 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0083462 (43) 공개일자 2009년08월03일
<p>(51) Int. Cl. <i>C07D 207/08</i> (2006.01) <i>C07K 5/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/401</i> (2006.01) <i>A61P 31/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7012336 (22) 출원일자 2007년11월15일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2009년06월15일 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/084799 (87) 국제공개번호 WO 2008/064066 국제공개일자 2008년05월29일 (30) 우선권주장 11/939,780 2007년11월14일 미국(US) 60/866,130 2006년11월16일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드</p> <p>(72) 발명자 왕, 엘런 시양동 미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크 웨 이 5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내 젠, 바바라 지젠 미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크 웨 이 5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내 (뒷면에 계속) (74) 대리인 양영준, 이귀동</p>

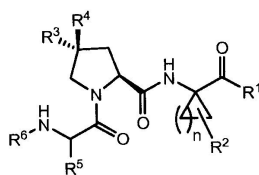
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) C형 간염 바이러스 억제제

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 C형 간염 바이러스 억제제에 관한 것이다. 또한, 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 HCV를 억제하기 위한 상기 화합물의 사용 방법이 개시된다.

<화학식 I>



(72) 발명자

단드레아, 스탠리

미국 06492 코네티컷주 왈링포드 리서치 파크 웨이
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

자오, 치안

미국 06492 코네티컷주 왈링포드 리서치 파크 웨이
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

스콜라, 파울, 마이클

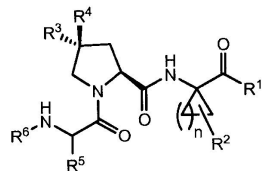
미국 06492 코네티컷주 왈링포드 리서치 파크 웨이
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염:

<화학식 I>



식 중,

n 은 1, 2 또는 3이고;

R^1 은 히드록시 및 $-NHSO_2R^7$ 로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 알케닐, 알킬, 시아노알킬, 시클로알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

R^3 은 알케닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되고;

R^4 는 $-OR^8$ 이고;

R^5 는 알케닐, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 아릴알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐알킬로부터 선택되고;

R^6 은 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 시클로알킬, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬, 할로알킬카르보닐, (NR^aR^b) 카르보닐 및 (NR^aR^b) 술포닐로부터 선택되거나; 또는

R^6 은 페닐, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 고리로부터 선택되고; 여기서, 각각의 고리는 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, $-NR^gR^h$, (NR^iR^k) 카르보닐, (NR^iR^k) 술포닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^7 은 알킬, 아릴, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 $-NR^cR^d$ 로부터 선택되고;

R^8 은 알콕시알킬, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬카르보닐, 할로알콕시알킬, 할로알킬, (NR^eR^f) 카르보닐 및 $-P(O)(OR')_2$ 로부터 선택되고; 여기서, R^e 및 R^f 는 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O, NR^x 및 S로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서, R^x 는 수소 및 알킬로부터 선택되고; 여기서, R' 은 수소 및 알킬로부터 선택되고;

R^a 및 R^b 는 수소, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 할로알콕시알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^c 및 R^d 는 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 5원 또는 6원의 모노시클

릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

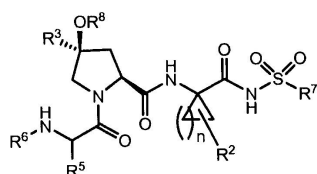
R^g 및 R^h 는 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^j 및 R^k 는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 2

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염:

<화학식 II>



식 중,

n 은 1, 2 또는 3이고;

R^2 는 수소, 알케닐, 알킬, 시아노알킬, 시클로알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

R^3 는 알케닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되고;

R^5 는 알케닐, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 아릴알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, (NR^aR^b) 알킬 및 (NR^aR^b) 카르보닐알킬로부터 선택되고;

R^6 는 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 시클로알킬, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬, 할로알킬카르보닐, (NR^aR^b) 카르보닐 및 (NR^aR^b) 술포닐로부터 선택되거나; 또는

R^6 는 폐닐, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 고리로부터 선택되고; 여기서, 각각의 고리는 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, $-NR^gR^h$, (NR^jR^k) 카르보닐, (NR^jR^k) 술포닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^7 는 알킬, 아릴, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 $-NR^cR^d$ 로부터 선택되고;

R^8 는 알콕시알킬, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬카르보닐, 할로알콕시알킬, 할로알킬, (NR^eR^f) 카르보닐 및 $-P(O)(OR')_2$ 로부터 선택되고; 여기서, R^e 및 R^f 는 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0, NR^x 및 S로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서, R^x 는 수소 및 알킬로부터 선택되고; 여기서, R' 은 수소 및 알킬로부터 선택되고;

R^a 및 R^b 는 수소, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 할로알콕시알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^c 및 R^d 는 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로

부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^e 및 R^h 는 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^j 및 R^k 는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 3

제2항에 있어서,

n 이 1이고;

R^2 가 알케닐, 알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

R^3 이 알케닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되고;

R^5 가 알케닐, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고;

R^6 이 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 할로알콕시카르보닐, (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되거나; 또는

R^6 이 알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

R^7 이 시클로알킬인

화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

청구항 4

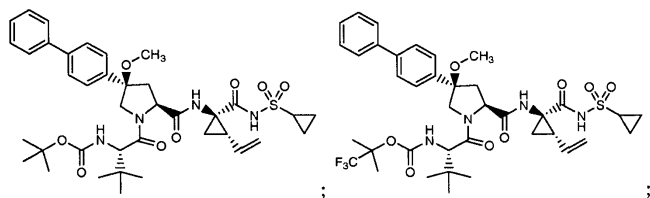
제3항에 있어서, R^3 이 아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

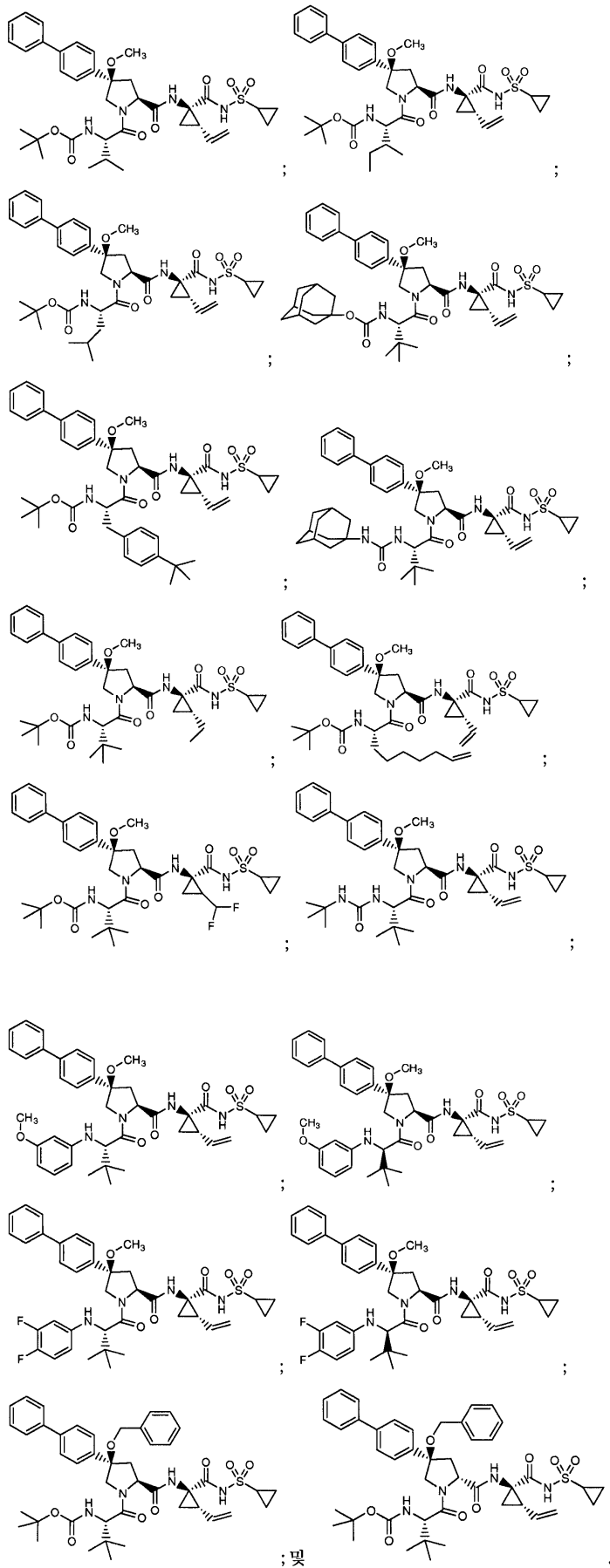
청구항 5

제4항에 있어서, R^3 이 아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

청구항 6

하기 화학식으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.





청구항 7

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 더 포함하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 추가 화합물 중 1종 이상이 인터페론 또는 리바비린인 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 인터페론이 인터페론 알파 2B, 폐길화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 추가 화합물 중 1종 이상이 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 제1형 헬퍼 T 세포 반응의 발생을 증진시키는 화합물, 간섭 RNA, 안티-센스 RNA, 이미퀴모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 테하이드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 추가 화합물 중 1종 이상이 HCV 감염의 치료를 위해서 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 진입, HCV 조립, HCV 방출, HCV NS5A 단백질 및 IMPDH로부터 선택되는 표적의 기능을 억제하는데 효과적인 것인 조성물.

청구항 13

치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 HCV 감염을 치료하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염보다 전에, 후에 또는 그와 동시에 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 추가 화합물 중 1종 이상이 인터페론 또는 리바비린인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 인터페론이 인터페론 알파 2B, 폐길화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 추가 화합물 중 1종 이상이 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 제1형 헬퍼 T 세포 반응의 발생을 증진시키는 화합물, 간섭 RNA, 안티-센스 RNA, 이미퀴모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 테하이드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 추가 화합물 중 1종 이상이 HCV 감염의 치료를 위해서 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 진입, HCV 조립, HCV 방출, HCV NS5A 단백질 및 IMPDH로부터 선택되는 표적의 기능을 억제하는데 효과적인 것인 방법.

명세서

<1> 관련 출원에 대한 교차-참조

<2> 본 출원은 2006년 11월 16일자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 60/866,130호의 이점을 청구한다.

기술 분야

<3> 본 개시내용은 일반적으로 항바이러스성 화합물에 관한 것이고, 보다 구체적으로는 C형 간염 바이러스 (HCV)에 의해 코딩되는 NS3 프로테아제 (본원에서는 또한 "세린 프로테아제"로 지칭함)의 기능을 억제하는 화합물, 그 화합물을 포함하는 조성물 및 NS3 프로테아제의 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

<4> HCV는 전 세계적으로 1억 7천만 명의 사람들 (인간 면역결핍 바이러스 제1형에 의해 감염된 숫자의 대략 5배)이 감염된 것으로 추산되는 주요 인간 병원체이다. 이러한 HCV에 감염된 개체들 중 상당 부분에서 간경변 및 간세포 암종을 포함하는 심각한 진행성 간 질환이 발병한다.

<5> 현재, 가장 효과적인 HCV 치료법은 환자의 40%에서 지속적 효능을 이끌어내는 알파-인터페론 및 리바비린의 조합물을 이용하는 것이다. 최근 임상 결과는 폐경화된 알파-인터페론이 비변형된 알파-인터페론보다 단일요법으로서 더 우월하다는 사실을 증명한다. 그러나, 폐경화된 알파-인터페론 및 리바비린의 조합물을 포함하는 실험적 치료 계획으로도, 상당 부분의 환자에서 바이러스 부하를 지속적으로 감소시키지는 못했다. 따라서, HCV 감염의 치료에 효과적인 치료제를 개발할 분명하고도 절실한 필요성이 있다.

<6> HCV는 양성-가닥 RNA 바이러스이다. 추론된 아미노산 서열 및 5' 비-번역 영역에서의 광범위한 유사성의 비교에 기초하여, HCV는 플라비비리대 과에서 별도의 속으로 분류된다. 플라비비리대 과의 모든 구성원은 단일의 연속된 오픈 리딩 프레임의 번역을 통해 모든 공지된 바이러스-특이성 단백질을 코딩하는 양성 가닥 RNA 게놈을 포함하는 외피 비리온을 갖는다.

<7> HCV 게놈 전체에 걸쳐 뉴클레오타이드 및 코딩된 아미노산 서열에서 상당한 이종성이 발견된다. 6종의 주요 유전자형이 특징화되었고, 50종 이상의 아형이 기술되었다. HCV의 주요 유전자형은 세계적으로 그 분포가 상이하며, HCV의 유전적 이종성의 임상적 중요도는 병리학 및 요법상 유전자형의 가능한 효과에 대한 수많은 연구에도 불구하고 파악되지 못한 채로 남아있다.

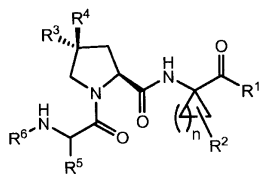
<8> 단일 가닥 HCV RNA 게놈은 대략 9500개 뉴클레오타이드의 길이이고, 약 3000개의 아미노산의 단일한 대형 다중단백질을 코딩하는 단일 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 갖는다. 감염된 세포에서, 이 다중단백질은 다수 부위에서 세포성 및 바이러스성 프로테아제에 의해 절단되어 구조적 및 비-구조적 (NS) 단백질을 생성한다. HCV의 경우에, 성숙한 비-구조적 단백질 (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B)의 발생은 2종의 바이러스성 프로테아제에 의해 영향을 받는다. 제1 바이러스성 프로테아제는 NS2-NS3 접합부에서 절단하고; 제2 바이러스성 프로테아제는 NS3의 N-말단 영역에 포함된 세린 프로테아제이고, NS3-NS4A 절단 부위에서는 시스로, 나머지 NS4A- NS4B, NS4B- NS5A, NS5A-NS5B 부위에 대해서는 트랜스로, NS3의 하류에 있는 이후의 모든 절단을 매개한다. NS4A 단백질은 NS3 프로테아제에 대한 보조-인자로 작용하고, 아마도 NS3 및 다른 바이러스성 레플리카제 성분의 막 국지화를 보조하면서 다양한 기능을 수행하는 것으로 보인다. NS4A와 NS3 단백질의 복합체 형성은 모든 부위에서의 단백질 분해 절단을 증진시키므로 효과적인 다중단백질 가공을 위해서 필수적이다. NS3 단백질은 또한 뉴클레오타이드 트리포스파타제 및 RNA 헬리카제 활성을 나타낸다. NS5B는 HCV 복제에 연관되어 있는 RNA-의존성 RNA 폴리머라아제이다.

<9> 본 개시내용은 NS3 프로테아제의 기능을 억제할 수 있는 펩티드 화합물을, 예를 들어 NS4A 프로테아제와의 조합물로 제공한다. 더 나아가, 본 개시내용은 HCV NS3 프로테아제를 억제하는데 효과적인, 본 개시내용에 따른 화합물을 항-HCV 활성을 갖는 1종 또는 2종의 추가 화합물과 함께 환자에게 투여할 수 있는 조합물 요법의 투여를 기술한다.

발명의 상세한 설명

<10> 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 I



<11>

<12>

식 중,

<13>

n은 1, 2 또는 3이고;

<14>

R¹은 히드록시 및 -NHSO₂R⁷로부터 선택되고;

<15>

R²는 수소, 알케닐, 알킬, 시아노알킬, 시클로알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

<16>

R³은 알케닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되고;

<17>

R⁴는 -OR⁸이고;

<18>

R⁵는 알케닐, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 아릴알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, (NR^aR^b)알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐알킬로부터 선택되고;

<19>

R⁶은 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 시클로알킬, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬, 할로알킬카르보닐, (NR^aR^b)카르보닐 및 (NR^aR^b)술포닐로부터 선택되거나; 또는

<20>

R⁶은 페닐, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 고리로부터 선택되고; 여기서, 각각의 고리는 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, -NR^gR^h, (NRⁱR^k)카르보닐, (NRⁱR^k)술포닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

<21>

R⁷은 알킬, 아릴, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 -NR^cR^d로부터 선택되고;

<22>

R⁸은 알콕시알킬, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬카르보닐, 할로알콕시알킬, 할로알킬, (NR^eR^f)카르보닐 및 -P(O)(OR')₂로부터 선택되고; 여기서, R^e 및 R^f는 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^e 및 R^f는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0, NR^x 및 S로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서, R^x는 수소 및 알킬로부터 선택되고; 여기서, R'은 수소 및 알킬로부터 선택되고;

<23>

R^a 및 R^b는 수소, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 할로알콕시알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

<24>

R^c 및 R^d는 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^c 및 R^d는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

<25>

R^g 및 R^h는 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

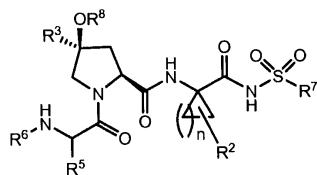
<26>

R^j 및 R^k는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 아릴, 아릴알킬의

아릴 부분 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

<27> 제2 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 II



<28>

<29> 식 중,

<30> n은 1, 2 또는 3이고;

<31> R²는 수소, 알케닐, 알킬, 시아노알킬, 시클로알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

<32> R³은 알케닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되고;

<33> R⁵는 알케닐, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 아릴알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 할로알콕시알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, (NR^aR^b)알킬 및 (NR^aR^b)카르보닐알킬로부터 선택되고;

<34> R⁶은 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 시클로알킬, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬, 할로알킬카르보닐, (NR^aR^b)카르보닐 및 (NR^aR^b)술포닐로부터 선택되거나; 또는

<35> R⁶은 페닐, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 고리로부터 선택되고; 여기서, 각각의 고리는 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, -NR^gR^h, (NRⁱR^k)카르보닐, (NRⁱR^k)술포닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

<36> R⁷은 알킬, 아릴, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 -NR^cR^d로부터 선택되고;

<37> R⁸은 알콕시알킬, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 시클로알킬카르보닐, 할로알콕시알킬, 할로알킬, (NR^eR^f)카르보닐 및 -P(O)(OR')₂로부터 선택되고; 여기서, R^e 및 R^f는 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^e 및 R^f는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O, NR^x 및 S로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서, R^x는 수소 및 알킬로부터 선택되고; 여기서, R'은 수소 및 알킬로부터 선택되고;

<38> R^a 및 R^b는 수소, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 할로알콕시알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고;

<39> R^c 및 R^d는 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^c 및 R^d는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

<40> R^g 및 R^h는 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

<41> Rⁱ 및 R^k는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 아릴, 아릴알킬의

아릴 부분 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

<42> 제2 측면의 제1 실시양태에서, 본 개시내용은

<43> n 이 1이고;

<44> R^2 가 알케닐, 알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

<45> R^3 이 알케닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 선택되고;

<46> R^5 가 알케닐, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고;

<47> R^6 이 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 할로알콕시카르보닐, (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되거나; 또는

<48> R^6 이 알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

<49> R^7 이 시클로알킬인

<50> 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

<51> 제2 측면의 제2 실시양태에서, 본 개시내용은

<52> n 이 1이고;

<53> R^2 가 알케닐, 알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

<54> R^3 이 아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

<55> R^5 가 알케닐, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고;

<56> R^6 이 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 할로알콕시카르보닐, (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되거나; 또는

<57> R^6 이 알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

<58> R^7 이 시클로알킬인

<59> 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

<60> 제2 측면의 제3 실시양태에서, 본 개시내용은

<61> n 이 1이고;

<62> R^2 가 알케닐, 알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

<63> R^3 이 아릴이고;

<64> R^5 가 알케닐, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고;

<65> R^6 이 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 할로알콕시카르보닐, (NR^aR^b) 카르보닐로부터 선택되거나; 또는

<66> R^6 이 알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

<67> R^7 이 시클로알킬인

<68> 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

<69> 제3 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 제3 측면의 제1 실시양태에서, 조성물은 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화

합물을 더 포함한다. 제3 측면의 제2 실시양태에서, 추가 화합물 중 1종 이상은 인터페론 또는 리바비린이다. 제3 측면의 제3 실시양태에서, 인터페론은 인터페론 알파 2B, 폐길화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택된다.

<70> 제3 측면의 제4 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 제약상 허용가능한 담체 및 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다; 여기서, 추가 화합물 중 1종 이상은 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 제1형 헬퍼 T 세포 반응의 발생을 증진시키는 화합물, 간섭 RNA, 안티-센스 RNA, 이미퀴모드(Imiqimod), 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데하이드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택된다.

<71> 제3 측면의 제5 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 제약상 허용가능한 담체 및 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다; 여기서, 추가 화합물 중 1종 이상은 HCV 감염의 치료를 위해서 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 진입, HCV 조립, HCV 방출, HCV NS5A 단백질 및 IMPDH로부터 선택되는 표적의 기능을 억제하는데 효과적이다.

<72> 제4 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 제4 측면의 제1 실시양태에서, 그 방법은 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염보다 전에, 후에 또는 그와 동시에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 제4 측면의 제2 실시양태에서, 추가 화합물 중 1종 이상은 인터페론 또는 리바비린이다. 제4 측면의 제3 실시양태에서, 인터페론은 인터페론 알파 2B, 폐길화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아구성 인터페론 타우로부터 선택된다.

<73> 제4 측면의 제4 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염보다 전에, 후에 또는 그와 동시에 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다; 여기서, 추가 화합물 중 1종 이상은 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 제1형 헬퍼 T 세포 반응의 발생을 증진시키는 화합물, 간섭 RNA, 안티-센스 RNA, 이미퀴모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데하이드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택된다.

<74> 제4 측면의 제5 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 항-HCV 활성을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염보다 전에, 후에 또는 그와 동시에 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다; 여기서, 추가 화합물 중 1종 이상은 HCV 감염의 치료를 위해서 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 진입, HCV 조립, HCV 방출, HCV NS5A 단백질 및 IMPDH로부터 선택되는 표적의 기능을 억제하는데 효과적이다.

<75> 제5 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 항-HCV 활성을 갖는 1, 2, 3, 4 또는 5종의 추가 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 제5 측면의 제1 실시양태에서, 상기 조성물은 항-HCV 활성을 갖는 3 또는 4종의 추가 화합물을 포함한다. 제5 측면의 제2 실시양태에서, 상기 조성물은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 포함한다.

<76> 제6 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 항-HCV 활성을 갖는 1, 2, 3, 4 또는 5종의 추가 화합물을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염보다 전에, 후에 또는 그와 동시에 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 제6 측면의 제1 실시양태에서, 상기 방법은 항-HCV 활성을 갖는 3 또는 4종의 추가 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 제6 측면의 제2 실시양태에서, 상기 방법은 항-HCV 활성을 갖는 1 또는 2종의 추가 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

<77> 본 개시내용의 다른 측면은 본원에 공개된 실시양태의 적합한 조합을 포함할 수 있다.

<78> 또한, 다른 측면 및 실시양태가 본원에 제공된 기재내용에서 발견될 수 있다.

<79> 본원에서 본 개시내용의 기재사항은 화학 결합의 법칙 및 원리에 적합하게 해석되어야 한다. 일부 경우에서, 임의의 주어진 위치에 임의의 치환기를 수용하기 위해서 하나의 수소 원자를 제거하는 것이 필요할 수 있다.

<80> 본 개시내용에 포함되는 화합물은 약제로서 사용하기에 적절하게 안정한 화합물이라는 사실을 이해하여야 한다.

- <81> 명세서에서 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 참조문헌은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 일치하지 않는 경우, 정의를 포함하여 본 개시내용이 우선할 것이다.
- <82> 본 명세서에서 사용된 대로, 다음 용어들은 하기 명시된 의미를 갖는다:
- <83> 본원에서 사용된 대로, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥상 분명하게 달리 지시되지 않는 한 복수 형태를 포함한다.
- <84> 본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 6개 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭한다.
- <85> 본원에서 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- <86> 본원에서 사용된 용어 "알콕시알킬"은 1, 2 또는 3개의 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <87> 본원에서 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알콕시 기를 지칭한다.
- <88> 본원에서 사용된 용어 "알콕시카르보닐알킬"은 1, 2 또는 3개의 알콕시카르보닐 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <89> 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 파생된 기를 지칭한다.
- <90> 본원에서 사용된 용어 "알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- <91> 본원에서 사용된 용어 "알킬술팜"은 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- <92> 본원에서 사용된 용어 "알킬술포닐"은 술포닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- <93> 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 페닐 기 또는 하나의 고리가, 또는 두 고리가 모두 페닐 기인 바이시클릭 융합된 고리계를 지칭한다. 바이시클릭 융합된 고리계는 4원 내지 6원의 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리에 융합된 페닐 기로 구성된다. 본 개시내용의 아릴 기는 그 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착될 수 있다. 아릴 기의 대표적인 예는, 이들로 한정되지는 않지만, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라히드로나프틸을 포함한다. 본 개시내용의 아릴 기는 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 제2 아릴 기, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) 알콕시, (NR^xR^y) 알킬, (NR^xR^y) 카르보닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있고; 여기서, 제2 아릴 기, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로시클릴 부분은 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 추가 치환될 수 있다.
- <94> 본원에서 사용된 용어 "아릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <95> 본원에서 사용된 용어 "카르보닐"은 $-C(=O)-$ 를 지칭한다.
- <96> 본원에서 사용된 용어 "카르복시"는 $-CO_2H$ 를 지칭한다.
- <97> 본원에서 사용된 용어 "카르복시알킬"은 1, 2 또는 3개의 카르복시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <98> 본원에서 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.
- <99> 본원에서 사용된 용어 "시아노알킬"은 1, 2 또는 3개의 시아노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <100> 본원에서 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 14개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는, 이들로 한정되지는 않지만, 시클로프로필, 시클로펜틸, 바이시클로[3.1.1]헵틸 및 아다만틸을 포함한다. 본 개시내용의 시클로알킬 기는 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 시아노, 시클로알케닐, (시클로알킬)알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬 및 (NR^jR^k) 카르보닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환로 임의로 치환될 수 있고; 여기서, R^j 및 R^k 는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

- <101> 본원에서 사용된 용어 "(시클로알킬)알킬"은 1, 2 또는 3개의 시클로알킬 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <102> 본원에서 사용된 용어 "시클로알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- <103> 본원에서 사용된 용어 "시클로알킬옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- <104> 본원에서 사용된 용어 "시클로알킬옥시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 시클로알킬옥시 기를 지칭한다.
- <105> 본원에서 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.
- <106> 본원에서 사용된 용어 "할로알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 할로알킬 기를 지칭한다.
- <107> 본원에서 사용된 용어 "할로알콕시알킬"은 1, 2 또는 3개의 할로알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <108> 본원에서 사용된 용어 "할로알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 할로알콕시 기를 지칭한다.
- <109> 본원에서 사용된 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 할로겐 원자로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <110> 본원에서 사용된 용어 "할로알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 할로알킬 기를 지칭한다.
- <111> 본원에서 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원 또는 7원의 고리를 지칭한다. 5원의 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6원 및 7원의 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 헤테로시클릴 고리가 4원 내지 6원의 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리, 또는 또 다른 모노시클릭 헤테로시클릴 기에 융합된 바이시클릭 기를 포함한다. 본 개시내용의 헤테로시클릴 기는 기 내의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예는, 이들로 한정되지는 않지만, 벤조티에닐, 퓨릴, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피롤로피리디닐, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐 및 티오모르폴리닐을 포함한다. 본 개시내용의 헤테로시클릴 기는 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 제2 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) 알콕시, (NR^xR^y) 알킬, (NR^xR^y) 카르보닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있고; 여기서, 아릴, 제2 헤테로시클릴 기 및 헤테로시클릴알킬의 헤테로시클릴 부분은 알콕시, 알킬, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 추가 치환될 수 있다.
- <112> 본원에서 사용된 용어 "헤테로시클릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <113> 본원에서 사용된 용어 "히드록시"는 -OH를 지칭한다.
- <114> 본원에서 사용된 용어 "히드록시알킬"은 1, 2 또는 3개의 히드록시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <115> 본원에서 사용된 용어 " $-NR^aR^b$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기, R^a 및 R^b 를 지칭한다. R^a 및 R^b 는 각각 수소, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 할로알콕시알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- <116> 본원에서 사용된 용어 " (NR^aR^b) 알킬"은 1, 2 또는 3개의 $-NR^aR^b$ 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <117> 본원에서 사용된 용어 " (NR^aR^b) 카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 $-NR^aR^b$ 기를 지칭한다.
- <118> 본원에서 사용된 용어 " (NR^aR^b) 카르보닐알킬"은 1, 2 또는 3개의 (NR^aR^b) 카르보닐 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- <119> 본원에서 사용된 용어 " (NR^aR^b) 술포닐"은 술포닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 $-NR^aR^b$ 기를 지칭한다.
- <120> 본원에서 사용된 용어 " $-NR^cR^d$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기, R^c 및 R^d 를 지칭한다. R^c

및 R^d 는 알콕시, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

<121> 본원에서 사용된 용어 " $-NR^fR^f$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기, R^e 및 R^f 를 지칭한다. R^e 및 R^f 는 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O, NR^x 및 S로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서, R^x 는 수소 및 알킬로부터 선택되고; 여기서, R' 은 수소 및 알킬로부터 선택된다.

<122> 본원에서 사용된 용어 " $-NR^gR^h$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기, R^g 및 R^h 를 지칭한다. R^g 및 R^h 는 수소, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴알킬 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

<123> 본원에서 사용된 용어 " $-NR^jR^k$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기, R^j 및 R^k 를 지칭한다. R^j 및 R^k 는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서, 아릴, 아릴알킬의 아릴 부분 및 헤테로시클릴은 알콕시, 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

<124> 본원에서 사용된 용어 " (NR^jR^k) 카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 $-NR^jR^k$ 기를 지칭한다.

<125> 본원에서 사용된 용어 " (NR^jR^k) 술포닐"은 술포닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 $-NR^jR^k$ 기를 지칭한다.

<126> 본원에서 사용된 용어 " $-NR^xR^y$ "는 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 2개의 기, R^x 및 R^y 를 지칭한다. R^x 및 R^y 는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

<127> 본원에서 사용된 용어 " (NR^xR^y) 알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 (NR^xR^y) 알킬 기를 지칭한다.

<128> 본원에서 사용된 용어 " (NR^xR^y) 알킬"은 1, 2 또는 3개의 $-NR^xR^y$ 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

<129> 본원에서 사용된 용어 " (NR^xR^y) 카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된 $-NR^xR^y$ 기를 지칭한다.

<130> 본원에서 사용된 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 를 지칭한다.

<131> 본원에서 사용된 용어 "옥소"는 $=O$ 를 지칭한다.

<132> 본원에서 사용된 용어 "술포닐"은 $-SO_2-$ 를 지칭한다.

<133> 본 개시내용의 화합물은 전구약물로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "전구 약물"은 혈액 중 가수분해에 의해 생체 내에서 모 화합물로 빠르게 변환되는 화합물을 나타낸다. 본 개시내용의 전구 약물은 모 분자 상의 히드록시 기의 에스테르, 모 분자 상의 카르복시 기의 에스테르 및 모 분자 상의 아민의 아마이드를 포함한다.

<134> 본 개시내용의 화합물은 제약상 허용가능한 염으로 존재할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "제약상 허용가능한 염"은 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이점/위험성의 비율에 상응하도록, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 또는 다른 문제점이나 합병증 없이 환자의 조직과 접촉하는 용도에 적합하고, 그의 의도된 용도에 효과적인, 수용성 또는 유효성 또는 분산성의 본 개시내용의 화합물의 염 또는 쥘비터 이온 형태를 나타낸다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 중 제조할 수 있거나 적합한 염기성 관능기를 적합한 산과 반응시켜 별도로 제조할 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세트이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 바이술포이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트; 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레이트, 메시틸렌술포네이트, 메탄술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트,

펙티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, 과라-톨루엔술포네이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 제약상 허용가능한 부가염을 형성하기 위해서 사용될 수 있는 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산을 포함한다.

<135> 염기성 부가염은 산성 기를 적합한 염기와, 예컨대 금속 양이온의 히드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트와, 또는 암모니아 또는 1차, 2차 또는 3차 유기 아민과 반응시킴으로써 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 제조할 수 있다. 제약상 허용가능한 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄뿐만 아니라, 비독성 4차 아민 양이온, 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

<136> 본원에서 사용된 용어 "항-HCV 활성"은 그 화합물이 HCV 바이러스를 치료하는데 효과적임을 의미한다.

<137> 용어 "본 개시내용의 화합물" 및 등가의 표현은 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 염을 포함하는 의미이다. 유사하게, 중간체에 대한 언급은 문맥상 허용되는 한 그의 염을 포함하는 의미이다.

<138> 용어 "환자"는 인간 및 다른 포유동물 모두를 포함한다.

<139> 용어 "제약 조성물"은 투여 방법 및 제형의 특성에 따라, 1종 이상의 추가 제약 담체, 즉, 보조제, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 흐름 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 풍미제, 가향제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제와 조합한 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물이다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1999)]에 열거된 구성 성분을 사용할 수 있다.

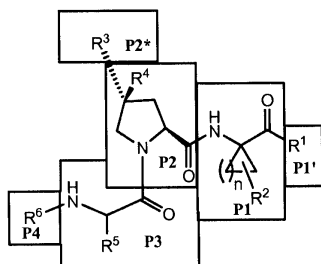
<140> 어구 "제약상 허용가능한"은 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 위험/이점의 비율에 상응하도록 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 환자의 조직과 접촉하는 용도에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 지칭하는 것으로 본원에서 사용된다.

<141> 용어 "치료 유효량"은 환자에 대한 의미 있는 이점, 예를 들어 바이러스 부하에서의 지속적인 감소를 보여주기 위해 충분한 각각의 활성 성분의 총량을 지칭한다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용될 때, 상기 용어는 그 활성 성분 단독의 양을 지칭한다. 조합물에 적용될 때, 이 용어는 조합하여 투여되거나, 순차적으로 투여되거나 또는 동시에 투여되거나 하는 것에 상관없이, 치료 효과를 나타내는 활성 성분의 합한 양을 지칭한다.

<142> 용어 "치료하다" 및 "치료하는"은: (i) 질환, 장애 및/또는 상태의 소인이 있으나, 아직 걸린 것으로 진단되지 않은 환자에서 상기 질환, 장애 또는 상태가 발생하는 것을 예방하는 것; (ii) 질환, 장애 또는 상태를 억제하는 것, 즉, 그의 진행을 저지하는 것; 및/또는 (iii) 질환, 장애 또는 상태를 경감시키는 것, 즉, 질환, 장애 및/또는 상태의 퇴행을 야기하는 것을 지칭한다.

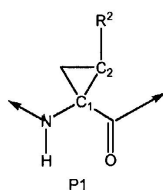
<143> 본 개시내용의 화합물을 명명하는데 사용될 때, 본원에서 사용되는 표시 P1', P1, P2, P2*, P3 및 P4는 천연 펩티드 절단 기질의 결합에 대한 프로테아제 억제제 결합의 아미노산 잔기의 상대적인 위치를 가리킨다. 절단은 비-프라임 위치가 N-말단쪽으로 연장된 펩티드 천연 절단 부위의 C-말단으로부터 시작하는 아미노산을 가리키는 P1과 P1' 사이의 천연 기질에서 일어난다; 반면, 프라임 위치는 절단 부위 표시의 N-말단으로부터 나오고, C-말단쪽으로 연장된다. 예를 들어, P1'은 절단 부위의 C-말단의 우측 끝으로부터 멀리 떨어진 첫번째 위치 (즉, N-말단의 첫번째 위치)를 나타내고; 반면, P1은 C-말단 절단 부위의 좌측으로부터 번호를 매기기 시작한다 (P2: C-말단으로부터 두번째 위치 등). (문헌 [Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series (1970), B257, 249 264] 참조).

<144> 하기 그림은 본 개시내용의 화합물에 대한 표시를 보여준다.



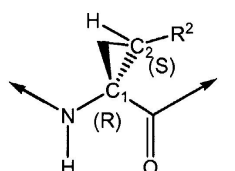
<145>

<146> 비대칭 중심이 본 개시내용의 화합물 중에 존재한다. 예를 들어, 본 화합물은 하기 화학식의 P1 시클로프로필 부분을 포함할 수 있다.

