



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년04월25일

(11) 등록번호 10-1387274

(24) 등록일자 2014년04월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7025316

(22) 출원일자(국제) 2010년03월25일

심사청구일자 2011년10월26일

(85) 번역문제출일자 2011년10월26일

(65) 공개번호 10-2011-0130516

(43) 공개일자 2011년12월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/028653

(87) 국제공개번호 WO 2010/111483

국제공개일자 2010년09월30일

(30) 우선권주장

61/163,958 2009년03월27일 미국(US)

61/247,318 2009년09월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

US20070049593 A1

전체 청구항 수 : 총 5 항

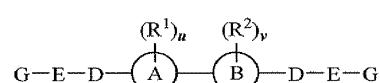
심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 C형 간염 바이러스 복제의 억제제

(57) 요 약

본 발명은 C형 간염 바이러스 (HCV) NS5A 억제제로서 유용한 하기 화학식 I의 화합물, 그러한 화합물의 합성법, 및 세포-기반 시스템에서 HCV NS5A 활성을 억제하고, HCV 감염을 치료 또는 예방하고, HCV 바이러스 복제 및/또는 바이러스 생산을 억제하기 위한 그러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

루드머러, 스티븐, 더블유.

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

리우, 쿤

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

백카, 조셉, 피.

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

우, 하오

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

후, 빈

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

솔, 리차드

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

순, 페이

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

왕, 성하이

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

얀, 만

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

짱, 첸그렌

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

쭝, 링웨이

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

쭝, 빈

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

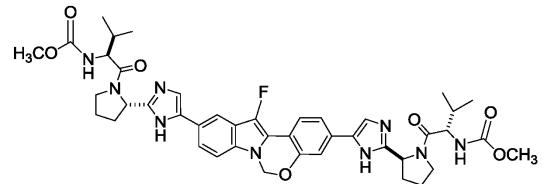
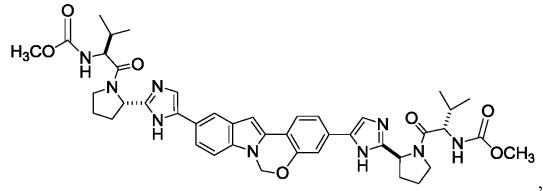
쭈, 지안

중국 200131 상하이 와이가오치아오 프리 트레이드 존 푸트 쪽 로드 288

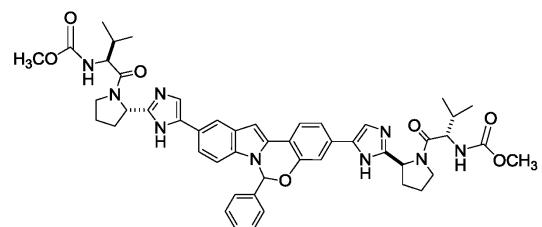
특허청구의 범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

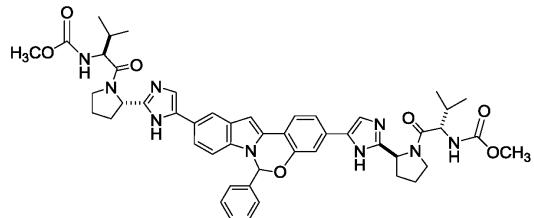


또는



청구항 2

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 3

(i) 유효량의 제1항 또는 제2항의 화합물, 및

(ii) 제약상 허용되는 담체

를 포함하는, C형 간염 바이러스에 감염된 환자를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, C형 간염 바이러스 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 제2 치료제가 C형 간염 바이러스 프로테아제 억제제 및 C형 간염 바이러스 NS5B 폴리머라 제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

명세서

기술 분야

[0001]

본 개시내용은 C형 간염 바이러스 (HCV) 복제의 억제제로서 유용한 항바이러스 화합물에 관한 것이다. 본 화합물은 HCV NS5A (비-구조적 5A) 단백질에 작용할 것으로 예상된다. 이같은 화합물을 포함하는 조성물, HCV 감염을 치료하고/거나 HCV 감염 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키기 위한 이같은 화합물의 용도, NS5A 비-구조적 단백질의 기능을 억제하는 방법, 및 HCV 바이러스 복제 및/또는 바이러스 생산을 억제하는 방법을 또한 제공한다.

배경 기술

[0002]

C형 간염 바이러스 (HCV) 감염은 상당수의 감염 개체에서 만성 간 질환, 예컨대 경변증 및 간세포 암종을 유발하는 주요 건강 문제이다. HCV 감염의 최신 치료법으로는 재조합 인터페론-α 단독에 의하거나 또는 뉴클레오시드-유사체 리바비린과 조합된 면역요법이 있다.

[0003]

메탈로프로테아제 (NS2-3), 세린 프로테아제 (NS3, 아미노산 잔기 1-180), 헬리카제 (NS3, 전장), NS3 프로테아

제 보조인자 (NS4A), 막 단백질 (NS4B), 아연 금속단백질 (NS5A) 및 RNA-의존성 RNA 폴리머라제 (NS5B)를 비롯한 몇몇 바이러스-코딩 효소는 치료적 개입을 위해 추정되는 표적이다.

[0004] 치료적 개입을 위한 한 가지 확인된 표적은 HCV NS5A 비-구조적 단백질로, 이는 예를 들어 문헌 [Seng-Lai Tan & Michael G. Katze, How Hepatitis C Virus Counteracts the Interferon Response: The Jury Is Still Out on NS5A, 284 VIROLOGY 1-12 (2001)]; 및 [Kyu-Jin Park et al., Hepatitis C Virus NS5A Protein Modulates c-Jun N-terminal Kinase through Interaction with Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 2, 278(33) J. BIO. CHEM. 30711 (2003)]에 기재되어 있다. 비-구조적 단백질, NS5A는 바이러스 복제 및 어셈블리를 위한 본질적인 성분이다. 공지된 인산화 부위 또는 그 근처에서의 NS5A 내 돌연변이는 세포 배양 시스템에서 높은 수준의 복제 능력에 영향을 미칠 수 있는데, 이는 바이러스 복제 효율에 있어서 NS5A 인산화가 중요한 역할을 할 수 있다. NS5A의 인산화 억제제는 바이러스 RNA 복제를 감소시킬 수 있다.

