벤젠과 함께 로딩하고, 30분에 걸쳐 헥산 중 0%~50% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여, *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-하이드록시펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(310 mg, 81%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 750.2699, 확인된 값 651.3 $(M-100+H)^+$; 유지 시간: 6.95분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

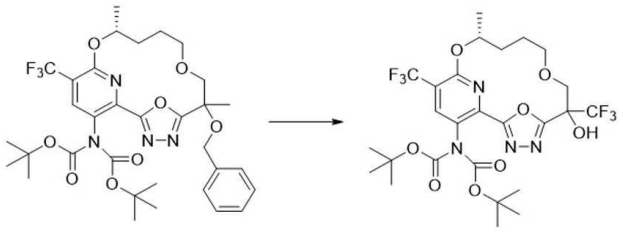
[2672] **단계 10: *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**

[2673] 

[2674] 톨루엔(60 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-2,2,2-트리플루오로-1-[[(4*S*)-4-하이드록시펜톡시]메틸]에틸]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(274 mg, 0.3650 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(196 mg, 0.7473 mmol)에 이어서 DIAD(146.16 mg, 0.14 mL, 0.7228 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 6시간 후, 반응물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(20 mL), 포화 수성 NH_4Cl(20 mL), 및 염수(2 X 50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다(650 mg 미정제 생성물을 수득함). 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(최소한의 벤젠과 함께 로딩하고, 80분에 걸쳐 헥산 중 0%~5% EtOAc의 구배로 용리한 다음, 10분에 걸쳐 헥산 중 5% 내지 10% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(160 mg, 59%)의 2개의 부분 입체이성질체를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 732.2594, 확인된

값 733.6 (M+1)$^+$; 유지 시간: 8.57분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

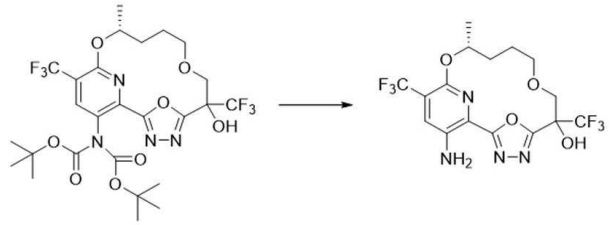
[2675] **단계 11: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**



[2676]

[2677] 에탄올(1.36 mg) 중 *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(40 mg, 0.0546 mmol)의 용액에, 질소 분위기 하에 탄소 상 10% 팔라듐(22 mg, 0.0207 mmol)을 첨가한 다음, 반응 분위기를 수소 가스로 교환하였다. 반응물을 수소 풍선 하에 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응물을 충진된 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜, *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타일-17-일]카르바메이트(17 mg, 48%)를 황색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 642.2124, 확인된 값 543.1 (M-100+H)$^+$; 유지 시간: 7.39분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2678] **단계 12: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올**



[2679]

[2680] *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(17.5 mg, 0.0272 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켜 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(12 mg, 95%)을 황색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 442.1076, 확인된 값 443.5 (M+1)$^+$; 유지 시간: 6.08분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 12분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2681] **단계 13: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 1, 화합물 70) 및 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 2, 화합물 71)**

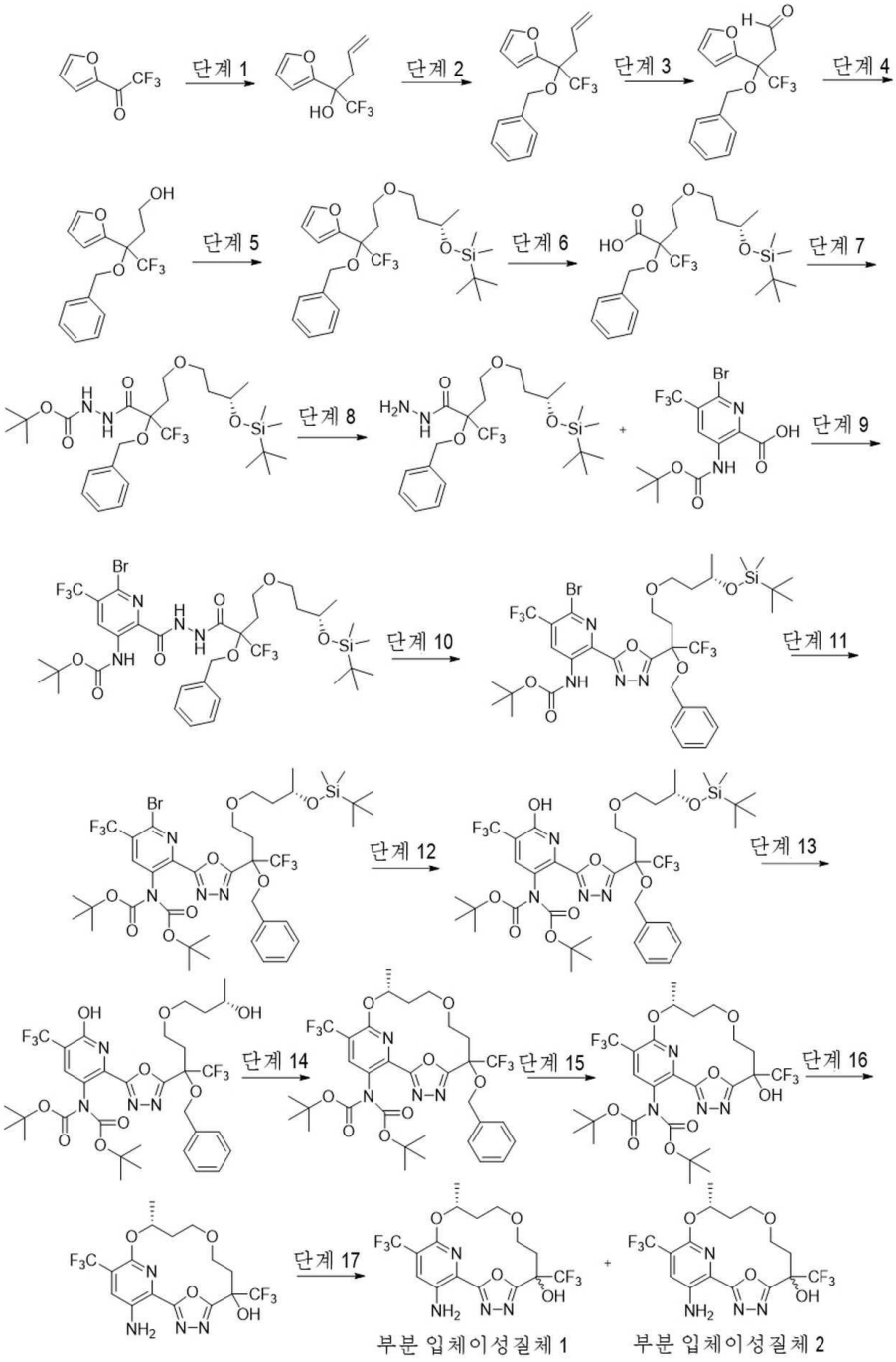
[2682]

[2683] (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(19 mg, 0.04296 mmol)을 정상 SFC-MS 방법(컬럼: 50℃의 Phenomenex LUX-4 컬럼(250 X 10 mm; 5 μm); 이동상: 8% MeOH(+20 mM NH3)/92% CO2; 유속: 10 mL/분; 샘플 농도: 메탄올 중 20.3 mg/mL; 주입 부피 = 70 μL; 방출 압력: 128 bar; 검출 파장: 224 nm)을 사용해 키랄 SFC에 의해 개별 부분 입체이성질체로 분리하였다. 제1 피크에서 용리된 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 1)(2.5 mg, 26%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다.. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 4.12 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.64 (ddd, J = 8.9, 6.5, 4.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 1H). ESI-MS m/z 계산된 값 442.10757, 확인된 값 443.2(M+1)$^+$; 유지 시간: 1.76분. ESI-MS m/z 계산된 값 442.10757, 확인된 값 443.2(M+1)+; 유지 시간: 1.76분. LCMS 방법: Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2684] 제2 피크에서 용리된 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-8,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 2)(1.9 mg, 19%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다.. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 - 7.38 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.39 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 1H). ESI-MS m/z 계산된 값 442.10757, 확인된 값 443.2(M+1)$^+$; 유지 시간: 1.78분. LCMS 방법: Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.035% CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2685] **실시예 50: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 1, 화합물 72) 및 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 2, 화합물 73)**

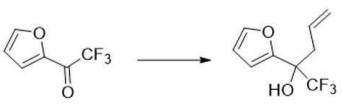
[2686]



[2687]

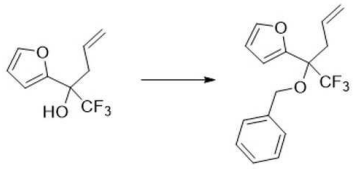
[2688] **단계 1: 1,1,1-트리플루오로-2-(2-푸릴)펜트-4-엔-2-올**

[2689]



[2690] THF 중 염화알릴마그네슘(53 mL의 2 M, 106 mmol)을 에테르(60 mL)로 희석하고, 질소 하에 얼음수조에서 냉각시켰다. 신속하게 교반하면서, 에테르(10 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-(2-푸릴)에탄온(4.2 g, 20.478 mmol)을 신속하게 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음 -20℃로 냉각시켰다. 수성 염산(10 mL, 2 N)을 첨가하고 층을 분리하였다. 에테르층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 1,1,1-트리플루오로-2-(2-푸릴)펜트-4-엔-2-올(5 g, 정량화)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 (s, 1H), 6.48 (d, J = 3.4, 1H), 6.41 (d, J = 3.3, 1H), 5.70 - 5.57 (m, 1H), 5.29 - 5.15 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H).

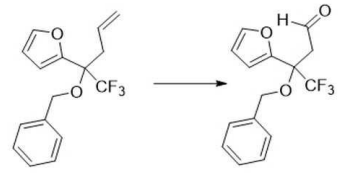
[2691] **단계 2: 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]푸란**



[2692]

[2693] 1,1,1-트리플루오로-2-(2-푸릴)펜트-4-엔-2-올(3 g, 11.641 mmol)을 DMF(30 mL)에 용해시키고, 용액을 얼음수조에서 냉각시켰다. 광유 중 수소화나트륨(822 mg, 20.552 mmol)를 첨가하자, 용액이 연갈색 혼합물로 변하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 브로모메틸벤젠(3.024 g, 2.1 mL, 17.681 mmol)에 이어서 요오드화테트라부틸암모늄(878 mg, 2.377 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl(15 mL)에 이어서 EtOAc(30 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$를 이용해 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼; 헥산 중 0%~15% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]푸란(3.4 g, 89%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.59 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 5H), 6.60 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.36 (m, 1H), 5.26 - 5.03 (m, 3H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 3.17 - 2.91 (m, 2H).

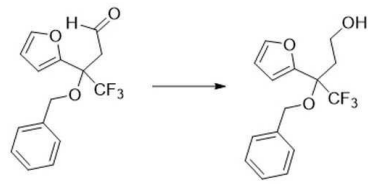
[2694] **단계 3: 3-벤질옥시-4,4,4-트리플루오로-3-(2-푸릴)부탄알**



[2695]

[2696] 2-[1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)부트-3-에닐]푸란(5.3 g, 16.994 mmol)을 실온에서 THF(40 mL) 및 물(20 mL)과 혼합하였다. *터트*-부탄올(1.2 g, 2.5% w/w, 0.118 mmol) 중 $NaIO_4$(10.9 g, 50.960 mmol), 2,6 루티딘(4.4304 g, 4.8 mL, 41.346 mmol), 및 OsO_4를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 더 많은 물(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. EtOAc(15 mL) 및 물(15 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$를 이용해 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80 g 컬럼; 헥산 중 0%~15% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 3-벤질옥시-4,4,4-트리플루오로-3-(2-푸릴)부탄알(3.72 g, 70%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.87 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 - 7.12 (m, 5H), 6.69(d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.60 - 6.41 (m, 1H), 4.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J= 2.7 Hz, 2H).

[2697] **단계 4: 3-벤질옥시-4,4,4-트리플루오로-3-(2-푸릴)부탄-1-올**

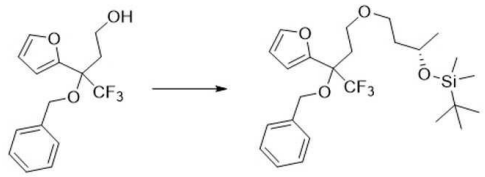


[2698]

[2699] 3-벤질옥시-4,4,4-트리플루오로-3-(2-푸릴)부탄알(3.72 g, 11.849 mmol)을 MeOH(40 mL)에 용해시키고 얼음수조에서 냉각시켰다. $NaBH_4$(480 mg, 0.5079 mL, 12.688 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 원래 부피의 1/3로 농축시켰다. EtOAc(40 mL) 및 물(40 mL)을 첨가하고 생성된 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 3-벤질옥시-4,4,4-트리플루오로-3-(2-푸릴)부탄-1-올(3.7 g, 94%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H

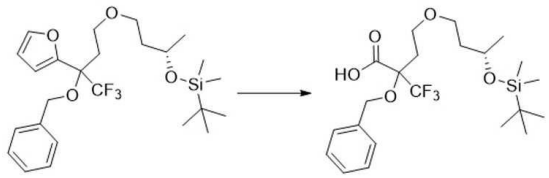
NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.52 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 6.67 - 6.54 (m, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 4.54 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 2.57 - 2.40 (m, 2H), 2.00 (s, 1H).

[2700] **단계 5: [(1*S*)-3-[3-벤질옥시-4,4,4-트리플루오로-3-(2-푸릴)부톡시]-1-메틸-프로폭시]-*터트*-부틸-디메틸-실란**

[2701] 

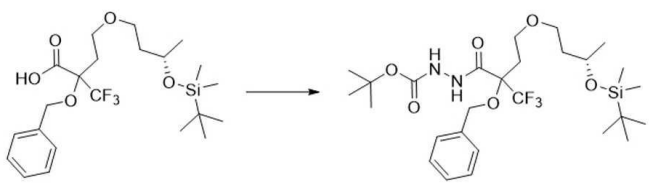
[2702] 3-벤질옥시-4,4,4-트리플루오로-3-(2-푸릴)부탄-1-올(980 mg, 2.9373 mmol)을 DMF(8 mL)에 용해시키고, 혼합물을 얼음수조로 잠깐 냉각시켰다. 광유 중 수소화나트륨(202 mg, 5.0505 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. DMF(2 mL) 중 *터트*-부틸-[(1*S*)-3-요오드-1-메틸-프로폭시]-디메틸-실란(2.15 g, 6.499 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 풍선 하에 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl(5 mL)을 첨가하고, 이어서 EtOAc(20 mL)와 물(20 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 더 많은 물(2 X 20 mL)과 염수로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$를 이용해 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼; 헥산 중 0%~10% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 [(1*S*)-3-[3-벤질옥시-4,4,4-트리플루오로-3-(2-푸릴)부톡시]-1-메틸-프로폭시]-*터트*-부틸-디메틸-실란(760 mg, 51%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.49 (s, 1H), 7.37 내지 7.25 (m, 5H), 6.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.47 내지 6.36 (m, 1H), 4.55 내지 4.36 (m, 2H), 3.98 내지 3.85 (m, 1H), 3.61 내지 3.51 (m, 2H), 3.51 내지 3.37 (m, 2H), 2.69 내지 2.35 (m, 2H), 1.60 내지 1.50 (m, 2H), 1.15 내지 1.09 (m, 3H), 0.94 내지 0.84 (m, 9H), 0.06 내지 -0.02 (m, 6H).