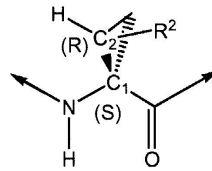


<147>

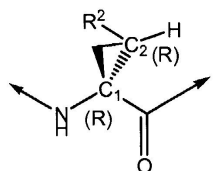
<148> 여기서, C₁ 및 C₂는 각각 시클로프로필 고리의 1 및 2 위치에서 비대칭 탄소 원자를 나타낸다.



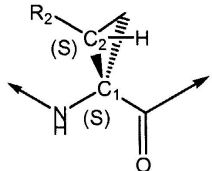
(1R, 2S)
R²는 카르보닐에 syn이다



(1S, 2R)
R²는 카르보닐에 syn이다



(1R, 2R)
R²는 아미드에 syn이다



(1S, 2S)
R²는 아미드에 syn이다

<149>

<150> 본 개시내용이 HCV 프로테아제를 억제하는 능력을 갖는 모든 입체화학적 형태 또는 이들의 혼합물을 포함한다는 사실을 이해하여야 한다.

<151> 본 개시내용의 특정 화합물은 또한 분리할 수 있는 상이하고 안정한 형태이성질체 형태로도 존재할 수 있다. 비대칭 단일 결합 주위에서의 제한된 회전에 기인한, 예를 들어 입체 장애 또는 고리 긴장으로 인한 비틀림 비대칭은 상이한 형태이성질체의 분리를 가능하게 할 것이다. 본 개시내용은 이들 화합물의 각각의 형태이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

<152> 본 개시내용의 특정 화합물은 쯔비터 이온 형태로 존재할 수 있고, 본 개시내용은 이들 화합물 및 이들의 혼합물 각각의 쯔비터 이온 형태를 포함한다.

<153> 요법에서 사용하기 위해 치료 유효량의 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 그의 제약상 허용가능한 염을 미정제 화합물질로 투여하는 것이 가능한 경우, 활성 성분을 제약 조성물로 제공하는 것이 가능하다. 따라서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염은 상기 기술된 대로이다. 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)는 제제의 기타 구성요소와 양립할

수 있고, 그의 수용체에 해롭지 않다는 의미에서 허용되어야 한다. 본 개시내용의 또 다른 측면에 따라서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는 제약 제제의 제조 과정이 또한 제공된다.

- <154> 제약 제제는 단위 투여량 당 선-결정된 활성 성분의 양을 포함하는 단위 제형으로 나타낼 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 1일 체중 킬로그램 당 약 0.01 내지 약 250 밀리그램 ("mg/kg"), 바람직하게는 약 0.05 내지 약 100 mg/kg의 투여량 수준이 HCV 매개 질환의 예방 및 치료를 위한 단일요법에서 전형적이다. 전형적으로는, 본 개시내용의 제약 조성물은 1일 약 1 내지 약 5회 또는 별법으로 연속 주입으로 투여될 것이다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 치료법으로 사용될 수 있다. 담체 물질과 조합하여 단일 제형을 생성하는 활성 성분의 양은 치료될 상태, 그 상태의 정도, 투여 시간, 투여 경로, 사용된 화합물의 방출 속도, 치료의 기간 및 환자의 연령, 성별, 체중 및 상태에 따라 변화할 것이다. 바람직한 단위 투여량의 제제는 상기 본원에서 언급한 대로, 활성 성분의 1일 투여량 또는 하위-투여량 또는 그의 적절한 분획을 포함하는 것이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량보다 실질적으로 더 적은 용량으로 시작한다. 그 후, 그 조건 하에서 최적의 효과에 도달할 때까지 투여량을 소량씩 증가시킨다. 통상적으로, 임의의 위험한 또는 유해한 부작용을 일으키지 않고 항바이러스적으로 효과적인 결과를 일반적으로 산출하는 농도 수준으로 화합물을 투여하는 것이 가장 바람직하다.
- <155> 본 개시내용의 조성물이 본 개시내용의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 치료제 또는 예방제의 조합물을 포함할 때, 그 화합물 및 추가 작용제는 모두 일반적으로 단일요법 투약계획으로 통상적으로 투여되는 투여량의 약 10 내지 150%, 더욱 바람직하게는 약 10 내지 80%의 투여량 수준으로 존재한다.
- <156> 제약 제제는 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국부 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 피내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 수막강내, 병변내, 정맥내 또는 진 피내 주사 또는 주입 포함) 경로로 투여하기에 적합하도록 할 수 있다. 이러한 제제는 제약업체에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 활성 성분을 담체(들) 또는 부형제(들)와 회합시킴으로써 제조할 수 있다.
- <157> 경구 투여에 알맞은 제약 제제는 개별적 단위, 예컨대 캡슐제 또는 정제; 산제 또는 입제; 수성 또는 비-수성 액체 중의 액제 또는 현탁액제; 식용 발포제 또는 휘프(whip); 또는 물 중 오일 액체 에멀전 또는 오일 중 물 에멀전으로 제공할 수 있다.
- <158> 예를 들어, 정제 또는 캡슐제 형태의 경구 투여에 대해서, 활성 약물 성분은 경구, 제약상 허용가능한 비독성의 비활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합할 수 있다. 산제는 적합한 미세 크기로 화합물을 분쇄하고, 유사하게 분쇄한 제약 담체, 예컨대 식용 탄수화물, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 혼합하여 제조한다. 풍미제, 보존제, 분산제 및 착색제도 또한 존재할 수 있다.
- <159> 캡슐제는 상기 기술된 대로, 산제 혼합물을 제조하고, 성형된 젤라틴 외피를 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 활제 및 윤활제, 예컨대 콜로이드 실리카, 활석, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘 또는 고체 폴리에틸렌 글리콜을 산제 혼합물에 첨가할 수 있다. 캡슐제를 섭취하였을 때, 의학의 효용을 향상시키기 위해 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨을 또한 첨가할 수 있다.
- <160> 게다가, 바람직하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제를 또한 혼합물에 혼입시킬 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래거캔스 또는 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 이러한 제형에서 사용되는 윤활제는 올레인산 나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는, 제한 없이, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다. 정제는, 예를 들어 산제 혼합물을 제조하고, 입자화하거나, 슬러그화하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고, 정제로 압축성형하여 제제화된다. 산제 혼합물은 상기 기술된 대로, 적합하게 분쇄된 화합물을 희석제 또는 염기와 혼합하고, 임의로 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 제습수 가속제, 예컨대 4차 염 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 인산이칼슘과 혼합하여 제조된다. 산제 혼합물은 결합제, 예컨대 시럽, 전분 페이스트, 아카시아 점액 또는 셀룰로즈 또는 중합체 물질의 용액으로 적시고, 막을 통과시켜 입자화할 수 있다. 입자화의 별법으로, 산제 혼합물을 타정기에 통과시킬 수 있는데, 그 결과 불안정하게 형성된 슬러그가 입자로 부수어진다. 정제 형성 틀에 점착되는 것을 방지하기 위해, 스테아르산, 스테아레이트 염, 활석 또는 광유를 첨가하여 입자를 윤활시킬 수 있다. 이후, 윤활된 혼합물을 압축하여 정제로 만든다. 본 개시내용의 화합물을 또한 비활성의 자유 유동 담체와 조합하여, 입자화 또는 슬러그화 단계를 거치지 않고 직접 정제로 압축할 수 있다. 셀락의 밀봉 코팅, 당 또는 중합체 물질의 코팅 및 왁스의 광택 코팅으로 이루어지는 투명한 또는 불투명한 보호 코팅을 제공할 수 있다. 이러한 코팅에 염료를 첨가하여

상이한 단위 제형을 구분할 수 있다.

- <161> 경구 유동액, 예컨대 액제, 시럽제 및 엘릭시르제는 주어진 양이 선-결정된 양의 화합물을 포함하도록 투여 단위 형태로 제조할 수 있다. 시럽제는 적절하게 감미한 수용액 중에 화합물을 용해시켜 제조할 수 있는 반면, 엘릭시르제는 비독성 비히클을 사용하여 제조한다. 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡시화된 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 풍미 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일 또는 천연 감미제, 또는 사카린 또는 기타 인공 감미제 등을 또한 첨가할 수 있다.
- <162> 적절한 경우, 경구 투여용 투여 단위 제제는 마이크로 캡슐화할 수 있다. 또한, 제제는 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나, 이에 매립함으로써 방출을 연장하거나 지속하도록 제조될 수 있다.
- <163> 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염은 또한 리포솜 전달계의 형태로, 예컨대 소형 단층 소포체, 대형 단층 소포체 및 다층 소포체 형태로 투여할 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성할 수 있다.
- <164> 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염은 또한 단일 클론 항체를 화합물 분자가 커플링된 개별 담체로 사용함으로써 전달될 수도 있다. 그 화합물은 또한 표적화 가능한 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀 또는 팔리토일 잔류물로 치환된 폴리에틸렌옥사이드폴리라이신을 포함할 수 있다. 게다가, 그 화합물은 약물의 조절된 방출을 달성하기 위해 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르쏘에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 히드로겔의 가교-결합된 또는 양쪽 친매성의 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.
- <165> 경피 투여에 적합한 제약 제제는 연장된 시간 동안 수용자의 표피와의 밀접한 접촉을 유지할 수 있도록 의도된 별개의 패치로 제공될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에 일반적으로 기술된 대로 이온도입법에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.
- <166> 국소 투여에 적합한 제약 제제는 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로 제제화될 수 있다.
- <167> 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해서, 제제는 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로 적용된다. 연고로 제제화되었을 때, 활성 성분은 과라핀 또는 수-혼화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 물 중 오일 크림 베이스 또는 오일 중 물 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수 있다.
- <168> 눈의 국소 투여에 적합한 제약 제제는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해되거나 현탁된 점안약을 포함한다.
- <169> 입의 국소 투여에 적합한 제약 제제는 로젠지제, 향정 및 구강 세정제를 포함한다.
- <170> 직장 투여에 적합한 제약 제제는 좌제 또는 관장제로 제공될 수 있다.
- <171> 담체가 고체인 비강 투여에 적합한 제약 제제는 코로 들이쉬는 방식으로 투여되는, 즉 코에 가깝게 유지한 산제 용기로부터 비강을 통해 빠르게 흡입함으로써 투여되는, 예를 들어 20 내지 500 μm 의 입자 크기를 가지는 굵은 입자의 산제를 포함한다. 비강 스프레이 또는 비강 점적액으로 투여하기 위한, 담체가 액체인 적절한 제제는 활성 성분의 수용액 또는 오일 용액을 포함한다.
- <172> 흡입 투여에 적합한 제약 제제는 다양한 유형의 정량식 가압 에어로졸, 분무기 또는 취입기에 의해 생성될 수 있는 미세 입자 더스트 또는 미스트를 포함한다.
- <173> 질 투여에 적합한 제약 제제는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이 제제로 제시될 수 있다.
- <174> 비경구 투여에 적합한 제약 제제는 항산화제, 완충액, 세균발육저지제 및 그 제제가 의도한 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사액제; 및 현탁화제 및 농후화제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액제를 포함한다. 제제는 단위-투여 또는 반복-투여 용기, 예를 들어 밀봉한 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사액의 경우 물만 첨가하면 되는 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 저장할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액제는 멸균 산제, 입제 및 정제로부터 준비할 수 있다.

<175> 상기 특별히 언급된 구성요소에 추가하여, 제제는 해당 유형의 제제를 고려하여 당업계에서 통상적인 다른 작용 제를, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제제의 경우에는 풍미제를 포함할 수 있다는 사실을 이해하여야 한다.

<176> 하기 표 1은 본 개시내용의 화합물과 함께 투여될 수 있는 화합물의 일부 실례를 제시한 것이다. 본 개시내용의 화합물은 병용 요법에서 기타 항-HCV 활성 화합물과 함께 또는 별도로 또는 조성물 내에 화합물들을 조합하여 함께 투여할 수 있다.

표 1

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
NIM811		시클로필린 억제제	노바티스(Novartis)
자탁신(Zadaxin)		면역조절제	싸이클론(Sciclone)
수부스(Suvus)		메틸렌 블루	바이오엔비전(Bioervision)
액틸론(Actilon) (CPG10101)		TLR9 작용제	콜리(Coley)
바타불린(Batabulin) (T67)	항바이러스성	β -튜불린 억제제	캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재의 툴라릭 인크. (Tularik Inc.)
ISIS 14803	항바이러스성	안티센스	캘리포니아주 칼사데 소제의 아이시스 파머수티컬즈 인크. (ISIS Pharmaceuticals Inc.)/뉴욕주 뉴욕 소재의 엘란 파머수티컬즈 인크. (Elan Pharmaceuticals Inc.)
수메트렐 (Summetrel)	항바이러스성	항바이러스성	펜실베이니아주 체즈 포트 소제의 엔도 파머수티컬즈 홀딩스 인크. (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.)
GS-9132 (ACH-806)	항바이러스성	HCV 억제제	아킬리온(Achillion)/길레어드(Gilead)
WO-2005047288 (2005년 5월 26일)로부터의 파라졸로피리미딘 화합물 및 염	항바이러스성	HCV 억제제	에로우 테라퓨틱스 리미티드 (Arrow Therapeutics Ltd.)
레보비린(Levovirin)	항바이러스성	IMPDH 억제제	캘리포니아주 코스타 메사 소재의 리바팜 인크. (Ribapharm Inc.)
메리메포디브 (Merimepodib) (VX-497)	항바이러스성	IMPDH 억제제	매사추세츠주 캠브리지 소재의 버텍스 파머수티컬즈 인크. (Vertex Pharmaceuticals Inc.)
XTL-6865 (XTL-002)	항바이러스성	단일 클론 항체	이스라엘 레호보트 소재의 엑스티엘 바이오파머수티컬즈 리미티드(XTL Biopharmaceuticals Ltd.)

<177>

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
텔라프레비르 (Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	항바이러스성	NS3 세린 프로테아제 억제제	메사추세츠주 캄브리지 소재의 버텍스 파머수티컬즈 인크./인디애나주 인디애나폴리스 소재의 일라이 릴리 앤 컴퍼니 인크. (Eli Lilly and Co. Inc.)
HCV-796	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	와이어쓰(Wyeth)/바이로파머(Viropharma)
NM-283	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	아이덴닉스(Idenix)/노바티스
GL-59728	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	진 랩스(Gene Labs)/노바티스
GL-60667	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	진 랩스/노바티스
2'C MeA	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	길레아드
PSI 6130	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	로슈(Roche)
R1626	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	로슈
2'C 메틸 아데노신	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	머크 (Merck)
JTK-003	항바이러스성	RdRp 억제제	일본 도쿄도 소재의 제팬 타바코 인크. (Japan Tobacco Inc.)
레보비린	항바이러스성	리바비린	캘리포니아주 코스타 메사 소재의 아이제엘 파머수티컬즈 (ICN Pharmaceuticals)
리바비린 (Ribavirin)	항바이러스성	리바비린	뉴저지주 케널워쓰 소재의 셰링-플라우 코포레이션 (Schering-Plough Corporation)
비라미딘 (Viramidine)	항바이러스성	리바비린 전구약물	캘리포니아주 코스타 메사 소재의 리바팜 인크.
헵타자임(Heptazyme)	항바이러스성	리보자임	콜로라도주 보울더 소재의 리보자임 파머수티컬즈 인크. (Ribozyme Pharmaceuticals Inc.)
BILN-2061	항바이러스성	세린 프로테아제 억제제	독일 잉겔하임 소재의 뵘링거 잉겔하임 파마 카케 (Boehringer Ingelheim Pharma KG)
SCH 503034	항바이러스성	세린 프로테아제 억제제	쉐링 플라우

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
자다짐 (Zadazim)	면역조절제	면역조절제	캘리포니아주 샌마티오 소재의 싸이클론 파마슈티컬즈 인크. (SciClone Pharmaceuticals Inc.)
세플린 (Ceplene)	면역조절제	면역조절제	캘리포니아주 샌디에고 소재의 맥심 파마슈티컬즈 인크. (Maxim Pharmaceuticals Inc.)
셀셉트 (CellCept)	면역억제제	HCV IgG 면역억제제	스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드 (F. Hoffmann-La Roche LTD)
시바시르 (Civacir)	면역억제제	HCV IgG 면역억제제	플로리다주 보카 레이턴 소재의 나비 바이오파마슈티컬즈 인크. (Nabi Biopharmaceuticals Inc.)
알부페론 (Albuferon)-α	인터페론	알부민 IFN-α2b	베를린주 독일 소재의 휴먼 지놈 사이언시즈 인크. (Human Genome Sciences Inc.)
인페르젠 (Infergen) A	인터페론	IFN 알파콘 (alfacon)-1	캘리포니아주 브리즈번 소재의 인터뮴 파마슈티컬즈 인크. (InterMune Pharmaceuticals Inc.)
오메가 (Omega) IFN	인터페론	IFN-ω	인타르시아 테라퓨틱스 (Intarcia Therapeutics)
IFN-β 및 EMZ701	인터페론	IFN-β 및 EMZ701	캐나다 온타리오주 소재의 트랜지션 테라퓨틱스 인크. (Transition Therapeutics Inc.)
레비프 (Rebif)	인터페론	IFN-β1a	스위스 제네바 소재의 세로노 (Sero) (Sero)
로페론 (Roferon) A	인터페론	IFN-α2a	스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드
인트론 (Intron) A	인터페론	IFN-α2b	뉴저지주 케넬워스 소재의 웨링-플라우 코포레이션

<179>

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
인트론 A 및 자작신	인터페론	IFN- α 2b/ α 1-티모신 (thymosin)	메틸렌드루 베메스다 소재의 리제네텍스 바이오파머슈티컬즈 인크. (RegeneRx Biopharmaceuticals Inc.)/ 캘리포니아주 셀마티오 소재의 싸이클론 파머슈티컬즈 인크.
레베트론 (Rebetron)	인터페론	IFN- α 2b/리바비린	뉴저지주 케넬워스 소재의 섀팅-폴라우 코포레이션
액티뮌 (Actimmune)	인터페론	INF- γ	캘리포니아주 브리즈번 소재의 인터뮌 인크.
인터페론- β	인터페론	인터페론- β -1a	세로노
멀티페론 (Multiferon)	인터페론	장기 지속성 IFN	비라겐 (Viragen)/ 발렌티스 (Valentis)
웰페론 (Wellferon)	인터페론	립프아구성 IFN- α 1	영국 엑스브리지 소재의 글락소 스미스클라인 피엘씨 (GlaxoSmithKline plc)
옵니페론 (Omniferon)	인터페론	천연 IFN- α	폴란드주 폴렌데이션 소재의 비라겐 인크.
페가시스 (Pegasys)	인터페론	페길화된 IFN- α 2a	스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드
페가시스 및 세플린	인터페론	페길화된 IFN- α 2a/면역조절제	캘리포니아주 샌디에고 소재의 맥심 파머슈티컬즈 인크.
페가시스 및 리바비린	인터페론	페길화된 IFN- α 2a/리바비린	스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드
PEG-인트론	인터페론	페길화된 IFN- α 2b	뉴저지주 케넬워스 소재의 섀팅-폴라우 코포레이션
PEG-인트론/리바비린	인터페론	페길화된 IFN- α 2b/리바비린	뉴저지주 케넬워스 소재의 섀팅-폴라우 코포레이션

<180>

상표명	생리학적 분류	억제제 또는 표적의 유형	공급 회사
IP-501	간 보호	항섬유증	메사추세츠주 텍싱턴 소재의 인디비스 파머슈티컬즈 인크. (Indevus Pharmaceuticals Inc.)
IDN-6556	간 보호	카스파제 억제제	캘리포니아주 샌디에고 소재의 이둔 파머슈티컬즈 인크. (Idun Pharmaceuticals Inc.)
ITMN-191 (R-7227)	항바이러스성	세린 프로테아제 억제제	캘리포니아주 브리즈번 소재의 인터뮌 파머슈티컬즈 인크.
GL-59728	항바이러스성	NS5B 레플리카제 억제제	진렐스
ANA-971	항바이러스성	TLR-7 작용제	아나디스 (Anadys)
TMC-465350	항바이러스성	세린 프로테아제 억제제	메디비르 (Medivir)/티보텍 (Tibotec)

<181>

<182>

본 개시내용의 화합물은 또한 실험실 시약으로 사용될 수 있다. 화합물은 바이러스성 복제 분석의 설계, 동물 분석 시스템의 평가 및 HCV 질환 매커니즘에 대한 지식을 더 높이기 위한 구조 생물학 연구를 위한 연구 도구를 제공하는데 있어서 도움이 될 것이다. 더 나아가, 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어 경쟁적 억제에 의해 기타 항바이러스성 화합물의 결합 위치를 구축하거나 결정하는데 있어서 유용하다.

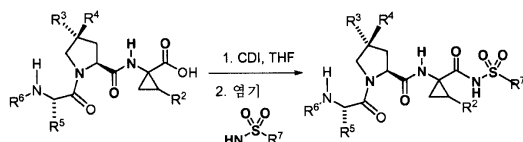
<183>

본 개시내용의 화합물은 또한 물질의 바이러스성 오염을 치료하거나 예방함으로써 이러한 물질, 예를 들어 혈액, 조직, 수술용 기기 및 수술복, 실험 기기 및 실험복, 및 혈액 수집기 또는 수혈 기구 및 물질과 접촉하게 되는 실험 인력 또는 의료 인력 또는 환자의 바이러스성 감염 위험을 감소시키는데 사용될 수 있다.

- <184> 본 개시내용은 합성 과정, 또는 인간 또는 동물 신체 내 (생체 내)에서 일어나는 과정을 포함하는 대사 과정, 또는 시험관 내에서 일어나는 과정에 의해 제조될 때 화학식 I의 화합물을 포함하는 것으로 의도된다.
- <185> 본 출원에서, 특히 예시 반응식 및 수반하는 실시예에서 사용되는 약어는 당업자에게 공지되어 있다. 사용된 일부 약어는 다음과 같다: CDI: 1,1'-카르보닐디이미다졸; THF: 테트라히드로푸란; DBU: 1,8-디아자바이시클로 [5.4.0]운데크-7-엔; TFA: 트리플루오로아세트산; HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 포스페이트; PyBOP: 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-파롤리디노-포스포늄헥사플루오로포스페이트; MeI: 메틸 요오다이드; Boc 또는 BOC: tert-부톡시카르보닐; OtBu: tert-부톡시; TBME: tert-부틸 메틸 에테르; Et₃N: tri에틸아민; DMSO: 디메틸 술폭시드; OAc: 아세테이트; DPPA: 디페닐포스포릴 아지드; Me: 메틸; TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드; DMAP: 4-N,N-디메틸아미노피리딘; tBuLi: tert-부틸리튬; LiHMDS: 리튬 헥사메틸디실라지드; Tle: tert-부틸리튬, 또한 tert-부틸 글리신으로도 지칭됨; 4-BipMgBr: 4-바이페닐마그네슘 브로마이드; DCM: 디클로로메탄; MeO: 메톡시; EDAC 또는 EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드; 및 HOBt: 1-히드록시벤조트리아졸.
- <186> 본 개시내용의 화합물을 합성하는데 유용한 출발 물질은 당업자에게 공지되어 있으며, 쉽게 제조할 수 있거나 시판된다.
- <187> 하기 기술된 방법은 예시 목적으로 제공된 것이지, 청구된 개시내용을 한정하기 위하여 의도된 것이 아니다. 통상의 보호기를 사용하여 관능기를 보호한 후, 보호기를 제거하여 본 개시내용의 화합물을 제공하는데 있어서 상기 화합물을 제조하는 것이 필요할 수 있다는 사실이 인식될 것이다. 본 개시내용에 따른 보호기의 사용과 관련한 세부 사항은 당업자에게 공지되어 있다.
- <188> 반응식 II는 화학식 I의 화합물이 트리펩티드 카르복실산을 P1' 술폰아미드와 커플링하여 구성되는 일반적인 과정을 보여준다. 상기 커플링 반응은 카르복실산 (1)을 커플링제, 예컨대 THF와 같은 용매 중의 카르보닐 디이미다졸로 처리하고 (환류 가열할 수 있음), 생성된 (1)의 유도체를 DBU와 같은 염기의 존재 하에, 용매, 예컨대 THF 또는 디클로로메탄 중에서 P1' 술폰아미드에 첨가하는 것을 필요로 한다.

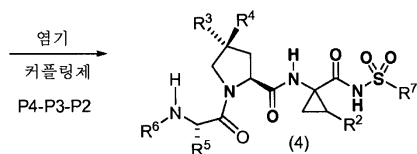
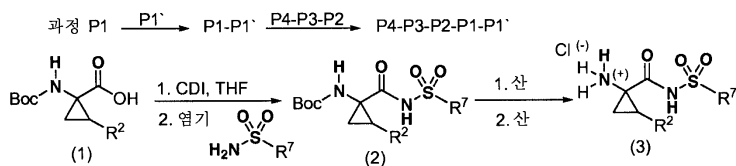
반응식 II

과정 P4-P3-P2-P1 $\xrightarrow{P1'}$ P4-P3-P2-P1-P1'



- <189>
- <190> 화학식 I의 화합물의 구성을 위한 다른 과정이 반응식 III에 제시되어 있다. 여기서, P1' 술폰아미드 부분은 반응식 II에서 사용된 과정을 이용하여 P1 부분에 커플링된다. 생성된 P1-P1' 잔기는 이후 그의 아미노 말단에 탈보호될 수 있다. 이러한 일반적인 예에서, Boc 보호기를 사용하였으나, 당업자는 여러 적합한 아미노 보호기를 이 과정에서 사용할 수 있다는 사실을 인지할 것이다. Boc 보호기를 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 트리플루오로아세트산과 같은 산을 이용하여 제거함으로써 탈보호된 아민을 TFA염으로 제공할 수 있다. 상기 TFA 아민 염을 바로 다음 커플링 반응에서 사용하거나, 별법으로는 TFA 아민 염을 우선 HCl 아민 염으로 변환하여, 이 HCl 아민 염을 반응식 III에 제시된 상기 커플링 반응에서 사용할 수 있다. 상기 HCl 아민 염 (3)과 P4-P3-P2 중간체의 카르복실 말단과의 커플링을 커플링제, 예컨대 디클로로메탄과 같은 용매 중의 HATU를 사용하여 실시함으로써 화학식 I의 화합물 (4)를 제공할 수 있다.

반응식 III



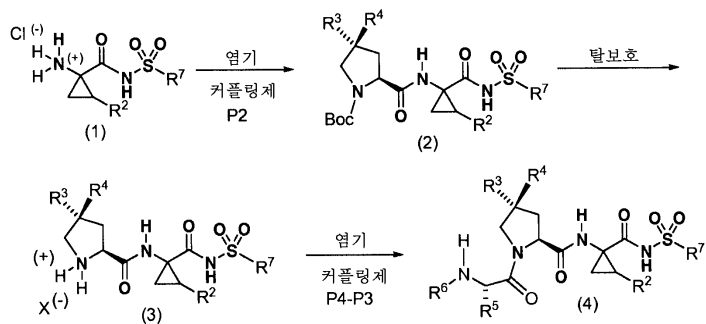
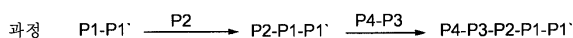
화학식 I의 화합물

<191>

<192>

화학식 I의 화합물의 구성을 위한 다른 과정이 반응식 IV에 제시되어 있다. P1-P1' 말단 아민의 염산염 (1)을 PyBOP와 같은 커플링제를 사용하여, 디이소프로필아민과 같은 염기의 존재 하에, 그리고 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 P2 부분의 유리 카르복실 기에 커플링한다. 생성된 P2-P1-P1' 중간체는 두 단계 과정으로 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있는데, 첫번째 단계는 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 TFA와 같은 산을 이용하여 P2 아민 말단을 탈보호하는 것이다. 생성된 트리플루오로아세트산 염은 PyBOP와 같은 표준 커플링제를 이용하여 디이소프로필 아민과 같은 염기의 존재 하에, 그리고 디클로로메탄과 같은 용매를 사용하여 P4-P3 부분의 카르복실 말단에 커플링되어 화학식 I의 화합물 (4)를 제공할 수 있다.

반응식 IV



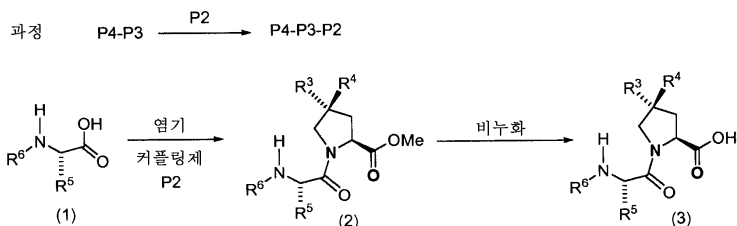
화학식 I의 화합물

<193>

<194>

상기 반응식에서 이용한 P4-P3-P2 중간체는 일반적인 반응식 V에 제시된 이 과정에 대한 추가 설명과 함께 먼저 기술된 대로 준비할 수 있다. P4-P3 중간체 (1)의 유리 카르복실 말단은 P2 부분의 아미노 말단에 커플링되어 P4-P3-P2 디펩티드 (2)를 제공할 수 있다. P4-P3-P2 중간체의 카르복실 말단은 에스테르 기의 비누화에 의해 탈보호되어 P4-P3-P2를 유리 카르복실산 (3)으로 제공할 수 있다. (3)과 같은 중간체는 본원에 기술된 방법을 사용하여 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다.

반응식 V

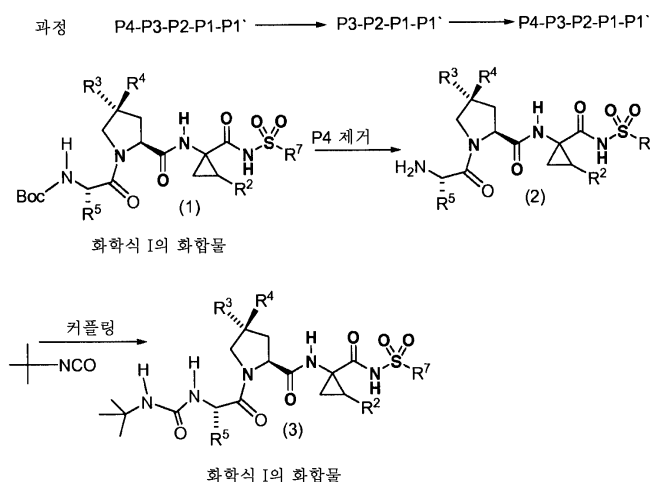


<195>

<196>

화학식 I의 화합물은 또한 본원에 기재된 바와 같은 다른 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 방법의 예가 반응식 VI에서 제시되며, 여기서 P4 위치에 Boc 기를 갖는 화학식 I의 화합물 (1)이 P4 위치에 우레아 기를 갖는 화학식 I의 화합물 (3)으로 변환된다. (1)에서 (3)으로의 변환은 두 단계 과정을 거쳐 수행될 수 있는데, 첫번째 단계는 (1)을 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 TFA와 같은 산으로 처리하여 아민 (2)로 변환하는 것이다. 생성된 아민 TFA 염을 1 당량의 염기의 존재 하에 이소시아네이트, 예컨대 tert-부틸이소시아네이트로 처리하여 P3 잔기가 우레아로 캡핑된 화학식 I의 화합물 (3)을 제공할 수 있다. 상술한 바와 같이, P3 기가 아미드 또는 술폰아미드, 또는 티오우레아, 또는 술파미드로 캡핑된 화학식 I의 화합물의 제조시에는 중간체 (2)가 출발 물질로서 사용될 수 있다는 것을 당업자는 알 것이다. 상기 화학식 I의 화합물의 구성은 아민으로부터 상기 P4 관능기를 형성하는 표준 조건을 이용하여 달성될 수 있다.

반응식 VI

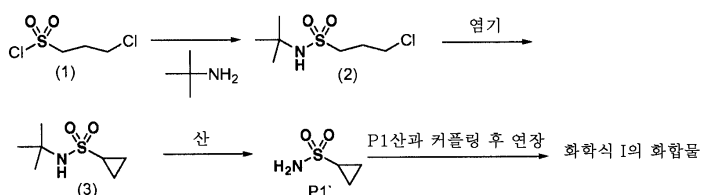


<197>

<198>

화학식 I의 화합물의 구성에 있어서, P1' 말단은 상기 약술된, 그리고 아래에 보다 상세히 기술된 일반 과정들 중 하나를 이용하여 분자로 포함된다. 일부 실시예에서, 시클로알킬- 또는 알킬-술폰아미드인 P1' 부분은 시판되거나, 또는 상응하는 알킬- 또는 시클로알킬-술폰일 클로라이드로부터 상기 술폰일 클로라이드를 암모니아로 처리함으로써 제조할 수 있다. 별법으로, 이러한 술폰아미드는 반응식 VII에 약술된 일반 과정을 이용하여 합성할 수 있다. 여기서, 시판되는 3-클로로-프로필술폰일 클로라이드 (1)을, 예를 들어 tert-부틸 아민으로 처리하여 적합하게 보호된 술폰아미드로 변환한다. 이후, 수득한 술폰아미드 (2)를 THF와 같은 용매 중에서 부틸리튬과 같은 2 당량의 염기로 처리함으로써 상응하는 시클로알킬술폰아미드로 변환한다. 생성된 시클로알킬술폰아미드를 산으로 처리하여 탈보호함으로써 목적하는 비보호된 시클로알킬술폰아미드를 제공할 수 있다.

반응식 VII



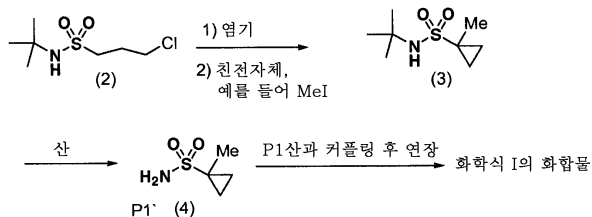
<199>

<200>

치환된 시클로알킬술폰아미드는 또한 상기 과정을 변형하여 화학식 I의 화합물로 포함될 수 있다. 예를 들어,

반응식 VIII의 중간체 (2)를 부틸리튬과 같은 2 당량의 염기로 처리할 수 있고, 생성된 반응 혼합물을 메틸 요오다이드와 같은 친전자체로 처리하여 치환된 시클로알킬술포아미드 (3)을 제공할 수 있다. 이 중간체 (3)은 N-말단에서 탈보호되고, 생성된 화합물 (4)는 화학식 I의 화합물 제조에서 중간체로 이용될 수 있다.

반응식 VIII

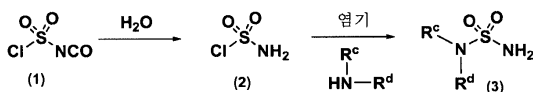


<201>

<202>

화학식 I의 화합물을 생성하는데 사용되는 P1' 중간체는 일부 경우, 술포아미드 유도체로부터 유도된다. 이러한 경우에, 술포아미드 중간체는 여러 합성 경로, 예를 들어 반응식 IX에 약술된 경로에 의해 이용가능하다.

반응식 IX



<203>

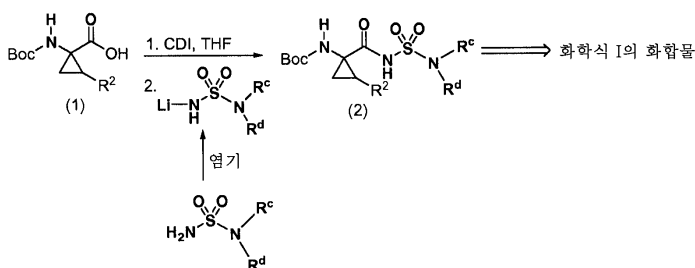
<204>

술포아미드 클로라이드 (2)는 THF와 같은 용매 중에서, 낮은 온도, 예컨대 -20°C 를 유지하면서 클로로술포닐 이소시아네이트 (1) (예를 들어, 1 당량)에 물 (예를 들어, 1 당량)을 첨가하여 한 용기 내에서 제조할 수 있고, 생성된 용액을 0°C 로 가온한다. 이 용액에 염기, 예컨대 무수 트리에틸아민 (예를 들어, 1 당량)을 첨가한 후, 아민 (예를 들어, 1 당량)을 첨가한다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 여과하고, 여과액을 농축하여 목적하는 술포아미드 (3)을 수득한다.