[0005] NS5A는 3개의 분리된 도메인으로 구성된 아연 금속단백질이다. NS5A는 N-말단 양친매성 α -헬릭스 앵커를 통해 RNA 합성의 막-관련 부위에 국한되어 있다. 도메인 I의 결정 구조는 단량체의 경계면에 위치하는 대형의 추정 RNA 결합 홈에 의해 NS5A가 이량체로서 존재할 수 있음을 보여주었다. 문헌 [Timothy L. Tellinghuisen et al., Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C viral replicase, 435(7040) NATURE 374 (2005)]. 문헌 [Robert A. Love et al., Crystal Structure of a Novel Dimeric Form of NS5A Domain I Protein From Hepatitis C Virus, 89(3) J. VIROLOGY 4395-403 (2009)]. NS5A의 RNA와의 상호작용은 RNA 복제에 있어서 이러한 단백질의 기능이 중요한 것으로 생각된다. 도메인 II 또는 III에 대해서는 어떤 구조적 정보도 아직 얻은 바 없다. 근래의 유전자 맵핑은 도메인 II 내의 일부 잔기가 RNA 복제에 필수적이지만, 도메인 II의 많은 부분과 모든 도메인 III 부분은 불필요한 부분임을 보여준다. 문헌 [Timothy L. Tellinghuisen et al., Identification of Residues Required for RNA Replication in Domains II and III of the Hepatitis C Virus NS5A Protein, J. VIROLOGY 1073 (2008)]. 도메인 III 내에 구축한 돌연변이는 바이러스가 RNA 복제는 계속해서 할 수 있게 하지만, 세포 배양시 감염성 바이러스가 보다 낮은 역가로 생산되게 하는데, 이는 RNA 복제가 일어난 이후의 NS5A의 두번째의 분명한 역할을 보여준다. 문헌 [Timothy L. Tellinghuisen et al., Regulation of Hepatitis C Virion Production via Phosphorylation of the NS5A Protein, 4(3) PLOS PATHOGENS e1000032 (2008)]; [Nicole Appel et al., Mutational Analysis of Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A: Potential Role of Differential Phosphorylation in RNA Replication and Identification of a Genetically Flexible Domain, 79(5) J. VIROLOGY 3187 (2005)]. 다른 비-구조적 단백질과는 달리 NS5A는 바이러스 레플리카제의 외적 기능과 일치하게 트랜스로 상보될 수 있다. NS5A의 수많은 숙주-신호전달 경로와의 상호작용이 기재되어 있으며 (문헌 [Michael J. Gale Jr. et al., Evidence That Hepatitis C Virus Resistance to Interferon Is Mediated through Repression of the PKR Protein Kinase by the Nonstructural 5A Protein, 230 VIROLOGY 217 (1997)]; [Andrew Macdonald & Mark Harris, Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein, 85 J. GEN. VIROLOGY 2485 (2004)]), 이들은 이러한 단백질이 숙주 세포 환경을 바이러스에 바람직한 상태로 변형시킬 수 있고, 이러한 이벤트는 복제 복합체와는 분리된 NS5A 형태를 요구할 수 있음을 시사한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] HCV 감염을 치료하는데 효과적인 치료제를 개발하기 위한 분명하고 장기간 고대하던 필요가 존재한다. 특히, HCV-감염된 환자를 치료하는데 유용한 화합물 및 HCV 바이러스 복제를 선택적으로 억제하는 화합물을 개발할 필요가 있다.

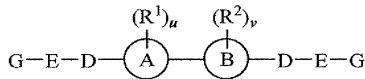
과제의 해결 수단

[0007] 본 개시내용은 신규한 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물 또는 이성질체에 관한 것이다. 이들 화합물은 화합물로서 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서 (적절한 경우), HCV (C형 간염 바이러스) NS5A (비-구조적 5A) 단백질을 억제하고/거나, HCV 감염 증상 중 하나 이상을 예방 또는 치료하고/거나, HCV 바이러스 복제 및/또는 HCV 바이러스 생산을 억제하고/거나, 제약 조성물 성분으로서 유용하다. 제약 조성물 성분으로서, 이들 화합물 (이같은 화합물의 수화물 및 용매화물에 대한 언급이 포함됨) 및 그의 염은 중요한 활성 치료제일 수 있고, 적절한 경우, 다른 HCV 항바이러스체, 항감염제, 면역조절제, 항생제

또는 백신을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아닌 다른 치료제와 함께 조합될 수 있다.

[0008] 보다 특히, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것으로,

[0009] <화학식 I>



[0011] 상기 식에서:

[0012] Ⓐ 는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 혼합원자를 함유하고, u개의 치환기 R¹에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환된 9-원 비시클릭 아릴 고리계로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0013] 각각의 R¹은 수소, 할로겐, -OR^{3a}, -CN, -(CH₂)₀₋₆C(O)R³, -CO₂R^{3a}, -C(O)N(R^{3a})₂, -SR^{3a}, -S(O)R^{3a}, -S(O₂)R^{3a}, -(CH₂)₀₋₆N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})SO₂R^{3a}, -N(R^{3a})CO₂R^{3a}, -N(R^{3a})C(O)R³, -N(R^{3a})COR^{3a}, -N(R^{3a})C(O)N(R^{3a}), C₁₋₆알킬, N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 혼합원자를 함유하는 C₃₋₈카르보사이클 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C₁₋₆알킬, C₃₋₈카르보사이클 및 페닐은 수소, 할로겐, -OR^{3a}, -CN, -CO₂R^{3a}, -C(O)N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})CO₂R^{3a}, -SR^{3a}, -S(O)R^{3a}, -S(O₂)R^{3a}, -N(R^{3a})SO₂R^{3a}, -N(R^{3a})CO₂R^{3a}, -N(R^{3a})C(O)N(R^{3a}), C₁₋₆알킬, -O-C₁₋₆알킬, -S-C₁₋₆알킬 및 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며,

[0014] u는 0 내지 4이고,

[0015] 각각의 R³은 수소, C₁₋₆알킬, -OH, -O-C₁₋₆알킬 및 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며,

[0016] 각각의 R^{3a}는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] Ⓢ 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 기이고

[0018] (a) -C≡C- 및

[0019] (b) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴 고리계 B':

[0020] (i) 5- 내지 7-원 모노시클릭 고리계 및

[0021] (ii) 8- 내지 10-원 비시클릭 고리계,

[0022] (아릴 고리계 B'는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 혼합원자를 함유하고, v개의 치환기 R²에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환되며,

[0023] 각각의 R²는 수소, 할로겐, -OR^{4a}, -CN, -CO₂R^{4a}, -C(O)R^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})COR⁴, -N(R^{4a})CO₂R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a}), -N(R^{4a})SO₂R^{4a}, -SR^{4a}, -S(O)R^{4a}, -S(O₂)R^{4a}, 0 내지 4개의 R⁴에 의해 치환된 C₁₋₆알킬 및 0 내지 4개의 R⁴에 의해 치환된 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0024] v는 0 내지 4이고,

[0025] 각각의 R⁴는 수소, -OH, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0026] 각각의 R^{4a} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨);

[0027] R^1 및 R^2 는 (A) 및 (B) 와 함께 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 9-원 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0028] 각각의 D는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 기이고:

[0029] (a) 단일 결합,

[0030] (b) $-C(O)N(R^5)-$,

[0031] (c) $-N(R^5)C(O)-$, 및

[0032] (d) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 0 내지 2개의 치환기 R^5 에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환된 5- 또는 6-원 아릴 고리계 D',

[0033] (각각의 R^5 는 수소, 할로겐, $-OR^6$, $-CN$, $-CO_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)COR^6$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O_2)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-NCO_2R^6$, $-NC(O)N(R^6)_2$, 0 내지 3개의 R^6 에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬 및 0 내지 3개의 R^6 에 의해 치환된 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

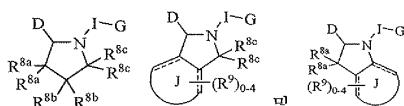
[0034] 각각의 R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨);