[2703] **단계 6: 2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부탄산**

[2704] 

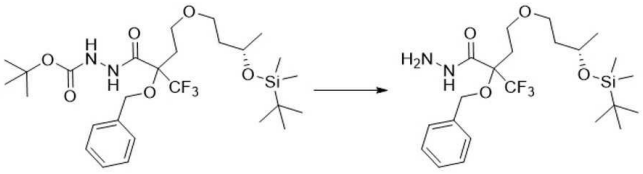
[2705] [(1*S*)-3-[3-벤질옥시-4,4,4-트리플루오로-3-(2-푸릴)부톡시]-1-메틸-프로폭시]-*터트*-부틸-디메틸-실란(700 mg, 1.2946 mmol)을 실온에서 CH_3CN(5.5 mL), CCl_4(5.5 mL), 및 물(9 mL)에서 혼합하였다. $NaIO_4$(1.68 g, 7.8544 mmol)에 이어서 염화루테늄(III)(15 mg, 0.0723 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음, 더 많은 $NaIO_4$(278 mg, 1.2997 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반하였다. 아세트산에틸(30 mL)과 물(30 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부탄산(800 mg, 정량화)을 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 464.2206, 확인된 값 465.6 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.33분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2706] **단계 7: *터트*-부틸 *N*-[[2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부타노일]아미노]카르바메이트**

[2707] 

[2708] 2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부탄산(610 mg, 1.116 mmol)을 실온에서 DMF(15 mL)에 용해시켰다. *터트*-부틸 *N*-아미노카르바메이트(221 mg, 1.6722 mmol)에 이어서 HATU(638 mg, 1.6779 mmol) 및 TEA(217.8 mg, 0.3 mL, 2.1524 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 물(40 mL)과 EtOAc(40 mL)를 첨가하고 층을 분리하였다. 유기층을 더 많은 물(3 X 30 mL) 및 염수로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 *터트*-부틸 *N*-[[2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부타노일]아미노]카르바메이트(260 mg, 38%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 578.2999, 확인된 값 579.7 $(M+1)^+$; 유지 시간: 5.1분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

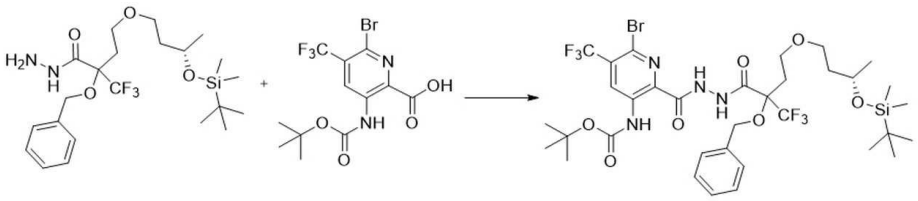
[2709] **단계 8: 2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부탄하이드라지드**



[2710]

[2711] *터트*-부틸 *N*-[[2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부타노일]아미노]카르바메이트(268 mg, 0.4399 mmol) 및 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올(32 g, 20 mL, 190.43 mmol)을 마이크로웨이브 튜브에 넣어 밀봉하고, 110분 동안 100℃에서 가열하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼; 헥산 중 0%~15% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부탄하이드라지드(127 mg, 57%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 478.2475, 확인된 값 479.3 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.89분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

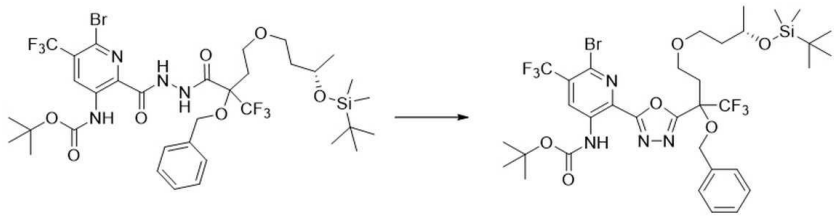
[2712] **단계 9: *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부타노일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2713]

[2714] 2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부탄하이드라지드(127 mg, 0.2521 mmol)를 실온에서 EtOAc(2 mL)에 용해시켰다. 6-브로모-3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(118 mg, 0.3064 mmol)에 이어서 피리딘(97.8 mg, 0.1 mL, 1.2364 mmol) 및 EtOAc 중 T3P(160.35 mg, 0.3 mL의 50% w/w, 0.2520 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼; 헥산 중 0%~50% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부타노일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(200 mg, 84%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 844.2302, 확인된 값 791.5 $(M-53)^+$; 유지 시간: 5.09분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

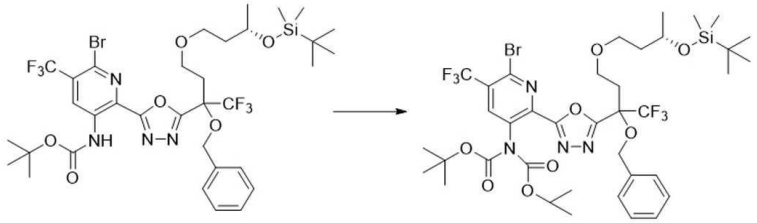
[2715] **단계 10: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2716]

[2717] *터트*-부틸 *N*-[2-[[[2-벤질옥시-4-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-2-(트리플루오로메틸)부타노일]아미노]카르바모일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(200 mg, 0.2128 mmol)를 실온에서 CH_3CN(2 mL)에 용해시켰다. DIEA(96.46 mg, 0.13 mL, 0.7463 mmol)에 이어서 TsCl(60 mg, 0.3147 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 원래 부피의 1/3로 농축시키고, EtOAc(20 mL) 및 포화 수성 NH_4Cl(20 mL)로 희석하였다. 생성된 층을 분리하고, 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$를 이용해 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼; 헥산 중 0%~10% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(110 mg, 59%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 826.2196, 확인된 값 771.5 $(M-55)^+$; 유지 시간: 5.25분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

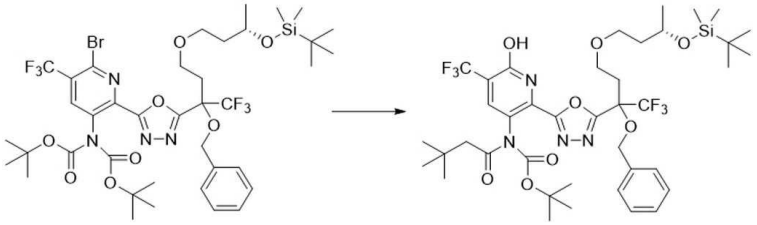
[2718] **단계 11: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2719]

[2720] *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(110 mg, 0.1262 mmol)를 실온에서 MTBE(2 mL)와 혼합하였다. 디-*터트*-부틸 디카르보네이트(51 mg, 0.0537 mL, 0.2337 mmol)에 이어서 DMAP(1 mg, 0.0082 mmol) 및 DIEA(22.26 mg, 0.03 mL, 0.1722 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음, 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(24 g 컬럼; 헥산 중 0%~20% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(122 mg, 99%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 926.272, 확인된 값 773.5 $(M-154)^+$; 유지 시간: 5.17분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

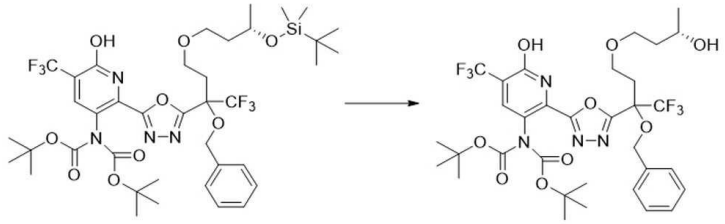
[2721] **단계 12: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2722]

[2723] *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(122 mg, 0.1249 mmol)를 DMSO(1 mL)에 용해시켰다. 아세트산세슘(72 mg, 0.3751 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70℃ 오일조에 넣고, 질소 풍선 하에 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(20 mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 더 많은 물(2 X 20 mL) 및 염수로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(120 mg, 94%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 864.3564, 확인된 값 765.7 $(M-99)^+$; 유지 시간: 4.86분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

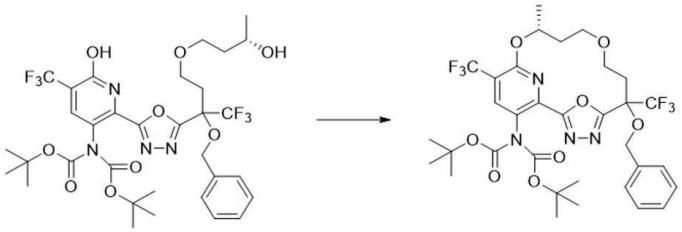
[2724] **단계 13: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-하이드록시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2725]

[2726] *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-[*터트*-부틸(디메틸)실릴]옥시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(120 mg, 0.1179 mmol)를 실온에서 THF(2 mL)에 용해시켰다. THF 중 불화 테트라부틸암모늄(88.7 mg, 0.1 mL, 0.3392 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 40℃ 오일조 내에 두었다. 14시간 동안 계속 교반한 다음, THF 중 더 많은 불화 테트라부틸암모늄(354.8 mg, 0.4 mL, 1.357 mmol)을 첨가하였다. 6시간 후, DMF(2 mL)를 첨가하고 15시간 동안 계속 교반하였다. THF 중 더 많은 불화 테트라부틸암모늄(354.8 mg, 0.4 mL, 1.357 mmol)을 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 EtOAc(30 mL)와 물(40 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$를 이용해 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g 컬럼; 헥산 중 10%~90% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-하이드록시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(73 mg, 81%)를 백색 거품으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 750.2699, 확인된 값 651.7 $(M-99)^+$; 유지 시간: 3.8분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

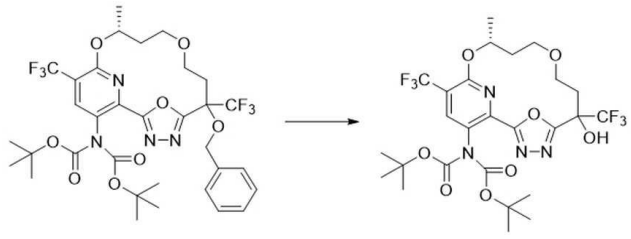
[2727] **단계 14: *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트**



[2728]

[2729] *터트*-부틸 *N*-[2-[5-[1-벤질옥시-3-[(3*S*)-3-하이드록시부톡시]-1-(트리플루오로메틸)프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(70 mg, 0.0914 mmol)를 실온에서 톨루엔(9 mL)에 용해시키고, PPh_3(77 mg, 0.068 mL, 0.2936 mmol)을 한번에 첨가하고, 이어서 DIAD(62.64 mg, 0.06 mL, 0.3098 mmol)를 주사기로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g 컬럼; 헥산 중 0%~15% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1,12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(40 mg, 57%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 732.2594, 확인된 값 733.6 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.75분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

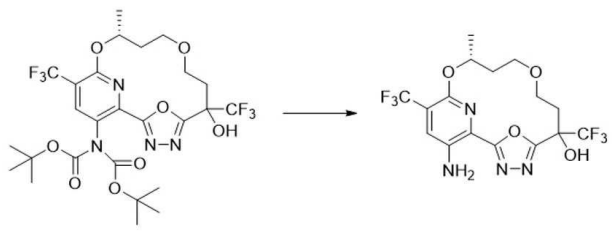
[2730] **단계 15: *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트**



[2731]

[2732] *터트*-부틸 *N*-[(12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]-*N*-*터트*-부톡시카르보닐-카르바메이트(40 mg, 0.0519 mmol)를 EtOH(2 mL)에 용해시키고, 탄소 상 10% 팔라듐(20 mg, 0.1879 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 가스로 여러 번 퍼징하고, Parr 쉐이커 상에서 50 psi 수소 압력으로 20시간 동안 수소화하였다. 그런 다음, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH(약 15 mL)로 세척하고, 여액을 완전히 농축시켜 미정제 *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(33 mg, 94%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 642.2124, 확인된 값 643.4 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.88분. LCMS 방법: Merck Millipore Chromolith SpeedROD C_{18} 컬럼(50 x 4.6 mm) 및 6분에 걸쳐 5~100% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = 물 (0.1 % CF_3CO_2H). 이동상 B = 아세토니트릴 (0.1% CF_3CO_2H).

[2733] **단계 16: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올**

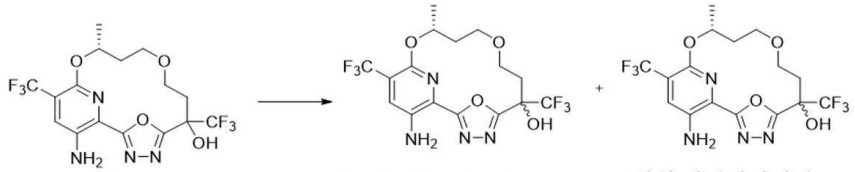


[2734]

[2735] 마이크로웨이브 용기에서, *터트*-부틸 *N*-*터트*-부톡시카르보닐-*N*-[(12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플

루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-일]카르바메이트(33 mg, 0.0488 mmol)를 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올(3.192 g, 2 mL, 18.996 mmol)과 혼합한 다음, 용기를 밀봉하고, 100℃에서 130분 동안 가열하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(12 g 컬럼; 헥산 중 5%~60% EtOAc의 구배로 용리함)로 정제하여 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(21 mg, 89%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 442.1076, 확인된 값 443.5 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.71분(2개의 부분 입체이성질체 피크의 평균). LCMS 방법: Water Cortex 2.7 μm 입자 크기 C18(3.0 mm x 50 mm), 55℃, 유속: 1.2 mL/분; 이동상: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 물에 이어서 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 100% 아세토니트릴, 4분에 걸쳐 5%~100% B의 구배, 100% B에서 0.5분 동안 평형 유지한후, 1.5분에 걸쳐 5% B로 변화.

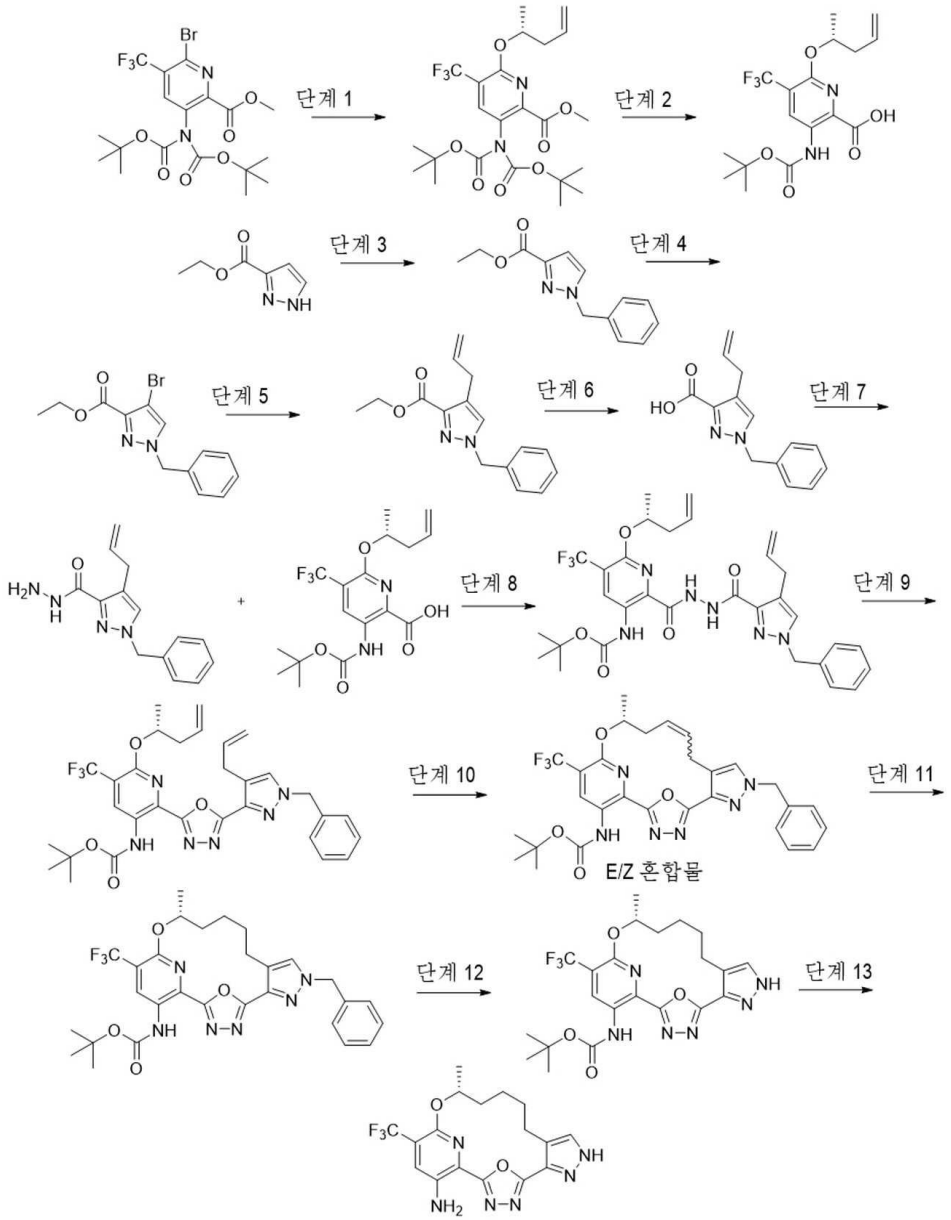
[2736] **단계 17: (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 1, 화합물 72) 및 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 2, 화합물 73)**

[2737] 

[2738] (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(20 mg, 0.04522 mmol)을 정상 SFC-MS 방법(컬럼: 50℃의 ChiralCel OJ 컬럼(250 X 10 mm; 5 μm 입자 크기); 이동상: 7% MeOH(+20 mM NH3)/93% CO_2; 유속: 10 mL/분; 샘플 농도: 메탄올 중 22.0 mg/mL; 주입 부피 = 70 μL; 방출 압력: 140 bar; 검출 파장: 224 nm)을 사용해 키랄 SFC에 의해 개별 부분 입체이성질체로 분리하였다. 제1 피크에서 용리된 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 1)(7.2 mg, 69%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다.. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 (s, 1H), 5.39 (pd, J = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 2.68 (ddd, J = 14.9, 8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.52 (dt, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 442.10757, 확인된 값 443.2$(M+1)^+$; 유지 시간: 1.76분. LCMS 방법: Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