<205>

술포아미드는 반응식 X에 정의된 합성 경로에 따라 화학식 I의 화합물로 포함될 수 있다. 여기서, 카르복실산 P1 부분 (1)은 CDI와 같은 활성화제로 처리한다. 별도의 플라스크에서, 강염기를 상기 기술된 술포아미드 용액에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 수시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 활성화된 카르복실산을 함유하는 플라스크에 첨가하여 아실술포아미드 유도체 (2)를 제공한다. (2)와 같은 중간체를 본원에 기술된 화학식 I의 화합물로 변환할 수 있다.

반응식 X

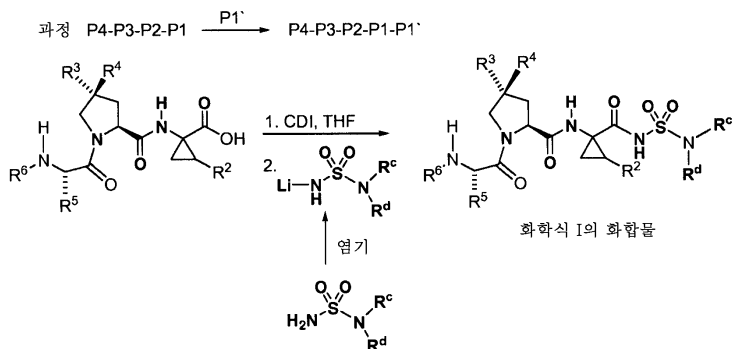


<206>

<207>

아실술포아미드 유도체는 또한 반응식 XI에서 정의된 바와 같이, 트리펩티드 카르복실산으로부터 한 단계로 제조될 수 있다는 것을 알아야 한다.

반응식 XI



<208>

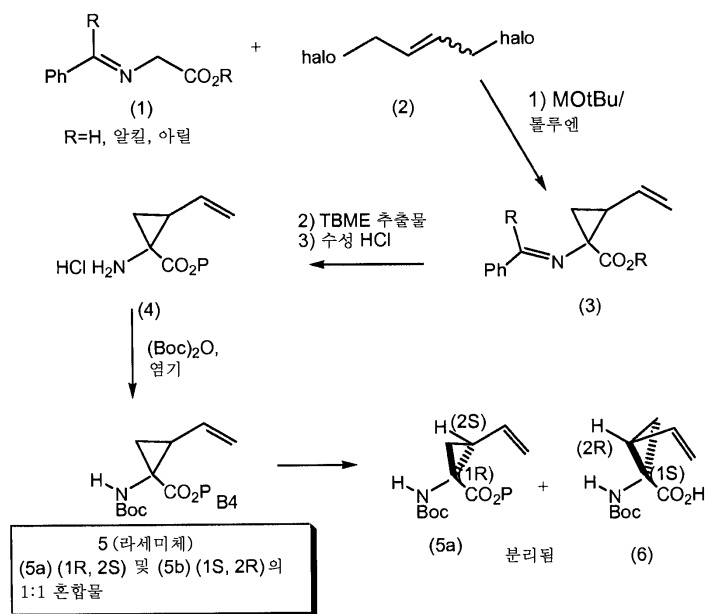
<209>

화학식 I의 화합물을 생성하는데 사용되는 P1 부분은 일부 경우 시판되거나, 다르게는 당업계에 공지된 방법 및 비제한적으로 본원에 기재된 방법을 이용하여 합성한 후, 본원에 기재된 방법을 이용하여 화학식 I의 화합물로 포함된다. 치환된 P1 시클로프로필아미노산을 반응식 XII에 약술된 일반 과정에 따라 합성할 수 있다.

<210>

시판되거나 또는 쉽게 합성되는 이민 (1)을 염기의 존재 하에 1,4-디할로부텐 (2)으로 처리하여 이민 (3)을 수득한다. 이후, (3)의 산 가수분해는 카르복실기에 syn인 알릴 치환기를 갖는 (4)를 주 생성물로 제공한다. (4)의 아민 잔기를 Boc 기를 이용해 보호하여 완전히 보호된 아미노산 (5)을 제공할 수 있다. 이 중간체는 효소 과정에 의해 분할될 수 있는 라세미체이고, 여기서 (5)의 에스테르 잔기는 프로테아제에 의해 절단되어 상응하는 카르복실산을 제공한다. 임의의 특정 이론에 구애받지 않고, 이 반응은 거울상이성질체들 중 하나가 중간체인 라세미체의 속도론적 분할에 대비하면서 그의 거울상보다 몹시 빠른 속도로 이 반응을 겪는다는 점에서 선택적인 것으로 믿어진다. 본원에서 언급된 실시예의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 통합을 위한 입체이성질체는 (1R,2S)의 입체화학을 갖는 (5a)이다. 효소의 존재 하에, 이 거울상이성질체는 에스테르 절단을 겪지 않고, 따라서 이 거울상이성질체 (5a)는 반응 혼합물로부터 회수된다. 그러나, (1S,2R)의 입체화학을 갖는 다른 거울상이성질체 (5b)는 에스테르 절단, 즉, 가수분해를 겪고 유리 산 (6)을 제공한다. 이 반응이 완결되자마자, 에스테르 (5a)는, 예를 들어 수성 추출 방법 또는 크로마토그래피와 같은 일반적인 방법에 의해 산 생성물 (6)로부터 분리될 수 있다.

반응식 XII



<211>

<212>

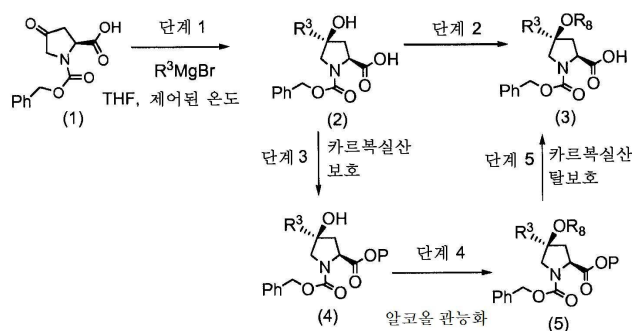
P2 중간체 및 화학식 I의 화합물을 제조하는 비제한적인 절차를 하기 반응식에 나타내었다. 특정 실시예에서 주어진 상기 중간체, 반응 조건 및 방법은 다른 치환 유형을 갖는 화합물에 광범위하게 적용할 수 있다. 예를 들어, 반응식 XIII의 화학식 I의 화합물에 제시된 P2 부분의 합성은 정의된 합성 경로에 따라 준비될 수 있다. 용이하게 또는 시판되는 N-Boc-4-옥소-L-프롤린 또는 N-Cbz-4-옥소-L-프롤린을 유기금속체, 예컨대 그리나드 시

약 (또는 별법으로 알킬 또는 아릴 리튬 중, 또는 별법으로 알킬 또는 아릴 아연 중)으로 처리하여 프롤린의 C4 위치에 R^3 치환기 및 유리 3급 히드록시 기를 갖는 중간체 (2)를 제공한다. 이어서, 중간체 (2)의 알코올 관능기를 관능화하여 목적하는 R^8 관능기를 제공할 수 있다. 상기 과정에서, 중간체 (2)의 알코올은 당업계에 널리 확립된 일련의 반응에 관여할 수 있다. 예를 들어, (2)의 알코올을 아실화하여 에스테르, 카르바메이트 또는 카르보네이트를 제공하고, 알킬화하여 에테르를 제공하며, 포스포네이트화하여 포스페이트를 제공할 수 있다. 반응식 XIII에서 중간체 (2)의 중간체 (3)으로의 변환의 경우, 제시된 바와 같이 먼저 (2)의 카르복실산 기를 보호하는 것이 필요할 수 있다.

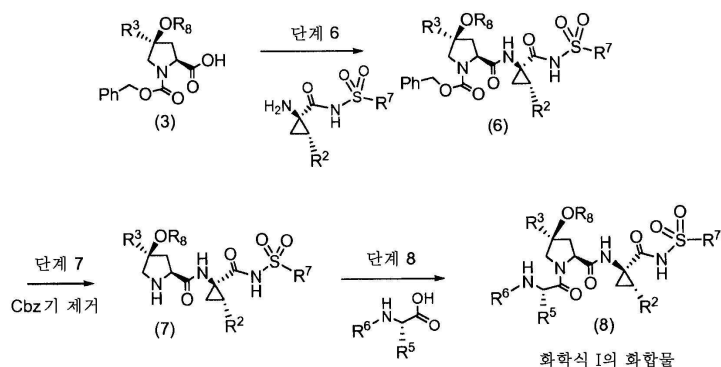
<213>

알코올의 관능화에 대한 화학은, 예컨대 다음 제목의 표준 문헌에 기재되어 있다: 문헌 [Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. Second Addition, by Richard Larock]. 상기 문헌은 윌레이 앤드 손즈(Wiley and Sons)에 의해 출판되었다. 여기서, 당업자가 반응식 XIII의 중간체 (2)의 중간체 (3)으로의 변환에 용이하게 이용할 수 있는 구체적인 참조문헌 및 검토가 강조된다. 예를 들어, 알코올로부터 에테르의 형성에 관한 조건 및 관련 참조문헌은 라록(Larock)의 문헌 883-929면에서 찾을 수 있다. 보다 구체적으로, 890-894면에서 언급된 조건 및 참조문헌이 본 개시내용의 수행을 구성하는데 가장 적합하다. 또한, 알코올의 상응하는 에스테르 유도체로의 변환에 관한 조건을 라로흐(Laroch)의 문헌 1952-1955면에서 찾을 수 있다. 또한, 문헌 [Journal of Organic Chemistry 2001, volume 66, page 8926]에 기재된 화학 및 언급된 관련 참조문헌이 본 개시내용의 수행을 구성하는데 유용하다.

반응식 XIII

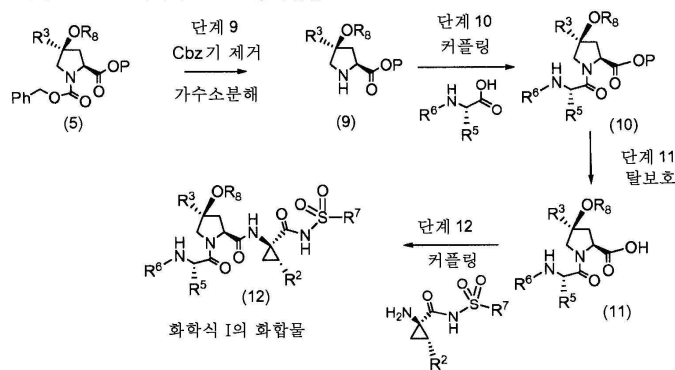


과정 1: P1-P1' 이어서 P3-P4 와 커플링



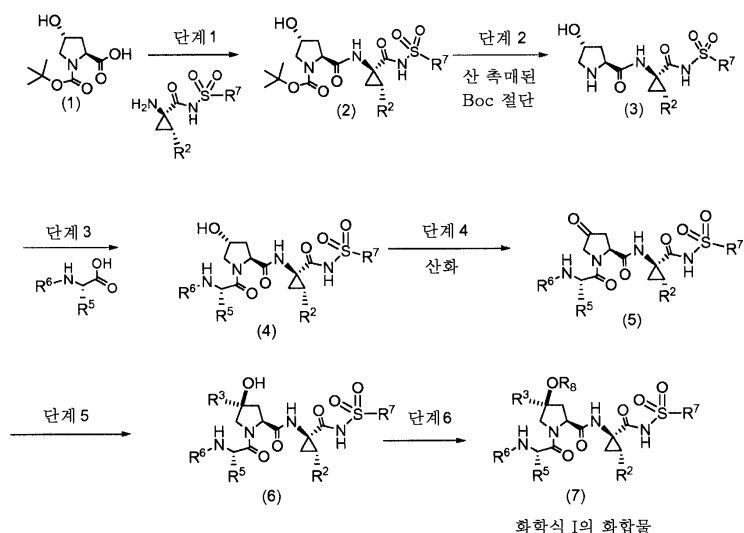
<214>

과정 2: P3-P4 이어서 P1-P1' 과 커플링



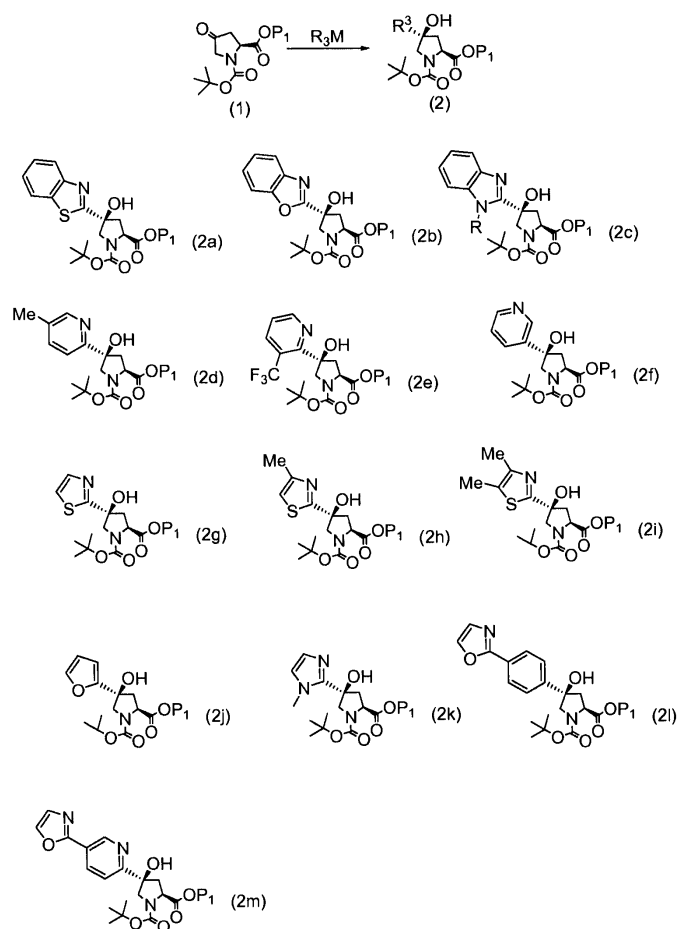
반응식 XIII에서 나타낸 화학식 I의 화합물의 합성에 대한 또다른 접근법이 반응식 XIV에 제시되어 있다. 후기 단계의 중간체 (5)에 대한 그리나드 첨가를 통해 프롤린 기의 C4 위치를 관능화하여, 이후 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있는 중간체 (6)을 제공한다. 중간체 (5)는 시판되는 중간체 (1)로 개시되는 4-단계 순서를 통해 이용 가능하며, 첫번째 단계는 (1)과 당업계에 확립된 P1-P1' 중간체 커플링체의 커플링을 포함한다. 중간체 (2)의 N-Boc 기의 산-촉매된 탈보호는 유리 아민 중간체 (3)을 제공하고, 후속적으로 이를 P3-P4 단편과 커플링하여 중간체 (4)를 제공한다. 중간체 (4)에서 C4 히드록시 기의 선택적 산화로 중간체 (5)를 제공하는 것은 산화 시약, 예컨대 데스-마틴 시약을 사용하여 달성될 수 있다.

반응식 XIV



프롤린 유도체 (1) (반응식 XVI)의 케톤 잔기에 유기금속제를 첨가하는 것은 당업계에 널리 확립되어 있음을 알아야 한다. 예를 들어, 흐루비(Hruby) 및 동료들 [J. Org. Chem. 2001, 66, 3593]은 일반 구조식 (1) (반응식 XVI)의 중간체에 페닐마그네슘 브로마이드를 첨가하는 것을 기재하고 있다. 상기 발견은, tert-부틸 에스테르 기를 C2 카르복실 잔기의 보호기로 사용하는 경우에 목적하는 1,2-첨가 생성물 (반응식 XVI의 (2))의 최적 수율이 얻어진다는 것을 증명한다. 또한, 상기 작업은 이러한 첨가 반응의 입체화학적 결과에 대해 X-선 결정학의 형태로 명백한 증거를 제공한다. 구체적으로, 상술한 케톤 (1)에 대한 그리나드 첨가의 결과로서, C4 히드록실 기 및 C2 카르복실 기가 5원 고리에 대해 syn으로 상대적 배향되는 것으로 추정되는 단일 생성물이 얻어졌다. 상기 구조 결정으로부터, 케톤 (1)에 대한 R_3M 의 첨가에서 면 선택성(face selectivity)은 반응식 XVI의 구조 (1)의 경우에 알파인 것으로 추론되었다. 즉, 유기금속제를 (1)의 카르보닐의 반대면(re-face) (바닥면)에 선택적으로 첨가하여, 제시된 입체화학을 갖는 상응하는 3급 알코올 (2)를 제공한다.

반응식 XVI



<219>

<220>

상술한 흐루비의 문헌은 (1) (반응식 XVI)의 유도체에 대한 특정 그리나드 시약의 첨가를 기재하고 있다. 그러나, 프롤린 (1)에 대한 다양한 그리나드 시약의 첨가는 본 개시내용에서 예시된다. 다음과 같은, 케톤에 대한 유기금속체 (그리나드 시약 포함)의 첨가를 기재한 다수의 문헌이 고려될 수 있으며, 당업계에서 일반적인 개관으로 요약된다: 문헌 [Comprehensive Organic Functional Group Transformations. Volume 2: Synthesis: Carbon with one heteroatom attached by a single bond. Editor in Chief Alan. R. Katritzky, et al. 1995. Chapter 2.02, page 37]. 상기 부류의 반응은 또한 문헌 [Comprehensive Organic Synthesis. Editor in Chief Barry M Trost, Volume 1: Additions to C-X pi-bonds (part 1). 1991]에 기재되어 있다.

<221>

당업계의 최근 연구는 케톤에 대한 첨가 반응에서 그리나드 시약의 추가 최적화를 위한 조건을 제공하고, 이들 문헌은 본 개시내용에서 유용할 수 있다. 예를 들어, 이시하라(Ishihara) 및 동료들 [Org. Lett. 2005, Vol. 7, No. 4, 573]은 최근 마그네슘 에이트 착체의 형성 및 유용성을 기재하고 있다. 마그네슘 에이트 착체, R_3MgLi 는 그리나드 시약 및 알킬리튬으로부터 유도된다. 이시하라의 기재에 따르면, 이들 착체는 케톤과의 반응에서 1,2-첨가 생성물의 탁월한 수율을 제공한다. 또다른 연구에서, 크노켈(Knochel) 및 동료들 [Angew. Chem Int. Ed. 2006, 45, 497]은 유기마그네슘 시약과 함께 가용성 란타나이드 염, 예컨대 $LnCl_3$ 의 사용을 기재하고 있다. 상기 란타나이드 염의 존재는 카르보닐 화합물에 대한 1,2-첨가 반응의 효율을 개선시킨다. 이들 문헌 및 여기서 언급된 참조문헌은 카르보닐 화합물에 대한 단순 첨가에서 그리나드 반응의 최적화에 관한 당업계의 기술 수준을 확립하고, 본 개시내용에서 중요한 정보원의 역할을 한다.

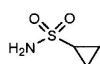
<222>

또한, 일련의 유기금속 시약이 케톤에 대한 첨가 반응에 참여한다는 것을 알아야 한다. 카르보닐 잔기에 1,2-방식으로 첨가되는 것으로 널리 공지된 시약, 예컨대 아릴리튬, 알킬리튬 및 헤테로아릴리튬 시약이 상기 다수의 문헌에 포함된다. 예를 들어, 돈도니(Dondoni) 및 동료들의 최근 연구 [J. Org. Chem. 2005, 70, 9257]에서, 벤조티아졸이 BuLi를 이용해 리튬화되고(lithiated), 여기서 생성된 C2-리튬 종이 락톤에 1,2-방식으로 첨가된다. 이에 유추하여, 리튬화된 벤조티아졸이 반응식 XVI의 케톤 (1)에 1,2-방식으로 첨가되어 (2a)와 같은 중간체를 제공할 것으로 예상된다.

- <223> 당업자는 또한 헤테로사이클, 예컨대 옥사졸 및 티아졸 및 이미다졸로부터 유도된 유기금속 시약이 케톤 (1)에 대한 1,2-첨가 반응에 참여할 수 있음을 알 것이다. 이들 헤테로사이클계 각각에 이용된 특정 조건을 정의한 문헌이 상당수 있으며, 당업자는 상기 정보를 용이하게 이용할 수 있다. 예를 들어, 케톤에 대한 첨가 반응에서 벤즈옥사졸 또는 옥사졸로부터 유도된 유기금속 시약의 사용은 리튬 마그네세이트(lithium magnesate)의 사용을 필요로 한다. 바이(Bayh) 및 동료들에 의한 상기 최근 연구의 세부 사항은 문헌 [J. Org. Chem., 2005, 70, 5190]에 기재되어 있다. 반응식 XVI의 케톤 (1)에 대한 벤즈옥사졸의 첨가는 (2b)와 같은 중간체를 수득하게 할 것이다.
- <224> 헤테로사이클로부터 유도된 다양한 유기금속 시약을 이용한 케톤 첨가에 관한 중요한 선행 문헌이 있다. 예를 들어, 베힌다(Behinda) 및 동료들의 문헌 [Tet. Lett. 42, 2001, 647]은 리튬화된 벤즈이미다졸의 형성 및 단순 락톤에 대한 그의 첨가를 기재하고 있다. 이에 유추하여, 반응식 XVI의 케톤 (1)에 대한 첨가 반응에서 이들 리튬화된 벤즈이미다졸의 사용은 (2c)와 같은 중간체를 수득하게 할 것이다. 또한, 가와사키(Kawasaki) 및 동료들에 의한 최근 연구 [Bioorganic and Medicinal Chem. Lett. 13, 2003, 87]는 일련의 리튬화된 헤테로방향족 화합물의 형성 및 활성화된 아미드에 대한 그의 첨가 반응을 기재하고 있다. 이에 유추하여, 반응식 XVI의 케톤 (1)에 대한 첨가 반응에서 이들 리튬화된 헤테로방향족 중간체의 사용은 중간체 (2d)-(2k)를 수득하게 할 것이다.
- <225> 케톤 (1)에 대한 1,2-첨가 반응에서 바이아릴 또는 헤테로아릴-아릴계로부터 유도된 유기금속의 사용 또한 본 개시내용에 적절하다. 케톤 (1)에 대한 상기 부류의 유기금속 시약의 첨가는 (2l) 및 (2m)과 같은 중간체를 수득하게 할 것이다. 본 개시내용의 예에서, 반응식 XVI의 케톤 (1)에 대한 첨가 반응에서의 후속적인 사용을 위해 바이아릴 또는 헤테로-아릴 유기금속을 합성하는 것이 필요할 수 있다는 것을 알아야 한다. 상당수의 문헌이 상기 유형의 유기금속 및 그의 전구체의 제조를 기재하고 있다는 것을 당업자는 알 것이다. 예를 들어, 친칠라(Chinchilla) 및 동료들의 최근 문헌 [Chem. Rev. 2004, 104, 2667]은 금속화된 헤테로사이클의 제조 및 그의 유용성을 기재하고 있다. 바이아릴 또는 헤테로아릴-아릴계의 제조에 대한 기초 화학은 종종 스크리닝과 같은 커플링 반응을 이용한다. 그레고리 푸(Gregory Fu)에 의해 발행된 다수의 문헌은 이러한 커플링 반응에 대한 당업계의 기술 수준을 기재하고 있고, 이들 참조문헌의 일부는 다음과 같다: JACS 2004, 126, 1340; JACS, 2002, 124, 13662; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, No.11, 1945; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, No.20, 3910; JACS 2002, 122, 4020; JACS 2001, 123, 10099; Org. Lett. 2001, Vol.3, No.26, 4295; Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, No.24, 3387. 상기 다수의 문헌 뿐만 아니라, 이 분야의 주요 문헌, 예컨대 문헌 [Synthesis 2004, No.15, 2419 by Rossi]이 용이하게 이용가능하다.

실시예

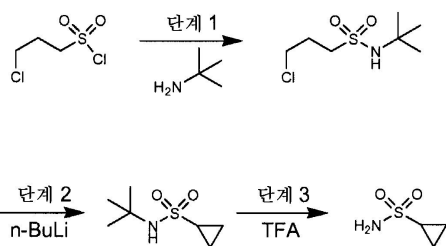
- <226> 본 개시내용은 특정 실시양태와 연계하여 기술되는데, 이는 그의 범위를 한정하기 위해서 의도된 것이 아니다. 반대로, 본 개시내용은 청구 범위 내에 포함될 수 있는 모든 방법, 변형 및 등가물을 포함한다. 따라서, 특정 실시양태를 포함하는 하기 실시예는 본 개시내용의 임의의 수행을 설명할 것이다. 하기 실시예는 특정 실시양태를 설명하기 위한 것이고, 그의 과정 및 개념적 측면의 가장 유용하고, 쉽게 이해되는 설명으로 생각되는 것을 제공하기 위해서 제시된 것이라는 점을 이해하여야 한다.
- <227> 다르게 언급되지 않는 한, 백분율은 중량 대 부피 관계를 나타내고, 용액 비는 부피 대 부피 관계를 나타낸다. 핵자기공명 (NMR) 스펙트럼은 브루커(Bruker) 300, 400 또는 500 MHz 분광계 상에 기록되었다 (화학 이동 (δ)은 ppm (백만 분의 일)으로 기록됨). 플래시 크로마토그래피는 스틸(Still's) 플래시 크로마토그래피 기술에 따라 실리카겔 (SiO₂) 상에서 수행하였다 (문헌 [J. Org. Chem. 1978, 43, 2923]).
- <228> 본원에서 나타난 실시예에 기재된 중간체를 사용하여 화학식 I의 화합물을 합성할 수 있다.
- <229> 실시예 1: P1' 중간체의 제조
- <230> 1. 시클로프로필술폰아미드의 제조
- <231> 방법 1:



시클로프로필술폰아미드

<232>

<233> <반응식 1>



<234>

<235> 단계 1:

<236> tert-부틸아민 (3.0 mol, 315 mL)을 THF (2.5 L) 중에 용해시켰다. 용액을 -20 °C로 냉각하였다. 3-클로로프로판술폰닐 클로라이드 (1.5 mol, 182 mL)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CH2Cl2 (2.0 L)에 용해시켰다. 생성된 용액을 1.0 M의 HCl (1.0 L), 물 (1.0 L) 및 염수 (1.0 L)로 세척하고, Na2SO4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 연황색 고체를 수득하고, 헥산으로부터 결정화하여 생성물을 백색 고체 (316.0 g, 99%)로 수득하였다.

<237>

<238> 단계 2:

<239> THF (100 mL) 중 단계 1의 생성물 (2.14 g, 10.0 mmol)의 용액에 n-BuLi (헥산 중 2.5 M, 8.0 mL, 20.0 mmol)을 -78 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 (각각 200 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기상을 염수로 세척하고, Na2SO4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 헥산으로부터 재결정화하여 목적 생성물을 백색 고체 (1.0 g, 56%)로 수득하였다.

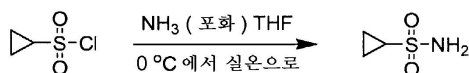
<240>

<241> 단계 3:

<242> TFA (500 mL) 중 단계 2의 생성물 (110 g, 0.62 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (60 mL/ 240 mL)으로부터 재결정화하여 목적 생성물을 백색 고체 (68.5 g, 91%)로 수득하였다.

<243>

<244> 방법 2:



<245>

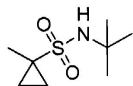
<246> 0 °C로 냉각한 100 mL의 THF의 용액에 포화가 될 때까지 암모니아 가스를 버블링하였다. 이 용액에 THF (50 mL) 중 시클로프로필술폰닐 클로라이드 (5 g, 28.45 mmol) (어레이 바이오파르마(Array Biopharma)로부터 구입함)의 용액을 첨가하였다. 용액을 밤새 실온으로 가온하고, 하루 더 교반하였다. 혼합물을 1 내지 2 mL의 용매가 남을 때까지 농축하고, 30 g의 SiO2 플러그 (30→60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리) 상에 부어 시클로프로필술폰아미드 (3.45 g, 100%)를 백색 고체로 수득하였다.

^1H NMR

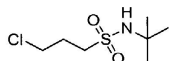
(메탄올- d_4) δ 0.94-1.07 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 1H); ^{13}C NMR (메탄올- d_4) δ 5.92, 33.01.

2. C1-치환된 시클로프로필술폰아미드의 제조

2a. N-tert-부틸-(1-메틸)시클로프로필-술폰아미드의 제조

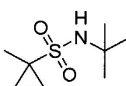


단계 1: N-tert-부틸-(3-클로로)프로필술폰아미드의 제조



상기 기술된 대로 제조하였다.

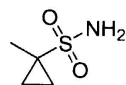
단계 2: N-tert-부틸-(1-메틸)시클로프로필-술폰아미드의 제조



단계 1의 생성물 (4.3 g, 20 mmol)의 용액을 건식 THF (100 mL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각하였다. 이 용액에 n-부틸리튬 (17.6 mL, 44 mmol, 헥산 중 2.5 M)을 천천히 첨가하였다. 드라이아이스 조를 제거하고, 반응 혼합물을 1.5시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 이 혼합물을 -78°C 로 냉각하고, n-부틸리튬 (20 mmol, 8 mL, 헥산 중 2.5 M)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간에 걸쳐 -78°C 로 냉각하고, 메틸 요오다이드 (5.68 g, 40 mmol)의 순수한 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온한 후, 실온에서 포화 NH_4Cl (100 mL)로 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 황색 오일을 수득하고, 헥산으로부터 결정화하여 목적 생성물을 연황색 고체 (3.1 g, 81%)로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.79 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 4.10 (br s, 1H).

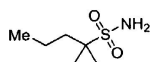
단계 3: 1-메틸시클로프로필술폰아미드의 제조



단계 2의 생성물 (1.91 g, 10 mmol)의 용액을 TFA (30 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 황색 오일을 수득하고, 에틸 아세테이트/헥산 (1:4, 40 mL)으로부터 결정화하여 목적 생성물을 백색 고체 (1.25 g, 96%)로 수득하였다.

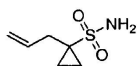
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 4.65 (br s, 2H). $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ 에 대한 분석 계산치 : C, 35.54; H, 6.71; N, 10.36. 실측치: C, 35.67; H, 6.80; N, 10.40.

2b. 1-프로필시클로프로필술폰아미드의 제조



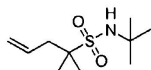
상기 화합물을 이 과정의 두번째 단계에서 메틸 요오다이드를 프로필 할로젠화물로 치환하는, 1-메틸시클로프로필술폰아미드의 제조를 위해 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

<265> 2c. 1-알릴시클로프로필술폰아미드의 제조



<266>

<267> 단계 1: N-tert-부틸-(1-알릴)시클로프로필술폰아미드의 제조

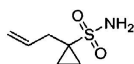


<268>

<269> 상기 화합물을 1.25 당량의 알릴 브로마이드를 친전자체로 사용하는 N-tert-부틸-(1-메틸)시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정에 따라 97%의 수율로 수득하였다. 상기 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 반응에서 사용하였다.

<270> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.25 (br s, 1H), 5.07-5.10 (m, 2H), 6.70-6.85 (m, 1H).

<271> 단계 2: 1-알릴시클로프로필술폰아미드의 제조

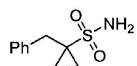


<272>

<273> 상기 화합물을 1-메틸시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 40%의 수율로 수득하였다. 상기 화합물을 디클로로메탄 중 2%의 메탄올을 용리액으로 사용하는 SiO_2 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

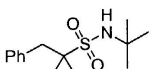
<274> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 2.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.16 (m, 2H), 5.82 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 11.2, 35.6, 40.7, 119.0, 133.6.

<275> 2d. 1-벤질시클로프로필술폰아미드의 제조



<276>

<277> 단계 1: N-tert-부틸-(1-벤질)시클로프로필-술폰아미드의 제조

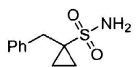


<278>

<279> 상기 화합물을 1.05 당량의 벤질 브로마이드를 사용한 것을 제외하고는 N-tert-부틸-(1-메틸)시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정을 이용하고, 헥산 중 10%의 에틸 아세테이트로 처리하여 60%의 수율로 수득하였다.

<280> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 3.25 (s, 2H), 4.62 (br s, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H).

<281> 단계 2: 1-벤질시클로프로필술폰아미드의 제조

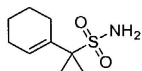


<282>

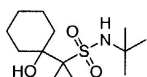
<283> 상기 화합물을 1-메틸시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정을 이용하고, 최소량의 헥산 중 10%의 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 N-tert-부틸(1-벤질)시클로프로필술폰아미드로부터 66%의 수율로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.1, 36.8, 41.9, 127.4, 128.8, 129.9, 136.5.

2e. 1-(1-시클로헥세닐)시클로프로필-술폰아미드의 제조



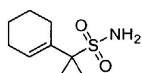
단계 1: N-tert-부틸-[1-(1-히드록시)시클로헥실]-시클로프로필술폰아미드의 제조



상기 화합물을 1.30 당량의 시클로헥산온을 사용한 것을 제외하고는 N-tert-부틸-(1-메틸)시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정을 이용하고, 최소량의 헥산 중 20%의 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 84%의 수율로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.57-1.59 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.87 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1H).

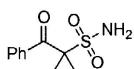
단계 2: 1-(1-시클로헥세닐)시클로프로필-술폰아미드의 제조



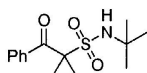
상기 화합물, 1-(1-시클로헥세닐)-시클로프로필술폰아미드를 1-메틸시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정을 이용하고, 최소량의 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정화하여 N-tert-부틸-[1-(1-히드록시)시클로헥실]-시클로프로필술폰아미드로부터 85%의 수율로 수득하였다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.82 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.46 (s, 2H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.6, 21.5, 22.3, 25.0, 27.2, 46.9, 131.6, 132.2; LR-MS (ESI): 200 (M^+ -1).

2f. 1-벤조일시클로-프로필술폰아미드의 제조



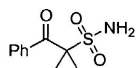
단계 1: N-tert-부틸-(1-벤조일)시클로프로필-술폰아미드의 제조



상기 화합물을 1.2 당량의 메틸 벤조에이트를 친전자체로 사용한 것을 제외하고는 N-tert-부틸-(1-메틸)시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정을 이용하여 66%의 수율로 수득하였다. 상기 화합물을 헥산 중 디클로로메탄 (30→100%)을 사용하는 SiO_2 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 4.16 (br s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

<301> 단계 2: 1-벤조일시클로-프로필술폰아미드의 제조



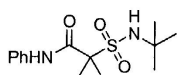
<302>

<303> 상기 화합물을 1-메틸시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정을 이용하고, 최소량의 헥산 중 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 N-tert-부틸(1-벤조일)시클로프로필술폰아미드로부터 87%의 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.39 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.53 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.3, 48.4, 128.1, 130.0, 133.4, 135.3, 192.0.

<304>

<305> 2g. N-tert-부틸-(1-페닐아미노카르복시)-시클로프로필술폰아미드의 제조



<306>

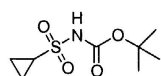
<307> 상기 화합물을 1 당량의 페닐이소시아네이트를 사용하는 N-tert-부틸-(1-메틸)시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정을 이용하고, 최소량의 헥산 중 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 42%의 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H), 1.67-1.71 (m, 4H), 4.30 (br s, 1H), 7.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H).