[0035] 각각의 E는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 기이고:

[0036] (a) 단일 결합,

[0037] (b) $-(C(R^7)_2)_{0-2}NR^7C(O)O_{0-1-}$, 및

[0038] (c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 피롤리디닐 유도체:



[0039]

[0040] (I는 $-C(O)-$, $-CO_2-$ 및 $-C(O)N(R^7)-$ 로부터 선택된 2가 기이고,

[0041] J는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 치환기 R^9 에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환된 3- 내지 7-원 카르보사이클 및 5- 또는 6-원 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택된 융합 고리계이고,

[0042] 각각의 R^{8a} 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{8a} 는 함께 옥소를 형성할 수 있고,

[0043] 각각의 R^{8b} 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{8b} 는 함께 옥소를 형성할 수 있고,

[0044] 각각의 R^{8c} 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0045] 또는 R^{8a} , R^{8b} 및 R^{8c} 로부터 선택된 임의의 2개의 기는 함께 스피로-비시클릭 또는 가교된 비시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0046] 각각의 R^9 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-NH-C_{1-6}$ 알킬 및 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),

[0047] 각각의 R^7 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬 및 페닐은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;

[0048] 각각의 G는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다:

[0049] (a) 수소

[0050] (b) $-OR^{10a}$,

[0051] (c) $-CN$,

[0052] (d) $-CO_2R^{10a}$,

[0053] (e) $-C(O)N(R^{10})_2$,

[0054] (f) $-SR^{10a}$,

[0055] (g) $-S(O)R^{10a}$,

[0056] (h) $-S(O_2)R^{10a}$,

[0057] (i) $-N(R^{10})_2$,

[0058] (j) $-N(R^{10})SO_2R^{10a}$,

[0059] (k) $-NCO_2R^{10a}$,

[0060] (l) $-NC(O)N(R^{10})_2$

[0061] (m) 0 내지 4개의 치환기 R^{11} 을 갖는 C_{1-6} 알킬,

[0062] (각각의 R^{11} 은 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨:

[0063] (i) $-OH$,

[0064] (ii) $-N(R^{10})_2$,

[0065] (iii) $=NR^{10}$,

[0066] (iv) $-O-C_{1-6}$ 알킬,

[0067] (v) $-C(O)R^{10}$,

[0068] (vi) $-S-C_{1-6}$ 알킬,

[0069] (vii) $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬,

[0070] (viii) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{12} 를 갖는 3- 내지 8-원 카르보사이클 (각각의 R^{12} 는 수

소, 할로겐, R^{10} 으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기를 갖는 C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{10a}$, $-CN$, $-C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O_2)R^{10a}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10a}$, $-NCO_2R^{10a}$, $-NC(O)N(R^{10})_2$ 및 $-N(R^{10})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 2개의 R^{12} 는 함께 옥소를 형성함), 및

[0071] (ix) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 혼테로원자를 함유하고, N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{13} 을 갖는 5- 또는 6-원 아릴 (각각의 R^{13} 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 혼테로원자를 함유하는 3- 내지 8-원 카르보사이클로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨))

[0072] (n) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 혼테로원자를 함유하고, N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{10} 을 갖는 3- 내지 8-원 카르보사이클로; 및

[0073] (o) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴 고리계 G' :

[0074] (i) 5- 내지 7-원 모노시클릭 고리계 및

[0075] (ii) 8- 내지 10-원 비시클릭 고리계,

[0076] (아릴 고리계 G' 는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 혼테로원자를 함유하고, 0 내지 3개의 치환기 R^{10} 에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환되고;

[0077] 각각의 R^{10} 은 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나

[0078] (i) 수소,

[0079] (ii) $-CN$,

[0080] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0081] (iv) $-O-C_{0-6}$ 알킬,

[0082] (v) $-S-C_{0-6}$ 알킬,

[0083] (vi) C_{1-6} 알킬- $O-R^{14}$,

[0084] (vii) $-C(O)R^{14}$,

[0085] (viii) $-CO_2R^{14}$,

[0086] (ix) $-SO_2R^{14}$,

[0087] (x) $-N(R^{14})_2$,

[0088] (xi) $-N(R^{14})SO_2R^{14}$,

[0089] (xii) $-NCO_2R^{14}$,

[0090] (xiii) $-NC(O)N(R^{14})_2$, 및

[0091] (xiv) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 혼테로원자를 함유하는 3- 내지 8-원 카르보사이클로,

[0092] 또는 2개의 R^{10} 은 함께 옥소를 형성할 수 있고;

[0093] 각각의 R^{10a} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고

[0094] (i) 수소

[0095] (ii) $-CN$,

[0096] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0097] (iv) C_{1-6} 알킬- $O-R^{14}$,

[0098] (v) $-C(O)R^{14}$,

[0099] (vi) $-CO_2R^{14}$,

[0100] (vii) $-SO_2R^{14}$,

[0101] (x) $-N(R^{14})_2$,

[0102] (xi) $-N(R^{14})SO_2R^{14}$,

[0103] (xii) $-NCO_2R^{14}$,

[0104] (xiii) $-NC(O)N(R^{14})_2$, 및

[0105] (xiv) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8-원 카르보사이클,

[0106] 2개의 R^{10} 또는 R^{10a} 기는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 고리를 형성할 수 있으며, 이는 0 내지 3개의 치환기 R^{14} 에 의해 치환될 수 있고,

[0107] 각각의 R^{14} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-3}C_{3-8}$ 시클로알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨).

[0108] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 그러한 제약 조성물을 제조하는 방법을 포함한다. 본 발명은 추가로 HCV 감염을 치료하거나 HCV 감염 가능성 또는 중증도를 감소시키는 방법, NS5A 단백질의 기능을 억제하는 방법, 및 HCV 바이러스 복제 및/또는 바이러스 생산을 억제하는 방법을 포함한다.

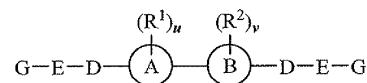
[0109] 본 발명의 다른 실시양태, 측면 및 특징은 추가로 기술되거나, 하기 설명, 실시예 및 첨부된 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

발명의 상세한 설명

[0111] 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물은 HCV NS5A 억제제이다.