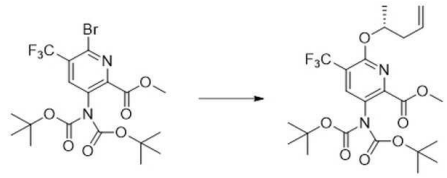
[2739] 제2 피크에서 용리된 (12*R*)-17-아미노-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-9,13,19-트리옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 2)(5.2 mg, 51%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다.. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 (s, 1H), 5.25 (ddt, J = 10.2, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.95 (td, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 12.1, 10.3, 1.7 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.35 (dt, J = 14.9, 4.7 Hz, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 4H). ESI-MS m/z 계산된 값 442.10757, 확인된 값 443.2$(M+1)^+$; 유지 시간: 1.76분. LCMS 방법: Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350) 및 2.9분에 걸쳐 1~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = H_2O (0.05% CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

[2740] **실시예 51: (15*R*)-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,17,19-헵타엔-20-아민(화합물 74)의 제조**



[2741]

[2742] **단계 1: 메틸 3-[비스(*터트*-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

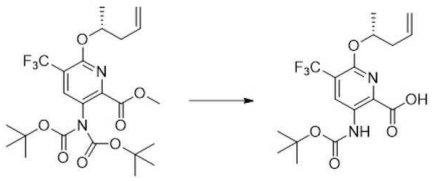


[2743]

[2744] DMSO(5 mL) 중 메틸 3-[비스(터트-부톡시카르보닐)아미노]-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(500 mg, 1.001 mmol)의 용액에 (2*R*)-펜트-4-엔-2-올(160 μL, 1.555 mmol), 탄산세슘(521 mg, 1.599 mmol), 및 요오드화구리(54 mg, 0.2835 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 분쇄된 얼음 상에 붓고, 아세트산에틸로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기물을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100% 헥산 내지 헥산 중 30% 아세트산에틸의 얕은 구배로 용리함)로 정제하여 메틸 3-[비스(터트-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(216 mg, 43%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 504.20834, 확인된 값 505.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.73분. LCMS 방법: Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C_{18} 컬럼(50 X 2.1 mm, 1.7 μm 입자 크기)(pn:

186002350) 및 2.9분에 걸쳐 30~99% 이동상 B로 변하는 이중 구배. 이동상 A = H_2O (0.05 % CF_3CO_2H). 이동상 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 부피 = 1.5 μL, 및 컬럼 온도 = 60℃.

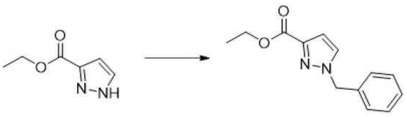
[2745] **단계 2: 3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**



[2746]

[2747] MeOH(24 mL) 및 THF(24 mL) 중 메틸 3-[비스(터트-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(3.3 g, 6.5412 mmol)의 용액에 물(12 mL) 중 수산화리튬 일수화물(1.2 g, 28.596 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, pH = 2에 도달할 때까지 수성 1 N HCl을 첨가하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 생성물을 아세트산에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 3-(터트-부톡시카르보닐아미노)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(2.66 g, 89%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 - 11.38 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 5.92 - 5.69 (m, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.33 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 390.1403, 확인된 값 389.0 $(M-1)^-$; 유지 시간: 2.28 분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

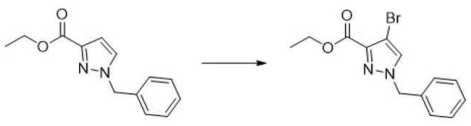
[2748] **단계 3: 에틸 1-벤질피라졸-3-카르복실레이트**



[2749]

[2750] 디메틸 포름아미드(200 mL) 중 에틸 1*H*-피라졸-5-카르복실레이트(20 g, 142.71 mmol) 및 탄산칼륨(60 g, 434.13 mmol)의 현탁액에 브롬화벤질(25.92 g, 18 mL, 151.55 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트산에틸(500 mL)로 희석하고, 물(500 mL)로 세척하였다. 수성층을 아세트산에틸(250 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(500 mL), 염수(500 mL)로 세척하고, 황산나트륨을 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100% 헵탄 내지 헵탄 중 30% 아세트산에틸의 구배로 용리함)로 정제하여 두 번째로 용리되는 위치이성질체성 생성물인 에틸 1-벤질피라졸-3-카르복실레이트(21.5 g, 65%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 230.1055, 확인된 값 231.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.85분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18}, 3.0 X 50 mm 2.6 mm, 3분, 물(0.1% 포름산 포함) 중 5~95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분.

[2751] **단계 4: 에틸 1-벤질-4-브로모-피라졸-3-카르복실레이트**

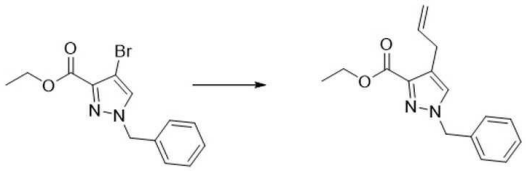


[2752]

[2753] 아세토니트릴(140 mL) 중 에틸 1-벤질피라졸-3-카르복실레이트(7 g, 30.4 mmol)의 용액에 브롬(9.3069 g, 3

mL, 58.238 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 추가의 브롬(4.9637 g, 1.6 mL, 31.06 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 아세트산에틸(20 mL)로 희석하고, 수성 10% 티오황산나트륨(200 mL)으로 세척하였다. 수성층을 아세트산에틸/테트라하이드로푸란(1/1, 200 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨을 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리 구배: 헵탄 중 0% 내지 35% 아세트산에틸)로 정제하여 백색 고형분인 에틸 1-벤질-4-브로모-피라졸-3-카르복실레이트(9.1 g, 97%)를 수득하였다; ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.44 - 7.33 (m, 4H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 308.016, 확인된 값 309.1 (M+1)$^+$; 유지 시간: 1.98분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

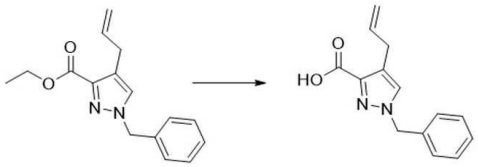
[2754] **단계 5: 에틸 4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르복실레이트**



[2755]

[2756] 테트라하이드로푸란(130 mL) 및 물(25 mL) 중 에틸 1-벤질-4-브로모-피라졸-3-카르복실레이트(8.7 g, 28.141 mmol)의 용액을 15분 동안 질소로 버블링하여 탈기시켰다. 1-알릴-3,3,4,4-테트라메틸-보롤란(5.6 g, 6.25 mL, 34.127 mmol) 및 디클로로메탄과의 복합체인 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐(II) 클로라이드(3 g, 3.6736 mmol)를 첨가한 다음, 질소 하에 탄산세슘(42 mL의 2 M, 84 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 아세트산에틸(150 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 아세트산에틸(2 X 100 mL)로 헹구었다. 여액을 물(2 X 200 mL) 및 염수(400 mL)로 세척하였다. 그런 다음, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0%~30% 아세트산에틸의 구배로 용리함)로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고, 용매를 감압 하에 농축시켜 에틸 4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르복실레이트(5.02 g, 64%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.94 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.09 - 4.98 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 270.1368, 확인된 값 271.2 (M+1)+; 유지 시간: 2.0분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

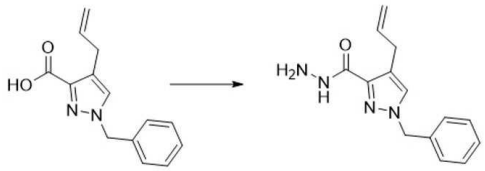
[2757] **단계 6: 4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르복시산**



[2758]

[2759] 물(10 mL) 중 수산화리튬(5 g, 208.78 mmol)의 용액을 메탄올(50 mL) 및 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 에틸 4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르복실레이트(5 g, 18.015 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 미정제 물질을 물(100 mL)로 희석하고, 카르복실레이트 나트륨 염을 헵탄(50 mL) 및 MTBE(50 mL)로 세척하였다. 수성 용액을 3N 염산 용액으로 pH = 2로 산성화시켰다. 카르복시산을 디클로로메탄(4 X 100mL)으로 추출하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용액을 여과하고 농축시켜 4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르복시산(4.45 g, 99%)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 12.40 - 10.19 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.01 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H)5.43 (s, 2H), 5.20 - 5.04 (m, 2H), 3.59 (d, J = 6.6 Hz, 2H). ESI-MS m/z 계산된 값 242.1055, 확인된 값 243.1 (M+1)+; 유지 시간: 1.79분; LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

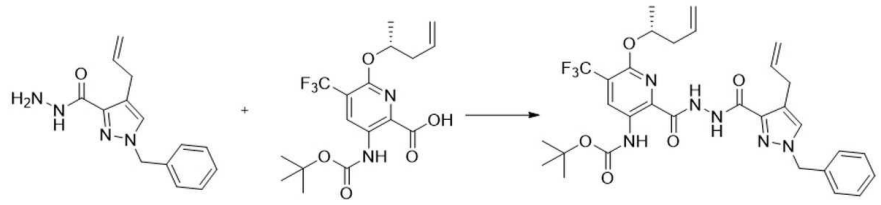
[2760] **단계 7: 4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르보하이드라지드**



[2761]

[2762] DMF(60 mL) 중 4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르복시산(4.15 g, 16.616 mmol) 및 트리에틸아민(5.0820 g, 7 mL, 50.222 mmol)의 용액을 HATU(13 g, 34.19 mmol)로 처리하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 하이드라진 수화물(13.416 g, 20 mL, 174.2 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 얼음조를 제거하고, 반응물을 실온에서 약 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(450 mL)과 함께 1 L 분별 깔때기로 옮기고, 수성층을 아세트산에틸(4 X 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 X 200 mL), 염수(250 mL)로 세척하고, 황산나트륨을 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0% 내지 60% 아세트산에틸의 구배)로 정제하여 4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르보하이드라지드(2.45 g, 52%)를 무색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 - 7.15 (m, 5H), 5.95 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.10 - 4.89 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.45 (d, J = 6.6 Hz, 2H). ESI-MS m/z 계산된 값 256.1324, 확인된 값 257.2 (M+1)+; 유지 시간: 3.23분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃; 유속 = 1.5 mL/분).

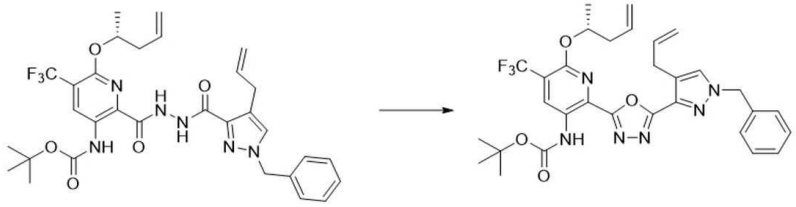
[2763] **단계 8: *터트*-부틸 *N*-[2-[[(4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르보닐)아미노]카르바모일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2764]

[2765] DMF(1.5 mL) 중 3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(200 mg, 0.5088 mmol)의 용액에 4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르보하이드라지드(160 mg, 0.5662 mmol), HATU(235 mg, 0.618 mmol), 및 DIEA(371 mg, 0.5 mL, 2.8706 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 역상 C_{18} 분취 컬럼 상에 직접 로딩하였다. 역상 크로마토그래피(100 g 컬럼; 물(0.1% 포름산 포함) 중 5% 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[[(4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르보닐)아미노]카르바모일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(238 mg, 71%)를 백색 거품으로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 - 7.18 (m, 5H), 5.97 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.89 - 5.74 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.18 - 4.94 (m, 4H), 3.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -63.11 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 628.2621, 확인된 값 529.3 (M-99)+; 유지 시간: 4.3분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

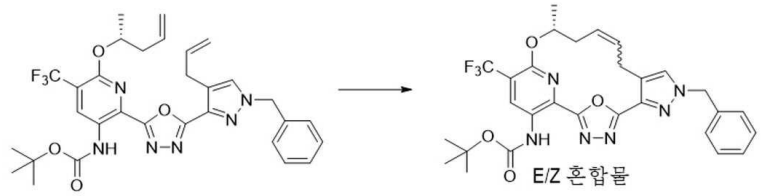
[2766] **단계 9: *터트*-부틸 *N*-[2-[5-(4-알릴-1-벤질-피라졸-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트**



[2767]

[2768] DCE(7 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[[(4-알릴-1-벤질-피라졸-3-카르보닐)아미노]카르바모일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(235 mg, 0.3577 mmol) 및 염화 톨루엔설포닐(220 mg, 1.154 mmol)의 용액에 *N*,*N*-디이소프로필아민(0.5 mL, 2.8706 mmol) 및 염화 톨루엔설포닐(220 mg, 1.154 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 20시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 역상 크로마토그래피(50 g 컬럼; 물(0.1% 포름산 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-(4-알릴-1-벤질-피라졸-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(202 mg, 81%)를 황갈색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.93 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 6.04 (ddt, J = 16.8, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.84 (ddt, J = 17.2, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.34 (m, J = 6.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 3H), 3.59 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3H). 19F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ -62.80 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값. 610.2515, 확인된 값 555.2 $(M-55)^+$; 유지 시간: 2.56분. LCMS 방법: Luna C_{18} 컬럼(50 X 3 mm, 3 mm 입자 크기, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분, 실행 시간 = 3.5분. 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 1.3분에 걸쳐 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산에서 2.2분 동안 유지.

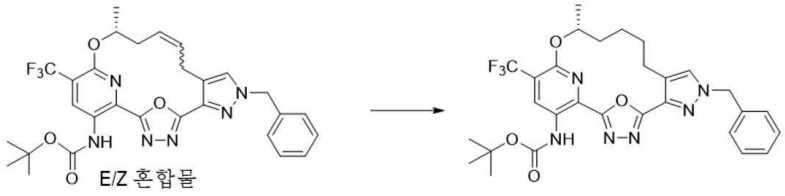
[2769] **단계 10: *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-8-벤질-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,12,17,19-옥타엔-20-일]카르바메이트 (*E*/*Z* 혼합물)**



[2770]

[2771] 디클로로에탄(100 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[2-[5-(4-알릴-1-벤질-피라졸-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]카르바메이트(200 mg, 0.2879 mmol)의 연황색 용액을 통해 질소 가스를 2시간 동안 버블링하였다. 그런 다음, 용액을 70℃로 설정된 오일조에 넣고, Zhan 촉매-1B의 첫 번째 로트(20 mg, 0.0273 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. DMSO(2 방울)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0% 내지 30% 아세트산에틸의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-8-벤질-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,12,17,19-옥타엔-20-일]카르바메이트(E/Z 혼합물)(65 mg, 37%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ -62.17 - -62.44 (m, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 582.2202, 확인된 값 583.3 (M+1)+; 유지 시간: 4.51분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

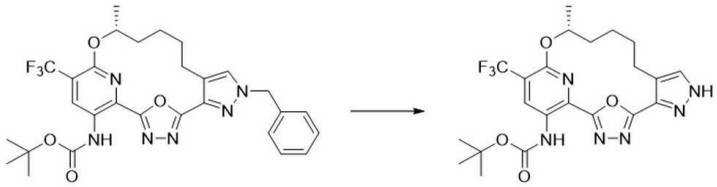
[2772] **단계 11: *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-8-벤질-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,17,19-헵타엔-20-일]카르바메이트**



[2773]

[2774] 메탄올(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-8-벤질-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,12,17,19-옥타엔-20-일]카르바메이트(E/Z 혼합물)(60 mg, 0.0987 mmol)의 용액을 질소 하에 탄소 상 팔라듐(21 mg, 20% w/w, 0.0299 mmol)에 첨가하였다. 혼합물 내로 수소 가스를 5분 동안 버블링한 다음, 반응물을 수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 아세트산에틸(50 mL)로 세척하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 5% 내지 60% 아세트산에틸의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-8-벤질-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,17,19-헵타엔-20-일]카르바메이트(55 mg, 88%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 584.2359, 확인된 값 585.3 (M+1)+; 유지 시간: 4.6분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

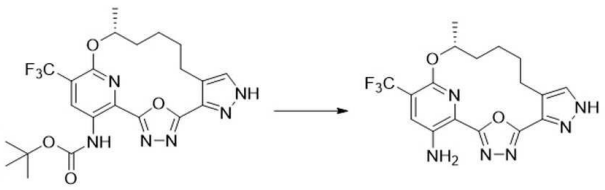
[2775] **단계 12: *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,17,19-헵타엔-20-일]카르바메이트**