<308>

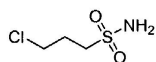
<309> 3. C1-치환된 시클로프로판술폰아미드의 제조: N-Boc 보호기의 사용

<310> 3a. C1-치환된 시클로프로판술폰아미드의 제조에서 주요 중간체인 시클로프로판술폰포닐아민 tert-부틸 카르바메이트의 제조



<311>

<312> 단계 1: 3-클로로프로판술폰아미드의 제조



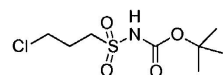
<313>

<314> 3-클로로프로판술폰포닐 클로라이드 (55 g, 310.7 mmol)의 용액을 THF (200 mL) 중에 용해시키고, 0 °C에서 30분 간 NH_4OH (200 mL)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 수성층을 디클로로메탄 (4×500 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 1 N의 HCl (150 mL), 물 (150 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조질의 고체를 최소량의 헥산 중 디클로로메탄으로부터 재결정화하여 목적 생성물을 백색 고체 (45.3 g, 93%)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (m, 2H), 3.32 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 27.10, 42.63, 52.57.

<315>

<316> 단계 2: 3-클로로프로판술폰포닐아민 tert-부틸카르바메이트의 제조



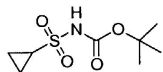
<317>

<318> 디클로로메탄 (350 mL) 중 단계 1의 생성물 (30.2 g, 191.5 mmol), 트리에틸아민 (30.2 mL, 217.0 mmol) 및 4-DMAP (2.40g, 19.6 mmol)의 용액을 0 °C에서 디클로로메탄 (250 mL) 중 디-tert-부틸디카보네이트 (47.2 g, 216.9 mmol)의 용액으로 30분간 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 3시간 동안 교반하고, 1 N의 HCl (300 mL), 물 (300 mL) 및 염수 (300 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 이 물질을 헥산 중 5%의 디클로로메탄 (70 mL)으로 처리하여 목적 생성물

을 회백색 고체 (47.2 g, 96%)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.51 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 3.60 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J=6.21$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 26.50, 27.95, 42.37, 50.40, 84.76, 149.53.

단계 3: 시클로프로필술포닐아민 tert-부틸 카르바메이트의 제조

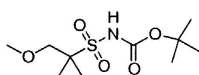


n-부틸리튬 (74.7 mL, 119.5 mmol, hexan 중 1.6 M)의 용액을 건식 THF (105 mL) 중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 -78°C 로 냉각하였다. 이 용액에 건식 THF (105 mL) 중 단계 2의 생성물 (14 g, 54.3 mmol)의 용액을 20 내지 30분간 적가하였다. 드라이아이스 조를 제거하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 빙초산 (3.4 mL)으로 반응을 종결시키고, 진공에서 농축하고, 디클로로메탄 (100 mL)과 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 목적 생성물을 왁스형의 회백색 고체 (12.08 g, 100%)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 2.88 (m, 1H), 7.43 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 6.21, 28.00, 31.13, 84.07, 149.82.

3b. 1-메톡시-메틸시클로프로필술포나미드의 제조

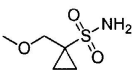
단계 1: 1-메톡시메틸시클로프로필술포닐아민 tert-부틸카르바메이트의 제조



THF (30 mL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각한 시클로프로필술포닐아민 tert-부틸 카르바메이트 (1.0 g, 4.5 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (6.4 mL, 10.2 mmol, hexan 중 1.6 M)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 용액에 클로로메틸 메틸 에테르의 순수 용액 (0.40 mL, 5.24 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 천천히 밤새 실온으로 가온하였다. 1 N의 수성 HCl을 사용하여 용액의 pH를 3으로 조절한 후, 에틸 아세테이트 (4×50 mL로 분할하여)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 농축하여 1-메톡시메틸시클로프로필술포닐아민 tert-부틸카르바메이트를 왁스형 고체 (1.20 g, 100%)로 수득하고, 추가로 정제하지 않고 바로 다음 반응에서 사용하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.54 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 11.37, 28.29, 40.38, 58.94, 73.43, 83.61, 149.57.

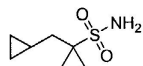
단계 2: 1-메톡시메틸시클로프로필술포나미드의 제조



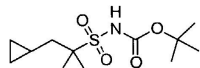
1-메톡시메틸시클로프로필술포닐아민 tert-부틸카르바메이트 (1.14 g, 4.30 mmol)의 용액을 50%의 TFA/디클로로메탄 (30 mL) 용액 중에 용해시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 80g의 SiO_2 (0 \rightarrow 60% 에틸 아세테이트/hexan으로 용리함) 상에서 크로마토그래피 분석하여 1-메톡시메틸시클로프로필술포나미드를 백색 고체 (0.55 g, 2 단계에 77%)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.85 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 11.17, 40.87, 59.23, 74.80; LRMS m/z 183 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

3c. 1-시클로프로필메틸시클로프로필술폰아미드의 제조



단계 1: 1-시클로프로필메틸시클로프로필술폰아민 tert-부틸카르바메이트의 제조

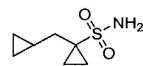


1-시클로프로필메틸시클로프로필술폰아민 tert-부틸카르바메이트를 1.10 당량의 시클로프로필메틸 브로마이드를 친전자체로 사용한 것을 제외하고는 1-메톡시메틸시클로프로필술폰아민 tert-부틸카르바메이트의 합성에 기술된 과정에 따라 92%의 수율로 수득하였다. 상기 화합물을 정제하지 않고 바로 다음 단계에서 바로 사용하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ

0.10 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.87 (d, $J=7.0$ Hz, 2H).

단계 2: 1-시클로프로필메틸-시클로프로필술폰아미드의 제조

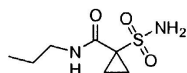


상기 화합물을 1-메톡시메틸시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정에 따라 1-시클로프로필메틸시클로프로필술폰아민 tert-부틸카르바메이트로부터 65%의 수율로 수득하였다. 상기 화합물을 헥산 중 에틸 아세테이트 (0→60%)를 용리액으로 사용하는 SiO_2 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

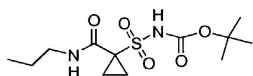
$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 0.15 (m, 2H), 0.51 (m,

2H), 1.01 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.86 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS m/z 193 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

3d. 1-프로필카르바모일시클로프로판-술폰아미드의 제조



단계 1: 1-프로필카르바모일시클로프로판술폰아미드 tert-부틸카르바메이트의 제조

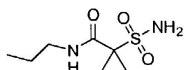


상기 화합물을 1.10 당량의 n-프로필 이소시아네이트를 친전자체로 사용한 것을 제외하고는 1-메톡시메틸시클로프로필술폰아민 tert-부틸카르바메이트의 합성에 기술된 과정에 따라 100%의 조 수율로 수득하였다. 상기 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에서 바로 사용하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 0.10 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 1.10 (m,

2H), 1.49 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.87 (d, $J=7.0$ Hz, 2H).

단계 2: 1-프로필카르바모일시클로프로판-술폰아미드의 제조

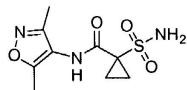


상기 물질이 최소량의 디클로로메탄/헥산로부터 재결정화되므로 크로마토그래피를 사용하지 않았다는 점을 제외하고는 1-메톡시메틸시클로프로필술폰아미드의 합성에 기술된 과정에 따라 1-프로필카르바모일시클로프로판술폰

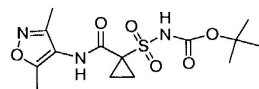
아미드 tert-부틸카르바메이트로부터 상기 화합물을 50%의 수율로 수득하였다

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.15 (m, 2H),
0.51 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.86 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); ^{13}C
NMR (CDCl_3) δ 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS m/z 193 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

3e. 1-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)카르바모일시클로프로판술폰아미드의 제조

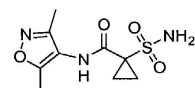


단계 1: 1-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)카르바모일시클로프로판술폰아미드 tert-부틸카르바메이트의 제조



상기 화합물을 1.20 당량의 3,5-디메틸이속사졸-4-이소시아네이트를 친전자체로 사용한 것을 제외하고는 1-메톡시메틸시클로프로필술폰아민 tert-부틸카르바메이트의 합성에 기술된 과정에 따라 100%의 조 수율로 수득하였다. 상기 화합물을 정제하지 않고 다음 반응에서 바로 사용하였다.

단계 2: 1-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)카르바모일시클로프로판술폰아미드의 제조

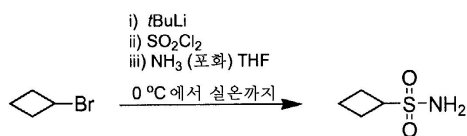


상기 화합물을 4 N의 HCl/디옥산 (30 mL, 120 mmol)을 사용하여 밤새 교반하고, 농축하고, 바이오타지(Biotage) 40M 컬럼 (0→5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리함)으로 크로마토그래피 분석하여 1-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)카르바모일시클로-프로판술폰아미드 tert-부틸카르바메이트 (1.62 g, 4.52 mmol)로부터 50%의 수율로 (580 mg) 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (메탄올- d_4) δ 1.57 (m, 2H), 1.61 (m 2H),
2.15 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.84 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (메탄올- d_4) δ 9.65, 10.94, 15.01,
46.11, 114.82, 159.45, 165.55, 168.15; LRMS m/z 260 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

4. 시클로알킬브로마이드로부터의 시클로알킬술폰아미드의 제조

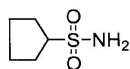
4a. 시클로부틸 브로마이드로부터의 시클로부틸술폰아미드의 제조



-78 °C로 냉각한 30 mL의 무수 디에틸 에테르 (디에틸 에테르) 중 시클로부틸 브로마이드 (5.0 g, 37.0 mmol)의 용액에 펜탄 중 1.7 M의 tert-부틸리튬 (44 mL, 74.8 mmol)을 첨가하였다. 1.5시간에 걸쳐 용액을 천천히 -35 °C로 가온하였다. 이 혼합물을 -40 °C로 냉각한, 새로 증류한 헥산 (100 mL) 중 설퍼틸 클로라이드 (5.0 g, 37.0 mmol)의 용액에 천천히 주입하고, 1시간에 걸쳐 0 °C로 가온하고, 조심스럽게 진공에서 농축하였다. 이 혼합물을 디에틸 에테르 중에 다시 용해시키고, 약간의 빙냉수로 1회 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 조심스럽게 농축하였다. 이 혼합물을 20 mL의 THF 중에 다시 용해시키고, 500 mL의 THF 중 포화 NH_3 에 적가하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 조질의 황색 고체를 수득하고, 1 내지 2 방울의 메탄올로 최소량의 헥산 중 디클로로메탄으로부터 재결정화하여 목적 생성물을 백색 고체 (1.90 g, 38%)로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.95-2.06 (m, 2H), 2.30-2.54 (m, 4H), 3.86 (p, $J=8$ Hz, 1H), 4.75 (brs, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.43, 23.93, 56.29. HRMS m/z ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ $\text{C}_4\text{H}_8\text{NSO}_2$ 에 대한 계산치 : 134.0276, 실험치 134.0282.

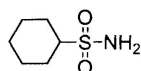
4b. 시클로펜틸 술폰아미드의 제조



에테르 중 2 M의 시클로펜틸마그네슘 클로라이드 (18.5 mL, 37.0 mmol)의 용액에 -78°C 로 냉각한, 새롭게 증류한 헥산 (100 mL) 중 설퍼틸 클로라이드 (3.0 mL, 37.0 mmol) (알드리치(Aldrich)로부터 구입함)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 0°C 로 가온한 후, 조심스럽게 진공에서 농축하였다. 이 혼합물을 디에틸 에테르 (200 mL) 중에 다시 용해시키고, 약간의 빙냉수 (200 mL)로 1회 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 조심스럽게 농축하였다. 이 혼합물을 35 mL의 THF에 다시 용해시키고, 500 mL의 THF 중 포화 NH_3 에 적가하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 조질의 황색 고체를 수득하고, 70%의 에틸 아세테이트-헥산을 용리액으로 사용하는 실리카겔 (50 g)로 잔류물을 여과한 후, 용액을 농축하였다. 1 내지 2 방울의 메탄올로 최소량의 헥산 중 디클로로메탄으로부터 잔류물을 재결정화하여 목적 생성물을 백색 고체 (2.49 g, 41%)로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.58-1.72 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 1H), 4.80 (br s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 25.90, 28.33, 63.54; MS m/e 148 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

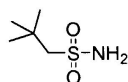
4c. 시클로헥실 술폰아미드의 제조



디에틸 에테르 중 2 M의 시클로헥실마그네슘 클로라이드 (18.5 mL, 37.0 mmol) (티씨아이 아메리카스(TCI Americas))의 용액을 -78°C 로 냉각한, 새롭게 증류한 헥산 (100 mL) 중 설퍼틸 클로라이드 (3.0 mL, 37.0 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 0°C 로 가온한 후, 조심스럽게 진공에서 농축하였다. 이 혼합물을 디에틸 에테르 (200 mL) 중에 다시 용해시키고, 약간의 빙냉수 (200 mL)로 1회 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 조심스럽게 농축하였다. 이 혼합물을 35 mL의 THF 중에 다시 용해시키고, 500 mL의 THF 중 포화 NH_3 에 적가하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 조질의 황색 고체를 수득하고, 70%의 에틸 아세테이트-헥산을 용리액으로 사용하여 실리카겔 (50 g)로 잔류물을 여과하고, 농축하였다. 1 내지 2 방울의 메탄올로 최소량의 헥산 중 디클로로메탄으로부터 농축액을 재결정화하여 목적 생성물을 백색 고체 (1.66 g, 30%)로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.11-1.37 (m, 3H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.91 (tt, $J=12, 3.5$ Hz, 1H), 4.70 (br s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 25.04, 25.04, 26.56, 62.74; MS m/e 162 ($\text{M}-1$) $^-$.

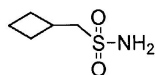
4d. 네오펜틸술폰아미드의 제조



시클로헥실술폰아미드의 제조 과정에 따라, 디에틸 에테르 중 0.75 M의 네오펜틸마그네슘 클로라이드 (49 mL, 37 mmol) (알파(Alfa))를 변환하여 목적 생성물을 백색 고체 (1.52 g, 27%)로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17 (s, 9H), 3.12 (s, 2H), 4.74 (brs, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 29.46, 31.51, 67.38; MS m/e 150 ($\text{M}-1$) $^-$.

<379> 4e. 시클로부틸카르비닐술폰아미드의 제조



<380>

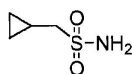
<381> 아세톤 (150 mL) 중 시클로부틸카르비닐 브로마이드 (12.3 g, 83 mmol) (알드리치) 및 나트륨 요오다이드 (13.7 g, 91 mmol)의 용액을 밤새 환류 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 무기 고체를 여과하여 제거하고, 아세톤 및 시클로프로필카르비닐 요오다이드 (8.41 g, 46%)을 증류하여 제거하였다 (각각 상온, 및 80 °C에서 150 torr).

<382> -78 °C로 냉각한 무수 디에틸 에테르 (30 mL) 중 시클로부틸 카르비닐 요오다이드 (4.0 g, 21.98 mmol)의 용액을 시클로헥산 중 1.3 M의 sec-부틸리튬 (17 mL, 21.98 mmol)의 용액에 주입하고, 용액을 5분간 교반하였다. 이 혼합물에 -78 °C로 냉각한, 새롭게 증류한 헥산 (110 mL) 중 설퍼틸 클로라이드 (3.0 g, 21.98 mmol)의 용액을 주입하고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온한 후, 조심스럽게 진공에서 농축하였다. 이 혼합물을 디에틸 에테르 중에 다시 용해시키고, 약간의 빙냉수로 1회 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 조심스럽게 농축하였다. 이 혼합물을 30 mL의 THF에 다시 용해시키고, 500 mL의 THF 중 포화 NH₃에 적가하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 조질의 황색 고체를 수득하고, 1 내지 2 방울의 메탄올로 최소량의 헥산 중 디클로로메탄으로부터 재결정화하여 목적 생성물을 백색 고체 (1.39 g, 42%)로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.81-2.03 (m, 4H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.22 (d, J=7 Hz, 2H), 4.74 (brs, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19.10, 28.21, 30.64, 60.93. MS m/e 148 (M-H⁺).

<383>

<384> 4f. 시클로프로필카르비닐술폰아미드의 제조



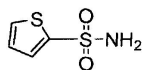
<385>

<386> 시클로부틸카르비닐술폰아미드의 제조를 위해 사용한 과정을 이용하여, 시클로프로필카르비닐술폰아미드를 시클로프로필카르비닐 브로마이드 (알드리치)로부터 제조하였다 (또한, 문헌 [JACS 1981, p.442-445] 참조).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.39-0.44 (m, 2H), 0.67-0.76 (m, 2H), 1.13-1.27 (m, 1H), 3.03 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.74 (brs, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 4.33, 5.61, 59.93; MS m/e 134 (M-1).

<387>

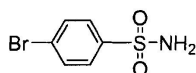
<388> 4g. 2-티오펜술폰아미드의 제조



<389>

<390> 목적 생성물을 문헌 [Justus Liebigs Ann. Chem. 1933, 501, p.174-182]에 기술된 방법을 이용하여 2-티오펜술폰 포닐 클로라이드 (알드리치로부터 구입함)로부터 제조하였다.

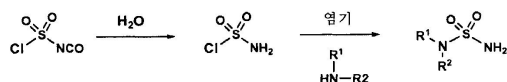
<391> 4h. 4-브로모벤젠술폰아미드의 제조



<392>

<393> 4-브로모페닐술폰아미드를 시판되는 4-브로모술폰닐 클로라이드를 THF 중 포화 암모니아로 처리하여 제조하였다.

<394> 5. 술폰아미드 제조의 일반적인 과정



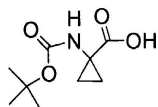
<395>

<396> THF 중 물 (1 당량)을 THF 중 클로로술폰닐 이소시아네이트 (1 당량)의 차가운 (-20 °C) 교반 용액에 첨가하여

중간체인 술파모일 클로라이드를 제조하고, 생성된 용액을 0 ℃로 가온하였다. 이 용액에 무수 트리에틸아민 (1 당량)을 첨가한 후, 필수적으로 2차 아민 (1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후, 여과하고, 여과액을 농축하여 목적하는 술파미드를 수득하였다.

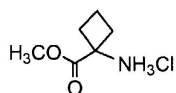
<397> 실시예 2: P1 중간체의 제조

<398> 5. 1-tert-부톡시카르보닐아미노시클로프로판 카르복실산은 시판된다.



<399>

<400> 6. 1-아미노시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르 · 히드로클로라이드의 제조

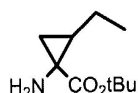


<401>

<402> 1-아미노시클로부탄카르복실산 (100 mg, 0.869 mmol)(토크리스(Tocris))을 10 mL의 메탄올 중에 용해시켰다. HCl 가스를 2시간 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하여 144 mg의 황색 오일을 수득하였다. 10 mL의 디에틸 에테르로 처리하여 100 mg의 목적 생성물을 백색 고체로 수득하였다.

<403> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.10-2.25 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 9.21 (br s, 3H).

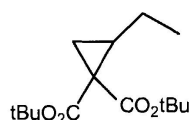
<404> 7a. (1R,2R)/(1S,2S) 1-아미노-2-에틸시클로프로판카르복실산 tert-부틸 에스테르 (라세미 혼합물)의 제조



<405>

<406> 에틸은 카르복시에 대해서 syn이다.

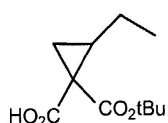
<407> 단계 1: 하기 제시된 2-에틸시클로프로판-1,1-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르의 제조



<408>

<409> 50%의 NaOH 수용액 (H_2O 185 mL 중 92.4 g) 중 벤질트리에틸암모늄염 (21.0 g, 92.2 mmol)의 현탁액에 1,2-디브로모부탄 (30.0 g, 138.9 mmol) 및 디-tert-부틸말로네이트 (20.0 g, 92.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 힘차게 교반하고, 얼음과 물의 혼합물로 처리하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 ($3\times$)으로 추출하고, 물 ($3\times$) 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 100 g, 헥산 중 3%의 디에틸 에테르)로 정제하여 목적 생성물 (18.3 g, 67.8 mmol, 수율 73%)을 수득하고, 다음 반응에서 바로 사용하였다.

<410> 단계 2: 하기 제시된 라세미 2-에틸시클로프로판-1,1-디카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조

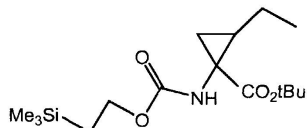


<411>

<412> 단계 1의 생성물 (18.3 g, 67.8 mmol)을 0 ℃에서 건식 디에틸 에테르 (500 mL) 중 칼륨 tert-부톡사이드 (33.55 g, 299.0 mmol)의 현탁액에 첨가하고, H_2O (1.35 mL, 75.0 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 힘차게 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 및 물의 혼합물에 붓고, 디에틸 에테르 ($3\times$)로 세척하였다. 0 ℃에서 수성

층을 10%의 수성 시트르산 용액으로 산성으로 pH를 조절하고, 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2×) 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 목적 생성물을 연황색 오일 (10 g, 46.8 mmol, 수율 69%)로 수득하였다.

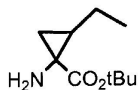
단계 3: 하기 제시된 (1R,2R)/(1S,2S) 2-에틸-1-(2-트리메틸실릴아닐에톡시)카르보닐아미노)시클로프로판-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조



건식 벤젠 (160 mL) 중 단계 2의 생성물 (10 g, 46.8 mmol) 및 3 g의 새롭게 활성화된 4A 분자체의 현탁액에 트리에틸아민 (7.50 mL, 53.8 mmol) 및 DPPA (11 mL, 10.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3.5시간 동안 환류 가열하고, 2-트리메틸실릴아닐에탄올 (13.5 mL, 94.2 mmol)로 처리하고, 밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 디에틸 에테르로 희석하고, 10%의 수성 시트르산 용액, 물, 포화 수성 NaHCO₃, 물 (2×) 및 염수 (2×)로 순차적으로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (120 mL) 중 10 g의 알드리치 폴리이소시아네이트 스캐빈저 수지와 현탁시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 여과하여 목적 생성물 (8 g, 24.3 mmol, 52%)을 연황색 오일로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.03 (s, 9H), 0.97 (m, 5H), 1.20 (br m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.70 (m, 4H), 4.16 (m, 2H), 5.30 (br s, 1H).

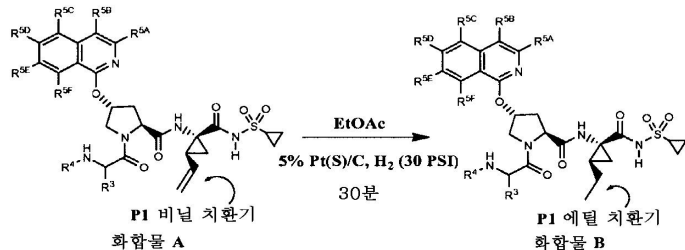
단계 4: 하기 제시된 (1R,2R)/(1S,2S) 1-아미노-2-에틸시클로프로판카르복실산 tert-부틸 에스테르 (라세미 혼합물)의 제조



에틸은 카르복시에 syn이다.

단계 3의 생성물 (3 g, 9 mmol)에 THF 중 1.0 M의 TBAF의 용액 (9.3 mL, 9.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각하고, 500 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 용액을 연속해서 물 (2×100 mL) 및 염수 (2×100 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 목적 생성물을 수득하였다.

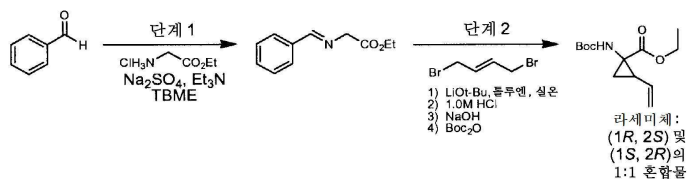
7b. 하기 제시된 P1 비닐 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물을 상응하는 포화 P1 유사체로 변환하는 일반적인 방법



대략 15 mL의 EtOAc 중 화합물 A (대략 100 mg) 및 Pt(S)/C (5%, 10 mg)의 현탁액을 0.5시간 동안 수소화 (H₂, 30 PSI)하였다. 셀라이트 플러그로 여과한 후, 여과액을 농축하고, 정제하여 목적 생성물인 화합물 B를 수득하였다.

8. 라세미 (1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 제조

<425> <반응식 1>



<426>

<427> 단계 1:

<428> 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (304 g, 2.16 mole)을 tert-부틸메틸 에테르 (1.6 L) 중에 현탁시켰다. 벤즈알데히드 (231 g, 2.16 mole) 및 무수 황산나트륨 (155 g, 1.09 mole)을 첨가하고, 얼음-물 조를 이용하여 혼합물을 0 °C로 냉각하였다. 30분간 트리에틸아민 (455 mL, 3.26 mole)을 적가하고, 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 빙냉수 (1 L)를 첨가하여 반응을 종결시키고, 유기층을 분리하였다. 수성상을 tert-부틸메틸 에테르 (0.5 L)로 추출하고, 유기상을 합하고, 포화 수성 NaHCO₃ (1 L) 및 염수 (1 L)의 혼합물로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 392.4 g의 N-벤질 이민 생성물을 농후한 황색 오일로 수득하고, 다음 단계에서 바로 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.31 (s, 1H).

<429>

<430> 단계 2:

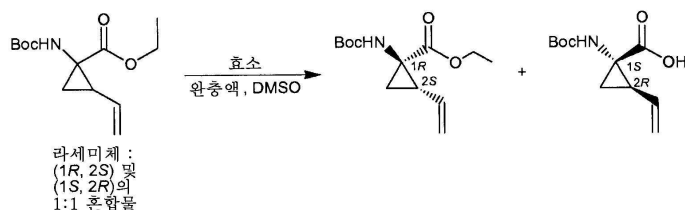
<431> 건식 톨루엔 (1.2 L) 중 리튬 tert-부톡사이드 (84.1 g, 1.05 mol)의 현탁액에 건식 톨루엔 (0.6 L) 중 글리신 에틸 에스테르의 N-벤질 이민 (100 g, 0.526 mol) 및 트랜스-1,4-디브로모-2-부텐 (107 g, 0.500 mol)의 혼합물을 60분간 적가하였다. 적가가 완료되자마자, 짙은 적색의 혼합물을 물 (1 L) 및 tert-부틸메틸 에테르 (TBME, 1 L)를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 수성상을 분리하고, TBME (1 L)로 2번째로 추출하였다. 유기상을 합하고, 1.0 M의 HCl (1 L)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 물 (0.8 L)로 추출하였다. 이후, 수성상을 합하고, 염 (700 g)으로 포화시키고, TBME (1 L)를 첨가하고, 혼합물을 0 °C로 냉각하였다. 이후, 10.0 M의 NaOH를 적가하여 교반 혼합물을 염기성 (pH 14)으로 만들고, 유기층을 분리하고, 수성상을 TBME (2×500 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 부피가 1 L가 될 때까지 농축하였다. 유리 아민의 용액에 Boc₂O 또는 디-tert-부틸디카보네이트 (131 g, 0.600 mol)를 첨가하고, 혼합물을 4일간 실온에서 교반하였다. 추가로 디-tert-부틸디카보네이트 (50 g, 0.23 mol)를 반응물에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류한 후, 밤새 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 80 g의 조 물질을 수득하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂ 2.5 kg, 1→2% CH₃OH/CH₂Cl₂로 용리함)로 정제하여 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (57 g, 53%)를 황색 오일로 수득하고, 냉장고에 넣어 고체화하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.76-1.82 (br m, 1H), 2.14 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.29 (dd, J = 17.6, 1.7 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J = 17.6, 10.3, 8.9 Hz, 1H); MS m/z 254.16 (M-1).

<432>

<433> 9. N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 분할

<434> <반응식 2>

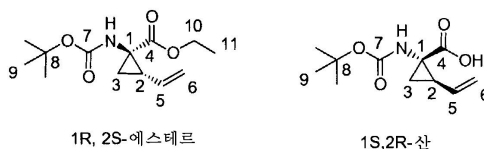


<435>

<436> 분할 A

<437> 39 °C로 유지하고, 300 rpm으로 교반하는 12 리터의 재킹(jacked) 반응기에 담은 나트륨 포스페이트 완충액 (0.1 M, 4.25 리터 ("L"), pH 8)의 수용액에 알칼라아제 2.4 L(Alcalase 2.4L) 511 g (약 425 mL) (노보짐 노쓰 아메리카 인크.(Novozymes North America Inc.))을 첨가하였다. 혼합물의 온도가 39 °C에 도달하면, 50%의 NaOH 수용액을 첨가하여 pH를 8.0으로 조절하였다. 이후, DMSO (850 mL) 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (85 g)의 용액을 40분에 걸쳐 첨가하였다. 24.5시간 동안 반응 온도를 40 °C로 유지하고, 그동안 50%의 NaOH 수용액을 이용하여 1.5시간 및 19.5시간의 시점에서 혼합물의 pH가 8.0이 되도록 조절하였다. 24.5시간 후, 에스테르의 거울상이성질체 잉여를 97.2%로 측정하고, 반응물을 실온 (26 °C)으로 냉각하고, 밤새 (16시간) 교반한 후 에스테르의 거울상이성질체 잉여를 100%로 측정하였다. 이어서, 50%의 NaOH로 반응 혼합물의 pH를 8.5로 조절하고, 생성된 혼합물을 MTBE (2×2 L)로 추출하였다. 합한 MTBE 추출물을 5%의 NaHCO₃ (3×100 mL) 및 물 (3×100 mL)로 추출하고, 진공에서 농축하여 거울상이성질체적으로 순수한 N-Boc-(1R,2S)/-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르를 연황색 고체 (42.55 g; 순도: 210 nm에서 97%, 산을 포함하지 않음; 100%의 거울상이성질체 잉여 ("ee"))로 수득하였다.

<438> 추출 과정으로부터의 수성층을 50%의 H₂SO₄로 pH 2로 산성화하고, MTBE (2×2 L)로 추출하였다. MTBE 추출물을 물 (3×100 mL)로 세척하고, 농축하여 산을 연황색 고체 (42.74 g; 순도: 210 nm에서 99%, 에스테르를 포함하지 않음)로 수득하였다.



<439>

	에스테르	산
고분해능 질량 분석기	(+) ESI, C ₁₃ H ₂₂ NO ₄ , [M+H] ⁺ , 계산치 256.1549, 실측치 256.1542	(-) ESI, C ₁₁ H ₁₆ NO ₄ , [M-H] ⁻ , 계산치 226.1079, 실측치 226.1089
NMR로 관찰한 화학 이동 용매 : CDCl ₃ (양자 δ 7.24 ppm, C-13 δ 77.0 ppm) 브루커 DRX-500C: 양자 500.032 MHz, 탄소 125.746 MHz		

<440>

위치	양자(유형) ppm	C-13 ppm	양자(유형) ppm	C-13 ppm
1	----	40.9	----	40.7
2	2.10 (q, $J = 9.0$ Hz)	34.1	2.17 (q, $J = 9.0$ Hz)	35.0
3a	1.76 (br)	23.2	1.79 (br)	23.4
3b	1.46 (br)		1.51, (br)	
4	----	170.8	----	175.8
5	5.74 (ddd, $J = 9.0, 10.0, 17.0$ Hz)	133.7	5.75 (m)	133.4
6a	5.25 (d, $J = 17.0$ Hz)	117.6	5.28 (d, $J = 17.0$ Hz)	118.1
6b	5.08 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz)		5.12 (d, $J = 10.5$ Hz)	
7	----	155.8	----	156.2
8	----	80.0	----	80.6
9	1.43 (s)	28.3	1.43 (s)	28.3
10	4.16 (m)	61.3	----	----
11	1.23 (t, $J = 7.5$ Hz)	14.2	----	----

<441>

<442> 분할 B

<443> 24 웰 플레이트 (용량: 10 mL/웰)의 웰 중의 100 mM의 Heps·Na 완충액 (pH 8.5) 0.5 mL에, 사비나제 16.0L(Savinase 16.0L) (바실러스 클라우지(Bacillus clausii)로부터의 프로테아제) (노보짐 노쓰 아메리카 인크.) 0.1 mL 및 DMSO (0.1 mL) 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (10 mg)의 용액을 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 40 °C에서 250 rpm으로 인큐베이션하였다. 18시간 후, 에스테르의 거울상이성질체 잉여를 다음과 같이 44.3%로 측정하였다: 0.1 mL의 반응 혼합물을 제거하고, 1 mL의 에탄올과 잘 혼합하였다; 원심분리 후, 10 마이크로리터 ("μL")의 상등액을 키랄 HPLC로 분석하였다. 잔류하는 반응 혼합물에, 0.1 mL의 DMSO를 첨가하고, 40 °C에서 250 rpm으로 추가로 3일간 플레이트를 인큐베이션한 후, 에탄올 4 mL를 웰에 첨가하였다. 원심분리 후, 10 μL의 상등액을 키랄 HPLC로 분석하고, 에스테르의 거울상이성질체 잉여가 100%로 측정하였다.

<444> 분할 C

<445> 24 웰 플레이트 (용량: 10 mL/웰)의 웰 중의 100 mM의 Heps·Na 완충액 (pH 8.5) 0.5 mL에, 에스페라제 8.0L(Esperease 8.0L) (바실러스 할로듀란즈(Bacillus halodurans)로부터의 프로테아제) (노보짐 노쓰 아메리카 인크.) 0.1 mL 및 DMSO (0.1 mL) 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (10 mg)의 용액을 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 40 °C에서 250 rpm으로 인큐베이션하였다. 18시간 후, 에스테르의 거울상이성질체 잉여를 다음과 같이 39.6%로 측정하였다: 0.1 mL의 반응 혼합물을 제거하고, 1 mL의 에탄올과 잘 혼합하였다; 원심분리 후, 10 μL의 상등액을 키랄 HPLC로 분석하였다. 잔류하는 반응 혼합물에, 0.1 mL의 DMSO를 첨가하고, 40 °C에서 250 rpm으로 추가로 3일간 플레이트를 인큐베이션한 후, 에탄올 4 mL를 웰에 첨가하였다. 원심분리 후, 10 μL의 상등액을 키랄 HPLC로 분석하고, 에스테르의 거울상이성질체 잉여가 100%로 측정하였다.

<446> 샘플 분석은 다음 방법으로 수행하였다:

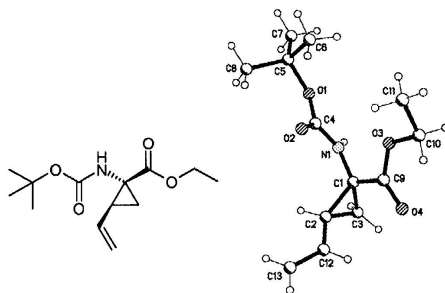
<447> 1) 샘플 준비: 약 0.5 mL의 반응 혼합물을 10 부피의 에탄올과 잘 혼합하였다. 원심분리 후, 10 μL의 상등액을 HPLC 컬럼 상에 주입하였다.