[0112] 본 발명의 제1 실시양태는 하기 화학식 I을 갖는 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0113] <화학식 I>



[0115] 상기 식에서:

[0116] ①는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, u 개의 치환기

R^1 에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환된 9-원 비시클릭 아릴 고리계로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0117] 각각의 R^1 은 수소, 할로겐, $-OR^{3a}$, $-CN$, $-C(O)R^3$, $-CO_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O_2)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-6}N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})SO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})CO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)R^3$, $-N(R^{3a})COR^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})$, C_{1-6} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 C_{3-8} 카르보사이클 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 카르보사이클 및 페닐은 수소, 할로겐, $-OR^{3a}$, $-CN$, $-CO_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})CO_2R^{3a}$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O_2)R^{3a}$, $-N(R^{3a})SO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})CO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})$, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-S-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며,

[0118] u는 0 내지 4이고,

[0119] 각각의 R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-OH$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며,

[0120] 각각의 R^{3a} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0121] ⑧는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 기이고

[0122] (a) $-C\equiv C-$ 및

[0123] (b) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴 고리계 B':

[0124] (i) 5- 내지 7-원 모노시클릭 고리계 및

[0125] (ii) 8- 내지 10-원 비시클릭 고리계,

[0126] (아릴 고리계 B'는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, v개의 치환기 R^2 에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환되며,

[0127] 각각의 R^2 는 수소, 할로겐, $-OR^{4a}$, $-CN$, $-CO_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})COR^4$, $-N(R^{4a})CO_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})$, $-N(R^{4a})SO_2R^{4a}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)R^{4a}$, $-S(O_2)R^{4a}$, 0 내지 4개의 R^4 에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬 및 0 내지 4개의 R^4 에 의해 치환된 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0128] v는 0 내지 4이고,

[0129] 각각의 R^4 는 수소, $-OH$, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0130] 각각의 R^{4a} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨);

[0131] R^1 및 R^2 는 ⑧ 및 ⑨와 함께 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 9-원 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0132] 각각의 D는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 기이고:

[0133] (a) 단일 결합,

[0134] (b) $-C(O)N(R^5)-$,

[0135] (c) $-N(R^5)C(O)-$, 및

[0136] (d) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 0 내지

2개의 치환기 R^5 에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환된 5- 또는 6-원 아릴 고리계 D' ,

[0137] (각각의 R^5 는 수소, 할로겐, $-OR^6$, $-CN$, $-CO_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)COR^6$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O_2)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-NCO_2R^6$, $-NC(O)N(R^6)_2$, 0 내지 3개의 R^6 에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬 및 0 내지 3개의 R^6 에 의해 치환된 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

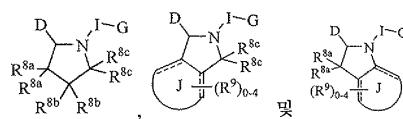
[0138] 각각의 R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨);

[0139] 각각의 E는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 기이고:

[0140] (a) 단일 결합,

[0141] (b) $-(C(R^7)_2)_{0-2}NR^7C(O)O_{0-1-}$, 및

[0142] (c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 피롤리디닐 유도체:



[0143]

[0144] (I는 $-C(O)-$, $-CO_2-$ 및 $-C(O)N(R^7)-$ 로부터 선택된 2가 기이고,

[0145] J는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 혼테로원자를 함유하고 치환기 R^9 에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환된 3- 내지 7-원 카르보사이클 및 5- 또는 6-원 아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택된 융합 고리계이고,

[0146] 각각의 R^{8a} 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{8a} 는 함께 옥소를 형성할 수 있고,

[0147] 각각의 R^{8b} 는 수소, 할로겐, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{8b} 는 함께 옥소를 형성할 수 있고,

[0148] 각각의 R^{8c} 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0149] 또는 R^{8a} , R^{8b} 및 R^{8c} 로부터 선택된 임의의 2개의 기는 함께 스피로-비시클릭 또는 가교된 비시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0150] 각각의 R^9 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-NH-C_{1-6}$ 알킬 및 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),

[0151] 각각의 R^7 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬 및 페닐은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;

[0152] 각각의 G는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다:

[0153] (a) 수소

[0154] (b) $-OR^{10a}$,

[0155] (c) $-CN$,

[0156] (d) $-CO_2R^{10a}$,[0157] (e) $-C(O)N(R^{10})_2$,[0158] (f) $-SR^{10a}$,[0159] (g) $-S(O)R^{10a}$,[0160] (h) $-S(O_2)R^{10a}$,[0161] (i) $-N(R^{10})_2$,[0162] (j) $-N(R^{10})SO_2R^{10a}$,[0163] (k) $-NCO_2R^{10a}$,[0164] (l) $-NC(O)N(R^{10})_2$ [0165] (m) 0 내지 4개의 치환기 R^{11} 을 갖는 C_{1-6} 알킬,[0166] (각각의 R^{11} 은 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨:[0167] (i) $-OH$,[0168] (ii) $-N(R^{10})_2$,[0169] (iii) $=NR^{10}$,[0170] (iv) $-O-C_{1-6}$ 알킬,[0171] (v) $-C(O)R^{10}$,[0172] (vi) $-S-C_{1-6}$ 알킬,[0173] (vii) $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬,

[0174] (viii) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤テ로원자를 함유하고, N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{12} 를 갖는 3- 내지 8-원 카르보사이클 (각각의 R^{12} 는 수소, 할로겐, R^{10} 으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기를 갖는 C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{10a}$, $-CN$, $-C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O_2)R^{10a}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10a}$, $-NCO_2R^{10a}$, $-NC(O)N(R^{10})_2$ 및 $-N(R^{10})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 2개의 R^{12} 는 함께 옥소를 형성함), 및

[0175] (ix) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{13} 를 갖는 5- 또는 6-원 아릴 (각각의 R^{13} 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8-원 카르보사이클로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨))

[0176] (n) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{10} 을 갖는 3- 내지 8-원 카르보사이클; 및

[0177] (o) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴 고리계 G':

- [0178] (i) 5- 내지 7-원 모노시클릭 고리계 및
- [0179] (ii) 8- 내지 10-원 비시클릭 고리계,
- [0180] (아릴 고리계 G'는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 0 내지 3개의 치환기 R^{10} 에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환되고;
- [0181] 각각의 R^{10} 은 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나
- [0182] (i) 수소,
- [0183] (ii) -CN,
- [0184] (iii) C_{1-6} 알킬,
- [0185] (iv) $-O-C_{0-6}$ 알킬,
- [0186] (v) $-S-C_{0-6}$ 알킬,
- [0187] (vi) C_{1-6} 알킬- $O-R^{14}$,
- [0188] (vii) $-C(O)R^{14}$,
- [0189] (viii) $-CO_2R^{14}$,
- [0190] (ix) $-SO_2R^{14}$,
- [0191] (x) $-N(R^{14})_2$,
- [0192] (xi) $-N(R^{14})SO_2R^{14}$,
- [0193] (xii) $-NCO_2R^{14}$,
- [0194] (xiii) $-NC(O)N(R^{14})_2$, 및
- [0195] (xiv) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8-원 카르보사이클,
- [0196] 또는 2개의 R^{10} 은 함께 옥소를 형성할 수 있고;
- [0197] 각각의 R^{10a} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고
- [0198] (i) 수소
- [0199] (ii) -CN,
- [0200] (iii) C_{1-6} 알킬,
- [0201] (iv) C_{1-6} 알킬- $O-R^{14}$,
- [0202] (v) $-C(O)R^{14}$,
- [0203] (vi) $-CO_2R^{14}$,
- [0204] (vii) $-SO_2R^{14}$,

[0205] (x) $-N(R^{14})_2$,

[0206] (xi) $-N(R^{14})SO_2R^{14},$

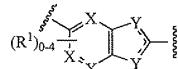
[0207] (xii) $-\text{NCO}_2\text{R}^{14}$,

[0208] (xiii) $-\text{NC(O)N}(\text{R}^{14})_2$, 單

[0209] (xiv) N, 0 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 혜테로원자
를 함유하는 3- 내지 8-원 카르보사이클,