[2776]

[2777] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-8-벤질-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,17,19-옥타엔-20-일]카르바메이트(50 mg, 0.0787 mmol)의 용액을 질소 하에 탄소 상 팔라듐(60 mg, 5% w/w, 0.0282 mmol)에 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고 수소 가스(50 psi)로 가압하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 냉각시키고, 질소 퍼지로 탈기한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 아세트산에틸(25 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0% 내지 90% 아세트산에틸의 구배로 용리함)로 정제하여 *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,17,19-헵타엔-20-일]카르바메이트(18 mg, 45%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 13.31 - 12.26 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.07 - 4.91 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 1H), 2.69 - 2.51 (m, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H). 19F NMR (377 MHz, CDCl3) δ -63.70 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 494.1889, 확인된 값 495.2 (M+1)+; 유지 시간: 4.21분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2778] **단계 13: (15*R*)-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,17,19-헵타엔-20-아민(화합물 74)**

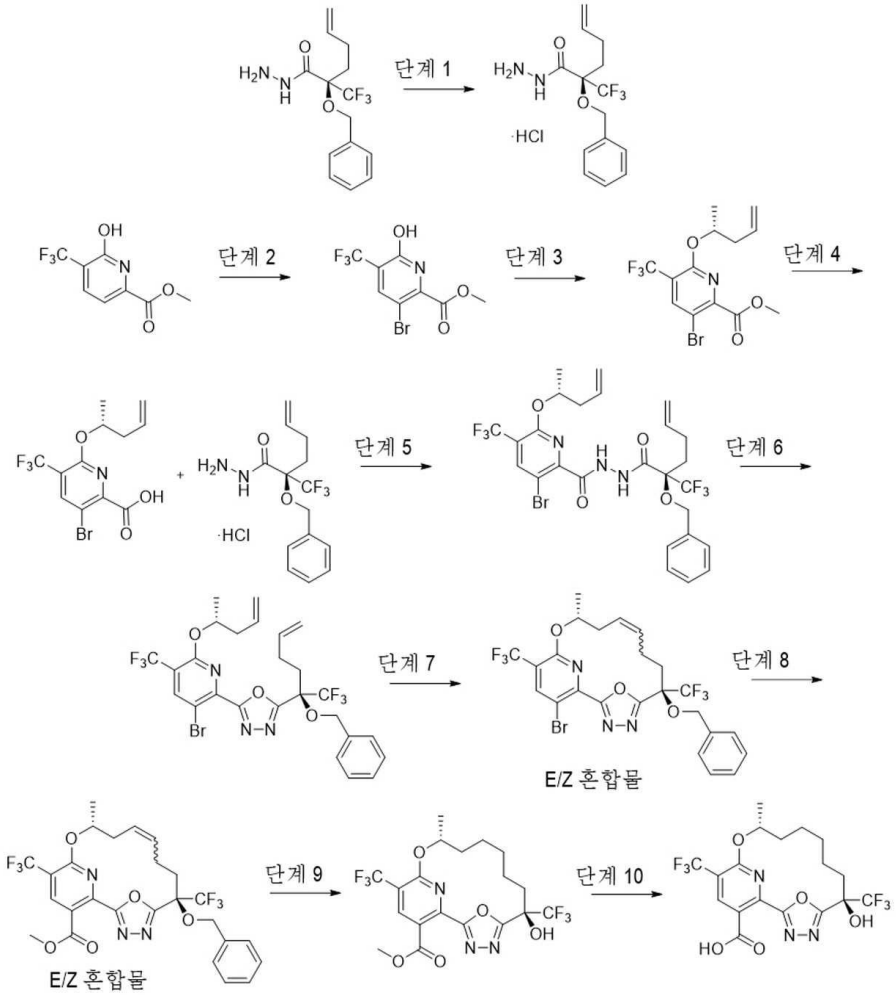


[2779]

[2780] 디클로로메탄(1.8 mL) 중 *터트*-부틸 *N*-[(15*R*)-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아

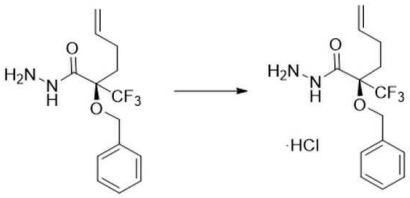
자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,17,19-헵타엔-20-일]카르바메이트(18 mg, 0.0357 mmol)의 용액에 TFA(0.6 mL, 7.7879 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, pH = 6~7에 도달할 때까지 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 적가하였다. 물(10 mL) 및 DCM(10 mL)을 첨가하고 상을 분리하였다. 수성상을 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(15.5 g 컬럼; 물 중 5% 내지 90% 아세토니트릴의 구배로 용리함)로 정제하고 동결건조시킨 후, [(15*R*)-15-메틸-18-(트리플루오로메틸)-16,22-디옥사-3,4,7,8,21-펜타아자테트라시클로[15.3.1.12,5.06,10]도코사-1(21),2,4,6,9,17,19-헵타엔-20-아민(11.7 mg, 83%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.44 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.95 - 4.80 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 1.65 - 1.41 (m, 3H), 1.40 - 1.28 (m, 4H). 19F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ -62.32 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 394.1365, 확인된 값 395.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 3.53분. LCMS 방법: XBridge C_{18} 컬럼(4.6 X 75 mm, 5 mm 입자 크기, 6분 실행, 95% 수성 NH_4HCO_3/5% 아세토니트릴의 초기 이동상에서 1분간 평행, 0~3분 동안 95% MeCN의 구배, 3분 동안 유지, 유속 = 1.5 mL/분).

[2781] **실시예 52: (6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-카르복시산(화합물 75)의 제조**



[2782]

[2783] **단계 1: (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염 염)**



[2784]

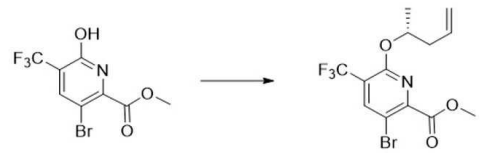
[2785] 디에틸 에테르(30 mL) 중 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(3.672 g, 11.722 mmol)의 0℃ 용액에 디에틸 에테르 중 염화수소 용액(8.8 mL의 2 M, 17.6 mmol)을 적가하였다. 그런 다음, 더 많은 디에틸 에테르(40 mL)를 0° C에서 첨가하였다. 첨가 후, 얼음물 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 20시간에 걸쳐 교반하였다. 현탁액을 프릿화한 깔때기를 이용해 여과하고, 백색 침전물을 디에틸 에테르(2 X 15 mL)로 헹구고, 수집하고, 진공 하에 건조시켜 백색 고형분인 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염 염)(3.71 g, 90%)을 수득하였다, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (br s, 1H), 10.45 - 8.71 (m, 3H), 7.51 - 7.28 (m, 5H), 5.90 - 5.77 (m, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.40 - 1.92 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -72.72 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 302.1242, 확인된 값 303.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.83분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 6분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2786] **단계 2: 메틸 3-브로모-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

[2787]

[2788] DMF(160 mL)에 용해시킨 메틸 6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(20.6 g, 93.157 mmol)에 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(18.3 g, 102.82 mmol)을 3등분하여 15분 간격으로 첨가하고, 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 60분 동안 방치하여 교반시킨다. 탈이온수(1 L)를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 탈이온수(3 X 100 mL)로 세척한 다음, 고진공 하에 건조시켜 메틸 3-브로모-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(26.61 g, 95%)를 백색 분말로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 4.03 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 11.53 (br. s., 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) ppm -66.4 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 298.9405, 확인된 값 300.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.64분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(4.6 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 2.0 mL/분).

[2789] **단계 3: 메틸 3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**

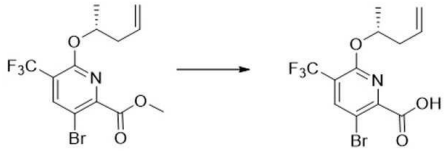


[2790]

[2791] 톨루엔(20 mL) 중 메틸 3-브로모-6-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1 g, 3.3297 mmol) 및 (2*S*)-펜트-4-엔-2-올(420 mg, 4.8762 mmol)의 용액에 트리페닐 포스핀(1.3 g, 4.9564 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, DIAD(1.1297 g, 1.1 mL, 5.5868 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔을 감압 하에 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼, 구배: 헵탄 중 0% 내지 5% 아세트산에틸)로 정제하여 메틸 3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.15 g, 94%)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s,

1H), 5.89 - 5.76 (m, 1H), 5.37 (m, J = 6.1 Hz, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 - 2.38 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.41 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 367.0031, 확인된 값 368.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.11분. LCMS 방법: Luna C_{18} 컬럼(50 X 3 mm, 3 mm 입자 크기, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분, 실행 시간 = 2.5분. 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 1.3분에 걸쳐 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산에서 1.2분 동안 유지.

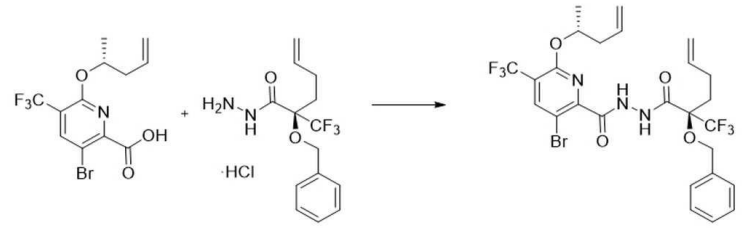
[2792] **단계 4: 3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산**



[2793]

[2794] MeOH(10 mL) 및 THF(10 mL) 중 메틸 3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.11 g, 3.0151 mmol)의 용액에 물(5 mL) 중 수산화 리튬 수화물(550 mg, 13.107 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 pH = 2에 도달할 때까지 수성 1 N HCl을 첨가하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 생성물을 아세트산에틸(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(1.1 g, 98%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 5.89 - 5.76 (m, 1H), 5.28 (m, J = 6.2 Hz, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 2H), 2.61 - 2.43 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.44 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 352.9874, 확인된 값 354.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.02분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

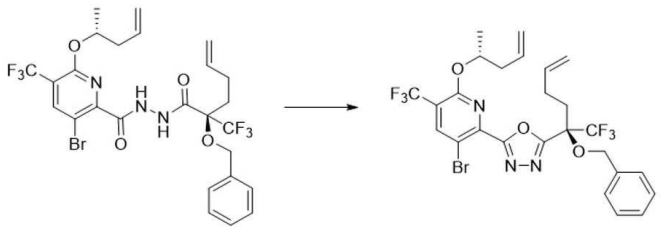
[2795] **단계 5: *N'*-[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드**



[2796]

[2797] 아세트산에틸(30 mL) 중 3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산(1.709 g, 4.7619 mmol) 및 (2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔하이드라지드(염산염 염)(1.7 g, 5.0184 mmol)의 용액에 트리에틸아민(1.8876 g, 2.6 mL, 18.654 mmol) 및 아세트산에틸 중 T3P(5.2 mL의 50% w/w, 8.1714 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온(20~25℃에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄의 포화 수용액(20 mL)으로 퀀칭시켰다. 아세트산에틸(70 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기상을 염화암모늄의 포화 수용액(20 mL) 및 중탄산나트륨의 포화 수용액(2 X 20 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *N'*-[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(2.856 g, 94%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 637.1011, 확인된 값 638.1 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.14분. LCMS 방법: Luna C_{18} 컬럼(50 X 3 mm, 3 mm 입자 크기, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분, 실행 시간 = 2.5분. 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 1.3분에 걸쳐 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산에서 1.2분 동안 유지.

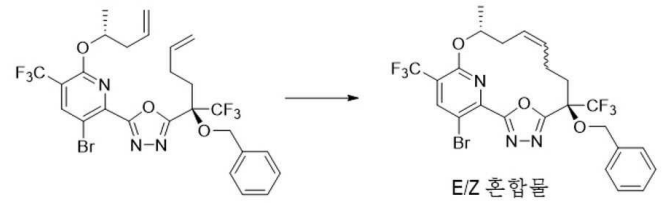
[2798] **단계 6: 2-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸**



[2799]

[2800] 1,2-디클로로에탄(25 mL) 및 *N*,*N* -디이소프로필에틸아민(2.59 g, 3.5 mL, 20.04 mmol) 중 *N*'-[(2*R*)-2-벤질옥시-2-(트리플루오로메틸)헥스-5-엔오일]-3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(1.49 g, 2.1753 mmol)의 용액에 염화 톨루엔설포닐(1.3 g, 6.8189 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 50℃에서 22시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 미정제 잔류물을 역상 크로마토그래피(50 g C_{18} 겔 카트리지; 구배: 물(+0.1% v/v의 포름산 포함) 중 5%~100% 아세토니트릴)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시켜 2-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(1.3 g, 86%)을 황색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 619.0905, 확인된 값 620.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.596분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

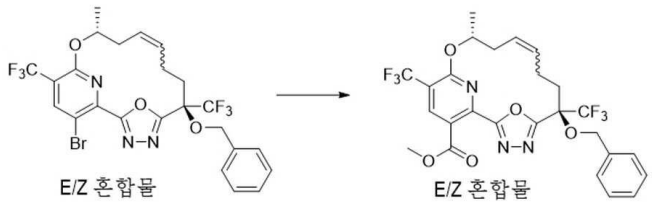
[2801] **단계 7: (6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-17-브로모-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔 (*E*/*Z* 혼합물)**



[2802]

[2803] 60℃의 디클로로에탄(350 mL) 중 2-[(1*R*)-1-벤질옥시-1-(트리플루오로메틸)펜트-4-에닐]-5-[3-브로모-6-[(1*R*)-1-메틸부트-3-에녹시]-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(525 mg, 0.7591 mmol)의, 질소로 퍼징한 용액에 Zhan 촉매-1B(25 mg, 0.0341 mmol)의 첫 번째 로트를 첨가하였다. 1시간 후, Zhan 촉매-1B의 두 번째 로트(25 mg, 0.0341 mmol)를 첨가하고, 추가로 1시간 동안 계속 가열하였다. DMSO(2 방울)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 미정제 물질을 역상 크로마토그래피(C_{18} 컬럼, 구배: 물(0.1% 포름산 포함) 중 0% 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고, 동결 건조시켜 (6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-17-브로모-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔(*E*/*Z* 혼합물)(210 mg, 47%)을 황갈색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 591.0592, 확인된 값 592.0 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.31분. LCMS 방법: Luna C_{18} 컬럼(50 X 3 mm, 3 mm 입자 크기, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분, 실행 시간 = 2.5분. 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 1.3분에 걸쳐 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산에서 1.2분 동안 유지.

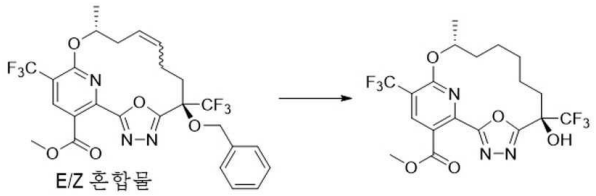
[2804] **단계 8: 메틸 (6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-카르복실레이트(*E*/*Z* 혼합물)**



[2805]

[2806] 오토클레이브에서, 무수 메탄올(6 mL) 중 (6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-17-브로모-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔(*E/Z* 혼합물)(200 mg, 0.3262 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ 디클로로메탄 부가물(40 mg, 0.0482 mmol) 및 트리에틸아민(108.9 mg, 0.15 mL, 1.0762 mmol)을 첨가하였다. 오토클레이브를 질소로 퍼징한 다음, 일산화탄소로 퍼징하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고, 일산화탄소 압력을 80 psi로 조정하였다. 혼합물을 17시간 동안 교반하였다. 용액을 25℃로 냉각시키고, 질소로 퍼징하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(40 g 컬럼; 구배: 헵탄 중 0%~20% 아세트산에틸)로 정제하여, 메틸 (6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-카르복실레이트(*E/Z* 혼합물)(144 mg, 77%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 571.1542, 확인된 값 572.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.2분. LCMS 방법: Luna C_{18} 컬럼(50 X 3 mm, 3 mm 입자 크기, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분, 실행 시간 = 2.5분. 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 1.3분에 걸쳐 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산에서 1.2분 동안 유지.