<448> 2) 변환 측정:

<449> 컬럼: YMC ODS A, 4.6×50 mm, S-5 μm

- <450> 용매: A, 1 mM의 HCl 수용액; B, CH₃CN
- <451> 구배: 1분간 30% B; 0.5분간 30→45% B; 1.5분간 45% B; 0.5분간 45→30% B.
- <452> 유량: 2 mL/분
- <453> UV 검출: 210 nm
- <454> 체류시간: 산, 1.2분; 에스테르, 2.8분.
- <455> 3) 에스테르에 대한 거울상이성질체 잉여 측정:
- <456> 컬럼: CHIRACEL OD-RH, 4.6×150 mm, S-5 μm
- <457> 이동상: CH₃CN/50 mM의 HClO₄ 수용액 (67/33)
- <458> 유량: 0.75 mL/분
- <459> UV 검출: 210 nm.
- <460> 체류시간:
- <461> (1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산, 5.2분;
- <462> 라세미 화합물 (1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르, 18.5분 및 20.0분;
- <463> (1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르, 18.5분.
- <464> 분할 D
- <465> 0.3 M의 나트륨 포스페이트 완충액 (pH 8) 5 L를 20 L의 재킹 반응기에서 38 °C로 유지하고, 130 rpm으로 교반하였다. 4 L의 알칼라제 2.4L (노보짐 노쓰 아메리카 인크.) 및 증류수 1L를 반응기에 첨가하였다. 혼합물의 온도가 38 °C에 근접했을 때, 10 N의 NaOH로 pH를 7.8로 조절하였다. DMSO (5 L) 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (500 g)의 용액을 적하 깔대기로 1시간 동안 반응기에 첨가하였다. 이후, 반응 온도를 48 °C로 조절하였다. 21시간 후, 에스테르의 거울상이성질체 잉여가 99.3%에 도달하였다. 24시간째에 가열을 중단하고, 반응물을 천천히 실온 (약 25 °C)으로 냉각하고, 밤새 교반하였다. 10 N의 NaOH로 반응 혼합물의 pH를 8.5로 조절하고, 혼합물을 MTBE (2×4 L)로 추출하였다. 합한 MTBE 추출물을 5%의 NaHCO₃ (3×400 mL) 및 물 (3×400 mL)로 세척하고, 농축하여 거울상이성질체적으로 순수한 N-Boc-(1R,2S)/-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르를 연황색 결정 (259 g; 순도: 210 nm에서 96.9%, 산을 포함하지 않음; 100% ee)으로 수득하였다.
- <466> 분할 E
- <467> 0.1 M의 나트륨 포스페이트 완충액 (pH 8) 10 L를 20 L의 재킹 반응기에서 40 °C로 유지하고, 360 rpm으로 교반하였다. 알칼라제 2.4L (노보짐 노쓰 아메리카 인크.) 1.5 L를 반응기에 첨가하였다. 혼합물의 온도가 38 °C에 근접했을 때, 10 N의 NaOH로 pH를 8.0으로 조절하였다. DMSO (2 L) 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (200 g)의 용액을 적하 깔대기로 1시간 동안 반응기에 첨가하였다. 이후, 반응 온도를 40 °C로 조절하였다. 3시간 후, 10 N의 NaOH로 pH를 8.0으로 조절하였다. 21시간 후, 반응물을 25 °C로 냉각하고, 10 N의 NaOH로 반응 혼합물의 pH를 8.5로 조절하고, MTBE (2×5 L)로 추출하였다. 합한 MTBE 추출물을 5%의 NaHCO₃ (3×500 mL) 및 물 (3×200 mL)로 세척하고, 농축하여 110 g의 황색 오일을 수득하였다. 오일을 실온에서 실내 진공 하에 두고, 거울상이성질체적으로 순수한 N-Boc-(1R,2S)/-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르를 무색의 긴 막대형 결정 (101 g; 순도: 210 nm에서 97.9%, 산을 포함하지 않음; 100% ee)으로 수득하였다.
- <468> 거울상이성질체적으로 순수한 N-Boc-(1R,2S)/-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 결정 구조는 단일 결정 분석 (X-선 NB#: 52795-093, 참조 코드: 634592N1)에 의해 특징화되었다. 절대 배열은 알려진 키랄 중심 또는 더 무거운 원자(들)의 기여로 확립되지 않았다. 결정학적 a-축을 따라 쇠 구조가 아마이드 기와 카르보닐 산소 원자 (N...O 3.159 Å) 사이의 분자간 수소 결합을 통해 형성된다.

<469> N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 구조:



<470>

<471> 결정 데이터:

<472> 화학식: $C_{13}H_{21}N_1O_4$

<473> 결정계: 사방정계

<474> 공간군: $P2_12_12_1$

<475> $a = 5.2902(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$

<476> $b = 13.8946(2) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$

<477> $c = 19.9768(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$

<478> $V = 1468.40(4) \text{ \AA}^3$

<479> $Z = 4$, $d_x = 1.155 \text{ g cm}^{-3}$

<480> 격자 매개변수에 대한 반사 수: 6817

<481> 격자 매개변수에 대한 Θ 범위 ($^\circ$): 2.2-65.2

<482> 흡수 계수 (mm^{-1}): 0.700

<483> 실험:

<484> 결정화

<485> 결정원: MTBE

<486> 결정 모양: 무색 막대

<487> 결정 크기 (mm): 0.12 X 0.26 X 0.30

<488> 데이터 수집

<489> 온도 (K): 293

<490> Θ_{max} ($^\circ$): 65.2 (Cu K α)

<491> 측정된 반사 수: 7518

<492> 독립 반사 수: 2390 ($R_{\text{int}} = 0.0776$)

<493> 관찰된 반사 수 ($I \geq 2\sigma$): 2284

<494> 흡수 보정 ($T_{\text{min}}-T_{\text{max}}$): 0.688-1.000

<495> 분할 F

<496> 0.2 M의 나트륨 보레이트 완충액 (pH 9) 5 L를 45 $^\circ\text{C}$ 에서 20 리터의 재킷 반응기 중에 유지하고, 400 rpm으로 교반하였다. 3 L의 증류수 및 4 L의 사비나제 16L, EX 유형 (노보짐 노쓰 아메리카 인크.)을 반응기에 첨가하

였다. 혼합물의 온도가 45 °C에 근접했을 때, 10 N의 NaOH로 pH를 8.5로 조절하였다. DMSO (2 L) 중 라세미 N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (200 g)의 용액을 적하 깔대기로 40분에 걸쳐 반응기에 첨가하였다. 이후, 반응 온도를 48 °C로 조절하였다. 2시간 후, 10 N의 NaOH로 pH를 9.0으로 조절하였다. 18시간째에, 에스테르의 거울상이성질체 잉여가 72%에 도달하였고, 10 N의 NaOH로 pH를 9.0으로 조절하였다. 24시간째에, 온도를 35 °C로 낮추었다. 42시간째에, 온도를 48 °C로 높이고, 10 N의 NaOH로 pH를 9.0으로 조절하였다. 48시간째에 가열을 멈추고, 반응물을 천천히 실온 (약 25 °C)으로 냉각하고, 밤새 교반하였다. 66시간째에, 반응 혼합물의 pH는 8.6이었다. 혼합물을 MTBE (2×4 L)로 추출하였다. 합한 MTBE 추출물을 5%의 NaHCO₃ (6×300 mL) 및 물 (3×300 mL)로 세척하고, 농축하여 거울상이성질체적으로 순수한 N-Boc-(1R,2S)/-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르를 연황색 결정 (101A g; 순도: 210 nm에서 95.9%, 산을 포함하지 않음; 98.6% ee)으로 수득하였다.

<497> 10. 키랄 (1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드의 제조



<498>

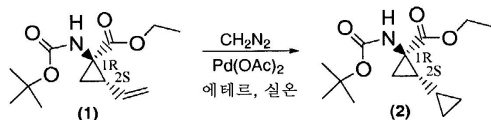
<499> (1R,2S) N-Boc-1-아미노-2-비닐시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 (8.5 g, 33.3 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 200 mL의 4 N의 HCl/디옥산 (알드리치)과 교반하였다. 온도를 40 °C미만으로 유지하면서, 용매를 감압 하에 제거하였다. 이와 같이 하여, (1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (6.57 g, 약 100%)를 연한 황갈색의 고체로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.31 (t, J=7.0 Hz,

3H), 1.69-1.82 (m, 2H), 2.38 (q, J=8.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 5.22 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H). MS m/z 156 (M⁺+1).

<500>

<501> 11. N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-시클로프로필시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르의 제조



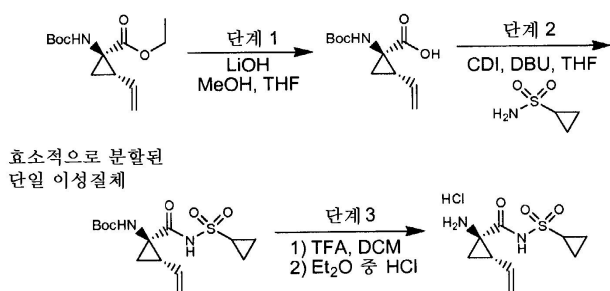
<502>

<503> 디에틸 에테르 (10 mL) 중 N-Boc-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로판 카르복실산 (255 mg, 1.0 mmol)의 용액을 팔라듐 아세테이트 (5 mg, 0.022 mmol)로 처리하였다. 오렌지색/적색의 용액을 질소 분위기 하에 두었다. 디에틸 에테르 중 과량의 디아조메탄을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 질소 흐름을 이용하여 과량의 디아조메탄을 제거하고, 생성된 용액을 회전 증발로 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (10% 에틸 아세이트/헥산)로 (1R,2S)-N-Boc-1-아미노-2-시클로프로필시클로프로판 카르복실산 에틸 에스테르 (210 mg, 78%)를 무색 오일로 수득하였다. MS m/z 270 (M⁺+H).

<504> P1'-P1 중간체의 제조

<505> 12. P1P1'의 제조:

<506> <반응식 1>



<507>

<508> 단계 1:

<509> THF (7 mL) 및 메탄올 (7 mL) 중 1(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-2(S)-비닐-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 (3.28 g, 13.2 mmol)의 용액에 물 (14 mL) 중 LiOH (1.27 g, 53.0 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 1.0 M의 NaOH (15 mL), 물 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 흔들어 섞고, 상을 분리하고, 유기상을 다시 0.5 M의 NaOH (20 mL)로 추출하였다. pH 4가 될 때까지, 합한 수성상을 1.0 M의 HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (3×40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하여 목적 생성물을 백색 고체 (2.62 g, 87%)로 수득하였다.

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 1.22-1.26 (m, 1H),

1.37 (s, 9H), 1.50-1.52 (m, 1H), 2.05 (q, *J* = 9 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.22

(d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 7.18, 7.53 (s, NH (회전이성질체), 12.4 (br s, 1H));

LC-MS MS *m/z* 228 (M⁺ + H).

<510>

<511> 단계 2:

<512> THF (40 mL) 중 단계 1의 생성물 (2.62 g, 11.5 mmol) 및 CDI (2.43 g, 15.0 mmol)의 용액을 질소 하에 50분간 환류 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, THF (10 mL) 중 시클로프로필술폰아미드 (1.82 g, 15.0 mmol)의 용액에 도관을 통해 이동시켰다. 생성된 용액에 DBU (2.40 mL, 16.1 mmol)를 첨가하고, 20시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 1.0 M의 HCl로 pH 1로 하여 반응을 종결시키고, THF를 진공에서 증발시켰다. 현탁액을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합하고, 건조하였다 (Na₂SO₄). 여과, 농축 및 헥산-에틸 아세테이트 (1:1)로부터의 재결정화에 의한 정제로 목적 생성물을 백색 고체 (2.4 g)로 수득하였다. 모액을 바이오타지 40S 컬럼 (디클로로메탄 중 9%의 아세톤으로 용리함)으로 정제하여 두번째 배치의 목적 생성물 (1.1 g)을 수득하였다. 두 배치를 합하였다 (총 수율 92%).

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 0.96-1.10 (m, 4H), 1.22 (dd, *J* = 5.5, 9.5 Hz, 1H),

1.39 (s, 9H), 1.70 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 10

Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.85, 7.22 (s, NH (회전이성질체)); LC-

MS, MS *m/z* 331 (M⁺ + H).

<513>

<514> 단계 3:

<515> 디클로로메탄 (35 mL) 및 TFA (32 mL) 중 단계 2의 생성물 (3.5 g, 10.6 mmol)의 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (20 mL) 중 1.0 M의 HCl에 현탁시키고, 진공에서 농축하였다. 이 과정을 1회 반복하였다. 생성된 혼합물을 펜탄으로 처리하고, 여과하여 표제 화합물을 흡습성의 회백색 고체 (2.60 g, 92%)로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.01-1.15 (m,

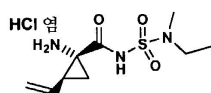
4H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.38 (q, *J* = 9 Hz, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H),

5.20 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.52-5.59 (m, 1H), 9.17 (br s, 3H);

LC-MS, MS *m/z* 231 (M⁺ + H).

<516>

<517> 13. P1-P1' 술폰아미드 유도체의 제조



<518>

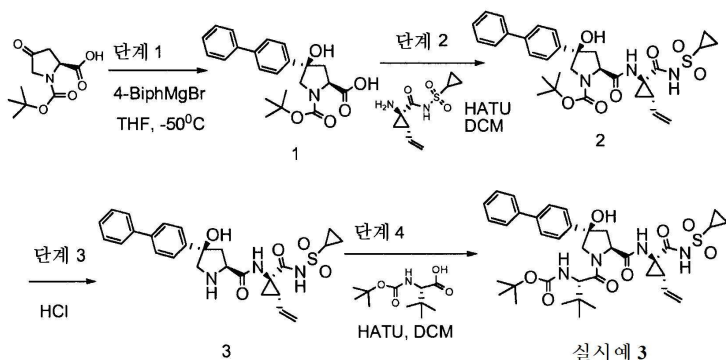
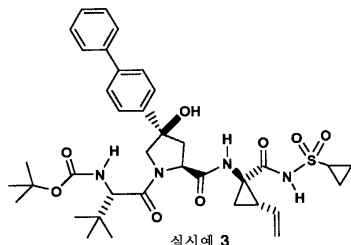
<519> THF (5 mL) 중 (1R, 2S) 1-tert-부톡시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로판카르복실산 (217 mg, 1.194 mmol)의 용액에 CDI (290 mg, 1.791 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 45분간 환류 가열하였다. 또 다른 둥근-바닥 플라스크에서, LiHMDS (헥산 중 1.0 M의 용액, 2.4 mL, 2.4 mmol)를 THF (5 mL) 중 N-에틸메틸술폰아미드 (330 mg, 2.388 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 두 반응 혼합물을 합하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 종결시키고, 반응 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄로 건조하였다. 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 정제용

HPLC로 정제하여 목적하는 N-Boc 보호된 N-아실술파미드를 수득하였다. 이후, 상기 화합물을 디옥산 (2 mL) 중 4 N의 HCl 용액에 용해시켜 Boc 보호기를 제거하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 농축하여 갈색의 오일을 HCl 염 (112 mg, 수율 33%)으로 수득하였다.

¹H NMR (400Mz, CD₃OD) δ

1.16 (t, J=7.21 Hz, 3H), 1.68 (dd, J=10.03, 7.83 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 5.31 (d, J=10.27 Hz, 1H), 5.42 (d, J=17.12 Hz, 3H), 5.68 (m, 1H). LC-MS (채류 시간: 0.883분), MS m/z 270 (M + Na⁺).

실시예 3: 실시예 3의 제조



단계 1:

THF (10 mL) 중 (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-옥소피롤리딘-2-카르복실산 (460 mg, 2.0 mmol)의 용액에 4-바이페닐마그네슘 브로마이드 (0.5 M THF, 16.0 mL, 8.0 mmol)를 -50 °C에서 적가하였다. 상기 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 5% 시트르산으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류하는 고체를 에틸 아세테이트:헥산 (15 mL:15 mL)으로부터 재결정화하여 중간체 1을 백색 고체로 수득하였다 (415 mg, 54%).

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.49, 1.51 (d, 9H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.79-2.82 (m,

1H), 3.75-3.81 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H),

7.58-7.65 (m, 6H); MS m/z 384 (M⁺+H).

단계 2:

디클로로메탄 (10 mL) 중 중간체 1 (383 mg, 1.0 mmol), 시클로프로판술폰산 (1-(R)-아미노-2-(S)-비닐시클로프로판카르보닐)아미드 히드로클로라이드 (293 mg, 1.1 mmol) 및 HATU (570 mg, 1.5 mmol)의 빙냉 혼합물에 디이소프로필에틸아민 (560 mg, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 형성된 용액을 4시간 동안 주위 온도로 가온하고, 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 처리하고, 여과하였다. 여과물을 5% 시트르산 (50 mL, x2) 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 메탄올 (4 mL)로 처리하여 314 mg (53%)의 목적 생성물, 중간체 2를 수득하였다. MS m/z 596 (M⁺+H).

단계 3:

1,4-디옥산 (1 mL) 중 중간체 2 (150 mg, 0.25 mmol)의 빙냉 현탁액에 HCl (4 M 디옥산, 5 mL)을 첨가하였다. 형성된 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 고 진공하에 밤새 건조

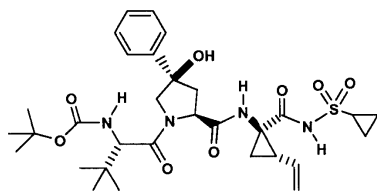
하였다. 생성물을 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/z 496 ($M^+ + H$).

단계 4:

디클로로메탄 (2.5 mL) 중 중간체 3 (134 mg, 0.25 mmol)의 빙냉 현탁액에 디이소프로필에틸아민 (560 mg, 5.0 mmol)을 적가하였다. 상기에서 형성된 용액에 HATU (144 mg, 0.38 mmol) 및 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-3,3-디메틸부탄산 (64 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 최종 혼합물을 밤새 주위 온도로 가운하고, 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 처리하고, 여과하였다. 여과물을 5% 시트르산 (10 mL, x2) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 16 mg (9%)의 목적 생성물, 실시예 4를 백색 고체로 수득하였다.

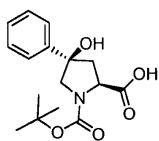
1H NMR (CD_3OD) δ 1.08-1.13 (m, 11H), 1.27-1.29 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 10H), 1.89-1.93 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 6H); MS m/z 709 ($M^+ + H$).

실시예 4: 실시예 4의 제조



실시예 4

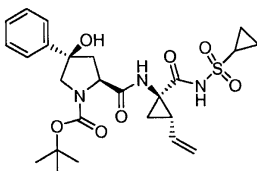
단계 1:



페닐마그네슘 브로마이드를 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 1에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 생성물을 제조하였다.

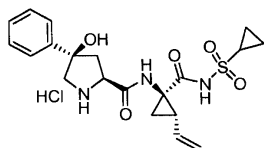
1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.36-1.41 (m, 9H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.56-3.66 (m, 2H), 4.27-4.29 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.46-7.48 (m, 2H), 12.40 (br, 1H); MS m/z 308 ($M^+ + H$).

단계 2:



실시예 4, 단계 1의 생성물을 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 2에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 생성물을 제조하였다. MS m/z 520 ($M^+ + H$).

<543> 단계 3:



<544>

<545> 실시예 4, 단계 2의 생성물을 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 3에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 생성물을 제조하였다. MS m/z 420 ($M^+ + H$).

<546> 단계 4:

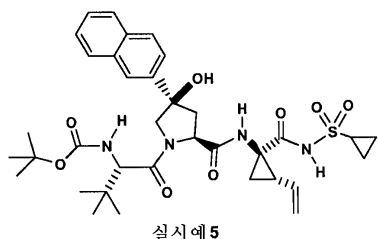
<547> 실시예 4, 단계 3의 생성물을 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 4에 기재된 바와 동일한 절차로 실시예 4를 제조하였다.

1H NMR (CD_3OD) δ

1.08-1.12 (m, 11H), 1.27-1.28 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 10H), 1.89-1.90 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.34-4.35 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H); MS m/z 633 ($M^+ + H$).

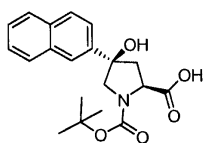
<548>

<549> 실시예 5: 실시예 5의 제조



<550>

<551> 단계 1:



<552>

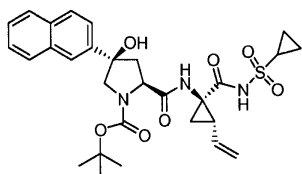
<553> 2-나프틸마그네슘 브로마이드를 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 1에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 생성물을 제조하였다.

1H NMR (CD_3OD) δ

1.50, 1.52 (d, 9H), 2.54-2.56 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 2H), 4.51-4.53 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 3H), 7.99 (s, 1H); MS m/z 358 ($M^+ + H$).

<554>

<555> 단계 2:

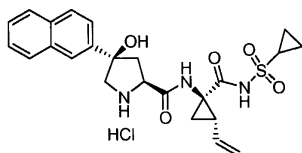


<556>

<557> 실시예 5, 단계 1의 생성물을 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 2에 기재된 바와 동일한 절차로

차로 상기 생성물을 제조하였다. MS m/z 570 ($M^+ + H$).

<558> 단계 3:



<559>

<560> 실시예 5, 단계 2의 생성물을 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 3에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 생성물을 제조하였다. MS m/z 470 ($M^+ + H$).

<561> 단계 4:

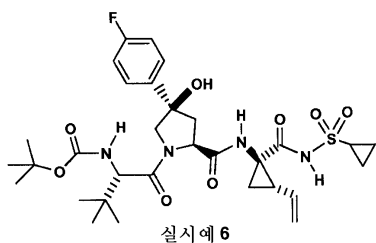
<562> 실시예 5, 단계 3의 생성물을 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 4에 기재된 바와 동일한 절차로 실시예 5를 제조하였다.

1H NMR (CD_3OD) δ

1.05-1.12 (m, 11H), 1.28-1.29 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 10H), 1.91-1.92 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.97-3.00 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 3H), 8.04 (s, 1H); MS m/z 683 ($M^+ + H$).

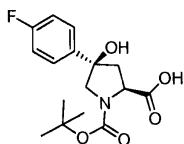
<563>

<564> 실시예 6: 실시예 6의 제조



<565>

<566> 단계 1:



<567>

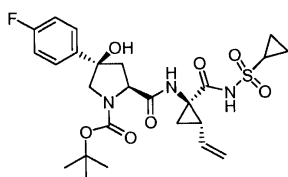
<568> 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드를 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 1에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 생성물을 제조하였다.

1H NMR (CD_3OD)

δ 1.48, 1.50 (d, 9H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.74-2.95 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 2H); MS m/z 326 ($M^+ + H$).

<569>

<570> 단계 2:

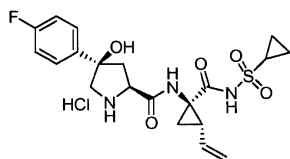


<571>

<572> 실시예 6, 단계 1의 생성물을 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 2에 기재된 바와 동일한 절차로

차로 상기 생성물을 제조하였다. MS m/z 538 (M^+H).

단계 3:



실시예 6, 단계 2의 생성물을 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 3에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 생성물을 제조하였다. MS m/z 438 (M^+H).

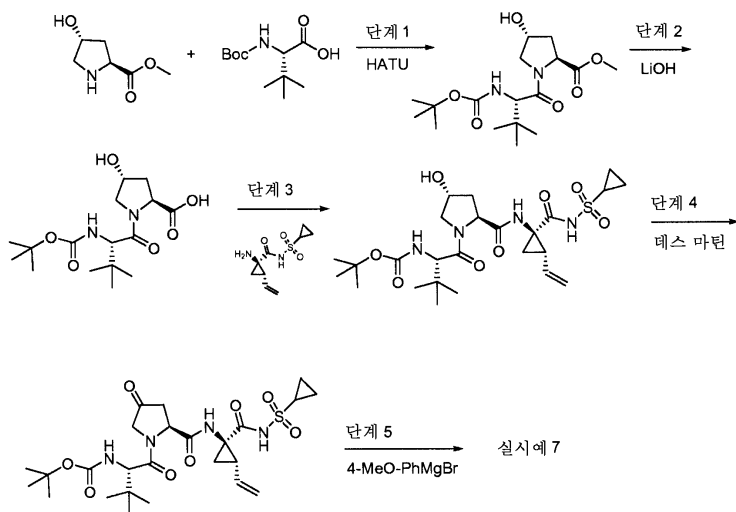
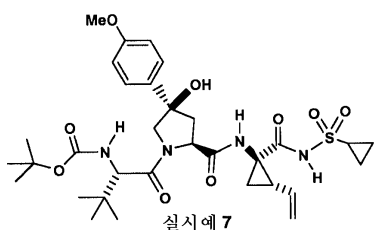
단계 4:

실시예 6, 단계 3의 생성물을 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 3, 단계 4에 기재된 바와 동일한 절차로 실시예 6을 제조하였다.

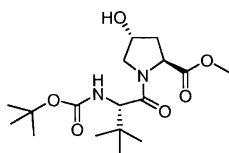
1H NMR (CD_3OD) δ

1.02-1.12 (m, 11H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 10H), 1.89-1.90 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H); MS m/z 651 (M^+H).

실시예 7: 실시예 7의 제조



단계 1:



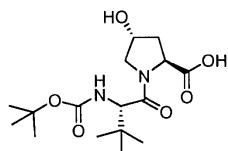
<584> 0 °C에서 디클로로메탄 (100 mL) 중 (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 HCl 염 (5.45 g, 30.0 mmol), (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-3,3-디메틸부탄산 (6.93 g, 30.0 mmol) 및 HATU (17.1 g, 45.0 mmol)의 슬러리에 디이소프로필에틸아민 (16.8 g, 150 mmol)을 적가하였다. 형성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 빙냉 5% 시트르산 및 1 M NaOH (수성)로 2회, 및 이어서 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공에서 농축하여 담갈색 포움으로 10.75 g (100%)을 제공하였다.

¹H

NMR (CD₃OD) δ 1.04 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.27-2.29 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.56 (t, J = 8.5Hz, 1H).

<585>

<586> 단계 2:



<587>

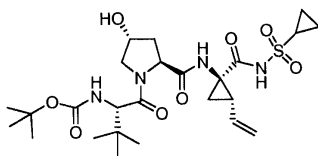
<588> THF (100 mL) 및 메탄올 (100 mL) 중 실시예 7, 단계 1의 생성물 (10.75 g, 30.0 mmol)의 용액에 물 (100 mL) 중 LiOH 일수화물 (6.30 g, 150 mmol) 용액을 첨가하였다. 최종 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 1 M HCl (수성)을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공에서 농축하여 8.95 g (87%)의 목적 생성물을 회백색 포움으로 제공하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.05 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.03-2.06 (m, 1H),

2.32-2.36 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 2H), 4.32 (br, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.54 (t, J = 8.5Hz, 1H).

<589>

<590> 단계 3:



<591>

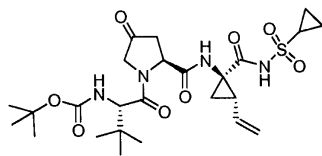
<592> 0 °C에서 에틸 아세테이트 (150 mL) 중 실시예 7, 단계 2의 생성물 (1.95 g, 5.68 mmol)의 용액에 (1R,2S)-1-아미노-N-(시클로프로필술포닐)-2-비닐시클로프로판카르복스아미드 HCl 염 (1.51 g, 5.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상기 온도에서 5분 동안 교반한 후, 디이소프로필에틸아민 (1.91 g, 17.0 mmol)을 적가하였다. 형성된 투명 용액을 0 °C에서 5분 더 교반한 후, EDC (1.41 g, 7.38 mmol) 및 HOBT (0.77 g, 5.68 mmol)를 첨가하였다. 최종 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 형성된 투명 용액을 빙냉 5% 시트르산으로 2회, 포화 시트르산나트륨 (수성) 및 염수로 각각 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공에서 농축하고, 1:1 헥산-아세톤으로 용리하면서 플래시 컬럼으로 정제하여 2.50 g (79%)의 목적 생성물을 백색 포움으로 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.00-

1.10 (m, 11H), 1.24-1.28 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 10H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.51 (br, 1H), 5.14 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H); MS m/z 557 (M⁺+H).

<593>

단계 4:



디클로로메탄 (20 mL) 중 데스 마틴 시약 (940 mg, 2.2 mmol)의 용액에 실시예 7, 단계 3의 생성물 (556 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 고온의 에틸 아세테이트 (10 mL)로 처리하고, 규조토 (셀라이트(Celite, 등록상표))를 통해 여과하였다. 여과물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 1:1 헥산-아세톤으로 용리하면서 플래시 컬럼으로 정제하여 550 mg (99%)의 목적 생성물을 백색 포움으로 수득하였다.

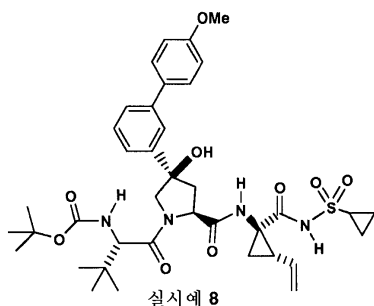
^1H NMR (CD_3OD) δ 1.09-1.14 (m, 11H), 1.25-1.28 (m, 2H), 1.43-1.46 (m, 10H), 1.88-1.91 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 5.16 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.72-5.82 (m, 1H); MS m/z 555 (M^+ +H).

단계 5:

-50 $^\circ\text{C}$ 에서 THF (0.5 mL) 중 실시예 7, 단계 4의 생성물 (23 mg, 0.05 mmol)의 용액에 4-메톡시페닐마그네슘 브로마이드 (0.5 mL, THF 중 0.5 M, 0.25 mmol)를 적가하였다. 형성된 용액을 상기 온도에서 2시간 동안 교반하고, 염화암모늄 (수성)으로 킨칭한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 4.5 mg (14%)의 실시예 7을 백색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.09-1.12 (m, 11H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 10H), 1.89-1.91 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.04-4.08 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 1H), 5.15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.74-5.82 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H); MS m/z 663 (M^+ +H).

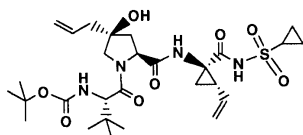
실시예 8: 실시예 8의 제조



4'-메톡시-3-바이페닐마그네슘 브로마이드를 대신 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 7, 단계 5에 기재된 바와 동일한 절차로 실시예 8을 제조하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.02-1.10 (m, 11H), 1.29-1.31 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 10H), 1.90-1.92 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.68-2.69 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.35-4.52 (m, 2H), 5.15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H); MS m/z 739 (M^+ +H).

<605> 실시예 9: 실시예 9의 제조



실시예 9

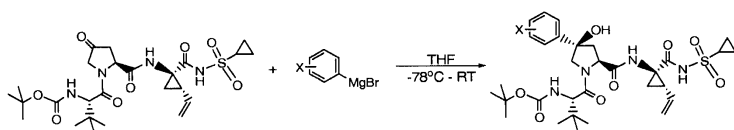
<606>

<607> -78 °C에서 THF (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-1-((S)-2-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)카르바모일)-4-옥소피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일-카르바메이트 (77 mg, 0.14 mmol) (실시예 7에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 알릴마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중 1.0 M, 0.7 mL, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 2:1 헥산/아세톤으로 용리하는 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (50 mg, 60%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.92-0.96 (m, 2H), 0.93-1.09 (m, 10H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 10H), 1.83-1.94 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.70 (d, J=9.82 Hz, 1H), 3.81 (d, J=10.32 Hz, 1H), 4.22 (d, J=9.32 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=9.06, 4.78 Hz, 1H), 5.09-5.20 (m, 3H), 5.30 (dd, J=17.25, 1.38 Hz, 1H), 5.69-5.80 (m, 1H), 5.87-5.99 (m, 1H), 6.69 (d, J=9.06 Hz, 1H); MS m/z 619 (M+Na)⁺.

<608>

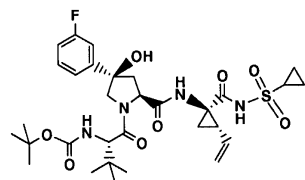
<609> 실시예 10-25의 제조를 위한 일반적인 절차



<610>

<611> -78 °C에서 THF (1-5 mL) 중 tert-부틸 (S)-1-((S)-2-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필)카르바모일)-4-옥소피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일-카르바메이트 (83 mg, 0.15 mmol)의 용액에 그리나드 시약 (0.75-0.90 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1-3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (1 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 1 N HCl로 중성화하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

<612> 실시예 10: 실시예 10의 제조



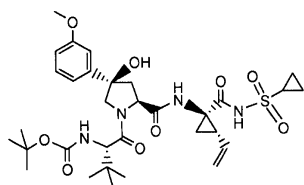
실시예 10

<613>

<614> (3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M, 0.75 mL, 0.75 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 10을 제조하고, 5 mg (6%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98-1.01 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 10H), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.18, 5.41$ Hz, 1H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 4.03 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=10.58$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.43 (dd, $J=9.06, 4.03$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.45, 1.64$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.12, 1.51$ Hz, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 6.99-7.07 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H); MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 11: 실시예 11의 제조

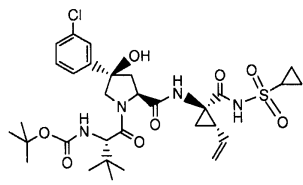


실시예 11

(3-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M, 0.75 mL, 0.75 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 11을 제조하고, 7 mg (7%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98-1.01 (m, 2H), 1.03-1.12 (m, 10H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.18, 5.41$ Hz, 1H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 4.43 (dd, $J=9.19, 3.90$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.45, 1.64$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.12, 1.51$ Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 6.85 (dd, $J=8.06, 2.01$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H); MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 12: 실시예 12의 제조

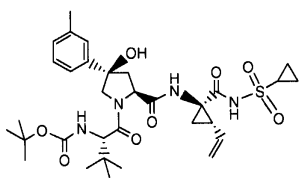


실시예 12

(3-클로로페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 1.8 mL, 0.90 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 12를 제조하고, 5 mg (5%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98-1.01 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 10H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.18, 5.41$ Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.04 (d, $J=10.58$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.44 (dd, $J=9.19, 3.90$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.32, 1.51$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.12, 1.51$ Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.47 (t, $J=7.68$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H); MS m/z 689 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

실시예 13: 실시예 13의 제조



실시예 13

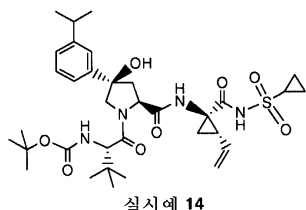
m-톨릴마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M, 0.90 mL, 0.90 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 13을 제조하고, 11 mg (11%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.99 (s, 2H), 1.04-1.09 (m, 10H), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.31, 5.54$ Hz, 1H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.03 (d, $J=11.08$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=9.06, 4.03$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.32, 1.51$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.25, 1.38$ Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7.55$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.55$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H); MS m/z 669 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

<627>

<628>

실시예 14: 실시예 14의 제조



<629>

<630>

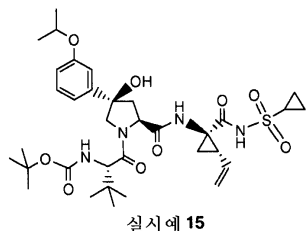
(3-이소프로필페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 1.5 mL, 0.75 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 14를 제조하고, 12 mg (12%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98-1.01 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 10H), 1.22-1.28 (m, 8H), 1.41-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.18, 5.41$ Hz, 1H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.87-2.98 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.26 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.42 (dd, $J=9.06, 4.03$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.45, 1.64$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.12, 1.51$ Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.17 (d, $J=7.30$ Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.44 (s, 1H). MS m/z 675 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<631>

<632>

실시예 15: 실시예 15의 제조



<633>

<634>

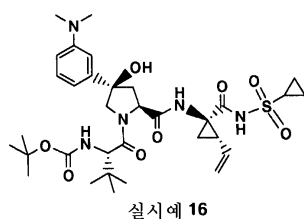
(3-이소프로폭시페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 1.5 mL, 0.75 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 15를 제조하고, 12 mg (12%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98-1.01 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 10H), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.04$ Hz, 6H), 1.42-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.18, 5.41$ Hz, 1H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.23 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.45 (dd, $J=9.32, 3.78$ Hz, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 5.12 (dd, $J=10.32, 1.76$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.12, 1.51$ Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 6.83 (dd, $J=8.06, 1.76$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H); MS m/z 691 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<635>

<636>

실시예 16: 실시예 16의 제조



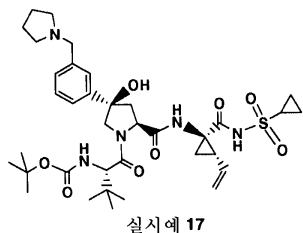
<637>

<638> [3-(N,N-디메틸)아닐린]마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 1.5 mL, 0.75 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 16을 제조하고, 7 mg (7%)의 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.00 (s, 2H), 1.02-1.13 (m, 9H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 10H), 1.88 (dd, *J*=8.18, 5.41 Hz, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 6H), 4.01-4.14 (m, 2H), 4.24 (d, *J*=10.83 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.50 (dd, *J*=9.44, 3.15 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J*=10.32, 1.76 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J*=17.25, 1.39 Hz, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.42 (t, *J*=7.43 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H); MS *m/z* 676 (M+H)⁺.