[0210] 2개의 R^{10} 또는 R^{10a} 기는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 고리를 형성할 수 있으며, 이는 0 내지 3개의 치환기 R^{14} 에 의해 치환될 수 있고,

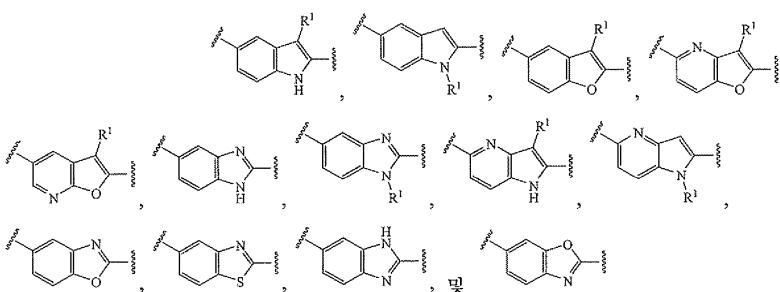
[0211] 각각의 R^{14} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-3}C_{3-8}$ 시클로알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨). 이러한 실시양태에서, 다른 모든 기는 상기 화학식에서 제공된 바와 같다.



[0212] 본 발명의 제2 실시양태에서, 상기 (A)는 $\begin{array}{c} X \\ | \\ X-Y-X \end{array}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 각각의 X

는 CR^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, $\begin{array}{c} Y \\ \diagup \\ Y \\ \diagdown \end{array}$ 는 CR^1 , NR^1 , CR^1 , NR^1 , N , NR^1 , CR^1 , O , N , O , N 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^1 은 수소, 할로겐, $-OR^{3a}$, $-CN$, $-C(O)R^3$, $-CO_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O_2)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-6}N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})SO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})CO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)R^3$, $-N(R^{3a})COR^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})$, C_{1-6} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 C_{3-8} 카르보사이클 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 카르보사이클 및 페닐은 수소, 할로겐, $-OR^{3a}$, $-CN$, $-CO_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})CO_2R^{3a}$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O_2)R^{3a}$, $-N(R^{3a})SO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})CO_2R^3$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})$, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며, 각각의 R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-OH$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^{3a} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 또는 상기 제1 실시양태에서 제공된 바와 같다.

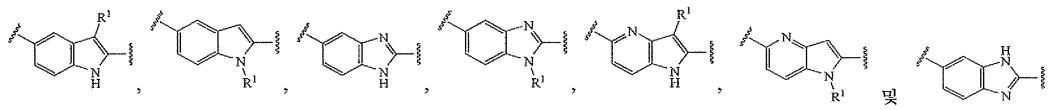
[0213] 본 발명의 제2 실시양태의 제1 출면에서, A는



[0214]  , , , 및

된다.

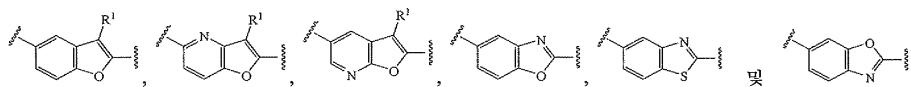
[0216] 제2 실시양태의 제2 측면에서, ①는



[0217] [0218] 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 ①는 상기에서 제공한 바와 같은 0 내지 3개의 추가의 R¹에 의해 치환

된다. 본 측면의 바람직한 경우에서, ①는 이며, 상기 ①는 상기에서 제공한 바와 같은 0 내지 3개의 추가의 R¹에 의해 치환된다.

[0219] 제2 실시양태의 제3 측면에서, ①는



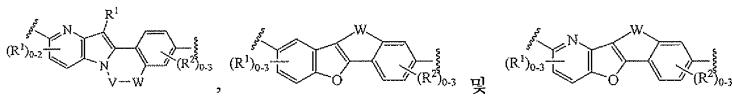
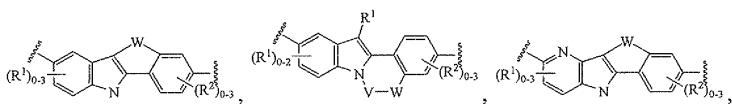
[0220] [0221] 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 ①는 상기에서 제공한 바와 같은 0 내지 3개의 추가의 R¹에 의해 치환

된다. 본 측면의 바람직한 경우에서, ①는 이며, 상기 ①는 상기에서 제공한 바와 같은 0 내지 3개의 추가의 R¹에 의해 치환된다.

[0222] 제2 실시양태의 추가의 측면에서, 각각의 R¹은 수소, 할로겐, -CN 및 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히, 각각의 R¹은 수소, 불소 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

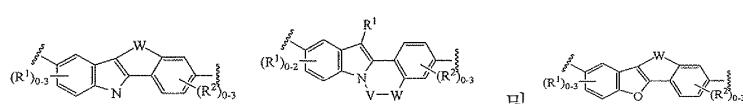
[0223] 본 발명의 제3 실시양태에서, ②는 -C≡C-, 페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미딜, 1,2,4-트리아지닐, 피리디닐, 티아질 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 해테로원자를 함유하는 9-원 비시클릭 고리계로 이루어진 군으로부터 선택되고, v는 0 내지 4이고, 각각의 R²는 수소, 할로겐, -OR^{4a}, -CN, -CO₂R^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})CO₂R^{4a}, -SR^{4a}, -S(O)R^{4a}, -S(O₂)R^{4a}, -N(R^{4a})SO₂R^{4a}, -N(R^{4a})CO₂R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a}), 0 내지 4개의 R⁴에 의해 치환된 C₁₋₆알킬 및 0 내지 4개의 R⁴에 의해 치환된 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R⁴는 수소, -OH, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^{4a}는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 실시양태의 특정 측면에서, ②는 페닐이고, v는 0 내지 2이고, 각각의 R²는 불소, 염소, -OH, -CH₃, -OCH₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 및/또는 제1 또는 제2 실시양태에서 제공된 바와 같다.

[0224] 본 발명의 제4 실시양태에서, Ⓐ 및 Ⓣ는 하나의 치환기 R^1 및 하나의 치환기 R^2 와 함께



[0225]

[0226]로 이루어진 군으로부터 선택된 기호 표시되고, 여기서 W는 $-(CH_2)_{1-3}-$, $-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{0-2}-$, $-(CH_2)_{0-2}N(C_{1-6}알킬)(CH_2)_{0-2}-$, $-(CH_2)_{0-2}O(CH_2)_{0-2}-$ 및 $-(CH_2)_{0-2}C(O)(CH_2)_{0-2}-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, W는 0 내지 4개의 R^W 에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R^W 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; V는 $-C(O)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 V는 $-CH_2-$ 이며, V는 0 내지 2개의 R^V 에 의해 치환되고, 여기서 각각의 R^V 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 실시양태의 제1 측면에서, Ⓐ 및 Ⓣ는 하나의 치환기 R^1 및 하나의 치환기 R^2 와 함께

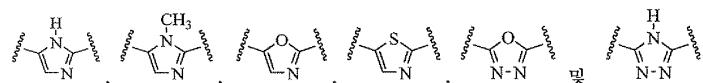


[0227]

[0228]로 이루어진 군으로부터 선택된 기호 표시된다. 이러한 실시양태, 및 이러한 실시양태의 제1 측면의 특정 예에서, W는 $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(C_{1-6}알킬)-$, $-C(O)-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2N(C_{1-6}알킬)-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2C(O)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2CH_2N(C_{1-6}알킬)-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2N(C_{1-6}알킬)CH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, 및 $-N(C_{1-6}알킬)CH_2CH_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식에서 제공된 바와 같다.