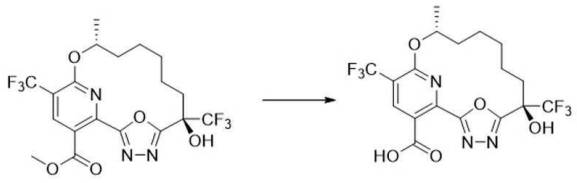
[2807] **단계 9: 메틸 (6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-카르복실레이트**



[2808]

[2809] 질소 분위기 하에, MeOH(8 mL) 중 메틸 (6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-카르복실레이트(*E/Z* 혼합물)(165 mg, 0.2887 mmol)의 용액에, 탄소 상 팔라듐(62 mg, 10% w/w, 0.0583 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 5분 동안 버블링하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 셀라이트를 이용해 여과하고, 메탄올(40 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 (6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-카르복실레이트(121 mg, 85%)를 연갈색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.63 (s, 3F), -76.86 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 483.1229, 확인된 값 484.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 1.99분. LCMS 방법: Luna C_{18} 컬럼(50 X 3 mm, 3 mm 입자 크기, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분, 실행 시간 = 2.5분. 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 1.3분에 걸쳐 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산 % CH3CN 0.1 % FA에서 1.2분 동안 유지. 온도: 45℃, 유속: 1.5 mL/분.

[2810] **단계 10: (6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-카르복시산(화합물 75)**



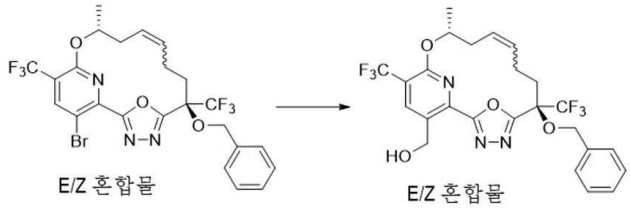
[2811]

[2812] THF(0.75 mL) 중 메틸 (6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-카르복실레이트(21 mg, 0.0434 mmol)의 용액에 물(0.25 mL) 중 수산화리튬 일수화물(20 mg, 0.4766 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 염화암모늄 포화 수용액(2 mL) 및 수성 10% 구연산을 pH = 4에 도달할 때까지 첨가하였다. 생성물을 아세트산에틸(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨을 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(15.5 g C_{18} 컬럼; 구배: 물(0.1% 포름산 포함) 중 5% 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하고 동결건조 후, (6*R*,12*R*)-6-하이드록시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-17-카르복시산(7.3 mg, 36%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.96 (br. s., 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 8H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.63 (s, 3F), -77.03 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 469.1072, 확인된 값 468.1 $(M-1)^-$; 유지 시간: 4.69분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분).

[2813] **실시예 53: (6*R*,12*R*)-17-(하이드록시메틸)-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 76)의 제조**

[2814]

[2815] **단계 1: [(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]메탄올 (*E/Z* 혼합물)**

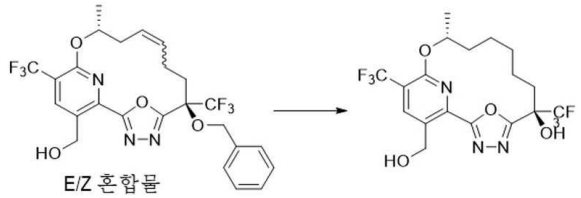


[2816]

[2817] 1,4-디옥산(3 mL) 중 (6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-17-브로모-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔(*E/Z* 혼합물)(150 mg, 0.2532 mmol)의 용액에 트리부틸스탄닐메탄올(163 mg, 0.5077 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 디클로로메탄 부가물(30 mg, 0.0367 mmol)을 첨가하였다. 질소를 5분 동안 버블링하였다. 튜브를 밀봉하고, 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(24 g 컬럼, 구배: 헵탄 중 0% 내지 20% 아세트산에틸)로 정제하여 [(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]메탄올(*E/Z* 혼합물)(58 mg, 42 %)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 5H), 5.67 - 5.57 (m, 1H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 5.07 - 4.93 (m, 2H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.81

- 4.72 (m, 2H), 4.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.53 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.81 (s, 3F), -73.92 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 543.1593, 확인된 값 544.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.13분. LCMS 방법: Luna C_{18} 컬럼(50 X 3 mm, 3 mm 입자 크기, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분, 실행 시간 = 2.5분. 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 1.3분에 걸쳐 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산에서 1.2분 동안 유지.

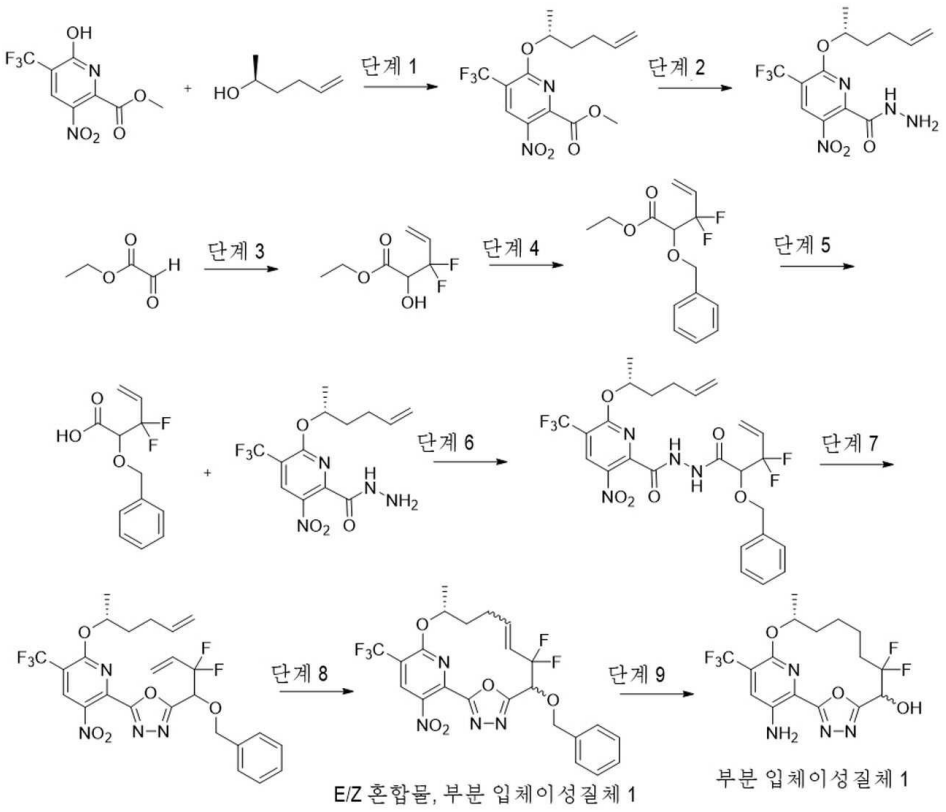
[2818] **단계 2: (6*R*,12*R*)-17-(하이드록시메틸)-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(화합물 76)**



[2819]

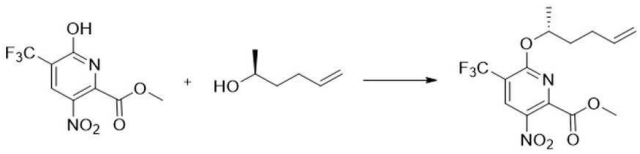
[2820] 질소 분위기 하에, 메탄올(5 mL) 중 [(6*R*,12*R*)-6-벤질옥시-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,9,14,16-헥사엔-17-일]메탄올(*E/Z* 혼합물)(69 mg, 0.1268 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐(30 mg, 10% w/w, 0.0282 mmol)을 첨가하였다. 질소를 5분 동안 버블링하고 이어서 수소 가스를 5분 동안 버블링하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 질소 가스로 퍼징하고, 셀라이트로 여과하고, 메탄올(40 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 역상 크로마토그래피(15.5 g C_{18} 컬럼, 구배: 물(0.1% 포름산 포함) 중 5% 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하여 (6*R*,12*R*)-17-(하이드록시메틸)-12-메틸-6,15-비스(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(19.7 mg, 33%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.94 (m, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.28 (s, 3F), -76.50 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 455.128, 확인된 값 456.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.5분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분).

[2821] **실시예 54: (12*R*)-17-아미노-7,7-디플루오로-12-메틸-15-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 1, 화합물 77)의 제조**



[2822]

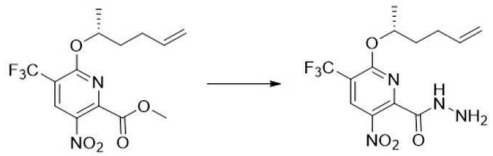
[2823] **단계 1: 메틸 6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트**



[2824]

[2825] 톨루엔(150 mL) 중 메틸 6-하이드록시-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(5 g, 18.675 mmol), (2*S*)-헥스-5-엔-2-올(6.45 g, 46.559 mmol), 및 트리페닐포스핀(10.2 g, 38.889 mmol)의 현탁액에 DIAD(9.5 g, 46.981 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 22℃에서 밤새 교반하였다. 트리페닐포스핀(1.95 g)을 첨가하여 과량의 DIAD를 퀀칭시켰다. 혼합물을 22℃에서 15분 동안 교반하고 실리카 겔(50 g) 상에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(220 g 컬럼; 구배: 헵탄 중 0% 내지 10% $^{t}BuOCH_3$)로 정제하여 메틸 6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(6.32 g, 92%, > 95% ee)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 5.87 - 5.73 (m, 1H), 5.55 - 5.44 (m, 1H), 5.05 - 4.93 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.26 - 2.07 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.58 (s, 3F). 유지 시간: 4.82분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분). 광학 순도의 측정은 다음 조건 하에서 수행하였다: 등용매 모드, 컬럼: ChiralCel OJ-H, S/No: OJHOCE-MJ029, 유속 1 mL/분. 출발 조건: 90% 헥산 + DEA: 10%: (10% IPA/헥산), 런 시간 = 16분, 주입 = 3 ml, 실온 = 24℃, 파장: 215 + 280 nm.

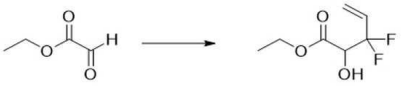
[2826] **단계 2: 6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드**



[2827]

[2828] 압력관에서, 메탄올(14 mL) 중 메틸 6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(660 mg, 1.8022 mmol)의 용액에 하이드라진 일수화물(670 mg, 13.384 mmol)을 첨가하였다. 압력관을 질소로 플러싱하고 밀봉하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 감압 하에 약 5 g으로 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(100 g C_{18} 컬럼; 구배: 물 중 5% 내지 80% 아세토니트릴)로 정제하였다. 원하는 분획을 백색 침전물이 나타날 때까지 30℃/38 Torr에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 $^{t}BuOCH_3$(3 X 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(550 mg, 85%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산된 값 348.1045, 확인된 값 267.2 $(M-81)^{+}$; 유지 시간: 4.1분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분).

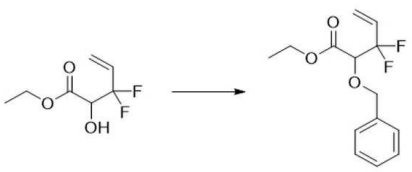
[2829] **단계 3: 에틸 3,3-디플루오로-2-하이드록시-펜트-4-엔오에이트**



[2830]

[2831] 10℃의 DMF(60 mL) 및 물(18 mL) 중 3-브로모-3,3-디플루오로-프로프-1-엔(4.8 g, 30.582 mmol) 및 톨루엔 중 에틸 2-옥소아세테이트(5.9 mL의 50% w/v, 28.896 mmol)의 용액에 인듐(7 g, 60.966 mmol, 사용 전 분쇄)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얼음물(200 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고, $^{t}BuOCH_3$(100 mL)으로 희석하고, 규조토를 통해 여과하고, 케이크를 $^{t}BuOCH_3$으로 세척하였다. 수성상을 $^{t}BuOCH_3$(2 X 100 mL)으로 역추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물(5.8 g)을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(구배: 50% 내지 100% 디클로로메탄/펜탄)로 정제하여 에틸 3,3-디플루오로-2-하이드록시-펜트-4-엔오에이트(4.283 g, 82%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.10 - 5.93 (m, 1H), 5.82 - 5.72 (m, 1H), 5.58 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 3H), 3.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -107.00 내지 -107.85 (m, 1F), -108.89 내지 -109.75 (m, 1F). ESI-MS m/z 계산된 값 180.0598, 확인된 값 181.2 $(M+1)^{+}$; 유지 시간: 1.47분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2832] **단계 4: 에틸 2-벤질옥시-3,3-디플루오로-펜트-4-엔오에이트**

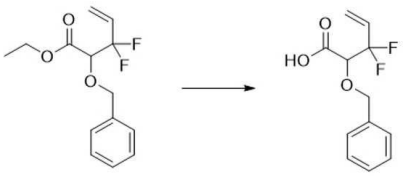


[2833]

[2834] 0℃의 디클로로메탄(19 mL) 및 무수 헵탄(38 mL) 중 에틸 3,3-디플루오로-2-하이드록시-펜트-4-엔오에이트(2.45 g, 11.832 mmol)의 용액에 벤질 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트(7 g, 27.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 트리플루오로아세트산(400 mg, 2.6653 mmol)을 적가하자, 다량의 백색 침전물이 나타났다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 실온(5~19℃에서 밤새 교반한 다음 0℃로 냉각시켰다. 디클로로

메탄(50 mL)으로 희석한 다음, 포화 $NaHCO_3$(20 mL)을 첨가하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0% 내지 10% 아세트산에틸)로 정제하여 에틸 2-벤질옥시-3,3-디플루오로-펜트-4-엔오에이트를 맑은 오일로서 수득하였다(1.56 g, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 - 7.31 (m, 5H), 6.16 - 6.00 (m, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.56 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.16 (m, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -102.91 내지 -103.81 (m, 1F), -106.39 내지 -107.27 (m, 1F). 유지 시간: 4.4분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분).

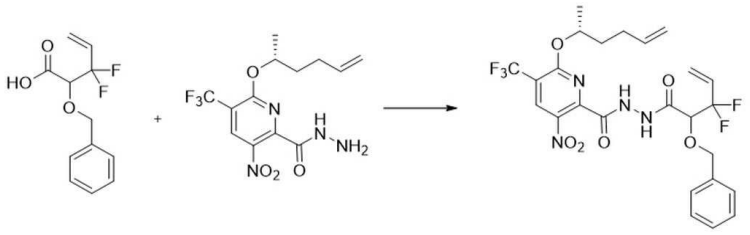
[2835] **단계 5: 2-벤질옥시-3,3-디플루오로-펜트-4-엔산**



[2836]

[2837] DCE(60 mL) 중 에틸 2-벤질옥시-3,3-디플루오로-펜트-4-엔오에이트(1.55 g, 5.735 mmol)의 용액에 트리메틸틴 수산화물(1.88 g, 10.397 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 82℃에서 30시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 실리카 겔(8 g)을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 디클로로메탄 중 0% 내지 15% 메탄올)로 정제하여 2-벤질옥시-3,3-디플루오로-펜트-4-엔산(1.14 g, 78%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.31 (m, 5H), 6.13 - 5.97 (m, 1H), 5.77 (dt, J = 17.4, 2.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 2H), 4.25 (t, J = 9.4 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -103.47 내지 -104.44 (m, 1F), -106.04 내지 -106.95 (m, 1F). 유지 시간: 1.86분. LCMS 방법: Kinetex Polar C_{18} 컬럼(3.0 X 50 mm, 2.6 mm 입자 크기, 3분 동안 물(0.1% 포름산 개질제 포함) 중 5% 내지 95% 아세토니트릴, 유속 = 1.2 mL/분).

[2838] **단계 6: *N'*-(2-벤질옥시-3,3-디플루오로-펜트-4-엔오일)-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드**

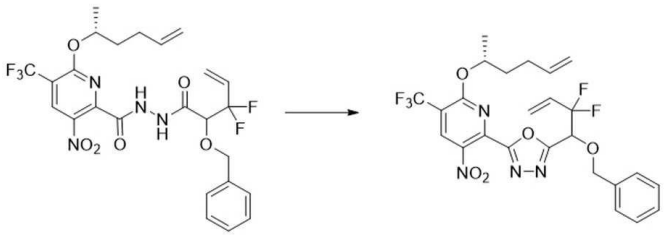


[2839]

[2840] 디클로로메탄(24 mL) 중 2-벤질옥시-3,3-디플루오로-펜트-4-엔산(850 mg, 3.3338 mmol)의 용액에 염화옥살릴(549 mg, 0.3773 mL, 4.3254 mmol)을 첨가하고, 이어서 DMF(291 mg, 0.3083 mL, 3.9812 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 약 14 mL로 농축시켰다. 0℃의 디클로로메탄(24 mL) 중 6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(1.57 g, 4.3817 mmol) 및 DIPEA(1.75 g, 2.3585 mL, 13.54 mmol)의 용액에 잔류물을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 0℃로 냉각시켰다. 포화 $NaHCO_3$(25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 X 40 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(150 g C_{18} 컬럼; 구배: 물 중 5% 내지 95% 아세토니트릴)로 정제하여 *N'*-(2-벤질옥시-3,3-디플루오로-펜트-4-엔오일)-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르

보하이드라지드(1.32 g, 69%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 5H), 6.11 - 5.95 (m, 1H), 5.88 - 5.71 (m, 2H), 5.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 2H), 4.86 - 4.76 (m, 2H), 4.23 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H). 하이드라지드의 2개의 양성자는 관찰되지 않았다. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.54 (s, 3F), -104.49 내지 -105.35 (m, 1F), -106.38 내지 -107.26 (m, 1F). ESI-MS m/z 계산된 값 572.1694, 확인된 값 573.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.02분. LCMS 방법: Luna C_{18} 컬럼(50 X 3 mm, 3 mm 입자 크기, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분, 실행 시간 = 2.5분. 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 1.3분에 걸쳐 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산에서 1.2분 동안 유지.