<639>

<640> 실시예 17: 실시예 17의 제조



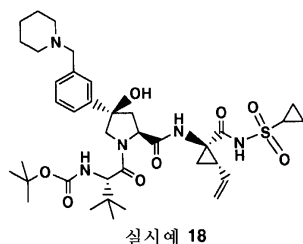
<641>

<642> [3-(1-피롤리디닐메틸)페닐]마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.25 M, 3.0 mL, 0.75 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 17을 제조하고, 9 mg (9%)의 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.98-1.02 (m, 3H), 1.04-1.09 (m, 9H), 1.24 (d, *J*=1.51 Hz, 3H), 1.39-1.51 (m, 11H), 1.87 (dd, *J*=8.31, 5.54 Hz, 1H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.03 (d, *J*=11.08 Hz, 1H), 4.24 (d, *J*=10.83 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.41 (dd, *J*=9.06, 4.03 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*=10.32, 1.51 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J*=17.25, 1.38 Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.11 (d, *J*=7.55 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=7.55 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H); MS *m/z* 716 (M+H)⁺.

<643>

<644> 실시예 18: 실시예 18의 제조



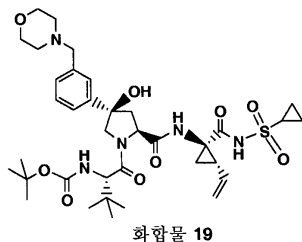
<645>

<646> [3-(1-피페리디닐메틸)페닐]마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.25 M, 3.0 mL, 0.75 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 18을 제조하고, 15 mg (14%)의 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.99-1.04 (m, 5H), 1.07 (s, 9H), 1.15-1.26 (m, 3H), 1.41-1.47 (m, 13H), 1.77-1.92 (m, 5H), 2.11-2.40 (m, 2H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.52 (dd, *J*=9.82, 2.77 Hz, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 5.22-5.34 (m, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=7.20 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*=7.43 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=7.55 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H); MS *m/z* 732 (M+H)⁺.

<647>

<648> 실시예 19: 실시예 19의 제조



<649>

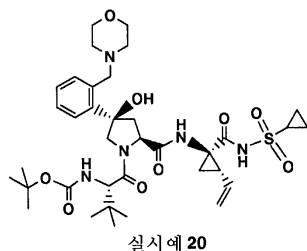
<650> [3-(4-모르폴리닐메틸)페닐]마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.25 M, 3.0 mL, 0.75 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 19를 제조하고, 16 mg (15%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98-

1.02 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.19-1.27 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 10H), 1.88 (dd, $J=7.93$, 5.67 Hz, 1H), 2.16-2.38 (m, 2H), 2.60-3.01 (m, 6H), 3.71-3.83 (m, 4H), 4.00-4.16 (m, 3H), 4.22 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.48 (dd, $J=9.32$, 2.77 Hz, 1H), 5.12 (d, $J=10.58$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=16.87$ Hz, 1H), 5.70-5.83 (m, 1H), 6.79 (d, $J=8.81$ Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H), 7.56 (d, $J=8.06$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H); MS 732 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<651>

<652> 실시예 20: 실시예 20의 제조



<653>

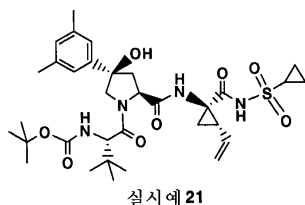
<654> [2-(4-모르폴리닐메틸)페닐]마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.25 M, 3.6 mL, 0.90 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 20을 제조하고, 4 mg (4%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.94-0.98

(m, 2H), 1.01-1.11 (m, 10H), 1.16-1.24 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 10H), 1.85 (dd, $J=8.06$, 5.29 Hz, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.45 (dd, $J=12.59$, 7.55 Hz, 1H), 2.55-2.68 (m, 4H), 2.72-2.85 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.59-3.84 (m, 6H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.47 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=10.20$, 1.64 Hz, 1H), 5.26 (dd, $J=17.12$, 1.26 Hz, 1H), 5.68-5.80 (m, 1H), 6.77 (d, $J=9.57$ Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 1H); MS m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<655>

<656> 실시예 21: 실시예 21의 제조



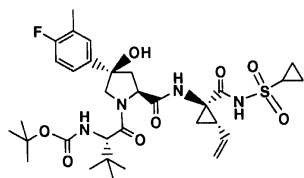
<657>

<658> (3,5-디메틸페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 1.8 mL, 0.90 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 21을 제조하고, 7 mg (7%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.97-1.11 (m, 12H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.18, 5.41$ Hz, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.02 (d, $J=10.58$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=9.06, 3.78$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.32, 1.51$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.12, 1.51$ Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.15 (s, 2H); MS m/z 683 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

<659>

<660> 실시예 22: 실시예 22의 제조



실시예 22

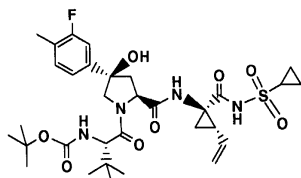
<661>

<662> (4-플루오로-3-메틸페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M, 0.9 mL, 0.90 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 22를 제조하고, 8 mg (8%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.97-1.02 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 10H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.41-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.18, 5.41$ Hz, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.27 (d, $J=1.51$ Hz, 3H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 4.03 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=9.19, 3.90$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.32, 1.76$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.12, 1.26$ Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 6.79 (d, $J=9.06$ Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H); MS m/z 687 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

<663>

<664> 실시예 23: 실시예 23의 제조



실시예 23

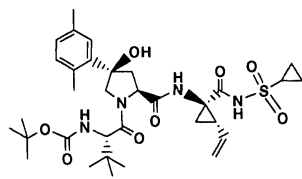
<665>

<666> (3-플루오로-4-메틸페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 1.8 mL, 0.90 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 23을 제조하고, 5 mg (5%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.99 (s, 2H), 1.03-1.10 (m, 10H), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.31, 5.54$ Hz, 1H), 2.19-2.22 (m, $J=8.06$ Hz, 1H), 2.24 (d, $J=1.51$ Hz, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.01 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=9.06, 4.03$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.32, 1.76$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.25, 1.13$ Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H); MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<667>

<668> 실시예 24: 실시예 24의 제조



실시예 24

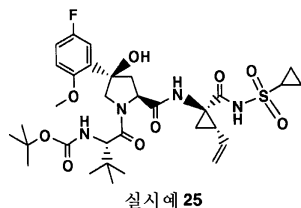
<669>

<670> (2,5-디메틸페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 1.8 mL, 0.90 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기

재된 바와 같이 실시예 24를 제조하고, 5 mg (5%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.94-0.97 (m, 2H), 1.02-1.10 (m, 10H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 10H), 1.86 (dd, $J=8.18$, 5.41 Hz, 1H), 2.16 (d, $J=4.78$ Hz, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.72 (dd, $J=12.46$, 8.18 Hz, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 4.09 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.37 (d, $J=9.32$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=10.32$, 1.51 Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=17.12$, 1.51 Hz, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 6.82 (d, $J=9.57$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=7.68$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.30$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=7.81$ Hz, 1H); MS m/z 683 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

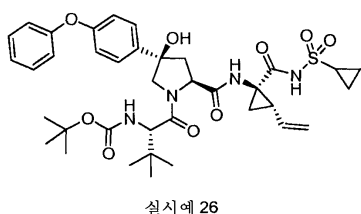
실시예 25: 실시예 25의 제조



(5-플루오로-2-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 1.8 mL, 0.90 mmol)를 사용하여 상기 일반적인 절차에 기재된 바와 같이 실시예 25를 제조하고, 5 mg (5%)의 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.00-1.10 (m, 11H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 10H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.93 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.45 (d, $J=10.83$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=9.69$, 2.64 Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.58$, 1.51 Hz, 1H), 5.30 (d, $J=17.37$ Hz, 1H), 5.68-5.83 (m, 1H), 6.75 (d, $J=8.81$ Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.36 (d, $J=10.32$ Hz, 1H); MS m/z 703 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

실시예 26: 실시예 26의 제조

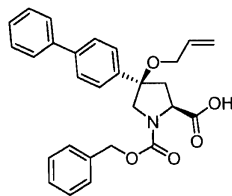


THF (4 mL) 중 실시예 7, 단계 4의 생성물 (55 mg, 0.10 mmol)의 용액에 (4-페녹시페닐)마그네슘 브로마이드 (0.5 M/THF, 1.0 mL, 0.50 mmol)를 -40°C 에서 적가하였다. 상기 온도에서 2시간 동안, 및 이어서 0°C 에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 5% 시트르산으로 퀀칭하고, EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 고온의 헥산으로 처리하고, 여과하였다. 이에 따라 수득된 고체를 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 100을 백색 고체로 수득하였다 (2.1 mg, 3%).

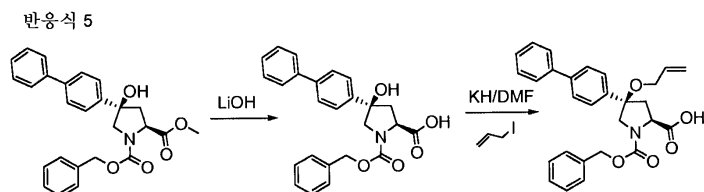
^1H NMR (CD_3OD) δ 1.02-1.09 (m, 11 H), 1.26-1.29 (m, 2 H), 1.45-1.50 (m, 10 H), 1.90-1.92 (m, 1 H), 2.25-2.27 (m, 2 H), 2.68-2.69 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 4.05-4.07 (m, 1 H), 4.35-4.52 (m, 2 H), 5.15 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J=18.5$ Hz, 1 H), 5.75-5.82 (m, 1 H), 6.97-7.01 (m, 4 H), 7.15-7.16 (m, 1 H), 7.36-7.39 (m, 2 H), 7.56-7.58 (m, 2 H);

LC-MS (체류 시간: 2.94 분, 방법 B), MS m/z 707 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$).

실시예 27: 실시예 27의 제조



실시예 27



단계 1.

THF (10 ml) 및 MeOH (10.00 ml) 중 (2S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-(바이페닐-4-일)-4-히드록시피롤리딘-1,2-디카복실레이트 (1.294 g, 3 mmol)의 용액에 미리 제조한 물 (10.00 ml) 중 수산화리튬 일수화물 (0.252 g, 6.00 mmol)의 용액을 첨가하였다. 형성된 흐린 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 물로 희석하고, 1 M HCl로 pH 3으로 산성화하고, EtOAc (200 ml)로 추출하였다. 유기층을 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류하는 분말을 4:1 헥산-EtOAc로 처리하여 목적 생성물 (1.20 g, 96% 수율)을 백색 분말로 수득하였다.

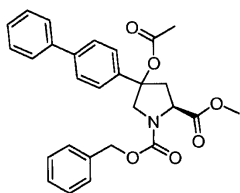
¹H NMR (CD₃OD) δ 2.53-2.57 (m, 1 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 3.83-3.90 (m, 2 H), 4.62-4.66 (m, 1 H), 5.16-5.20 (m, 2 H), 7.24-7.46 (m, 8 H), 7.57-7.66 (m, 6 H);
LC-MS (체류 시간: 2.64 분, 방법 B), MS *m/z* 400 (M⁺-H₂O).

단계 2.

헥산으로 미리 세척한 수소화칼륨 (73.3 mg, 0.548 mmol)을 DMF (2.5 mL)에서 교반하였다. (2S,4R)-1-(벤질옥시카르보닐)-4-(바이페닐-4-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실산 (104 mg, 0.249 mmol)을 고체 형태로 0 °C에서 한 번에 첨가하였다. 형성된 백색 겔을 상기 온도에서 30분 동안 교반한 후 (이 시점에 거의 투명한 용액이 됨), 알릴 요오다이드 (0.027 mL, 0.299 mmol)를 첨가하였다. 최종의 흐린 용액을 상기 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 빙냉 5% 시트르산으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 정제용-HPLC로 정제하여 출발 물질 (35 mg) 및 목적 생성물 (45 mg, 40% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

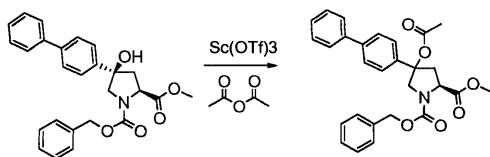
¹H NMR (CD₃OD) δ 2.56-2.57 (m, 1 H), 2.81-2.84 (m, 1 H), 3.82-3.87 (m, 2 H), 4.69-4.73 (m, 3 H), 5.14-5.23 (m, 3 H), 5.30-5.41 (m, 1 H), 5.87-6.01 (m, 1 H), 7.34-7.46 (m, 8 H), 7.57-7.66 (m, 6 H);
LC-MS (체류 시간: 2.64 분, 방법 B), MS *m/z* 458 (M⁺+H).

실시예 28: 실시예 28의 제조



실시예 28

반응식 6



<691>

<692>

단계 1.

<693>

아세트산 무수물 (10 mL, 106 mmol) 중 (2S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-(바이페닐-4-일)-4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (540 mg, 1.252 mmol)의 용액에 미리 제조한 아세토니트릴 (0.5 ml) 중 스칸듐 트리플루오로메탄술포네이트 (61.6 mg, 0.125 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가하였다. 형성된 연한 핑크색 용액을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC로 정제하여 목적 생성물 (290 mg, 49 %)을 부분입체이성질체의 혼합물로 수득하였다.

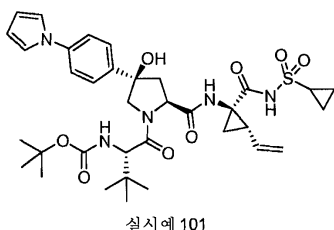
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.97 (s, 1/3 H), 2.00 (s, 2/3 H), 2.42-2.50 (m, 1/3 H), 2.68-2.79 (m, 2/3 H), 3.03-3.05 (m, 2/3 H), 3.24-3.41 (m, 1/3 H), 3.54, 3.77 (s, 1 H, 회전이성질체), 3.66, 3.79 (s, 2 H, 회전이성질체), 3.80-3.90 (m, 1/3 H), 4.10-4.19 (m, 2/3 H), 4.20-4.29 (m, 2/3 H), 4.49-4.57 (m, 1/3 H), 4.52-4.60 (m, 1 H), 5.09-5.26 (m, 2 H), 7.30-7.56 (m, 14 H);

LC-MS (채류 시간: 2.78 분, 방법 B), MS *m/z* 496 (M⁺-CH₃CO₂OH).

<694>

<695>

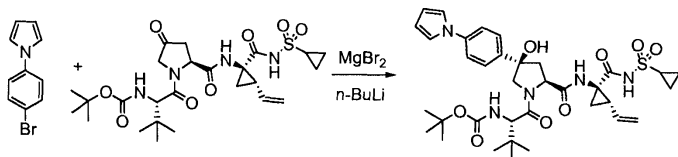
실시예 101: 실시예 101의 제조



실시예 101

<696>

반응식 1



<697>

<698>

단계 1.

<699>

2-구 플라스크를 분쇄된 마그네슘 브로마이드 에테레이트 (258 mg, 1.0 mmol)로 충전하였다. 상기 플라스크를 고 진공하에 4시간 동안 70 °C의 오일조로 가열하였다. 상기 플라스크를 빙조에서 냉각한 후, 실시예 7, 단계 4의 생성물 (110 mg, 0.20 mmol)을 THF (5 mL)와 함께 첨가하고, 생성된 담황색 슬러리를 실온에서 밤새 격렬히 교반하였다.

<700>

단계 2.

<701>

-78 °C에서 1-(4-브로모페닐)-1H-피롤 (239 mg, 1.0 mmol) 및 THF (4 mL)를 함유하는 또다른 2-구 플라스크에 n-BuLi (2.5 M, 0.4 mL, 1.0 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 상기 온도에서 15분 동안 교반하였다. 슬러리를 -78 °C로 미리 냉각한 단계 1의 플라스크에 캐날라로 첨가하였다. 최종 혼합물을 상기 온도에서 2시간 동안 및 0 °C에서 1시간 더 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl로 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 상부 유기상을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 고온의 헥산으로 처리하고, 여과하였다. 수득한 고체를 정제용 HPLC로 정제하여 실시예 101을 백색 고체로 수득하

였다 (16.5 mg, 12%).

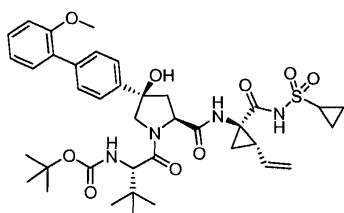
^1H NMR (CD_3OD) δ 1.02-1.09 (m, 11 H), 1.26-1.29 (m, 2 H), 1.45-1.50 (m, 10 H), 1.90-1.92 (m, 1 H), 2.25-2.27 (m, 2 H), 2.68-2.69 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 4.05-4.07 (m, 1 H), 4.35-4.52 (m, 2 H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H), 5.75-5.82 (m, 1 H), 6.30 (m, 2 H), 7.20-7.21 (m, 2 H), 7.48-7.51 (m, 2 H), 7.66-7.68 (m, 2 H);

LC-MS (채류 시간: 2.81 분, 방법 B), MS m/z 698 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 680 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

<702>

<703>

실시예 102: 실시예 102의 제조



실시예 102

<704>

<705>

단계 2에서 1-(4-브로모페닐)-1H-피롤 대신 4'-브로모-2-메톡시바이페닐을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 101에 기재된 바와 동일한 절차로 실시예 102를 제조하였다.

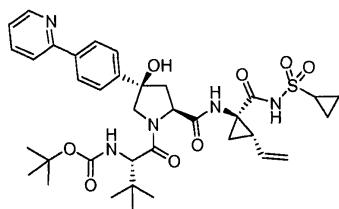
^1H NMR (CD_3OD) δ 1.02-1.09 (m, 11 H), 1.26-1.29 (m, 2 H), 1.45-1.50 (m, 10 H), 1.90-1.92 (m, 1 H), 2.25-2.27 (m, 2 H), 2.68-2.69 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.05-4.07 (m, 1 H), 4.35-4.52 (m, 2 H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H), 5.75-5.82 (m, 1 H), 7.00-7.09 (m, 2 H), 7.27-7.34 (m, 2 H), 7.44-7.51 (m, 4 H);

LC-MS (채류 시간: 2.90 분, 방법 B), MS m/z 729 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 721 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

<706>

<707>

실시예 103: 실시예 103의 제조



실시예 103

<708>

<709>

단계 1.

<710>

2-구 플라스크를 분쇄된 염화세륨(III) 옥수화물 (373 mg, 1.0 mmol)로 충전하였다. 상기 플라스크를 고 진공 하에 20시간 동안 70 $^{\circ}\text{C}$, 이어서 2시간 동안 100 $^{\circ}\text{C}$, 이어서 2시간 동안 120 $^{\circ}\text{C}$, 최종적으로 16시간 동안 160 $^{\circ}\text{C}$ 의 오일조로 가열하였다. 상기 플라스크를 빙조에서 냉각한 후, 실시예 7, 단계 4의 생성물 (110 mg, 0.20 mmol) 및 THF (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 담황색 슬러리를 실온에서 4시간 동안 격렬히 교반하였다.

<711>

단계 2.

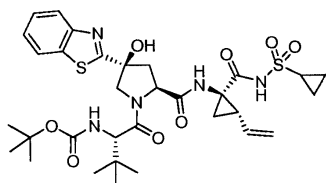
<712>

-78 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2-(4-브로모페닐)피리딘 (JOC, 2003, p6959, 233 mg, 1.0 mmol) 및 THF (4 mL)를 함유하는 또다른 2-구 플라스크에 n-BuLi (2.5 M, 0.4 mL, 1.0 mmol)를 적가하고, 혼합물을 상기 온도에서 15분 동안 교반하였다. 형성된 슬러리를 -78 $^{\circ}\text{C}$ 로 미리 냉각한 단계 1의 플라스크에 캐놀라로 첨가하였다. 최종 혼합물을 상기 온도에서 2시간 동안, 및 이어서 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 키텅하고, EtOAc로 희석하고, 상부 유기층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 고온의 헥산으로 처리하고, 여과하였다. 수득한 고체를 정제용 HPLC로 정제하여 실시예 103을 백색 고체로 수득하였다 (17 mg, 12%).

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.02-1.09 (m, 11 H), 1.26-1.29 (m, 2 H), 1.45-1.50 (m, 10 H), 1.90-1.92 (m, 1 H), 2.25-2.27 (m, 2 H), 2.68-2.69 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 4.05-4.07 (m, 1 H), 4.35-4.52 (m, 2 H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H), 5.75-5.82 (m, 1 H), 7.38-7.40 (m, 1 H), 7.71-7.74 (m, 2 H), 7.87-8.00 (m, 4 H), 7.63-7.64 (m, 1 H);

LC-MS (채류 시간: 2.24 분, 방법 B), MS m/z 710 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

실시예 104: 실시예 104의 제조



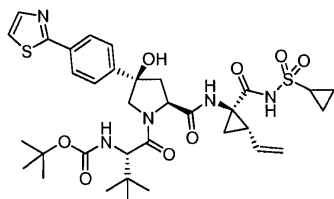
실시예 104

단계 2에서 1-(4-브로모페닐)-1H-피롤 대신 2-브로모벤조[d]티아졸을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 101에 기재된 바와 동일한 절차로 실시예 104를 제조하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.02-1.09 (m, 11 H), 1.26-1.29 (m, 2 H), 1.45-1.50 (m, 10 H), 1.90-1.92 (m, 1 H), 2.25-2.27 (m, 2 H), 2.68-2.69 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.05-4.07 (m, 1 H), 4.35-4.52 (m, 2 H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H), 5.75-5.82 (m, 1 H), 7.43-7.52 (m, 2 H), 7.93-8.01 (m, 2 H);

LC-MS (채류 시간: 2.79 분, 방법 B), MS m/z 690 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

실시예 105: 실시예 105의 제조



실시예 105

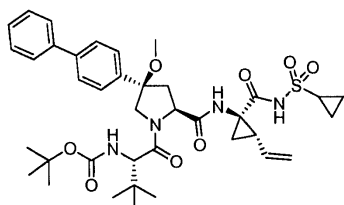
단계 2에서 1-(4-브로모페닐)-1H-피롤 대신 2-(4-브로모페닐)티아졸을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 101에 기재된 바와 동일한 절차로 실시예 105를 제조하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.02-1.09 (m, 11 H), 1.26-1.29 (m, 2 H), 1.45-1.50 (m, 10 H), 1.90-1.92 (m, 1 H), 2.25-2.27 (m, 2 H), 2.68-2.69 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.05-4.07 (m, 1 H), 4.35-4.52 (m, 2 H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H), 5.75-5.82 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.72-7.74 (m, 2 H), 7.90 (m, 1 H), 7.98-7.99 (m, 2 H);

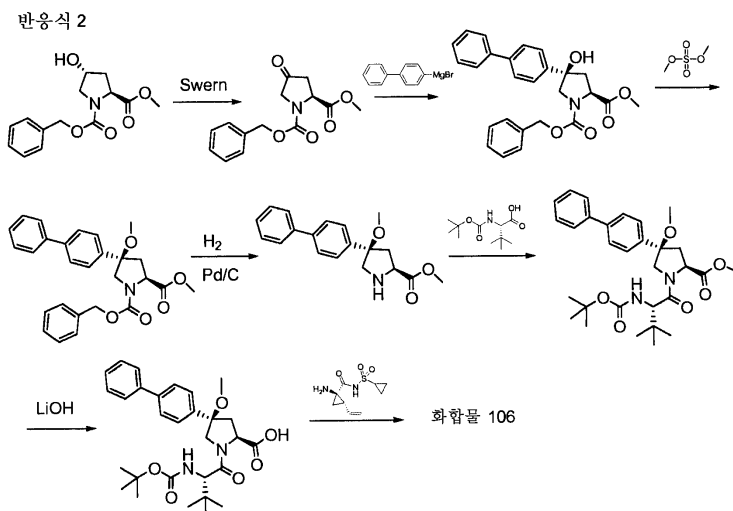
LC-MS (채류 시간: 2.67 분, 방법 B), MS m/z 716 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

본 개시내용의 화합물의 제조

실시예 106: 화합물 106의 제조



화합물 106



단계 1.

-78 °C에서 DCM (100 ml) 중 메틸 술폭시드 (23.90 ml, 337 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2 M, 84 ml, 168 mmol)를 적가하였다. 형성된 용액을 상기 온도에서 30분 동안 교반하였다. DCM (100 ml) 중 (2S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (21.38 g, 77 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가하였다. 형성된 슬러리를 -78 °C에서 2시간 동안 교반한 후, N,N-디이소프로필에틸아민 (66.7 ml, 383 mmol)을 적가하였다. 최종 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙냉 1 M HCl, 5% 시트르산, 및 이어서 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류하는 담갈색 오일을 4:1, 3:1, 이어서 2:1 헥산-EtOAc로 용리하면서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (S)-1-벤질 2-메틸 4-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (14.8 g, 70% 수율)를 담갈색 점성 오일로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.58-2.63 (m, 1 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 3.62, 3.77 (s, 3 H), 회전이성질체, 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.82-4.89 (m, 1 H), 5.11-5.24 (m, 2 H), 7.32-7.39 (m, 5 H).

단계 2.

0 °C에서 톨루엔 (500 mL) 중 (S)-1-벤질 2-메틸 4-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (14.0 g, 50.5 mmol)의 용액에 바이페닐-4-일마그네슘 브로마이드 (152 mL, THF 중 0.5 M, 75.75 mmol)를 적가하였다. 형성된 담황색 용액을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. NH₄Cl로 켄칭하고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 4:1, 3:1, 이어서 2:1, 최종적으로 3:2 헥산-EtOAc로 용리하면서 실리카겔 플러그에 통과시켜 정제함으로써 11.70 g의 백색 고체를 수득하고, 이를 EtOAc-헥산 (50 ml-150 ml)으로부터 재결정화하여 7.8 g의 (2S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-(바이페닐-4-일)-4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트를 소형 침형으로 수득하였다. 모액을 농축하고, 4:1, 3:1, 이어서 2:1, 최종적으로 3:2 헥산-EtOAc로 용리하면서 플래시 컬럼으로 정제하여 추가 2.41 g의 목적 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.39-2.45 (m, 1 H), 2.70-2.75 (m, 1 H), 3.66, 3.86 (s, 3 H), 회전이성질체, 3.80-3.90 (m, 1 H), 4.00-4.07 (m, 1 H), 4.62 (dd, J_{1,2} = 9.5, 28 Hz, 1 H), 5.09-5.15 (m, 1 H), 5.21-5.25 (m, 1 H), 7.31-7.38 (m, 6 H), 7.42-7.45 (m, 2 H), 7.54-7.59 (m, 6 H);
LC-MS (체류 시간: 2.77 분, 방법B), MS m/z 414 (M⁺ - H₂O), 370 (M⁺ - H₂O - CO₂).

단계 3.

0 °C에서 DMF (150 ml) 중 (2S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-(바이페닐-4-일)-4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (8.08 g, 18.73 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.520 g, 20.60 mmol)을 첨가하였다. 형성된 담갈색 용액을 상기 온도에서 30분 동안 교반하였다. 디메틸 술페이트 (1.949 ml, 20.60 mmol)를 0 °C에서 적가하였다. 최종

용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 5% 시트르산으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 4:1, 3:1, 이어서 2:1 헥산-EtOAc로 용리하면서 플래시 컬럼 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.45 g의 목적 생성물을 수득하고, 이를 MeOH (10 ml)에서 재결정화하여 1.20 g (14.38% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 또한, 4.50 g의 출발 물질을 플래시 컬럼 정제 중에 회수하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.51-2.56 (m, 1 H), 2.85-2.89 (m, 1 H), 2.95, 2.97 (s, 3 H, 회전 이성질체), 3.67, 3.80 (s, 3 H, 회전 이성질체), 3.69-3.86 (m, 1 H), 4.02-4.08 (m, 1 H), 4.62 (dd, *J*_{1,2} = 9.5, 28 Hz, 1 H), 5.09-5.17 (m, 1 H), 5.20-5.29 (m, 1 H), 7.29-7.46 (m, 10 H), 7.57-7.60 (m, 4 H);

LC-MS (체류 시간: 2.92 분, 방법 B), MS *m/z* 446 (M⁺+H), 414 (M⁺-MeOH), 370 (M⁺-MeOH-CO₂).

<734>

<735>

단계 4.

<736>

MeOH (30 ml) 중 (2S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-(바이페닐-4-일)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카복실레이트 (1.29 g, 2.90 mmol)의 용액을 함유하는 빙냉 파르 진탕기 용기에 탄소 (10%, 습윤) 상 팔라듐 (0.308 g, 0.290 mmol)을 첨가하였다. 상기 용기를 25 psi의 수소압 하에 5시간 동안 파르 진탕기 장치에 두었다. 셀라이트로 켄칭하였다. 여과하고, 증발시켜 0.811 g (91%)의 목적 생성물을 회백색 분말로 수득하였다. 상기 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 커플링 반응에서 사용하였다.

LC-MS (체류 시간: 1.92 분, 방법 B), MS *m/z* 312 (M⁺+H), 280 (M⁺-MeOH).

<737>

<738>

단계 5.

<739>

DCM (15 ml) 중 (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트 (500 mg, 1.606 mmol), (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 (409 mg, 1.77 mmol) 및 HATU (867 mg, 2.409 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.839 ml, 4.82 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 형성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. DCM으로 희석하고, 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 2:1 헥산-아세톤으로 용리하면서 실리카겔 컬럼으로 정제하여 목적 생성물 (600 mg, 71% 수율)을 백색 포움으로 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.11 (s, 9 H), 1.42 (s, 9 H), 2.61-2.66 (m, 1 H), 2.71-2.75 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.20-4.25 (m, 2 H), 4.30-4.35 (m, 1 H), 4.75-4.79 (m, 1 H), 7.35-7.72 (m, 9 H);

LC-MS (체류 시간: 3.04 분, 방법 B), MS *m/z* 525 (M⁺+H), 493 (M⁺-MeOH).

<740>

<741>

단계 6.

<742>

THF (5 ml) 및 MeOH (5.00 ml) 중 (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트 (600 mg, 1.144 mmol)의 용액에 미리 제제한 물 (5.00 ml) 중 수산화리튬 일수화물 (96 mg, 2.287 mmol)의 용액을 첨가하였다. 형성된 흐린 용액을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 5% 시트르산으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류하는 분말 (534 mg, 91% 수율)을 EtOAc-헥산 (2 ml-4 ml)으로부터 재결정화하여 450 mg의 목적 생성물을 백색 결정으로 수득하였다.

LC-MS (체류 시간: 2.93 분, 방법 B), MS *m/z* 511 (M⁺+H), 479 (M⁺-MeOH).

<743>

<744>

단계 7.

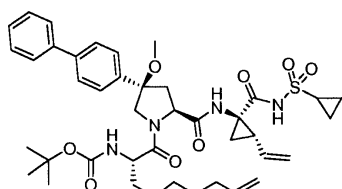
<745>

0 °C에서 CH₂Cl₂ (5 ml) 중 (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실산 (255 mg, 0.499 mmol), (1R,2S)-1-아미노-N-(시클로프로필술포닐)-2-비닐시클로프로판카르복스아미드, 토실산, 수화물 (231 mg, 0.549 mmol) 및 HATU (228 mg, 0.599 mmol)의 슬러리에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.435 ml, 2.497 mmol)을 첨가하였다. 형성된 담황색 용액을 0 °C에서 3시간 동안 교반하였다. EtOAc (10 mL)로 희석하고, 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스-루나 30 X 100 mm S10, 30%B 내지 100%B, 15

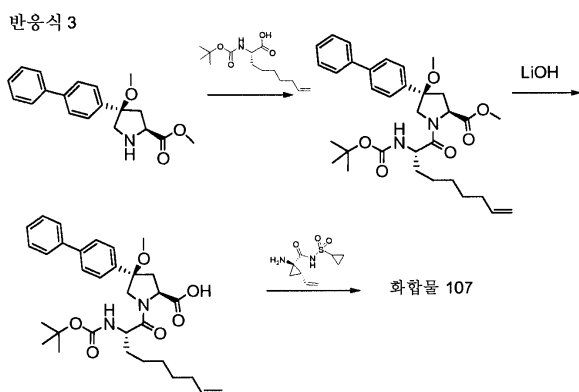
분 구배 시간, 20분 정지 시간)로 정제하여 화합물 106 (248 mg, 68.7% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.01-1.12 (m, 11 H), 1.26-1.27 (m, 2 H), 1.43-1.50 (m, 10 H), 1.87-1.90 (m, 1 H), 2.20-2.25 (m, 1 H), 2.49-2.57 (m, 2 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 4.07-4.09 (m, 1 H), 4.22-4.24 (m, 1 H), 4.42 (d, $J=9$ Hz, 1 H), 4.58-4.60 (m, 1 H), 5.15 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J=18.5$ Hz, 1 H), 5.75-5.82 (m, 1 H), 7.38-7.39 (m, 1 H), 7.45-7.48 (m, 2 H), 7.57-7.67 (m, 6 H);
LC-MS (체류 시간: 2.96 분, 방법 B), MS m/z 723 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

실시예 107: 화합물 107의 제조



화합물 107



단계 1.

DCM (5 mL) 중 (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.482 mmol), (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)논-8-엔산 (144 mg, 0.530 mmol) 및 HATU (260 mg, 0.723 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.252 mL, 1.445 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 형성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. DCM으로 희석하고, 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 목적 생성물 (140 mg, 51.5% 수율)을 백색 포움으로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.31-1.57 (m, 15 H), 1.62-1.65 (m, 1 H), 1.78-1.82 (m, 1 H), 2.11-2.13 (m, 2 H), 2.66-2.69 (m, 1 H), 2.84-2.89 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.16 (s, 2 H), 4.30-4.35 (m, 1 H), 4.79-4.81 (m, 1 H), 4.95 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 5.03 (d, $J=18.5$ Hz, 1 H), 5.83-5.87 (m, 1 H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.45-7.56 (m, 4 H), 7.64-7.71 (m, 4 H);

LC-MS (체류 시간: 3.20 분, 방법 B), MS m/z 565 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

단계 2.

THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)논-8-엔-8-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 (166 mg, 0.294 mmol)의 용액에 미리 제조한 물 (2 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (37 mg, 0.882 mmol)의 용액을 첨가하였다. 형성된 흐린 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물에 용해시키고, 1 M HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. EtOAc로 추출하였다. 유기층을 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류하는 백색 고체 (148 mg, 91% 수율)를 추가로 정제하지 않고 다음 커플링 반응에서 사용하였다.

<755> LC-MS (채류 시간: 3.14분, 방법 B), MS m/z 551 ($M^+ + H$).

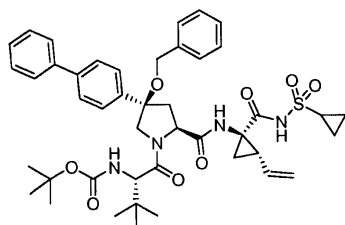
<756> 단계 3.