[0229]

본 발명의 제5 실시양태에서, 각각의 D는 단일 결합, $-C(O)N(R^5)-$, $-NR^5C(O)-$,

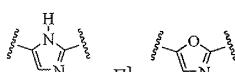


[0230]

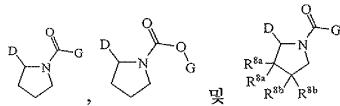
[0231]로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^5 는 수소, 할로겐, $-OR^6$, $-CN$, $-CO_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)COR^6$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O_2)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-NCO_2R^6$, $-NC(O)N(R^6)_2$, 0 내지 3개의 치환기 R^6 에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬 및 0 내지 3개의 치환기 R^6 에 의해 치환된 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 및/또는 제1 내지 제4 실시양태에서 제공된 바와 같다.

[0232]

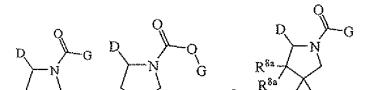
본 발명의 제6 실시양태에서, 각각의 E는 단일 결합, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2N(CH_3)C(O)-$, $-C(CH_3)HNHC(O)-$, $-C(CH_3)HN(CH_3)C(O)-$, $-C(CH_3)_2NHC(O)-$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)C(O)-$, $-CH_2NHC(O)O-$, $-CH_2N(CH_3)C(O)O-$, $-C(CH_3)HNHC(O)O-$, $-C(CH_3)HN(CH_3)C(O)O-$, $-C(CH_3)_2NHC(O)O-$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)C(O)O-$,



한 실시양태의 특정 측면에서, 각각의 D는 2-pyridyl 및 2-oxazolyl로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 실시양태에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 및/또는 제1 내지 제4 실시양태에서 제공된 바와 같다.



로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{8a} 및 R^{8b} 중 하나는 $-OH$



또는 불소이다. 이러한 실시양태의 제1 측면에서, 각각의 E는 단일 결합, 루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{8a} 및 R^{8b} 중 하나는 $-OH$ 또는 불소이다. 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 및/또는 제1 내지 제5 실시양태에서 제공된 바와 같다.

[0233] 일부 실시양태에서, 인접한 D 및 E 기는 각각 단일 결합인 것으로 선택될 수 있다. 그러한 실시양태에서, D 및 E는 하나의 단일 결합으로 합해지며, 다른 모든 기는 상기 화학식 및/또는 제1, 제2, 제3 및 제4 실시양태에서 제공된 바와 같다. 즉, D가 단일 결합이고 인접한 E가 단일 결합인 경우, \textcircled{A} 또는 \textcircled{B} 는 하나의 단일 결합에 의해 G에 바로 연결된다.

[0234] 본 발명의 제7 실시양태에서, 각각의 G는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며,

[0235] (a) 0 내지 4개의 치환기 R^{11} 을 갖는 C_{1-6} 알킬,

[0236] (b) N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{10} 을 갖는 3- 내지 8-원 카르보사이클; 및

[0237] (c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴 고리계 G' :

[0238] (i) 5- 내지 7-원 모노시클릭 고리계 및

[0239] (ii) 8- 내지 10-원 비시클릭 고리계,

[0240] 아릴 고리계 G' 는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 0 내지 3개의 치환기 R^{10} 에 의해 C 또는 N 원자 상에서 치환된다. 제7 실시양태의 모든 측면에서, G는 화합물이 안정해지도록 선택된다. 이러한 제7 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 및/또는 제1 내지 제6 실시양태에서 제공된 바와 같다.

[0241] 제8 실시양태에서, 각각의 G는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다:

[0242] (a) 수소,

[0243] (b) $-CN$,

[0244] (c) 1 내지 3개의 치환기 R^{11} 을 갖는 C_{1-5} 알킬,

[0245] (각각의 R^{11} 은 $-OH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $=NH$, $=NCH_3$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸 및 옥사시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

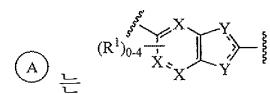
[0246] 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸 및 옥사시클로헥실은 N 또는 C 원자 상에서 0 내지 2개의 치환기 R^{12} 에 의해 치환되고, 각각의 R^{12} 는 수소, 할로겐, 카르복시, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0247] 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 피롤릴은 N 또는 C 원자 상에서 0 내지 3개의 치환기 R^{13} 에 의해 치환되고, 각각의 R^{13} 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8-원 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),

[0248] (d) N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{10} 을 갖는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸 및 옥사시클로헥실 (상기 R^{10} 은 수소, 할로겐, 카르복시, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨) 및

[0249] (e) 페닐, 피리디닐 및 N 및 O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 9-원 비시클릭 고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴 고리계 G' .

[0250] 제8 실시양태의 제1 측면에서, G는 1 내지 2개의 치환기 R^{11} 을 갖는 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^{11} 은 $-OH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸, 옥사시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 제8 실시양태의 모든 측면에서, G는 화합물이 안정해지도록 선택된다. 이러한 제8 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 및/또는 제1 내지 제6 실시양태에서 제공된 바와 같다.



[0251] 본 발명의 제9 실시양태에서, (A)는

[0252] 각각의 X는 CR^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0253]

[0254] 각각의 R^1 은 수소, 할로겐, $-OR^{3a}$, $-CN$, $-C(O)R^3$, $-CO_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O_2)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-6}N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})SO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})CO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)R^3$, $-N(R^{3a})COR^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})$, C_{1-6} 알킬, N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 C_{3-8} 카르보사이클 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 카르보사이클 및 페닐은 수소, 할로겐, $-OR^{3a}$, $-CN$, $-CO_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})CO_2R^{3a}$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O_2)R^{3a}$, $-N(R^{3a})SO_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})CO_2R^3$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})$, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며,

[0255] 각각의 R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-OH$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0256] 각각의 R^{3a} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0257] (B)는 $-C\equiv C-$, 페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미딜, 1,2,4-트리아지닐, 피리다지닐, 티아질 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 9-원 비시클릭 고리계로 이루어진 군으로부터 선택되고,

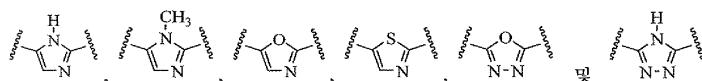
[0258] v는 0 내지 4이고,

[0259] 각각의 R^2 는 수소, 할로겐, $-OR^{4a}$, $-CN$, $-CO_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})CO_2R^{4a}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)R^{4a}$, $-S(O_2)R^{4a}$, $-N(R^{4a})SO_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})CO_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})$, 0 내지 4개의 R^4 에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬 및 0 내지 4개의 R^4 에 의해 치환된 C_{3-8} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0260] 각각의 R^4 는 수소, $-OH$, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0261] 각각의 R^{4a} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0262] 여기서 각각의 D 는 단일 결합, $-C(O)N(R^5)-$, $-NR^5C(O)-$,