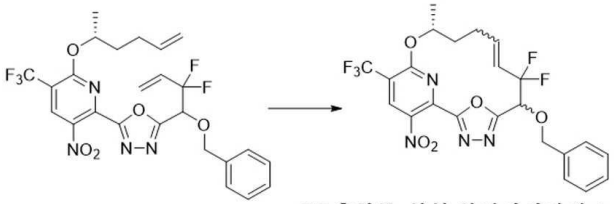
[2841] **단계 7: 2-(1-벤질옥시-2,2-디플루오로-부트-3-엔일)-5-[6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸**



[2842]

[2843] 0℃의 디클로로메탄(17 mL) 중 *N'*-(2-벤질옥시-3,3-디플루오로-펜트-4-엔오일)-6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보하이드라지드(573 mg, 0.9739 mmol)의 용액에 DIPEA(761 mg, 1.0256 mL, 5.8881 mmol)를 첨가하고, 이어서 트리플루오로메탄설폰산 무수물(420 mg, 1.4886 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 모르폴린(520 mg)을 첨가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반한 다음, 포화 $NaHCO_3$(20 mL)을 첨가하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(2 X 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4를 이용해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0% 내지 30% 아세트산에틸)로 정제하여 2-(1-벤질옥시-2,2-디플루오로-부트-3-엔일)-5-[6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(430 mg, 80%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 5H), 6.16 - 6.01 (m, 1H), 5.86 - 5.73 (m, 2H), 5.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.57 - 5.48 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 10.0, 7.6 Hz, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 2H), 4.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.62 (s, 3F), -103.56 내지 -104.43 (m, 1F), -107.41 내지 -108.26 (m, 1F). ESI-MS m/z 계산된 값 554.1589, 확인된 값 555.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 2.17분. LCMS 방법: Luna C_{18} 컬럼(50 X 3 mm, 3 mm 입자 크기, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분, 실행 시간 = 2.5분. 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 1.3분에 걸쳐 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산까지 선형 구배에 이어서, 95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산에서 1.2분 동안 유지.

[2844] **단계 8: (12*R*)-6-벤질옥시-7,7-디플루오로-12-메틸-17-니트로-15-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔 (*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 1)**

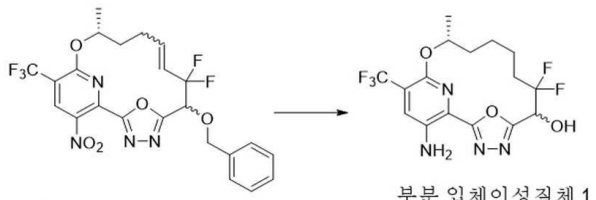


E/Z 혼합물, 부분 입체이성질체 1

[2845]

[2846] 1 리터의 건조된 플라스크에 2-(1-벤질옥시-2,2-디플루오로-부트-3-에닐)-5-[6-[(1*R*)-1-메틸펜트-4-에녹시]-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,3,4-옥사디아졸(400 mg, 0.7185 mmol) 및 DCE(400 mL)를 채웠다. 혼합물을 질소로 1시간 동안 버블링한 다음, 75℃에서 10분 동안 교반하였다. DCE(4 mL) 중 Grubbs 2세대 촉매(200 mg, 0.2356 mmol)의 용액을 주사기로 신속하게 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 15분 동안 교반한 후, DCE(2 mL) 중 Grubbs 2세대 촉매(80 mg, 0.0942 mmol)의 용액을 주사기로 신속하게 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 40분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. DMSO(0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 실리카 겔(2 g) 상에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0% 내지 20% 아세트산에틸)로 정제하여 미정제 생성물(225 mg)을 수득하고, 이를 역상 크로마토그래피(120 g C_{18} 컬럼; 구배: 물 중 5% 내지 95% 아세토니트릴)로 추가로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하고 농축시켜 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 (12*R*)-6-벤질옥시-7,7-디플루오로-12-메틸-17-니트로-15-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔(*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 1)(127 mg, 30%)을 무색 오일로서 수득하였다. 참고: 벤질 알코올 탄소에서는 하나의 키랄 결과만이 얻어졌는데, 그 중앙의 입체화학은 알려지지 않았다. ESI-MS m/z 계산된 값 526.1276, 확인된 값 527.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.96분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분).

[2847] **단계 9: (12*R*)-17-아미노-7,7-디플루오로-12-메틸-15-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 1, 화합물 77)**

[2848] 

E/Z 혼합물, 부분 입체이성질체 1 → 부분 입체이성질체 1

[2849] 플라스크에서, 메탄올(6 mL) 및 아세트산에틸(2 mL) 중 (12*R*)-6-벤질옥시-7,7-디플루오로-12-메틸-17-니트로-15-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,8,14,16-헥사엔(*E/Z* 혼합물, 부분 입체이성질체 1)(250 mg, 0.4165 mmol)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(86 mg, 50% 습식, 5% w/w, 0.0404 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 얼음 수조로 냉각시켰다. 플라스크 내의 공기를 진공을 통해 질소로 2회 교체하였다. 플라스크 내의 질소를 진공을 통해 수소로 5회 교체하였다. 메탄올 중 암모니아(0.4 mL의 2 M, 0.8 mmol)를 주사기로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 아세트산에틸로 세척하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 동일한 조건 하에 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0% 내지 40% 아세트산에틸)로 연속 2회 정제하여 (12*R*)-17-아미노-7,7-디플루오로-12-메틸-15-(트리플루오로메틸)-13,19-디옥사-3,4,18-트리아자트리시클로[12.3.1.12,5]노나데카-1(18),2,4,14,16-펜타엔-6-올(부분 입체이성질체 1)(76 mg, 44%)을 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 2.32 - 2.09 (m, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.41 (s, 3F), -92.20 내지 -93.10 (m, 1F), -99.62 내지 -100.68 (m, 1F). ESI-MS m/z 계산된 값 408.1221, 확인된 값 409.2 $(M+1)^+$; 유지 시간: 4.42분. LCMS 방법: SunFire C_{18} 컬럼(75 X 4.6 mm, 3.5 mm 입자 크기, 6분 실행, 이동상 조건: 초기 95% 물 + 0.1% 포름산/5% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 4분 동안 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 변화한 다음, 2분 동안 95% 아세토니트릴 유지, 온도 = 45℃, 유속 = 1.5 mL/분).

[2850] **실시예 55: 생물활성 검정**

[2851] *CFTR-매개 단락 전류의 우싱 챔버 검정*

[2852] 우싱 챔버 실험은, F508del 및 최소 기능 CFTR 돌연변이에 대해 이형접합성인 CF 대상체로부터 유래된 인간 기관지 상피(HBE)(F505del/MF-HBE) 세포로서, (Neuberger T, Burton B, Clark H, Van Goor F의 문헌[Methods Mol Biol 2011:741:39-54]에서) 전술한 것과 같이 배양한 세포를 사용해 수행하였다. 4일 후, 정점 배지를 제거하고, 사용 전에 세포를 공기 액체 계면에서 14일을 초과하는 기간 동안 성장시켰다. 이를 통해, 인간 기관지 기도 상피의 특징인 섬모를 가진 완전히 분화된 원주 세포의 단층을 생성하였다.

[2853] CFTR-매개 단락(I_{SC}) 전류를 단리하기 위해, Costar® Snapwell™ 세포 배양 삽입물 상에서 성장시킨 F508del/MF-HBE를 우싱 챔버에 장착하고, 37℃에서 전압-클램프 기록 조건(V_{hold}= 0 mV) 하에 경상피성 I_{SC}를 측정하였다. 기저측 용액에는 (mM 단위로) 145 NaCl, 0.83 K_2HPO_4, 3.3 KH_2PO_4, 1.2 $MgCl_2$, 1.2 $CaCl_2$, 10 포도당, 10 HEPES(pH는 NaOH로 7.4로 조정함)가 포함되었고, 정점 용액에는 (mM 단위로) 145 NaGluconate, 1.2 $MgCl_2$, 1.2 $CaCl_2$, 10 포도당, 10 HEPES(pH는 NaOH로 7.4로 조정함), 및 상피 나트륨 채널을 차단하기 위한 30 μM 아밀로라이드가 포함되었다. CFTR을 활성화하기 위해 정점면에 포르스콜린(20 μM)을 첨가한 다음, BPO, GlyH-101, 및 CFTR 억제제 172로 이루어진(각각 20 μM의 최종 검정 농도임) CFTR 억제제 칵테일을 정점에 첨가하여 CFTR 전류를 특이적으로 단리하였다. 각 조건에 대한 CFTR-매개 I_{SC}($\mu A/cm^2$)는 억제 후 정태 전류에 대한 피크 포르스콜린 반응으로부터 결정하였다.

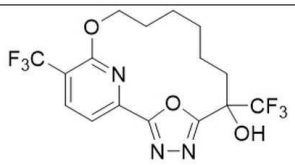
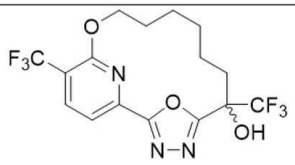
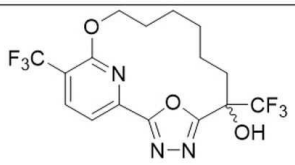
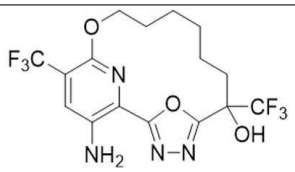
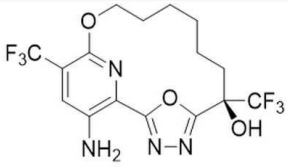
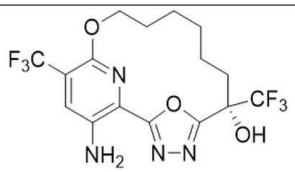
[2854] *강화제 화합물의 식별*

[2855] CFTR-매개된 I_{SC}에 대한 CFTR 강화제 화합물의 활성은 전술한 바와 같이 Ussing 챔버 연구에서 결정되었다. F508del/MF-HBE 세포 배양물을 20% 인간 혈청이 존재하는 가운데 37℃에서 18~24시간 동안 10 μM (14*S*)-8-[3-(2-{디스피로[2.0.2.1]헵탄-7-yl}에톡시)-1H-피라졸-1-일]-12,12-디메틸-2λ^6-티아-3,9,11,18,23-펜타아자테트라시클로 [17.3.1.111,14.05,10]테트라코사-1(22),5,7,9,19(23),20-헥사엔-2,2,4-트리온과 함께, 다양한 농도의 강화제 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 18~24시간 인큐베이션 동안에 사용된 강화제 화합물 및 (14*S*)-8-[3-(2-{디스피로[2.0.2.1]헵탄-7-일}에톡시)-1H-피라졸-1-일]-12,12-디메틸-2λ^6-티아-3,9,11,18,23-펜타아자테트라시클로 [17.3.1.111,14.05,10]테트라코사-1(22),5,7,9,19(23),20-헥사엔-2,2,4-트리온의 농도는 CFTR 매개 ISC의 우싱 챔버 측정 전체에 걸쳐 일정하게 유지하여, 전체 실험에 걸쳐 화합물이 존재하도록 하였다. 추정 F508del 강화제의 효능 및 효과를 알려진 Vertex 강화제인, 이바카프터(*N*-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-하이드록시페닐]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드)의 효능 및 효과와 비교하였다.

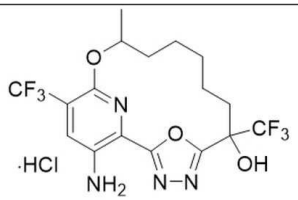
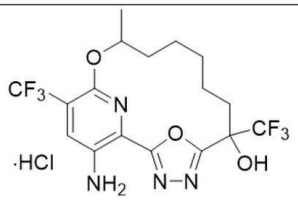
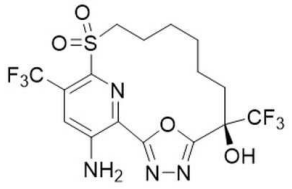
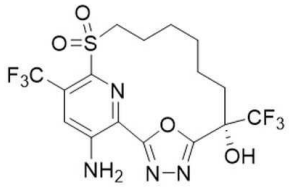
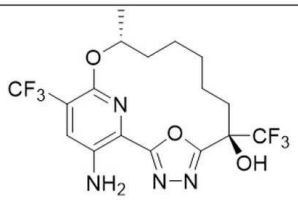
[2856] 표 12 및 표 13은 본 실시예에 기술된 검정을 사용하여 생성된 본 발명의 대표적인 화합물에 대한 CFTR 조절 활성을 나타낸다(EC_{50}: +++는 < 500 nM이고; ++는 500 nM ~ 1 μM이고; +는 > 1 μM이며; ND는 "본 검정에서 결정되지 않음").

표 12

생물활성

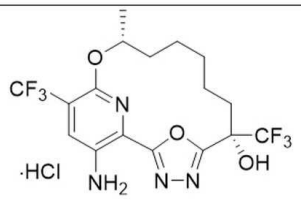
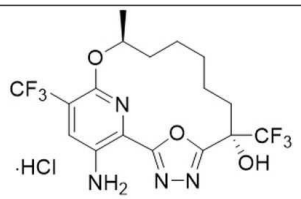
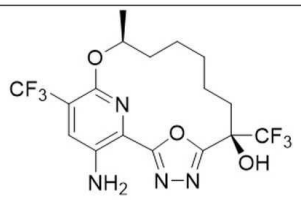
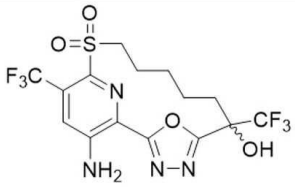
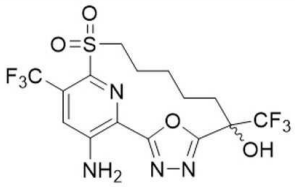
화합물 번호	구조	EC_{50}
1		+
2	 거울상이성질체 1	ND
3	 거울상이성질체 2	+
4		+++
5		+++
6		+

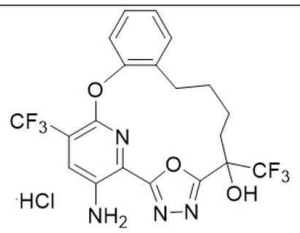
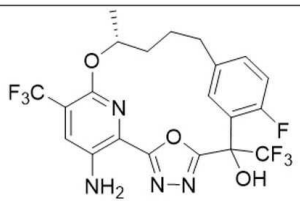
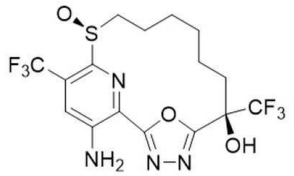
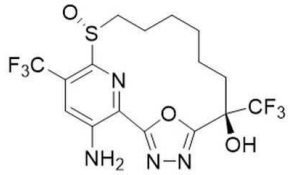
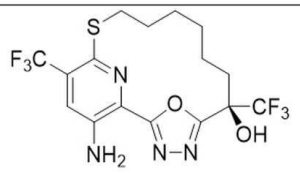
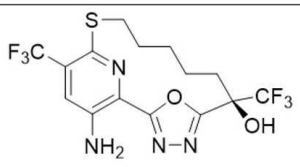
[2857]

화합물 번호	구조	EC_{50}
7	 부분 입체이성질체 쌍 1	+++
8	 부분 입체이성질체 쌍 2	+++
9	 거울상이성질체 1	+++
10	 거울상이성질체 2	ND
11		+++

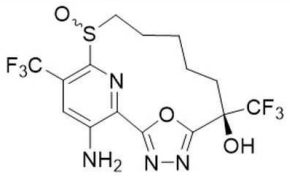
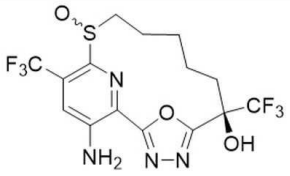
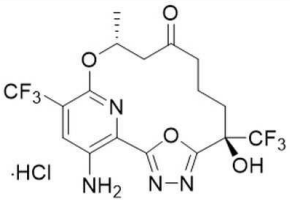
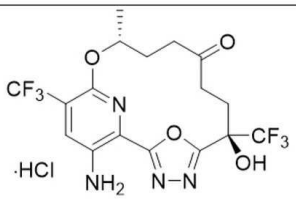
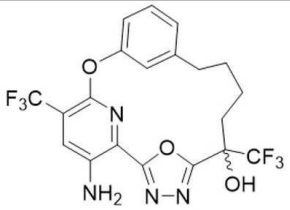
[2858]