<757> DCM (3 ml) 중 (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)논-8-에노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 (78 mg, 0.142 mmol), (1R,2S)-1-아미노-N-(시클로프로필술폰닐)-2-비닐시클로프로판카르복스아미드, 토실산, 수화물 (65.5 mg, 0.156 mmol) 및 HATU (77 mg, 0.212 mmol)의 슬러리에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.074 ml, 0.425 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 최종 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DCM으로 희석하고, 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 107 (64 mg, 59% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.11-1.12 (m, 2 H), 1.26-1.28 (m, 2 H), 1.37-1.51 (m, 15 H), 1.64-1.72 (m, 1 H), 1.87-1.89 (m, 2 H), 2.08-2.11 (m, 2 H), 2.28-2.31 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 4.19 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.38-4.41 (m, 2 H), 4.95 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 5.15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.32 (d, J = 18.5 Hz, 1 H), 5.75-5.84 (m, 2 H), 7.38-7.39 (m, 1 H), 7.45-7.48 (m, 2 H), 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.63-7.71 (m, 4 H);

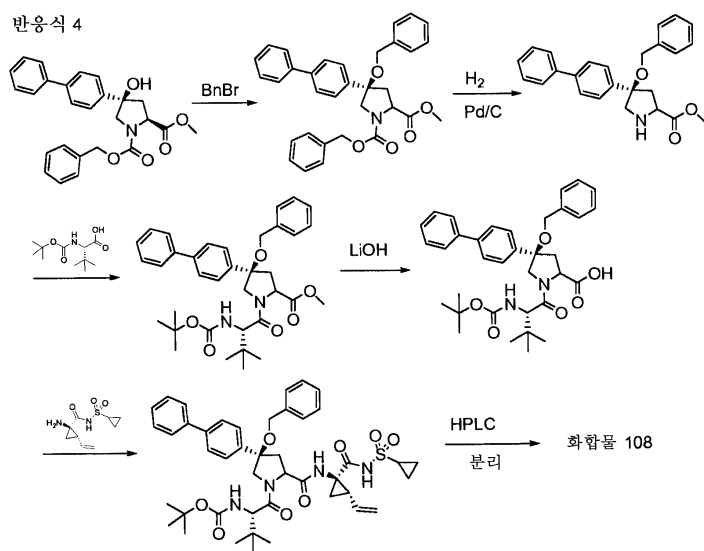
<758> LC-MS (채류 시간: 3.15 분, 방법 B), MS m/z 763 ($M^+ + H$).

<759> 실시예 108: 화합물 108의 제조



화합물 108

<760>



<761>

<762> 단계 1.

<763> 수소화나트륨 60% 오일 분산액 (40.0 mg, 1.000 mmol)을 헥산으로 세정하고, DMF (5 mL)에서 교반하였다. (2S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-(바이페닐-4-일)-4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (216 mg, 0.5 mmol)를 고체 형태로 0 °C에서 한 번에 첨가하였다. 형성된 담황색 용액을 상기 온도에서 30분 동안 교반한 후, 벤질 브로마이드 (0.072 mL, 0.600 mmol)를 첨가하였다. 최종 용액을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 빙냉 5% 시트르산으로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 4:1, 3:1, 이어서 2:1 헥산-EtOAc로 용리하면서 실리카겔 컬럼으로 정제하여 64 mg (24%

수율)의 목적 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 및 150 mg의 출발 물질을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.28-2.34 (m, 0.5 H), 2.51-2.60 (m, 0.5 H), 2.90-3.02 (m, 1 H), 3.41, 3.55, 3.56, 3.78 (s, 3 H), 3.82-3.99 (m, 1 H), 4.11-4.23 (m, 3 H), 4.41-4.70 (m, 1 H), 5.09-5.29 (m, 2 H), 7.17-7.63 (m, 19 H);

LC-MS (체류 시간: 3.18 분, 방법 B), MS *m/z* 522 (M⁺+H).

단계 2.

에틸 아세테이트 (1 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 (4R)-1-벤질 2-메틸 4-(벤질옥시)-4-(바이페닐-4-일)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (58 mg, 0.111 mmol)의 용액을 함유하는 빙냉 파르 진탕기 용기에 탄소 (10%, 습윤) 상 팔라듐 (12 mg, 0.011 mmol)을 첨가하였다. 상기 용기를 25 psi의 수소압 하에 3시간 동안 파르 진탕기 장치에 두었다. 셀라이트로 켄칭하였다. 여과하고, 증발시켜 목적 생성물 (38 mg, 88% 수율)을 회백색 분말로 수득하였다. 상기 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 커플링 반응에서 사용하였다.

LC-MS (체류 시간: 2.36분, 방법 B), MS *m/z* 388 (M⁺+H).

단계 3.

DCM (2 mL) 중 (4R)-메틸 4-(벤질옥시)-4-(바이페닐-4-일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (60 mg, 0.155 mmol), (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 (39.3 mg, 0.17 mmol) 및 HATU (84 mg, 0.232 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.081 mL, 0.465 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 형성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. DCM으로 희석하고, 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 3:1 헥산-아세톤으로 용리하면서 실리카겔 컬럼으로 정제하여 목적 생성물 (77 mg, 83% 수율)을 백색 포움으로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04, 1.11 (s, 9 H), 1.42, 1.43 (s, 9 H), 2.38-2.40 (m, 0.5 H), 2.55-2.60 (m, 0.5 H), 2.90-3.02 (m, 1 H), 3.52, 3.75 (s, 3 H), 4.10-4.18 (m, 2 H), 4.24-4.26 (m, 1 H), 4.34-4.38 (m, 1 H), 4.63-4.64 (m, 0.5 H), 4.80-4.82 (m, 0.5 H), 5.20-5.29 (m, 1 H), 7.16-7.61 (m, 14 H);

LC-MS (체류 시간: 3.28 분, 방법 B), MS *m/z* 601 (M⁺+H).

단계 4.

THF (1 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 (4R)-메틸 4-(벤질옥시)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (74 mg, 0.123 mmol)의 용액에 미리 제조한 물 (1 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (15.5 mg, 0.370 mmol)의 용액을 첨가하였다. 형성된 흐린 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물에 용해시키고, 1 M HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. EtOAc로 추출하였다. 유기층을 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류하는 백색 고체 (58 mg, 80% 수율)를 추가로 정제하지 않고 다음 커플링 반응에서 사용하였다.

LC-MS (체류 시간: 3.19분, 방법 B), MS *m/z* 587 (M⁺+H).

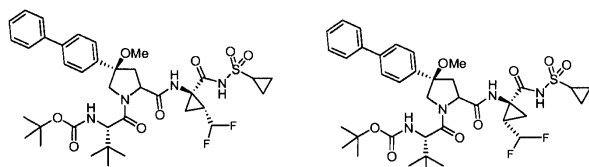
단계 5.

디클로로메탄 (2 mL) 중 (4R)-4-(벤질옥시)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)피롤리딘-2-카르복실산 (63 mg, 0.107 mmol), (1R,2S)-1-아미노-N-(시클로프로필술포닐)-2-비닐시클로프로판카르복사미드, 토실산, 수화물 (49.7 mg, 0.118 mmol) 및 HATU (58.0 mg, 0.161 mmol)의 슬러리에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.056 mL, 0.322 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 최종 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DCM으로 희석하고, 5% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeOH-물)로 정제하여 부분입체이성질체 생성물의 혼합물 (48 mg, 55.9% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 상기 고체를 또다른 정제용 HPLC 조건 (용리액으로서 아세트니트릴-물)으로 다시 정제하여 호모키랄 생성물 (11 mg)을 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.05-1.15 (m, 11 H), 1.25-1.31 (m, 2 H), 1.47-1.50 (m, 10 H), 1.80-1.82 (m, 1 H), 2.15-2.20 (m, 1 H), 2.57-2.70 (m, 2 H), 2.94-2.98 (m, 1 H), 4.08-4.19 (m, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 4.45 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 4.72-4.76 (m, 1 H), 5.13 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 5.28 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H), 5.75-5.82 (m, 1 H), 7.29-7.34 (m, 6 H), 7.38-7.40 (m, 2 H), 7.63-7.69 (m, 6 H);

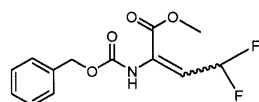
LC-MS (채류 시간: 3.22 분, 방법 B), MS m/z 799.5 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

실시예 109: 화합물 109의 제조



P1 이성질체의 대략 1:1 혼합물
화합물 109

단계 1: (E/Z)메틸 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4,4-디플루오로부트-2-에노에이트의 제조



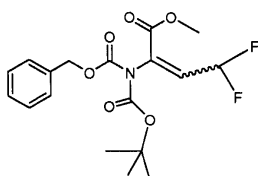
테트라히드로푸란 (50 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡사이드 (3.91 g, 34.9 mmol)의 현탁액에 메틸 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-(디메톡시포스포릴)아세테이트 (10.5 g, 31.7 mmol)를 -78°C 에서 N_2 하에 첨가하였다. 상기 온도에서 30분 동안 교반한 후, 1-에톡시-2,2-디플루오로에탄올 (7.99 g, 63.4 mmol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 물로 켄칭하고, 몇 방울의 1 N HCl을 첨가하여 pH 5로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 10 g의 조 생성물을 황색 오일로 수득하였다. 30% EtOAc/헥산으로 용리하는 바이오타지로 정제하여 7.12 g (79%)의 (E/Z)메틸 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4,4-디플루오로부트-2-에노에이트를 오일로 수득하였다.

LC-MS, 이성질체의 약 1:8 혼합물. LC-MS, MS m/z 286 ($\text{M}+1$).

주요 이성질체:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.84 (s, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 6.21 - 6.43 (m, 1 H), 6.70 (dt, $J_1=55.2\text{Hz}$, $J_2=5.19$, 1H), 6.90 - 7.05 (brs, 1 H), 7.31 - 7.50 (m, 5 H).

단계 2: 하기에 나타낸 (E/Z)-메틸 2-((벤질옥시카르보닐)(*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4,4-디플루오로부트-2-에노에이트의 제조

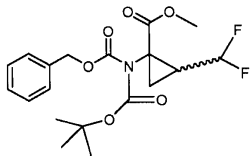


테트라히드로푸란 (200 mL) 중 (E/Z)메틸 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4,4-디플루오로부트-2-에노에이트 (19 g, 66.6 mmol), 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (29.1 g, 133 mmol) 및 촉매량의 DMAP (0.814 g, 6.66 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 39.1 g의 조 생성물을 무색 오일로 수득하였다. 25% EtOAc/헥산으로 용리하면서 바이오타지로 정제하여 22 g (86%)의 (E/Z)-메틸 2-((벤질옥시카르보닐)(*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4,4-디플루오로부트-2-에노에이트를 무색 오일로 수득하였다.

LC-MS, MS m/z 408(M+1+Na). 주요 이성질체: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm
1.45 (s, 9 H), 3.73 (s, 3 H), 5.21 (s, 2H), 6.12 - 6.39 (dt, $J_1=54.3$ Hz, $J_2=6.10$ Hz, 1
H), 6.72 - 6.81 (m, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 5 H).

<788>

<789> 단계 3: 메틸 1-((벤질옥시카르보닐)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복실레이트의 제조

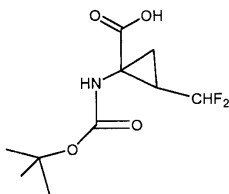


<790>

<791> DMSO (50 mL) 중 수소화나트륨 (0.850 g, 21.26 mmol)의 혼합물에 트리메틸술폭소늄 요오다이드 (4.90 g, 22.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, (E/Z)-메틸 2-((벤질옥시카르보닐)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-4,4-디플루오로부트-2-에노에이트 (6.4 g, 16.61 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각하고, 18시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가한 후, 1 N HCl을 첨가하여 pH 5로 조정하였다. 이 혼합물을 EtOAc (3 x 250 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (20 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 7 g의 조 생성물을 황색 오일로 수득하였다. 15% EtOAc/헥산으로 용리하면서 바이오타지로 정제하여 0.8 g의 메틸 1-((벤질옥시카르보닐)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복실레이트를 오일로 수득하였다. LC-MS, MS m/z 422 (M+1+Na).

<792> 또다른 1.35 g의 탈-Cbz 생성물, 메틸 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복실레이트를 또한 바이오타지 정제로부터 오일로서 수득하였다. LC-MS, MS m/z 288 (M+1+Na). 합한 수율은 42%였다.

<793> 단계 4: 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복실산의 제조



<794>

<795> MeOH (20 mL) 및 수산화나트륨 (10 mL, 40.0 mmol) 중 메틸 1-((벤질옥시카르보닐)(tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복실레이트 (1.05 g, 2.63 mmol), 메틸 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복실레이트 (1.43 g, 5.39 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 1 N HCl을 사용하여 pH 4로 조정하였다. 백색 고체가 용액으로부터 침전되었고, 이를 여과하여 수집하였다. 필터 케이크를 물로 세척하여 1.2 g의 조 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 헥산/EtOAc로부터의 결정화하여 1.0 g (50%)의 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복실산을 백색 고체로 수득하였다. 상기 중간체를, CF_3H 치환기가 카르복실 기에 대해 syn인 단일 부분입체이성질체로 분리하였다.

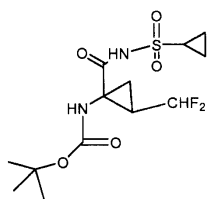
LC-MS, MS m/z 274 (M+1+Na).

^1H NMR (300 MHz, d_4 -MeOH) δ ppm 1.31 - 1.54 (m, 10 H) 1.66 - 1.86 (m, 1 H)

1.85 - 2.10 (m, 1 H) 5.92 (t, $J=55.81$ Hz, 1 H).

<796>

<797> 단계 5: tert-부틸 1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(디플루오로메틸)시클로프로필카르바메이트의 제조



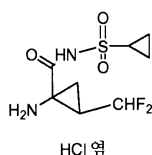
<798>

<799> 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복실산 (975 mg, 3.88 mmol) 및 CDI (755 mg, 4.66 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각한 후, 시클로프로판술폰아미드 (564 mg, 4.66 mmol) 및 이어서 DBU (0.702 mL, 4.66 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 진공에서 농축하고, 물로 희석하고, 1 N HCl을 사용하여 pH 4로 조정하였다. 산성 용액을 EtOAc로 추출하고, 물 (5 x 15 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 1.6 g의 조 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 헥산/EtOAc로부터 재결정화하여 1.15 g (84%)의 tert-부틸 1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(디플루오로메틸)시클로프로필카르바메이트를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS, MS m/z 377 (M+1+Na).

¹H NMR (500 MHz, d₄-MeOH) δ ppm 1.03 - 1.17 (m, 2 H), 1.18 - 1.25 (m, 1 H), 1.25 - 1.35 (m, 1 H), 1.39 - 1.46 (m, *J*=5.49 Hz, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.90-2.03 (m, 1 H), 2.04 - 2.20 (m, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 5.50 - 5.89 (m, 1 H).

<800>

<801> 단계 6: 1-아미노-N-(시클로프로필술폰닐)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드, HCl 염의 제조



<802>

<803> tert-부틸 1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-(디플루오로메틸)시클로프로필카르바메이트 (1.1 g, 3.10 mmol) 및 4 N HCl/디옥산 (10 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하여 0.93 g (103%)의 1-아미노-N-(시클로프로필술폰닐)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드, HCl 염을 백색 고체로 수득하였다.

LC-MS, MS m/z 277(M+1+Na). ¹H NMR (500 MHz, d₄-MeOH) δ ppm 1.07 - 1.21 (m, 2 H) 1.20 - 1.37 (m, 2 H) 1.70 - 1.85 (m, 1 H) 2.21 - 2.36 (m, 2 H) 2.96 - 3.11 (m, 1 H) 5.86 - 6.13 (dt, *J*₁=55.24Hz, *J*₂=5.19 Hz, 1 H).

<804>

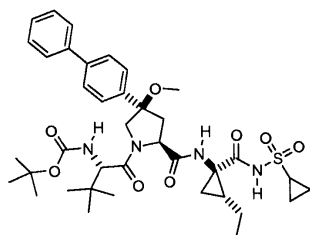
<805> 단계 7: 화합물 109의 제조

<806> DCM (3 mL) 중 (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 (30 mg, 0.059 mmol), 1-아미노-N-(시클로프로필술폰닐)-2-(디플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드, HCl 염 (17.08 mg, 0.059 mmol), HATU (26.8 mg, 0.071 mmol) 및 1-메틸피페리딘 (29.1 mg, 0.294 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (5 mL) 사이에 분배하고, 1 N HCl을 사용하여 pH 4로 조정하였다. 이어서, 유기상을 물 (3 x 5 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 농축하여 50 mg의 조 생성물을 백색 고체로 수득하였다. 정제용 HPLC로 정제하여 38 mg의 화합물 109를 백색 고체 (2종의 P1 부분입체이성질체의 약 1:1 혼합물)로 수득하였다. LC-MS, MS m/z 747(M+1).

¹H NMR (500 MHz, d₄-MeOH) δ ppm 0.82 - 1.68 (m, 23 H), 1.89 - 1.91 (m, 2 H), 2.41 - 2.74 (m, 2 H), 2.92 - 3.05 (m, 1 H), 3.05 - 3.21 (m, 3 H), 3.98 - 4.17 (m, 1 H), 4.13 - 4.29 (m, 1 H), 4.27 - 4.49 (m, 1 H), 4.49 - 4.73 (m, 1 H), 5.67 - 6.14 (m, 1 H), 7.38 (t, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.47 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H), 7.52 - 7.81 (m, 6 H).

<807>

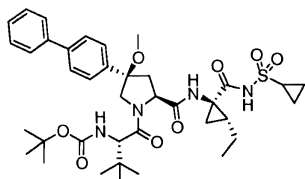
<808> 실시예 110: 화합물 110의 제조



화합물 110

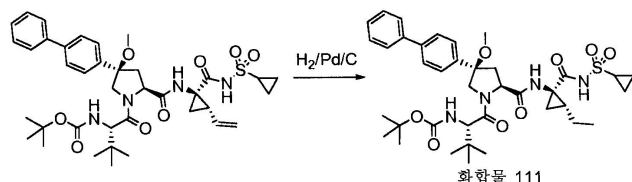
<809>

<810> 중간체 111: 화합물 111의 제조



화합물 111

<811>



화합물 111

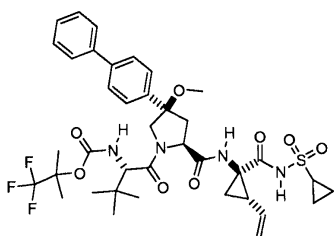
<812>

<813> EtOAc (1 mL) 중 tert-부틸 (S)-1-((2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-2-((1R,2S)-1-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-2-비닐시클로프로필카르바모일)-4-테톡시피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트의 용액을 함유하는 빙냉 파르 진탕기 용기에 탄소 (10%, 습윤) 상 팔라듐 (2.061 mg, 1.937 μmol)을 첨가하였다. 상기 용기를 10 psi의 수소압 하에 2시간 동안 파르 진탕기에 두었다. 셀라이트로 켄칭하였다. 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC로 정제하여 목적 생성물 (6 mg, 43% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 0.98-1.02 (m, 4 H), 1.10-1.14 (m, 10 H), 1.26-1.35 (m, 4 H), 1.29-1.62 (m, 12 H), 2.48-2.51 (m, 1 H), 2.55-2.61 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 4.07-4.09 (m, 1 H), 4.22-4.24 (m, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.58-4.60 (m, 1 H), 7.38-7.39 (m, 1 H), 7.45-7.48 (m, 2 H), 7.57-7.67 (m, 6 H); LC-MS (채류 시간: 3.00 분, 방법B), MS m/z 725 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 693 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}$).

<814>

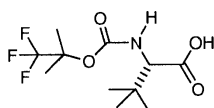
<815> 실시예 200: 화합물 200의 제조



화합물 200

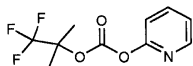
<816>

<817> 단계 1: (S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시카르보닐아미노)-부티르산의 제조



<818>

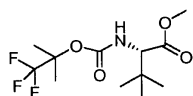
<819> 단계 1a: 탄산 피리딘-2-일 에스테르 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸 에스테르의 제조



<820>

<821> THF (70 mL) 중 KH (1.03 g, 25.8 mmol)의 슬러리에 1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-올 (3 g, 23.42 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, THF (30 mL) 중 디피리딘-2-일 카르보네이트 (5.06 g, 23.42 mmol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다량의 고체가 용액으로부터 발생하였다. 고체를 여과하고, EtOAc (30 mL)로 세척하였다. 합한 THF/EtOAc 용액을 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 수득한 백색 고체 (1.24 g, 21%)를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

<822> 단계 1b: (S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시카르보닐아미노)-부티르산 메틸 에스테르의 제조



<823>

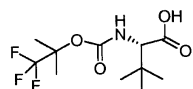
<824> DCM (20 mL) 중 (S)-메틸 2-아미노-3,3-디메틸부타노에이트 (0.411 g, 2.262 mmol)의 빙냉 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.182 mL, 6.79 mmol)을 첨가하였다. 형성된 용액을 5분 동안 교반한 후, DCM (10 mL) 중 탄산 피리딘-2-일 에스테르 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸 에스테르 (1.24 g, 4.98 mmol, 단계 1a로부터 수득됨)를 첨가하였다. 최종 담황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 5% 시트르산 수용액, 0.1 M NaOH 수용액 및 염수로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발 건조하였다. 잔류물을 (4:1) 헥산-EtOAc으로 용리하면서 실리카겔 컬럼으로 정제하여 무색 오일을 생성물로 수득하였다 (673 mg, 99%).

¹H-NMR (CDCl₃-d) δ 0.96 (s, 9H), 1.65 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 5.31 (m, 1H); LCMS

RT = 2.72 분, [M+Na]⁺ = 322.3.

<825>

<826> 단계 1c: (S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시카르보닐아미노)-부티르산의 제조

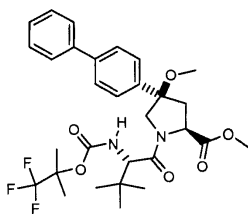


<827>

<828> THF (4 mL) 중 (S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시카르보닐아미노)-부티르산 메틸 에스테르 (673 mg, 2.249 mmol, 단계 1b로부터 수득됨)의 용액에 미리 제조한 물 (4.00 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (189 mg, 4.50 mmol)의 용액을 첨가하였다. 흐린 백색 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 또다른 물 1 mL 중 LiOH 100 mg을 상기 혼합물에 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 반응 혼합물을 5% 시트르산 수용액으로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 백색 고체인 조 물질 (325 mg, 51%)을 추가로 정제하지 않고 다음 단계의 반응에서 사용하였다.

<829> LCMS RT = 2.55분, [M+Na]⁺ = 308.2.

<830> 단계 2: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시카르보닐아미노)-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조



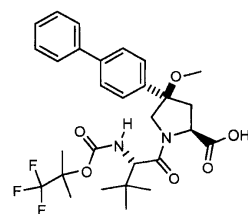
<831>

<832> 단계 5에서 출발 물질로서 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 대신 (S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시카르보닐아미노)-부티르산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.11 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 7.31-7.68 (m, 9H); LCMS RT = 3.33 분, [M+Na]⁺ = 601.2.

<833>

<834> 단계 3: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시카르보닐아미노)-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산의 제조

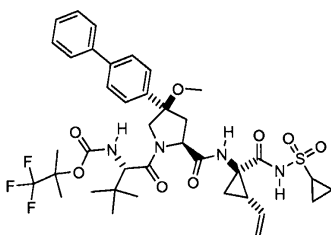


<835>

<836> (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시카르보닐아미노)-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<837> LCMS RT = 3.26분, [M+Na]⁺ = 587.2.

<838> 단계 4: {(S)-1-[(2S,4R)-4-바이페닐-4-일-2-((S)-(1R,2S)-1-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필카르바모일)-4-메톡시-피롤리딘-1-카르보닐]-2,2-디메틸-프로필}-카르바산 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸 에스테르의 제조



화합물 200

<839>

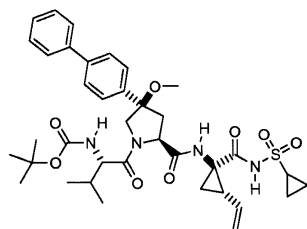
<840> (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-3,3-디메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시카르보닐아미노)-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 7에 기재된 바와 동일한 절차로 화합물 200을 제조하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.12 (s, 9H), 1.30-1.26 (m, 4H), 1.43 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.36-7.70 (m, 9H);
LCMS RT = 3.24 분, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 799.3$.

<841>

<842>

실시예 201: 화합물 201의 제조

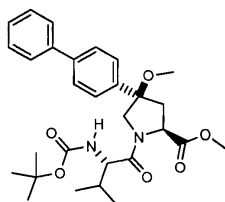


화합물 201

<843>

<844>

단계 1: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조



<845>

<846>

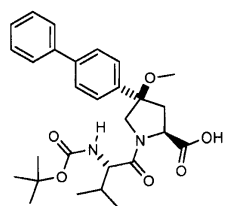
단계 5에서 출발 물질로서 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 대신 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (알드리치로부터 시판됨)을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<847>

LCMS RT = 3.22분, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 533.4$.

<848>

단계 2: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산의 제조



<849>

<850>

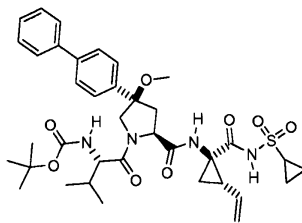
(2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<851>

LCMS RT = 3.07분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497.4$.

<852>

단계 3: {(S)-1-[(2S,4R)-4-바이페닐-4-일-2-((S)-(1R,2S)-1-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필카르바모일)-4-메톡시-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-카르복산 tert-부틸 에스테르의 제조



화합물 201

<853>

<854>

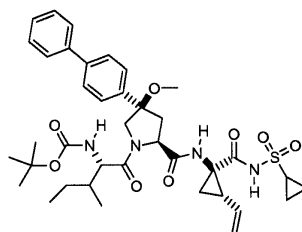
(2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 7에 기재된 바와 동일한 절차로 화합물 201을 제조하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 0.87 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.00 (m, 4H), 1.07 (m, 2H), 1.18-1.30 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.43 (m, 6H), 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 4.54 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.36-7.70 (m, 9H); LCMS RT = 3.11 분, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 731.2$.

<855>

<856>

실시예 202: 화합물 202의 제조

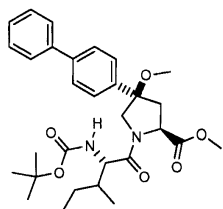


화합물 202

<857>

<858>

단계 1: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜타노일)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조



<859>

<860>

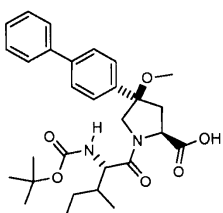
단계 5에서 출발 물질로서 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 대신 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸펜탄산 (알드리치로부터 시판됨)을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<861>

LCMS RT = 3.27분, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 547.4$.

<862>

단계 2: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜타노일)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산의 제조

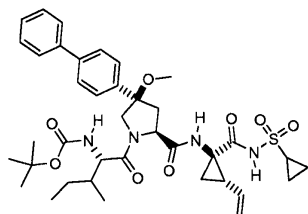


<863>

<864> (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<865> LCMS RT = 3.15분, $[M+H]^+ = 511.5$.

<866> 단계 3: {(S)-1-[(2S,4R)-4-바이페닐-4-일-2-((S)-(1R,2S)-1-시클로프로판술폰닐아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필카르바모일)-4-메톡시-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-부틸}-카르복산 tert-부틸 에스테르의 제조



화합물 202

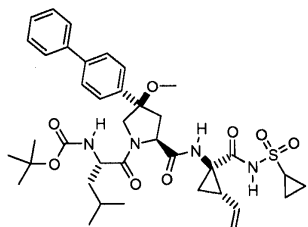
<867>

<868> (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜타노일)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 7에 기재된 바와 동일한 절차로 화합물 202를 제조하였다.

1H NMR (CD_3OD) δ 0.91-0.97 (m, 4H), 1.03 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.20-1.34 (m, 5H), 1.40-1.50 (m, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.36-7.70 (m, 9H); LCMS RT = 3.24분, $[M+Na]^+ = 745.3$.

<869>

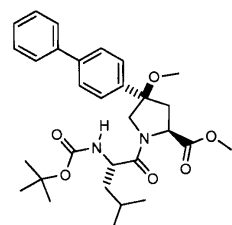
<870> 실시예 203: 화합물 203의 제조



화합물 203

<871>

<872> 단계 1: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-펜타노일)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조

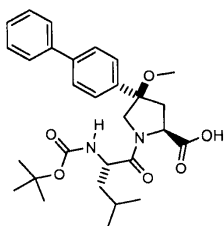


<873>

<874> 단계 5에서 출발 물질로서 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 대신 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-메틸펜탄산 (알드리치로부터 시판됨)을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<875> LCMS RT = 3.26분, $[M+Na]^+ = 547.4$.

<876> 단계 2: (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-펜타노일)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산의 제조

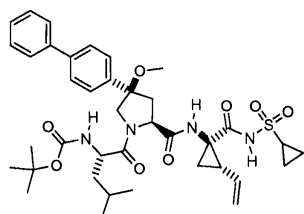


<877>

<878> (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신 (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<879> LCMS RT = 3.16분, $[M+Na]^+ = 533.5$.

<880> 단계 3: {(S)-1-[(2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-2-((S)-(1R,2S)-1-시클로프로판술폰닐아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필카르바모일)-4-메톡시-피롤리딘-1-카르보닐]-3-메틸-부틸}-카르복산 tert-부틸 에스테르의 제조



화합물 203

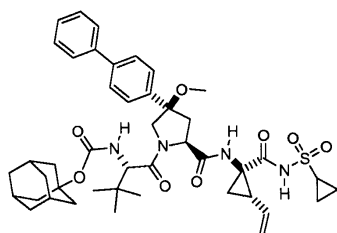
<881>

<882> (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 대신 (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-펜타노일)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 7에 기재된 바와 동일한 절차로 화합물 203을 제조하였다.

1H NMR (CD_3OD) δ 0.91-0.98 (m, 2H), 1.02 (m, 4H), 1.24-1.32 (m, 6H), 1.39-1.48 (m, 9H), 1.64 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.36-7.70 (m, 9H); LCMS RT = 3.24분, $[M+Na]^+ = 745.3$.

<883>

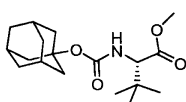
<884> 실시예 204: 화합물 204의 제조



화합물 204

<885>

<886> 단계 1a: (S)-2-(아다만탄-1-일옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부티르산 메틸 에스테르의 제조



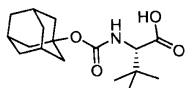
<887>

<888> DCM (2 mL) 용액 중 (S)-메틸 2-아미노-3,3-디메틸부타노에이트 (200 mg, 1.377 mmol) 및 DIEA (0.481 mL, 2.75 mmol)의 혼합물에 1-아다만틸 플루오로포스페이트 (334 mg, 1.515 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/80% 헥산)로 정제하여 무색 오일 (358 mg, 68%)을 생성물로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃-d) δ 0.94 (s, 9H), 1.62 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.07 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.09 (브로드 s, 1H, NH); LCMS RT = 3.05 분, [M+H]⁺ = 324.4.

<889>

<890> 단계 1b: (S)-2-(아다만탄-1-일옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부티르산의 제조

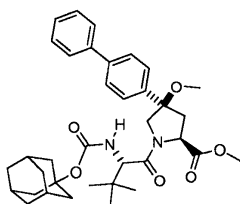


<891>

<892> THF (4 mL) 및 MeOH (4 mL) 중 (S)-2-(아다만탄-1-일옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부티르산 메틸 에스테르 (358 mg, 1.107 mmol)의 용액에 미리 제조한 물 (4.00 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (93 mg, 2.214 mmol)의 용액을 첨가하였다. 흐린 백색 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 반응 혼합물을 묽은 시트르산 용액으로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 백색 고체 (291.4 mg, 85%)를 생성물로 수득하였다. 조 물질을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<893> LCMS RT = 2.91분, [M+H]⁺ = 310.4.

<894> 단계 2: (2S,4R)-1-[(S)-2-(아다만탄-1-일옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조

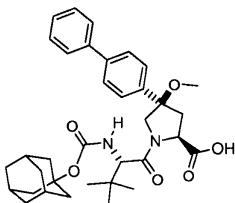


<895>

<896> (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 대신 (S)-2-(아다만탄-1-일옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부티르산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 5에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<897> LCMS RT = 3.63분, [M+Na]⁺ = 625.4.

<898> 단계 3: (2S,4R)-1-[(S)-2-(아다만탄-1-일옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산의 제조



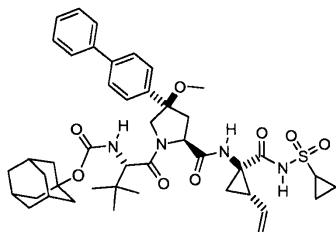
<899>

<900> (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신 (2S,4R)-1-[(S)-2-(아다만탄-1-일옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<901> LCMS RT = 3.16분, [M+Na]⁺ = 611.3.

<902>

단계 4: {(S)-1-[(2S,4R)-4-바이페닐-4-일-2-((S)-(1R,2S)-1-시클로프로판술폰닐아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필카르바모일)-4-메톡시-피롤리딘-1-카르보닐]-2,2-디메틸-프로필}-카르복실 아다만탄-1-일 에스테르의 제조



화합물 204

<903>

<904>

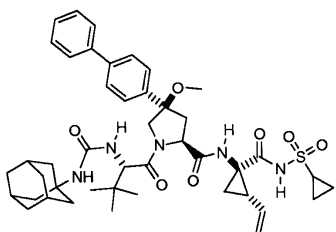
(2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 대신 (2S,4R)-1-[(S)-2-(아다만탄-1-일옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 7에 기재된 바와 동일한 절차로 화합물 204를 제조하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.00-1.10 (m, 10H), 1.22-1.31 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.64-1.71 (m, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.97-2.22 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.04 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.12 (d, $J=12$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 7.33-7.67 (m, 9H); LCMS RT =3.43분, $[\text{M}+\text{H}]^+=801.4$.

<905>

<906>

실시예 205: 화합물 205의 제조

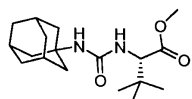


화합물 205

<907>

<908>

단계 1a: (S)-2-(3-아다만탄-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티르산 메틸 에스테르의 제조



<909>

<910>

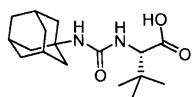
DCM (2 mL) 용액 중 (S)-메틸 2-아미노-3,3-디메틸부타노에이트 (200 mg, 1.377 mmol) 및 DIEA (0.481 mL, 2.75 mmol)의 혼합물에 1-아다만틸 이소시아네이트 (334 mg, 1.515 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/80% 헥산)로 정제하여 백색 고체 (265 mg, 59%)를 생성물로 수득하였다.

^1H -NMR (CDCl_3 -d) δ 0.94 (s, 9H), 1.64 (s, 6H), 1.93 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.24 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.34 (브로드 s, 1H, NH), 4.88 (브로드 s, 1H, NH); LCMS RT =2.87분, $[\text{M}+\text{H}]^+=323.4$.

<911>

<912>

단계 1b: (S)-2-(3-아다만탄-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티르산의 제조



<913>

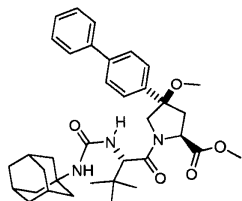
<914>

THF (4 mL) 및 MeOH (4 mL) 중 (S)-2-(3-아다만탄-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티르산 메틸 에스테르 (265 mg, 0.822 mmol)의 용액에 미리 제조한 물 (4.00 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (69 mg, 1.644 mmol)의 용액을

첨가하였다. 흐린 백색 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 반응 혼합물을 묽은 시트르산 용액으로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 백색 고체 (232 mg, 92%)를 생성물로 수득하였다. 조 물질을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<915> LCMS RT = 3.09분, [M+H]⁺ = 309.4.