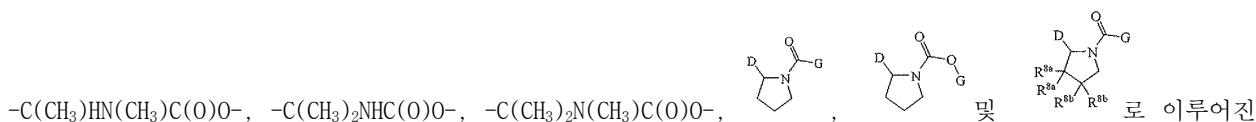
로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서

[0263] R^5 는 수소, 할로젠, $-OR^6$, $-CN$, $-CO_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)COR^6$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O_2)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-NCO_2R^6$, $-NC(O)N(R^6)_2$, 0 내지 3개의 치환기 R^6 에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬 및 0 내지 3개의 치환기 R^6 에 의해 치환된 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0264] 각각의 R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0265] 여기서 각각의 E 는 단일 결합, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2N(CH_3)C(O)-$, $-C(CH_3)HNHC(O)-$, $-C(CH_3)HN(CH_3)C(O)-$, $-C(CH_3)_2NHC(O)-$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)C(O)-$, $-CH_2NHC(O)O-$, $-CH_2N(CH_3)C(O)O-$, $-C(CH_3)HNHC(O)O-$,



군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{8a} 및 R^{8b} 중 하나는 $-OH$ 또는 불소이고;

[0266] 여기서 각각의 G 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다:

[0267] (a) 수소

[0268] (b) $-CN$,

[0269] (c) 1 내지 3개의 치환기 R^{11} 을 갖는 C_{1-5} 알킬,

[0270] (각각의 R^{11} 은 $-OH$, $-NH_2$, $-NCH_3H$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $=NH$, $=NCH_3$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸 및 옥사시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

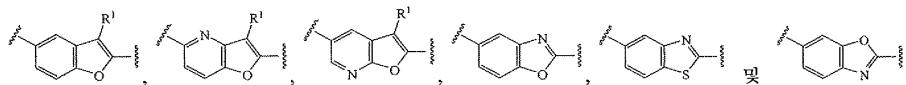
[0271] 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸 및 옥사시클로헥실은 N 또는 C 원자 상에서 0 내지 2개의 치환기 R^{12} 에 의해 치환되고, 각각의 R^{12} 는 수소, 할로젠, 카르복시, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0272] 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 피롤릴은 N 또는 C 원자 상에서 0 내지 3개의 치환기 R^{13} 에 의해 치환되고, 각각의 R^{13} 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 혼테로원자를 함유하는 3- 내지 8-원 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),

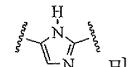
[0273] (d) N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{10} 을 갖는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸 및 옥사시클로헥실 (상기 R^{10} 은 수소, 할로젠, 카르복시, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨), 및

[0274] (e) 페닐, 피리디닐, 및 N 및 O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 혼테로원자를 함유하는 9-원 비시클릭 고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴 고리계 G' . 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식에서 제공된 바와 같다.

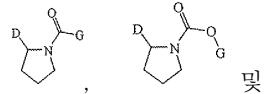
본 발명의 제10 실시양태에서, (A) 는



되고, 상기 (A)는 0 내지 3개의 추가의 R^1 에 의해 치환되며; (B)는 폐널이고; v는 0 내지 2이고; 각각의 R^2 는



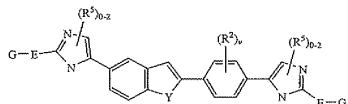
불소, 염소, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 D는



로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{8a} 및 R^{8b} 중 하나는 $-OH$ 또는 불소이며; 각각의 G는 1 내지 2개의 치환기 R^{11} 을 갖는 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^{11} 은 $-OH$, $-NH_2$, $-NCH_3H$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸, 옥사시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 또는 제8 실시양태에서 제공된 바와 같다.

본 발명의 제11 실시양태에서, 화학식 I을 갖는 화합물은 하기 화학식 Ia를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이며,

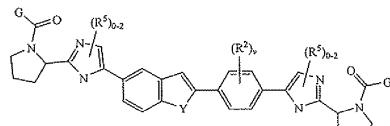
〈화학식 Ia〉

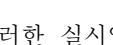


상기 식에서,  는 u개의 치환기 R^1 에 의해 치환되고, Y는 O 및 NR^1 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 또는 제1 내지 제10 실시양태 중 어느 하나에서 제공된 바와 같다.

본 발명의 제12 실시양태에서, 화학식 Ia를 갖는 화합물은 하기 화학식 Ib를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이며,

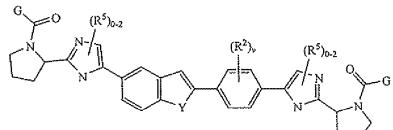
〈화학식 Ib〉



상기 식에서,  는 u개의 치환기 R^1 에 의해 치환되고, Y는 O 및 NR^1 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이 러한 실시양태의 특정 측면에서,  는 u개의 치환기 R^1 에 의해 치환되고, Y는 O이고, 두 경우 모두 G는  이다. 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식 또는 제11 실시양태에서 제공된 바와 같다.

[0285] 본 발명의 제13 실시양태에서, 화학식 Ia를 갖는 화합물은 하기 화학식 Ib를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이며,

[0286] <화학식 Ib>



[0287]

[0288] 상기 식에서, 상기 는 u개의 치환기 R¹에 의해 치환되고, 상기 및 상기 는 하나의 치환기

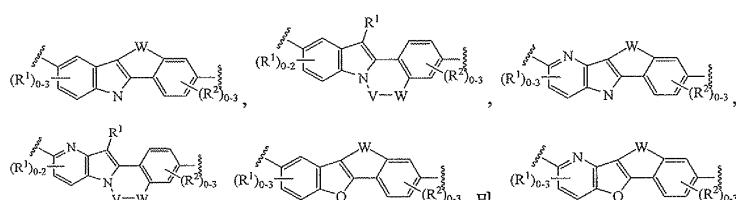
R¹ 및 하나의 치환기 R²와 함께, 및 로 이루어진

군으로부터 선택된 기로 표시된다. 이러한 실시양태의 특정 측면에서, 및 상기 는 하나의 치환기

R¹ 및 하나의 치환기 R²와 함께 로 표시되며, 여기서 V는 -CH₂-이고, W는 -(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₀₋₂-이고, R¹은 불소이고, 두 경우 모두 G는 이다. 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는

상기 화학식 또는 제11 실시양태에서 제공된 바와 같다.