[2859]

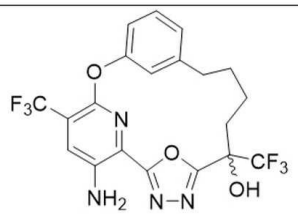
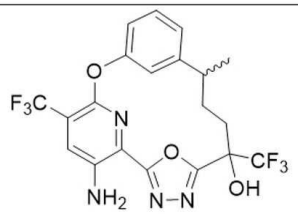
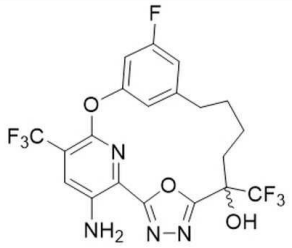
화합물 번호	구조	EC_{50}
12		+++
13		+++
14		+++
15	 거울상이성질체 1	+++
16	 거울상이성질체 2	ND

화합물 번호	구조	EC_{50}
17		+++
18	 부분 입체이성질체 쌍	+++
19		+++
20		++
21		+++
22		+++

[2860]

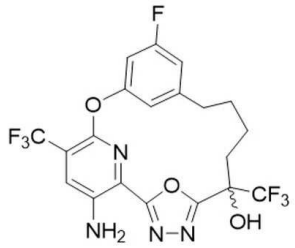
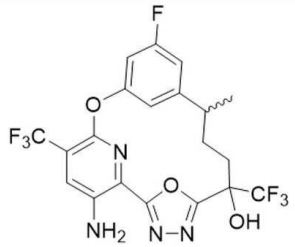
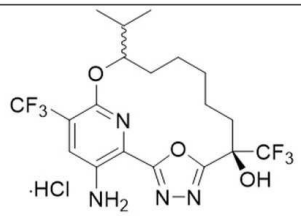
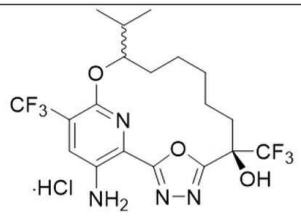
화합물 번호	구조	EC_{50}
23	 거울상이성질체 1	+
24	 거울상이성질체 2	+
25		+
26		+++
27	 거울상이성질체 1	+++

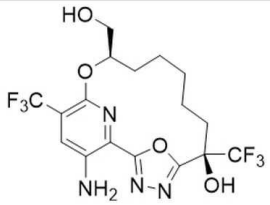
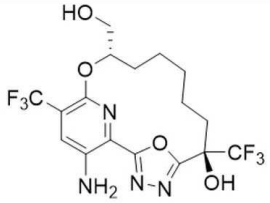
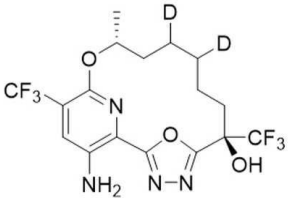
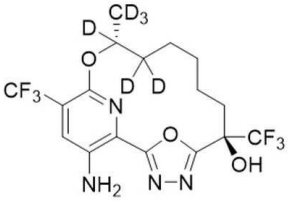
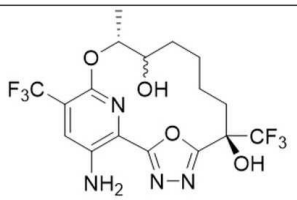
[2861]

화합물 번호	구조	EC_{50}
28	 거울상이성질체 2	+
29	 부분 입체이성질체 쌍 1	+++
30	 부분 입체이성질체 쌍 2	+++
31	 거울상이성질체 1	+++

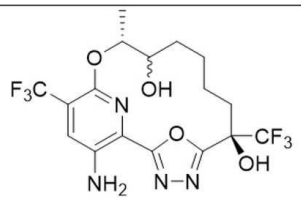
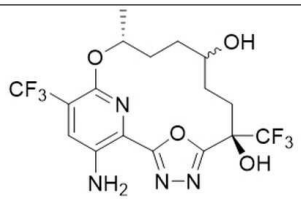
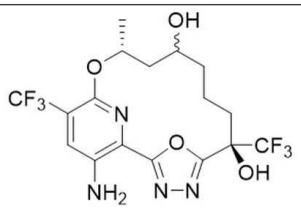
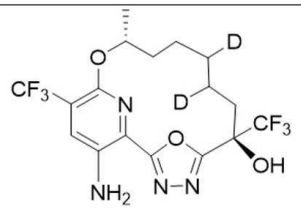
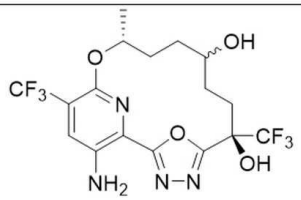
[2862]

[2863]

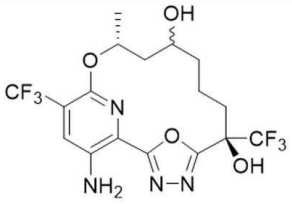
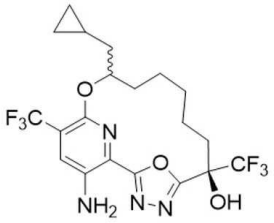
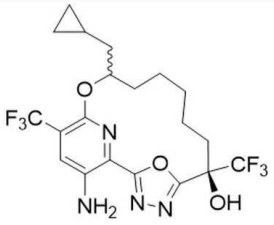
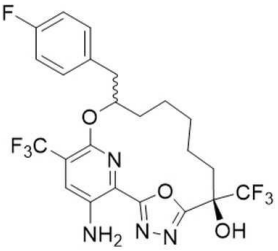
화합물 번호	구조	EC_{50}
32	 거울상이성질체 2	+
33	 부분 입체이성질체 쌍 1	+++
34	 거울상이성질체 1	+++
35	 거울상이성질체 2	+++

화합물 번호	구조	EC_{50}
36		+++
37		+++
38		+++
39		+++
40	 부분 입체이성질체 1	+++

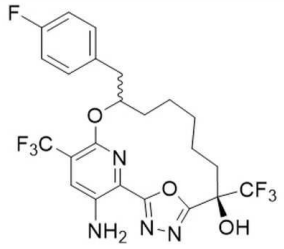
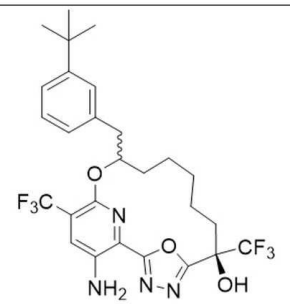
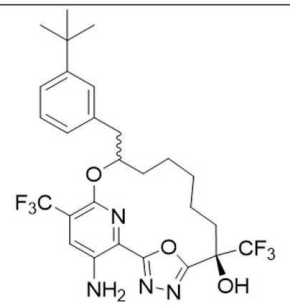
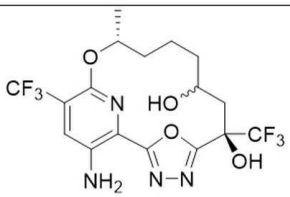
[2864]

화합물 번호	구조	EC_{50}
41	 부분 입체이성질체 2	+++
42	 부분 입체이성질체 1	+++
43	 위치이성질체성 부분 입체이성질체 1	+++
44		+++
45	 부분 입체이성질체 2	+++

[2865]

화합물 번호	구조	EC_{50}
46	 부분 입체이성질체 2	+++
47	 거울상이성질체 1	+++
48	 거울상이성질체 2	+++
49	 거울상이성질체 1	+++

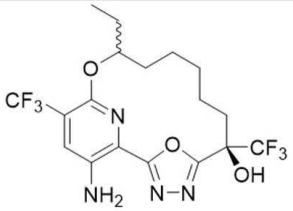
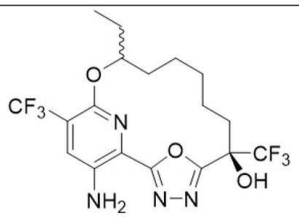
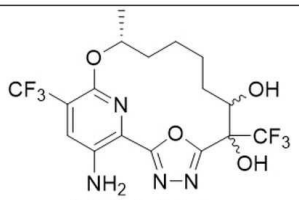
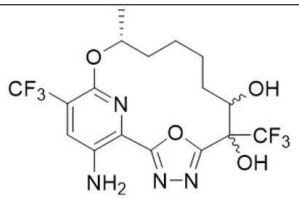
[2866]

화합물 번호	구조	EC_{50}
50	 거울상이성질체 2	+++
51	 거울상이성질체 1	+++
52	 거울상이성질체 2	+++
53	 부분 입체이성질체 1	+++

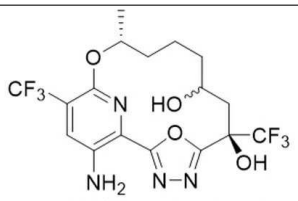
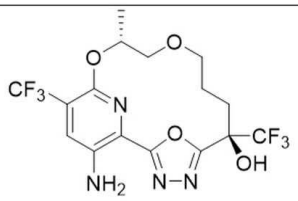
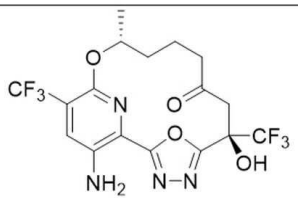
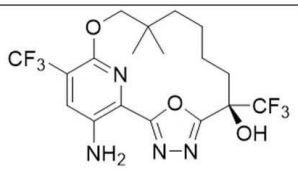
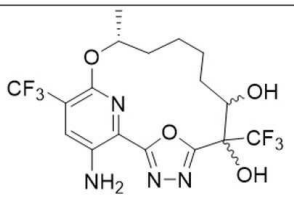
[2867]

표 13

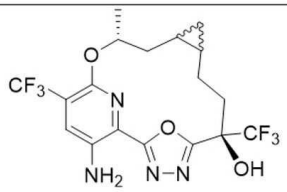
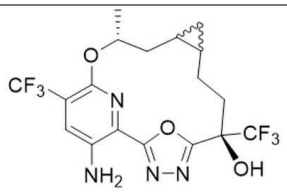
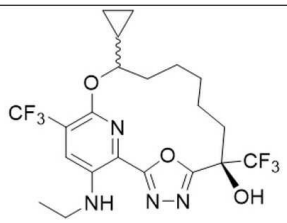
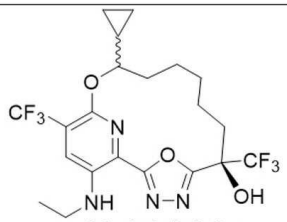
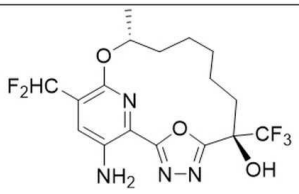
생물활성

화합물 번호	구조	EC_{50}
54	 거울상이성질체 1	ND
55	 거울상이성질체 2	ND
56	 거울상이성질체 1	+
57	 거울상이성질체 2	+++

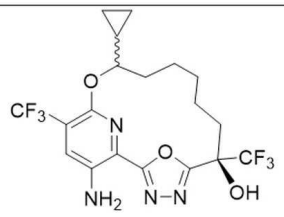
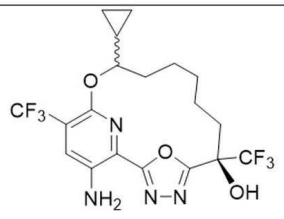
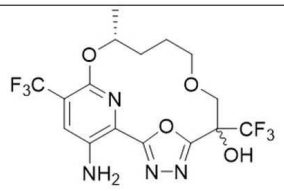
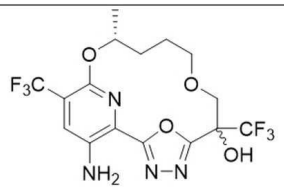
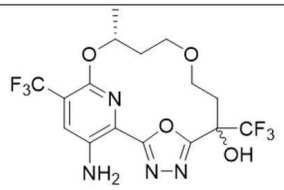
[2868]

화합물 번호	구조	EC_{50}
58	 부분 입체이성질체 1	+++
59		+
60		ND
61		+++
62	 거울상이성질체 3	+++

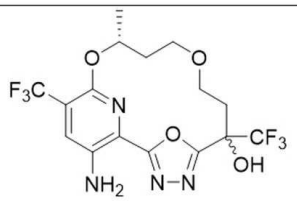
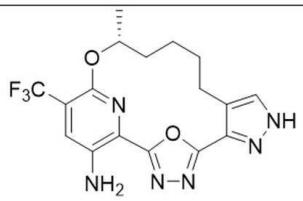
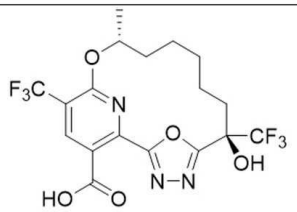
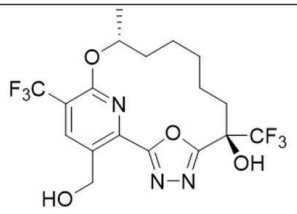
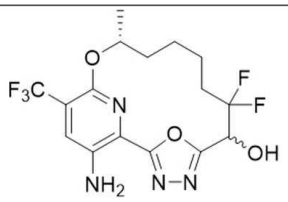
[2869]

화합물 번호	구조	EC_{50}
63	 거울상이성질체 1	+++
64	 거울상이성질체 2	+++
65	 거울상이성질체 1	ND
66	 거울상이성질체 2	ND
67		ND

[2870]

화합물 번호	구조	EC_{50}
68	 거울상이성질체 1	ND
69	 거울상이성질체 2	ND
70	 부분 입체이성질체 1	ND
71	 부분 입체이성질체 2	ND
72	 부분 입체이성질체 1	ND

[2871]

화합물 번호	구조	EC_{50}
73	 부분 입체이성질체 1	ND
74		ND
75		ND
76		ND
77	 부분 입체이성질체 1	ND

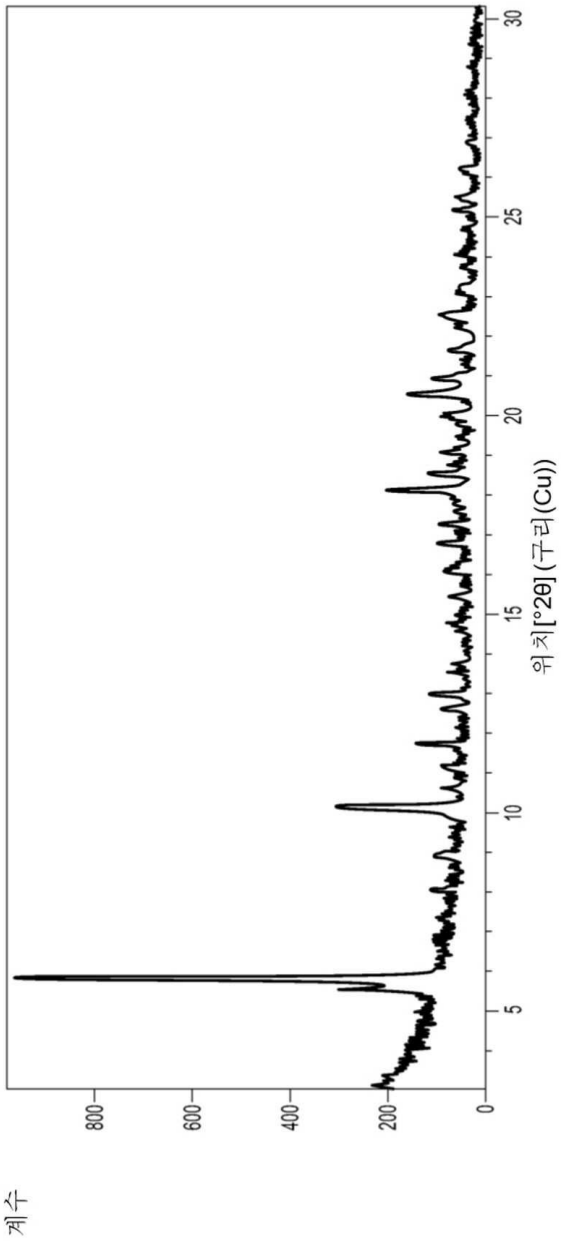
[2872]