<916> 단계 2: (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-아다만탄-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조

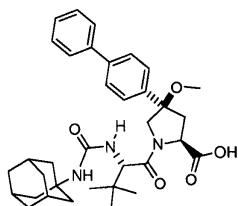


<917>

<918> (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 대신 (S)-2-(3-아다만탄-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티르산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 5에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<919> LCMS RT = 3.51분, [M+Na]⁺ = 624.4.

<920> 단계 3: (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-아다만탄-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산의 제조

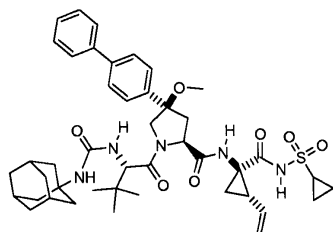


<921>

<922> (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신 (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-아다만탄-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<923> LCMS RT = 3.42분, [M+H]⁺ = 588.3.

<924> 단계 4: (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-아다만탄-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 ((1R,2S)-1-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필)-아미드의 제조



화합물 205

<925>

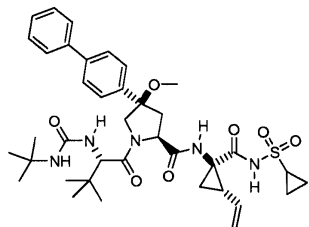
<926> (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 대신 (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-아다만탄-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 7에 기재된 바와 동일한 절차로 화합물 205를 제조하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.05-1.11(m, 9H), 1.23-1.33 (m, 5H), 1.41 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.87 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 5.12 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 7.33-7.67 (m, 9H); LCMS RT = 3.40 분, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 800.5$.

<927>

<928>

실시예 206: 화합물 206의 제조

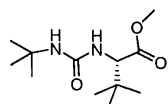


화합물 206

<929>

<930>

단계 1a: (S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티르산 메틸 에스테르의 제조



<931>

<932>

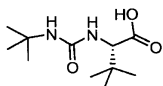
1-아다만틸 이소시아네이트 대신 tert-부틸 이소시아네이트를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 205, 단계 1a에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<933>

LCMS RT = 2.24분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245.2$.

<934>

단계 1b: (S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티르산의 제조



<935>

<936>

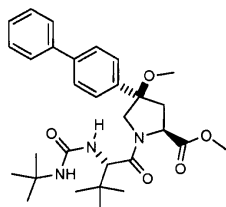
(S)-2-(3-아다만틸-1-일-우레이도)-3,3-디메틸-부티르산 메틸 에스테르 대신 (S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티르산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 205, 단계 1b에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

^1H -NMR (CDCl_3 -d) δ 1.00 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 3.49 (s, 1H); LCMS RT = 0.96 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231.3$.

<937>

<938>

단계 2: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조



<939>

<940>

단계 5에서 출발 물질로서 (S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티르산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

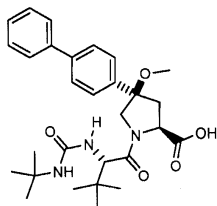
<941>

LCMS RT = 3.26분, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 546.3$.

<942>

단계 2: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-

카르복실산의 제조



<943>

<944>

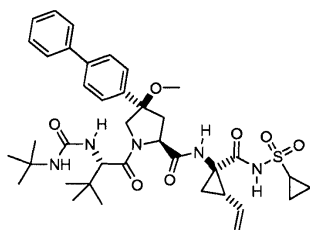
(2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<945>

LCMS RT = 3.14분, $[M+Na]^+ = 532.3$.

<946>

단계 3: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 ((1R,2S)-1-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필)-아미드의 제조



화합물 206

<947>

<948>

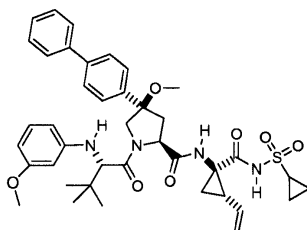
(2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 7에 기재된 바와 동일한 절차로 화합물 206을 제조하였다.

1H NMR ($CDCl_3$ -d) δ 1.03-1.08 (m, 12H), 1.23-1.38 (m, 11H), 1.75 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 4H), 7.40-7.46 (m, 5H); LCMS RT = 3.26 분, $[M+H]^+ = 722.4$.

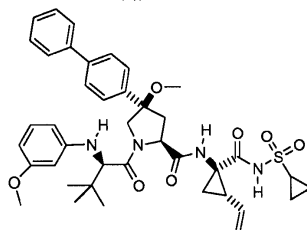
<949>

<950>

실시예 207: 화합물 207 및 화합물 208의 제조



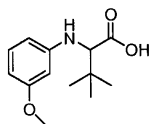
화합물 207



화합물 208

<951>

<952> 단계 1: 2-(3-메톡시-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티르산의 제조

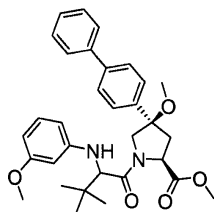


<953>

<954> 실온에서 메탄올 (3 mL) 중 3-메톡시아닐린 (100 mg, 0.812 mmol) 및 트리메틸피루브산 (211 mg, 1.624 mmol)의 혼합물에 아세트산 (0.930 mL, 16.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 70 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 나트륨 시아노트리히드로보레이트 (1.624 mL, 1.624 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수 용액으로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발 건조하였다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 백색 고체 (30.5 mg, 16%)를 생성물로 수득하였다.

<955> LCMS RT = 3.46분, [M+H]⁺ = 238.2.

<956> 단계 2: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조

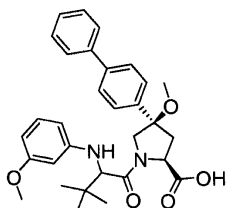


<957>

<958> (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 대신 2-(3-메톡시-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티르산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 5에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<959> LCMS RT = 3.31분, [M+H]⁺ = 531.5.

<960> 단계 3: (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-1-[2-(3-메톡시-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산의 제조

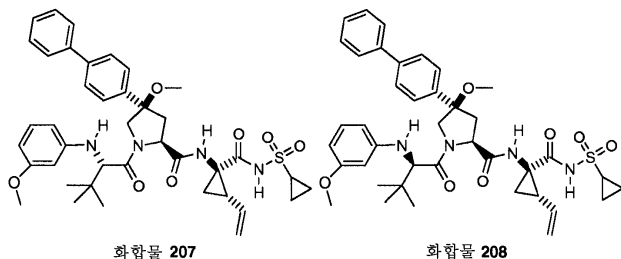


<961>

<962> (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-2-(3-tert-부틸-우레이도)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<963> LCMS RT = 3.20분, [M+H]⁺ = 517.3.

<964> 실시예 207: 화합물 207 및 화합물 208의 제조



<965>

<966> (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-1-[2-(3-메톡시-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 7에 기재된 바와 동일한 절차로 화합물 207 및 화합물 208을 제조하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC로 분리하여 화합물 207 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-1-[(S)-2-(3-메톡시-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산 ((1R,2S)-1-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필)-아미드 및 화합물 208 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-4-메톡시-1-[(R)-2-(3-메톡시-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산 ((1R,2S)-1-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필)-아미드를 수득하였다.

화합물 207:

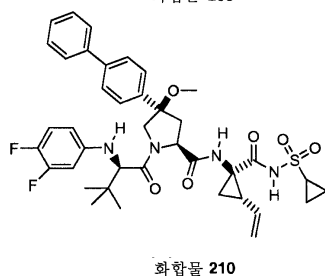
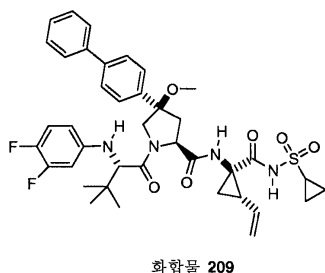
^1H NMR (CDCl_3 -d) δ 1.00-1.10 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.31-1.43 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (m, 4H); LCMS RT = 3.29 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 729.4$.

화합물 208:

^1H NMR (CDCl_3 -d) δ 1.09 (s, 9H), 1.30 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 9 Hz, 2H); LCMS RT = 3.37 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 729.4$.

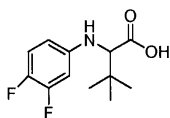
<967>

<968> 실시예 208: 화합물 209 및 화합물 210의 제조



<969>

<970> 단계 1: 2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티르산의 제조

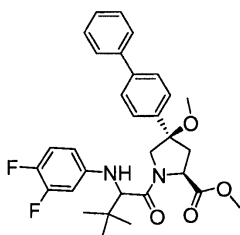


<971>

<972> 3-메톡시아닐린 대신 3,4-디플루오로아닐린을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 207, 단계 1에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<973> LCMS RT = 2.64분, $[M+H]^+ = 244.2$.

<974> 단계 2: (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-[2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조

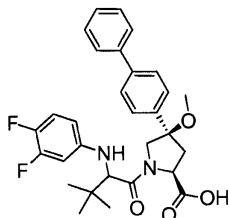


<975>

<976> 2-(3-메톡시-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티르산 대신 2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티르산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 207, 단계 2에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<977> LCMS RT = 3.37분, $[M+H]^+ = 537.5$.

<978> 단계 3: (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-[2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산의 제조

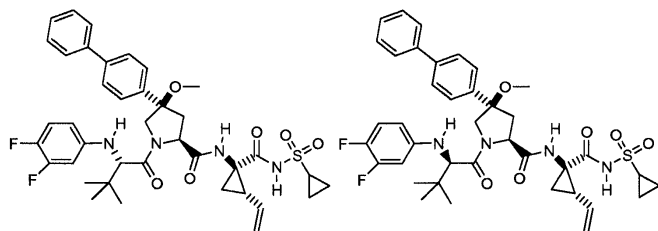


<979>

<980> (2S,4R)-메틸 4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신 (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-[2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차로 상기 물질을 제조하였다.

<981> LCMS RT = 3.26분, $[M+H]^+ = 523.3$.

<982> 실시예 208: 화합물 209 및 화합물 210의 제조



화합물 209

화합물 210

<983>

<984> (2S,4R)-4-(바이페닐-4-일)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-메톡시피롤리딘-2-

카르복실산 대신 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는, 실시예 106, 단계 7에 기재된 바와 동일한 절차로 화합물 209 및 화합물 210을 제조하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC로 분리하여 화합물 209 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(S)-2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 ((1R,2S)-1-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필)-아미드 및 화합물 210 (2S,4R)-4-바이페닐-4-일-1-[(R)-2-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르복실산 ((1R,2S)-1-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2-비닐-시클로프로필)-아미드를 수득하였다.

화합물 209:

¹H NMR (CDCl₃-d) δ 1.00-1.10 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.31-1.43 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.71 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.86 (q, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (t, 4H); LCMS RT = 3.05분, [M+Na]⁺ = 757.3.

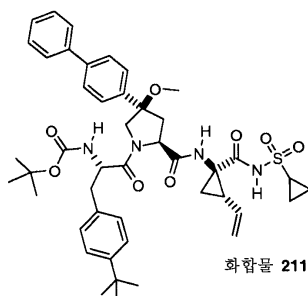
화합물 210:

¹H NMR (CDCl₃-d) δ 1.00-1.10 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.71 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.03 (q, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 9 Hz, 2H); LCMS RT = 3.13분, [M+H]⁺ = 757.3.

<985>

<986>

실시예 209: 화합물 211의 제조



<987>

<988>

생물학적 연구

<989>

HCV NS3/4A 프로테아제 복합체 효소 분석 및 세포-기반 HCV 레플리콘 분석을 본 개시내용에서 사용하였고, 다음과 같이 준비하고, 실시하고, 검증하였다:

<990>

제조합 HCV NS3/4A 프로테아제 복합체의 생성

<991>

BMS 균주, H77 균주 또는 J4L6S 균주로부터 유도된 HCV NS3 프로테아제 복합체를 하기 기술된 대로 생성하였다. 이러한 정제된 제조합 단백질을 본 개시내용의 화합물이 HCV NS3 단백질분해 활성을 억제하는데 얼마나 효과적인지를 나타내기 위한 동질적 검정 (하기 참조)에서 사용하기 위하여 생성하였다.

<992>

HCV-감염 환자로 부터의 혈청을 샌프란시스코 병원의 티. 라이트 박사(Dr. T. Wright)로부터 얻었다. HCV 게놈 (BMS 균주)의 유전자조작한 전장 cDNA (상보적 데옥시리보핵산) 주형을 다른 유전자형 1a 균주 간 상동성에 기초하여 선택된 프라이머를 이용하여 혈청 RNA (리보핵산)의 역전사-PCR (RT-PCR)에 의해 수득한 DNA 단편으로부터 구축하였다. 전체 게놈 서열의 결정으로부터, 유전자형 1a를 시몬즈 등(Simmonds et al.)의 분류에 따라 (문헌 [P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follett, PL Yap and H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)] 참조) HCV 분리주로 지정하였다. 비구조 영역, NS2-5B의 아미노산 서열은 HCV 유전자형 1a (H77)와 >97% 동일하고, 유전자형 1b (J4L6S)와 87% 동일한 것으로 밝혀졌다. 감염성 클론, H77 (유전자형 1a) 및 J4L6S (유전자형 1b)를 알. 퍼셀 (R. Purcell) (NIH)로부터 얻었고, 서열은 진 핵 (AAB67036, 문헌 [Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U. and Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94(16), 8738-8743 (1997)] 참조; AF054247, 문헌 [Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M.,

Emerson, S.U., Purcell R.H. and Bukh, J. Virology 244 (1), 161-172. (1998)] 참조)에 발표하였다.

- <993> H77 및 J4L6S 균주를 재조합 NS3/4A 프로테아제 복합체의 생산을 위해 사용하였다. 이러한 균주에 대해서 재조합 HCV NS3/4A 프로테아제 복합체 (아미노산 1027 내지 1711)를 코딩하는 DNA를 피. 갈리나리 등(P. Gallinari et al.)에 의해 기술된 대로 (문헌 [Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry 38(17):5620-32, (1999)] 참조) 조작하였다. 요약하여, 3-라이신 가용성 꼬리를 NS4A 코딩 영역의 3'-말단에 첨가하였다. NS4A-NS4B 절단 부위의 P1 위치의 시스테인 (아미노산 1711)을 라이신 태그의 단백질 분해성 절단을 피하기 위하여 글리신으로 교체하였다. 또한, NS3 헬리카제 도메인에서의 자기분해 절단을 방지하기 위하여 시스테인의 세린으로의 돌연변이를 아미노산 위치 1454에서 PCR로 도입하였다. 변이체 DNA 단편을 pET21b 박테리아 발현 벡터 (노바젠(Novagen))에서 클로닝하고, 피. 갈리나리 등에 의해 기술된 프로토콜 (문헌 [Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8):6758-69 (1998)] 참조)을 변형하여 이에 따라 NS3/4A 복합체를 대장균(Escherichia. coli) 균주 BL21 (DE3) (인비트로젠(Invitrogen))에서 발현시켰다. 요약하여, NS3/4A 프로테아제 복합체의 발현을 22 시간 (h) 동안 20 °C에서 0.5 mM (밀리몰)의 이소프로필 β-D-1-티오갈락토피라노시드 (IPTG)로 유도하였다. 전형적인 발효 (1 리터 (L))로 대략 10 그램 (g)의 습식 세포 페이스트를 수득하였다. 세포를 25 mM의 N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄 술폰산) (HEPES), pH 7.5, 20%의 글리세롤, 500 mM의 염화나트륨 (NaCl), 0.5%의 트리톤(Triton) X-100, 1 마이크로그램/밀리리터 ("μg/mL")의 리소자임, 5 mM의 염화마그네슘 (MgCl₂), 1 μg/mL의 데옥시리보뉴클레아제I(DnaseI), 5 mM의 β-머캅토에탄올 (βME), 프로테아제 억제제-에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA) 무함유 (로슈(Roche))로 구성된 용해 완충액 (10 mL/g)에 재현탁시키고, 균질화하고, 4 °C에서 20분간 인큐베이션하였다. 균등액을 초음파 처리하고, 4 °C에서 1시간 동안 235000 g에서 초원심분리하여 맑게 하였다. 이미다졸을 상등액에 첨가하여 최종 농도를 15 mM로 하고, pH를 8.0으로 조절하였다. 조 단백질 추출물을 완충액 B (25 mM의 HEPES, pH 8.0, 20%의 글리세롤, 500 mM의 NaCl, 0.5%의 트리톤 X-100, 15 mM의 이미다졸, 5 mM의 βME)로 선-평형화시킨 니켈-니트릴로트리아세트산 (Ni-NTA) 컬럼에 로딩하였다. 샘플을 1 mL/분의 유속으로 로딩하였다. 컬럼을 15 컬럼 부피의 완충액 C (0.2%의 트리톤 X-100 외에는 완충액 B와 동일함)로 세척하였다. 단백질을 5 컬럼 부피의 완충액 D (200 mM의 이미다졸 외에는 완충액 C와 동일함)로 용리하였다.
- <994> NS3/4A 프로테아제 복합체 함유 분획을 모으고, 완충액 D (25 mM의 HEPES, pH 7.5, 20%의 글리세롤, 300 mM의 NaCl, 0.2%의 트리톤 X-100, 10 mM의 βME)로 선-평형화시킨 탈염 컬럼 수퍼덱스-S200(Superdex-S200)에 로딩하였다. 샘플을 1 mL/분의 유속으로 로딩하였다. NS3/4A 프로테아제 복합체 함유 분획을 모으고, 대략 0.5 mg/mL로 농축하였다. BMS, H77 및 J4L6S 균주로부터 유도된 NS3/4A 프로테아제 복합체의 순도는 SDS-PAGE 및 질량 분광분석법에 의해 90%를 초과하는 것으로 판단되었다. 효소를 -80 °C에서 보관하고, 얼음에서 녹이고, 분석 완충액에서 사용하기 전에 희석하였다.
- <995> HCV NS3/4A 단백질분해 활성을 모니터링하기 위한 FRET 펩티드 분석
- <996> 이 시험관 내 분석의 목적은 상기 기술된 대로 본 개시내용의 화합물에 의한 BMS 균주, H77 균주 또는 J4L6S 균주로부터 유도된 HCV NS3 프로테아제 복합체의 억제력을 측정하기 위한 것이다. 이 분석은 본 개시내용의 화합물이 HCV NS3 단백질분해 활성을 억제하는데 얼마나 효과적인지를 나타낸다.
- <997> HCV NS3/4A 프로테아제 활성을 모니터링하기 위하여, NS3/4A 펩티드 기질을 사용하였다. 상기 기질은 문헌 [Taliani et al. in Anal. Biochem. 240(2):60-67 (1996)]에 기술된 RET S1 (공명 에너지 전이 펩티드 기질; 문헌 [AnaSpec, Inc. cat# 22991]) (FRET 펩티드)이다. 이 펩티드의 서열은 절단 부위에 아마이드 결합이 아니라 에스테르 연관이 있는 것을 제외하고는 HCV NS3 프로테아제에 대한 NS4A/NS4B 천연 절단 부위에 대략의 기초를 두고 있다. 상기 펩티드는 또한 펩티드의 한 말단 근처에 형광 공여자인 EDANS 및 다른 말단 근처에 수용체인 DABCYL을 포함한다. 펩티드의 형광은 공여자 및 수용체 사이의 분자간 공명 에너지 전이 (RET)에 의해 종결되나, NS3 프로테아제가 펩티드를 절단하면서, 생성물이 RET 종결로부터 방출되고, 공여자의 형광이 분명해진다.
- <998> 상기 펩티드 기질을 본 개시내용의 화합물이 없을 때, 또는 있을 때, 3종의 재조합 NS3/4A 프로테아제 복합체 중 하나와 인큐베이션하였다. 화합물의 억제 효과는 사이토플루오르 시리즈 4000(Cytofluor Series 4000)을 이용하여 형광 반응 생성물의 형성을 실시간으로 모니터링하여 결정하였다.
- <999> 시약은 다음과 같다: HEPES 및 글리세롤 (초고순도)은 GIBCO-BRL로부터 얻었다. 디메틸 술폰(DMSO)은 시

그마(Sigma)로부터 얻었다. β -머캅토에탄올은 바이오 래드(Bio Rad)로부터 얻었다.

<1000> 분석 완충액: 50 mM의 HEPES, pH 7.5; 0.15 M의 NaCl; 0.1%의 트리톤; 15%의 글리세롤; 10 mM의 β ME. 기질: 2 μ M의 최종 농도 (-20 $^{\circ}$ C에서 저장된 DMSO 중 2 mM의 저장 용액으로부터). HCV NS3/4A 프로테아제 유형 1a (1b), 2 내지 3 nM의 최종 농도 (25 mM의 HEPES, pH 7.5, 20%의 글리세롤, 300 mM의 NaCl, 0.2%의 트리톤-X100, 10 mM의 β ME 중 5 μ M의 저장 용액으로부터). 분석 한계에 접근하는 효능을 갖는 화합물에 대해서, 50 μ g/mL의 우혈청 알부민 (시그마)을 분석 완충액에 첨가하고, 말단 프로테아제의 농도를 300 pM로 감소시켜 분석을 더 고감도로 만들었다.

<1001> 분석은 팔콘(Falcon)으로부터의 96-웰 폴리스티렌 흑색 플레이트에서 실시하였다. 각각의 웰은 분석 완충액에 25 μ L의 NS3/4A 프로테아제 복합체를, 10%의 DMSO/분석 완충액에 50 μ L의 본 개시내용의 화합물을, 그리고 분석 완충액 내에 25 μ L의 기질을 포함하였다. 또한, 대조군 (화합물 불포함)을 동일한 분석 플레이트 상에서 준비하였다. 효소 복합체를 화합물 또는 대조군 용액과 1분간 혼합한 후, 기질을 첨가하여 효소 반응을 개시하였다. 분석 플레이트를 사이토플루오르 시리즈 4000 (퍼스펙티브 바이오시스템즈(Perspective Biosystems))을 이용하여 즉시 판독하였다. 상기 기기는 25 $^{\circ}$ C에서 340 nm의 방출 및 490 nm의 여기를 판독하도록 되어있다. 반응은 일반적으로 대략 15분간 일어난다.

<1002> 억제 백분율은 다음 방정식으로 계산하였다:

$$\text{100} - [(\delta F_{\text{inh}} / \delta F_{\text{con}}) \times 100]$$

<1004> 식 중, δF 는 커브의 선형 범위에서의 형광의 변화이다. 비-선형 곡선 접합을 억제-농도 데이터에 적용시키고, 50%의 유효 농도 (IC_{50})를 방정식 $y = A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D)))$ 을 이용하여 엑셀 엑스셀핏(Excel XLfit) 소프트웨어로 계산하였다.

<1005> 시험한 모든 화합물이 1.6 μ M 이하의 IC_{50} 으로 NS3/4A 프로테아제 복합체의 활성을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 비록 본 개시내용의 화합물이 1a 군주와 비교하여 1b 군주에 대해 더 큰 효능을 균일하게 보여주었으나, 하나 초과 NS3/4A 복합체 유형에 대해 시험한 상기 화합물은 유사한 억제 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

<1006> 특이성 분석

<1007> 특이성 분석은 다른 세린 또는 시스테인 프로테아제와 비교하여 HCV NS3/4A 프로테아제 복합체를 억제하는데 있어서 본 개시내용의 화합물의 시험관내 선택성을 증명하기 위하여 실시하였다.

<1008> 본 개시내용의 화합물의 특이성을 다양한 세린 프로테아제 (인간 호중구 엘라스타제 (HNE), 돼지 췌장 엘라스타제 (PPE) 및 인간 췌장 키모트립신) 및 1종의 시스테인 프로테아제 (인간 간 카텝신 B)에 대해서 측정하였다. 모든 경우에서, 각각의 효소에 특이적인 형광 아미노-메틸-쿠마린 (AMC) 기질을 사용하는 96-웰 플레이트 포맷 프로토콜을 세린 프로테아제 분석을 일부 변형하여 PCT 특허 출원 번호 WO 00/09543에 이전에 기술된 대로 이용하였다. 모든 효소는 시그마, 이엠디바이오사이언시즈(EMDbiosciences)로부터 구입하였고, 기질은 바켄(Bachem), 시그마 및 이엠디바이오사이언시즈로부터 구입하였다.

<1009> 화합물의 농도는 효능에 따라 100에서 0.4 μ M까지 변화하였다. 상기 효소 분석은 각각 기질을 실온에서 10분간 선-인큐베이션한 효소-억제제에 첨가하고, 사이토플루오르로 측정된 대로 가수분해를 통해 15%를 변환시킴으로써 개시되었다.

<1010> 각각의 분석에 대한 최종 조건은 다음과 같다:

<1011> 50 mM의 트리스(히드록시메틸) 아미노메탄 히드로클로라이드 (트리스-HCl) pH 8, 0.5 M의 황산나트륨 (Na_2SO_4), 50 mM의 NaCl, 0.1 mM의 EDTA, 3%의 DMSO, 5 μ M의 LLVY-AMC와 0.01%의 트윈(Tween)-20 및 1 nM의 키모트립신.

<1012> 50 mM의 트리스-HCl, pH 8.0, 50 mM의 NaCl, 0.1 mM의 EDTA, 3%의 DMSO, 0.02%의 트윈-20, 5 μ M의 succ-AAPV-AMC 및 20 nM의 HNE 또는 8 nM의 PPE;

<1013> 100 mM의 NaOAc (나트륨 아세테이트), pH 5.5, 3%의 DMSO, 1 mM의 TCEP (트리스(2-카르복시에틸)포스핀 히드로클로라이드), 5 nM의 카텝신 B (사용 전에 20 mM의 TCEP를 포함하는 완충액 중에서 활성화된 효소 저장액) 및

H₂O로 희석한 2 μM의 Z-FR-AMC.

<1014> 억제 백분율은 다음 식을 사용하여 계산하였다:

$$\text{[1-((UV}_{inh}\text{-UV}_{blank})/(\text{UV}_{ctl}\text{-UV}_{blank}))]\times 100}$$

<1016> 비-선형 곡선 집합을 억제-농도 데이터에 적용시키고, 50%의 유효 농도 (IC₅₀)를 엑셀 엑셀렛 소프트웨어로 계산하였다.

<1017> HCV 레플리콘의 생성

<1018> HCV 레플리콘 전세포 시스템을 문헌 [Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Science 285(5424):110-3 (1999)]에 기술된 대로 수립하였다. 상기 시스템은 HCV RNA 복제에 대한 HCV 프로테아제 화합물의 영향을 평가할 수 있게 하였다. 요약하여, 로만(Lohmann) 논문 (접근 번호: AJ238799)에 기술된 HCV 균주 1b 서열을 이용하여, 오페론 테크놀로지스, 인크.(Operon Technologies, Inc.) (미국 캘리포니아주 알라메다 소재)에서 HCV cDNA를 합성하였고, 이후 표준 분자 생물학 기술을 이용하여 전장 레플리콘을 플라스미드 pGem9zf(+) (프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 메디슨 소재)에서 조립하였다. 상기 레플리콘은 (i) 캡시드 단백질의 처음 12개의 아미노산에 융합된 HCV 5' UTR, (ii) 네오마이신 포스포트랜스퍼라제 유전자 (neo), (iii) 뇌척수신근염 바이러스 (EMCV)로부터의 IRES 및 (iv) HCV NS3 내지 NS5B 유전자 및 HCV 3' UTR로 구성된다. 플라스미드 DNA를 ScaI로 선형화하고, RNA 전사체를 제조자의 지시에 따라 T7 메가스크립트 (MegaScript) 전사 키트 (앰비온(Ambion), 미국 텍사스주 오스틴 소재)를 사용하여 시험관내 합성하였다. cDNA의 시험관내 전사체를 인간 간암 세포주, HUH-7로 형질감염시켰다. HCV 레플리콘을 구성적으로 발현하는 세포에 대한 선택은 선별 마커인 네오마이신 (G418)의 존재 하에 이루어졌다. 생성된 세포주는 시간에 따른 양성 및 음성 가닥 RNA의 생성 및 단백질의 생성으로 특징화되었다.

<1019> HCV 레플리콘 FRET 분석

<1020> HCV 레플리콘 FRET 분석은 HCV 바이러스성 복제에 대한 본 개시내용에서 기술된 화합물의 억제 효과를 모니터링하기 위하여 개발되었다. HCV 레플리콘을 구성적으로 발현하는 HUH-7 세포는 10%의 태아 소 혈청 (FCS) (시그마) 및 1 mg/mL의 G418 (지브코-비알엘(Gibco-BRL))을 포함하는 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Media) (DMEM) (지브코-비알엘)에서 성장시켰다. 세포를 96-웰 조직-배양 멸균 플레이트에서 하루 전날 밤에 시딩하였다 (1.5×10⁴ 세포/웰). 화합물 및 비-화합물 대조군을 4%의 FCS, 1:100의 페니실린/스트렙토마이신 (지브코-비알엘), 1:100의 L-글루타민 및 희석 플레이트 중 5%의 DMSO (분석 중 0.5%의 DMSO 최종 농도)를 포함하는 DMEM 중에서 준비하였다. 화합물/DMSO 혼합물을 세포에 첨가하고, 37 °C에서 4일간 인큐베이션하였다. 4일 후, 먼저 CC₅₀ 판독을 위하여 알라마 블루(Alamar Blue) (트렉 다이아그노스틱스 시스템즈 (Trek Diagnostics Systems))를 사용하여 세포 독성에 대해 평가하였다. 세포를 인큐베이션하는 배지에 1/10 부피의 알라마 블루를 첨가하여 화합물의 독성 (CC₅₀)을 측정하였다. 4시간 후, 사이토플루오르 시리즈 4000 (퍼스펙티브 바이오시스템즈)을 이용하여 530 nm의 여기 파장 및 580 nm의 방출 파장으로 각각의 웰로부터 형광 신호를 판독하였다. 이후, 플레이트를 포스페이트-완충 염수 (PBS) (3회, 150 μL)로 철저히 행구었다. 증류수로 1×로 희석한 HCV 프로테아제 기질 (5× 세포 루시퍼라제 세포 배양 용해 시약 (프로메가 #E153A), 최종적으로 150 mM로 첨가된 NaCl, 100%의 DMSO 중 2 mM의 저장 용액으로부터 최종적으로 10 μM로 희석한 FRET 펩티드 기질 (상기 효소 분석에 대해 기술된 대로)을 포함하는 25 μL의 용해 분석 시약으로 세포를 용해시켰다. 이후, 플레이트를 340 nm 여기/490 nm 방출, 21 주기에 대해 자동 모드로 세팅한 사이토플루오르 4000 기기에 위치시키고, 플레이트를 동적 모드에서 판독하였다. IC₅₀ 측정에 대해 기술된 대로 EC₅₀ 측정을 실시하였다.

<1021> HCV 레플리콘 루시퍼라제 리포터 분석

<1022> 부수적인 분석으로서, 레플리콘 FRET 분석으로부터의 EC₅₀ 측정은 레플리콘 루시퍼라제 리포터 분석에서 확인되었다. 레플리콘 루시퍼라제 리포터 분석의 이용은 크리에거 등(Krieger et al) (문헌 [Krieger N, Lohmann V and Bartenschlager R, J. Virol. 75(10):4614-4624 (2001)])에 의해 먼저 기술되었다. FRET 분석을 위해 기술된 레플리콘 작제물을 레닐라(Renilla) 루시퍼라제 유전자의 인간화된 형태 및 루시퍼라제 유전자의 3'-말단에 직접 융합된 링커(linker) 서열을 코딩하는 cDNA를 삽입하여 변형시켰다. 이러한 삽입은 바로 네오마이신 마커 유전자의 상류의 코어 내에 위치한 AscI 제한 부위를 이용하여 레플리콘 작제물에 도입하였다. 또한, 위치 1179에서의 적응적 돌연변이 (세린에서 이소류신으로)도 도입되었다 (문헌 [Blight KJ, Kolykhalov, AA,

Rice, CM, Science 290(5498):1972-1974]). 이러한 HCV 레플리콘 작제물을 구성적으로 발현시키는 안정한 세포주를 상기 기술된 대로 생성하였다. 루시페라제 리포터 분석은 하기 변형을 가하여 HCV 레플리콘 FRET 분석을 위해 기술된 대로 세팅하였다. 이후 4일간 37 °C/5%의 CO₂ 인큐베이터 내에서 프로메가의 듀얼-글로(Dual-Glo) 루시페라제 분석 시스템을 이용하여 레닐라 루시페라제 활성화에 대해 세포를 분석하였다. 세포를 포함하는 각각의 웰로부터 배지 (100 µL)를 제거하였다. 남아있는 50 µL의 배지에, 50 µL의 듀얼-글로 루시페라제 시약을 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10분 내지 2시간 동안 흔들었다. 듀얼-글로 스탑 & 글로(Stop & Glo) 시약 (50 µL)을 각각의 웰에 첨가하고, 다시 플레이트를 실온에서 10분 내지 2시간 동안 흔들었다. 발광 프로그램을 이용하여 팩카드 톱카운트 엔엑스티(Packard TopCount NXT) 상에서 플레이트를 판독하였다.

억제 백분율을 하기 식을 이용하여 계산하였다:

$$\% \text{ 대조군} = \frac{\text{실험 웰 중 평균 루시페라제 신호 (+화합물)}}{\text{DMSO 대조군 웰 중 평균 루시페라제 신호 (-화합물)}}$$

값을 그래프로 나타내고, EC₅₀ 값을 얻기 위해 엑셀릿을 이용하여 분석하였다.

본 개시내용의 대표적인 화합물을 HCV 효소 분석, HCV 레플리콘 세포 분석 및/또는 여러 개략적인 특이성 분석에서 평가하였다. 예를 들어, 화합물 3은 효소 분석에서 NS3/4A BMS 균주에 대해 4.4 나노몰 (nM)의 IC₅₀을 갖는 것으로 밝혀졌다. 유사한 효능 값을 공개된 H77 (1.6 nM의 IC₅₀) 및 J4L6S (1.1 nM의 IC₅₀) 균주로 얻었다. 레플리콘 FRET 분석에서 EC₅₀ 값은 11 nM, 레플리콘 루시페라제 분석에서 EC₅₀ 값은 1.4 nM이었다.

특이성 분석에서, 동일한 화합물이 하기 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다: HLE = 82 µM; PPE > 100 µM; 키모트립신 = 75 µM; 카텝신 B > 100 µM. 이러한 결과는 이 화합물 족이 NS3 프로테아제에 대해 매우 특이적이며, 많은 구성 화합물이 HCV 레플리콘 복제를 억제한다는 것을 나타낸다.

본 개시내용의 화합물을 시험하여 다음과 같은 범위 내의 활성을 갖는 것을 확인하였다:

IC₅₀ 활성 범위 (NS3/4A BMS 균주): A = 1 nM 내지 50 nM; B > 50 nM 내지 100 nM 내지 500 nM; C > 500 nM.

EC₅₀ 활성 범위 (시험 화합물에 대해): A = 1 nM 내지 50 nM; B > 50 nM 내지 100 nM 내지 500 nM; C > 500 nM.

하기 표 2에 나타난 특허 화합물 번호를 이용하여 화합물의 구조를 본원에서 찾을 수 있음을 주목한다.

표 2

화합물	HCV 프로테아제 (IC50)	HCV 프로 레플리콘 (EC50)
화합물 106	1.00	11.00
화합물 107	B	C
화합물 108	A	A
화합물 109	A	B

<1032>

화합물 110	A	B
화합물 200	A	A
화합물 201	A	B
화합물 202	A	B
화합물 203	A	B
화합물 204	A	A
화합물 205	A	A

<1033>

화합물 206	A	A
화합물 207	A	A
화합물 208	315.00	1,303
화합물 209	A	A
화합물 210	C	C
화합물 211	1600.00	

<1034>

<1035>

본 개시내용이 상기 예시적 실시예에 국한되지 않고, 그의 본질적인 특성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구체화될 수 있다는 사실은 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 실시예는 모든 면에서 예시적인 것이지, 한정하기 위한 것이 아니고, 참조는 상기 실시예가 아니라 첨부된 청구 범위에 대해 이루어져야 하며, 청구 범위와 동등한 의미 및 범위 내의 모든 변화를 포함하는 것으로 의도된다.