[2873] **기타 구현예**

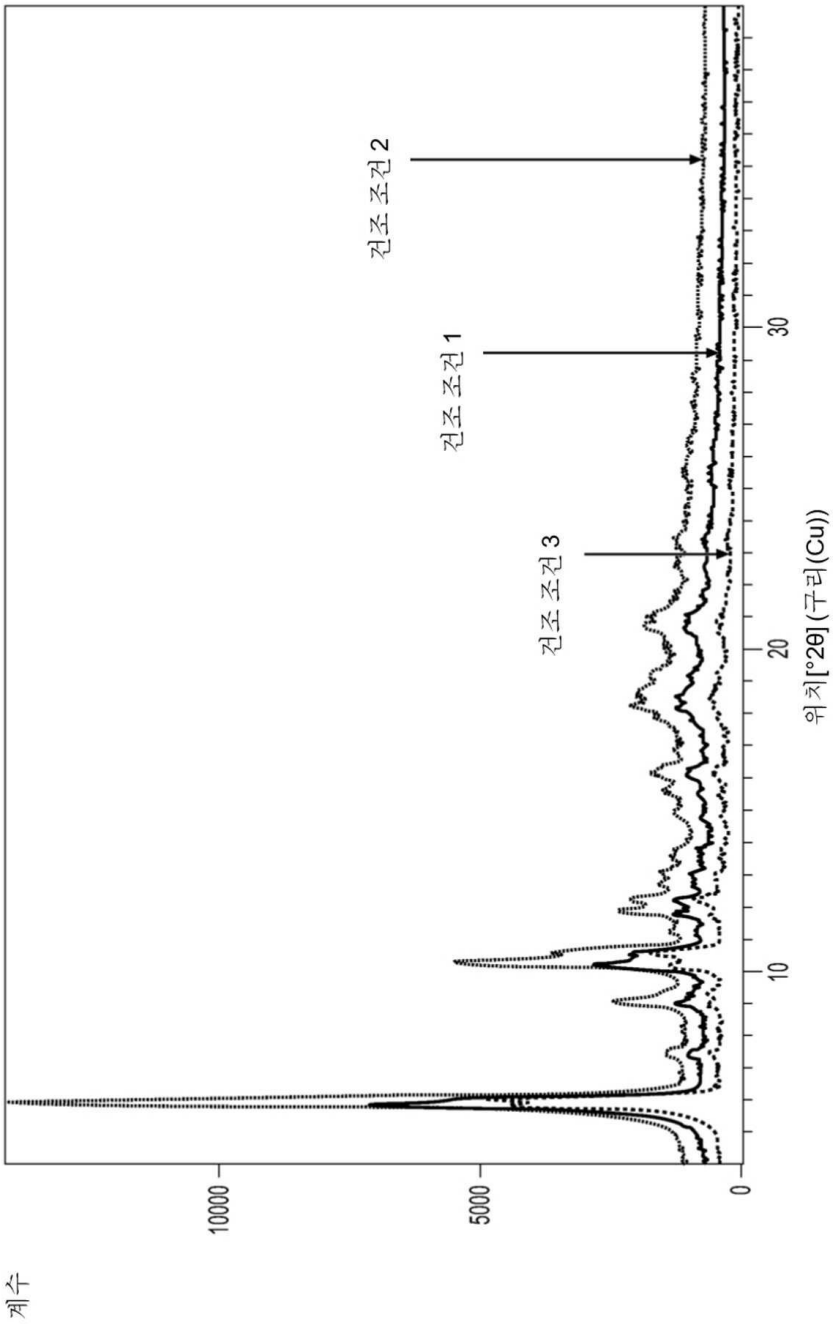
[2874] 전술한 논의는 본 개시의 단지 예시적인 구현예를 개시하고 기술한다. 당업자는 다음의 청구범위에서 정의된 바와 같은 본 개시의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않고도 다양한 변화, 변형, 및 변경이 그 안에서 이루어질 수 있다는 것을 이러한 논의로부터 및 첨부된 도면 및 청구범위로부터 쉽게 인식할 것이다.

도면

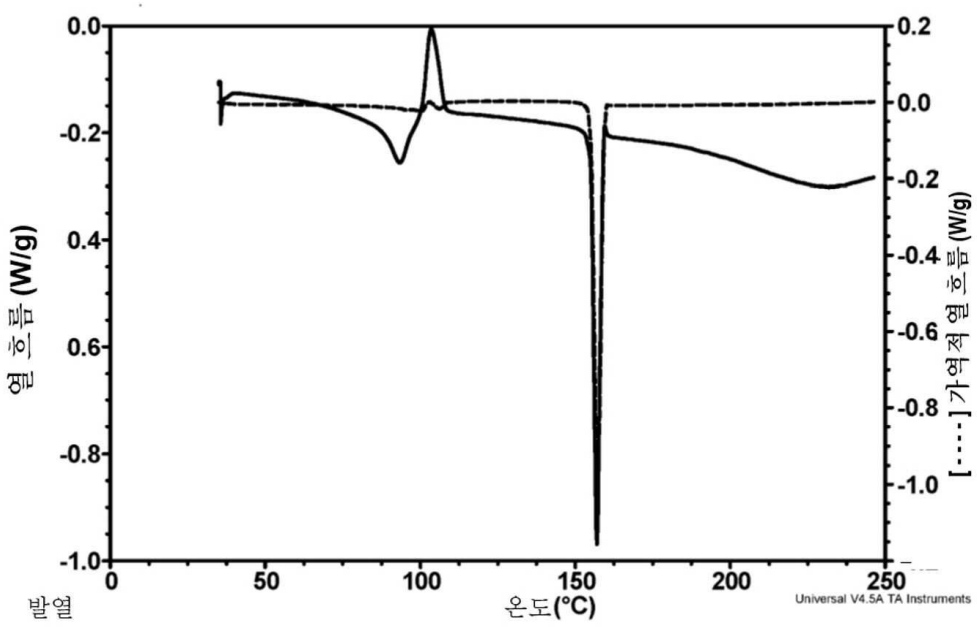
도면1



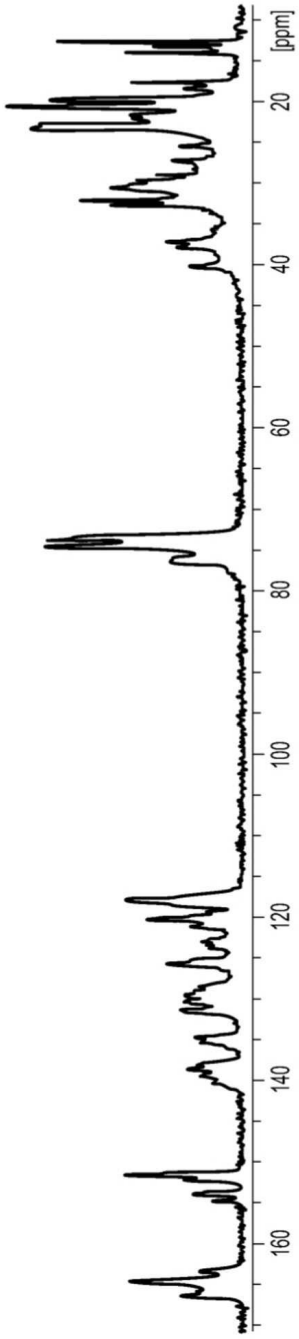
도면2



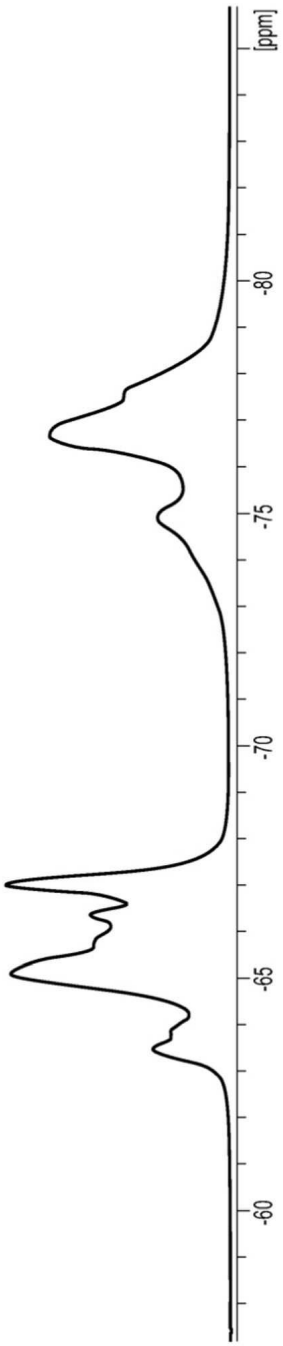
도면3


0.0
-0.2
0.4
0.6
-0.8
-1.0
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
0
50
100
150
200
250
열 흐름 (W/g)
[----] 가역적 열 흐름 (W/g)
발열
온도(°C)
Universal V4.5A TA Instruments

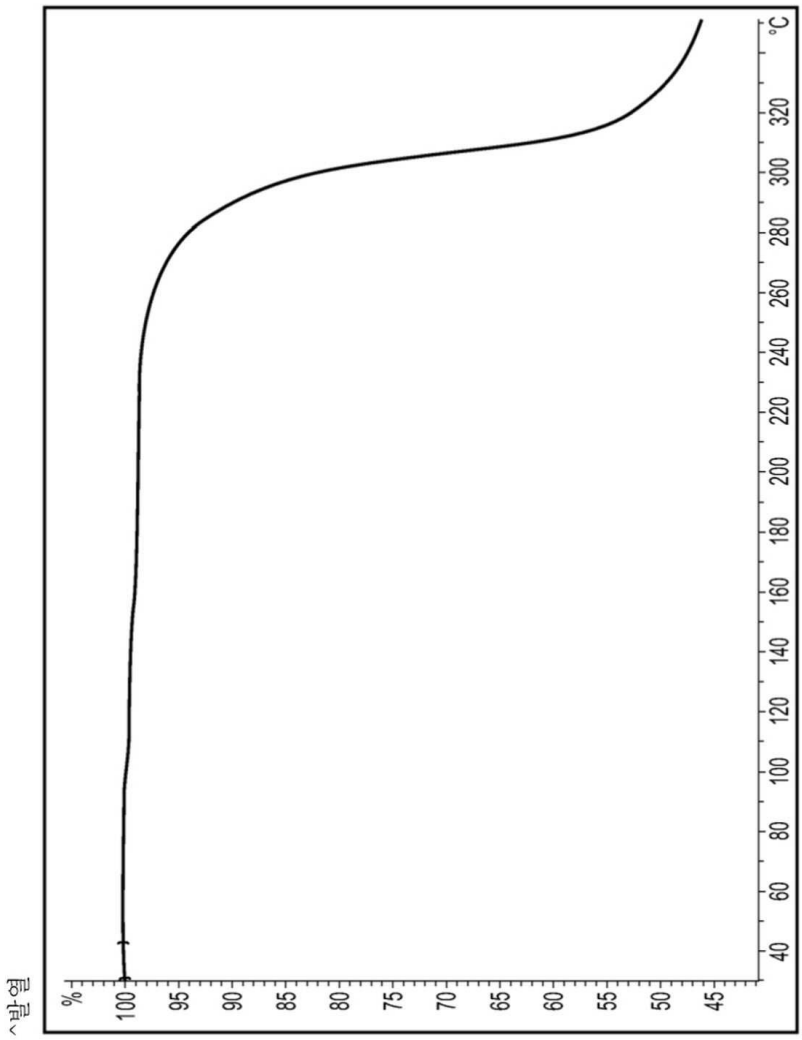
도면4



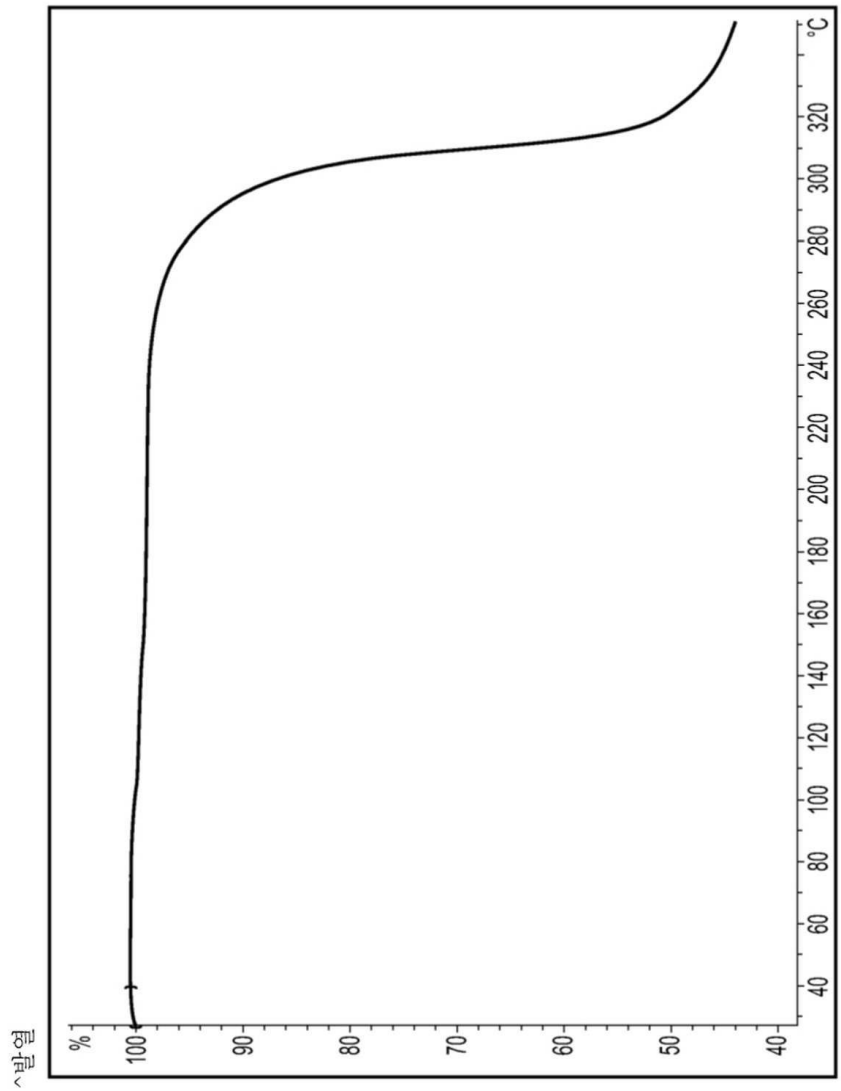
도면5



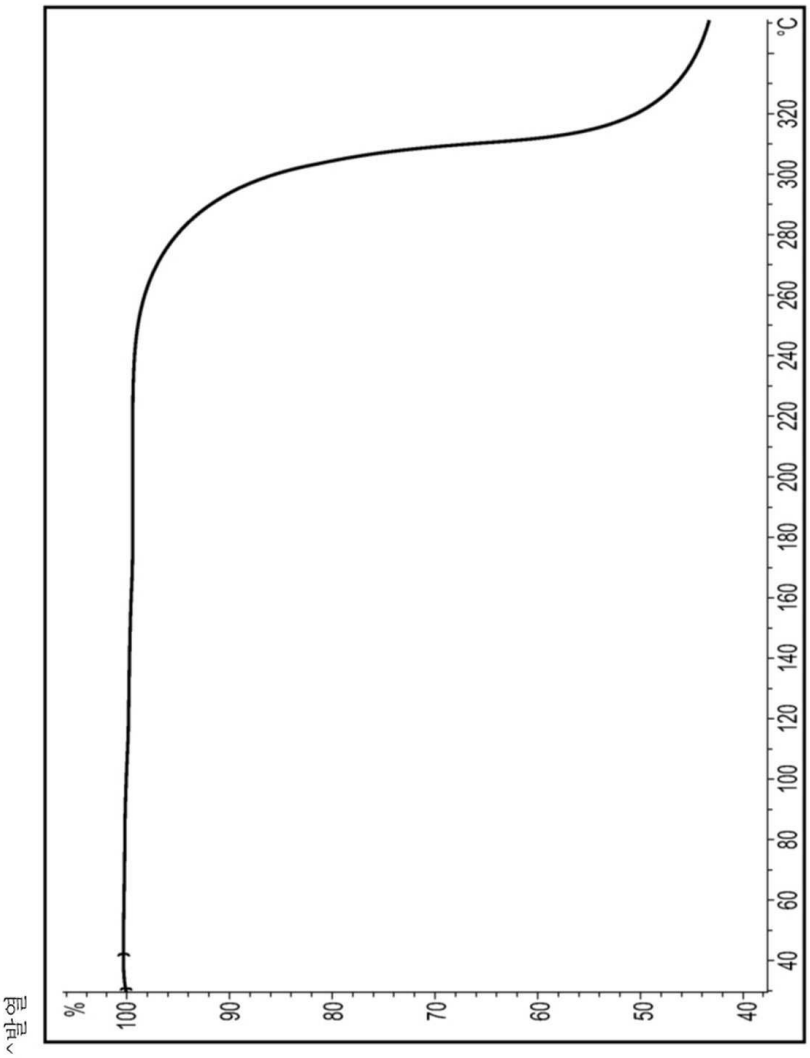
도면6a


%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
°C

도면6b


%
100
90
80
70
60
50
40
°C
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320

도면6c


중량 %
%
100
90
80
70
60
50
40
°C
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320