[0289] 본 발명의 제14 실시양태에서, ① 및 ②는 하나의 치환기 R¹ 및 하나의 치환기 R²와 함께



[0290]

로 이루어진 군으로부터 선택된 기로 표시되며, 여기서

[0291] W는 -(CH₂)₁₋₃- , -(CH₂)₀₋₂N(CH₂)₀₋₂- , -(CH₂)₀₋₂N(C₁₋₆알킬)(CH₂)₀₋₂- , -(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₀₋₂- 및 -(CH₂)₀₋₂C(O)(CH₂)₀₋₂-로 이루어진 군으로부터 선택되고, W는 0 내지 4개의 R³에 의해 치환되며, 여기서 각각의 R³는 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₈시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0292] V는 -C(O)- 및 -CH₂-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 V는 -CH₂-이며, V는 0 내지 2개의 R⁴에 의해 치환되고, 여기서 각각의 R⁴는 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0293] 각각의 R¹은 수소, 할로젠, -OR³, -CN, -C(O)R³, -CO₂R³, -C(O)N(R^{3a})₂, -SR³, -S(O)R³, -S(O₂)R³, -N(R^{3a})₂, -(CH₂)₀₋₆N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})SO₂R³, -N(R^{3a})CO₂R³, -N(R^{3a})COR³, -N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})₂, C₁₋₆알킬, N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 C₃₋₈카르보사이클 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C₁₋₆알킬, C₃₋₈카르보사이클 및 페닐은 수소, 할로젠, -OR^{3a}, -CN, -CO₂R^{3a}, -C(O)N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})CO₂R^{3a}, -SR^{3a}, -S(O)R^{3a}, -S(O₂)R^{3a}, -N(R^{3a})SO₂R^{3a}, -N(R^{3a})CO₂R^{3a}, -N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})₂, C₁₋₆알킬, -O-C₁₋₆알킬 및 -S-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며,

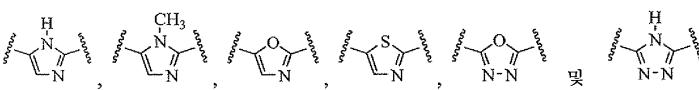
[0295] 각각의 R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-OH$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0296] 각각의 R^{3a} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0297] 각각의 R^2 는 수소, 할로겐, $-OR^{4a}$, $-CN$, $-CO_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})CO_2R^{4a}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)R^{4a}$, $-S(O_2)R^{4a}$, $-N(R^{4a})SO_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})CO_2R^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})$, 0 내지 4개의 R^4 에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬 및 0 내지 4개의 R^4 에 의해 치환된 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

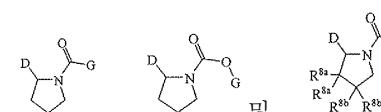
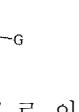
[0298] 각각의 R^4 는 수소, $-OH$, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0299] 각각의 R^{4a} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0300] 여기서 각각의 D 는 단일 결합, $-C(O)N(R^5)-$, $-NR^5C(O)-$,

 및 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
 여기서

[0301] R^5 는 수소, 할로겐, $-OR^6$, $-CN$, $-CO_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)COR^6$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O_2)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-NCO_2R^6$, $-NC(O)N(R^6)_2$, 0 내지 3개의 치환기 R^6 에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬 및 0 내지 3개의 치환기 R^6 에 의해 치환된 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0302] 각각의 R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0303] 여기서 각각의 E 는 단일 결합, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2N(CH_3)C(O)-$, $-C(CH_3)HNHC(O)-$, $-C(CH_3)HN(CH_3)C(O)-$, $-C(CH_3)_2NHC(O)-$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)C(O)-$, $-CH_2NHC(O)O-$, $-CH_2N(CH_3)C(O)O-$, $-C(CH_3)HN(CH_3)C(O)O-$, $-C(CH_3)_2NHC(O)O-$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)C(O)O-$,

 및 로 이루어진

군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{8a} 및 R^{8b} 중 하나는 $-OH$ 또는 불소이고;

[0304] 여기서 각각의 G 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다:

[0305] (a) 수소

[0306] (b) $-CN$,

[0307] (c) 1 내지 3개의 치환기 R^{11} 을 갖는 C_{1-5} 알킬,

[0308] (각각의 R^{11} 은 $-OH$, $-NH_2$, $-NCH_3H$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $=NH$, $=NCH_3$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸 및 옥사시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 피롤로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0309] 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸 및 옥사시클로헥실은 N 또는 C 원자 상에서 0 내지 2개의 치환기 R^{12} 에 의해 치환되고, 각각의 R^{12} 는 수소, 할로겐, 카르복시, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

- [0310] 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 피롤릴은 N 또는 C 원자 상에서 0 내지 3개의 치환기 R^{13} 에 의해 치환되고, 각각의 R^{13} 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8-원 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),
- [0311] (d) N 또는 C 원자 상에 0 내지 3개의 치환기 R^{10} 을 갖는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사시클로펜틸 및 옥사시클로헥실 (상기 R^{10} 은 수소, 할로겐, 카르복시, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨), 및
- [0312] (e) 페닐, 피리디닐 및 N 및 O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 9-원 비시클릭 고리계로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴 고리계 G^1 . 이러한 실시양태의 모든 측면에서, 다른 모든 기는 상기 화학식에서 제공된 바와 같다.
- [0313] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 실시예 1 내지 215에서 도시하는 예시 종, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.
- [0314] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 경우, 가변기 \textcircled{A} , \textcircled{B} , D, E, G, R^1 , R^2 , u, v, R^3 , R^{3a} , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , I, J, R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^9 , R^{10} , R^{10a} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , W, R^w , V, 및 R^v 는 서로 독립적으로 선택된다.
- [0315] 본 발명의 다른 실시양태에는 다음과 같은 것들이 포함된다:
- [0316] (a) 유효량의 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0317] (b) HCV 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제를 추가로 포함하는 (a)의 제약 조성물.
- [0318] (c) HCV 항바이러스제가 HCV 프로테아제 억제제 및 HCV NS5B 폴리머라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 (b)의 제약 조성물.
- [0319] (d) (i) 화학식 I의 화합물 및 (ii) HCV 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제인 제약 조합물; 여기서 상기 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제는 각각, 그러한 조합이 HCV NS5A 활성을 억제하거나, 또는 HCV 감염을 치료하고/거나 HCV 감염 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키거나, 또는 세포 기반 시스템에서 HCV 바이러스 복제 및/또는 HCV 바이러스 생산을 억제하는데 효과적이도록 하는 양으로 이용된다.
- [0320] (e) HCV 항바이러스제가 HCV 프로테아제 억제제 및 HCV NS5B 폴리머라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 (d)의 조합물.
- [0321] (f) 화학식 I의 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, HCV NS5A 활성을 억제하는 것이 필요한 대상체에서 HCV NS5A 활성을 억제하는 방법.
- [0322] (g) 화학식 I의 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 치료하고/거나 HCV 감염 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 것이 필요한 대상체에서 HCV 감염을 치료하고/거나 HCV 감염 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0323] (h) 화학식 I의 화합물을 HCV 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 제2 치료제의 유효량과 함께 투여하는 것인 (g)의 방법.
- [0324] (i) HCV 항바이러스제가 HCV 프로테아제 억제제 및 HCV NS5B 폴리머라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 (h)의 방법.
- [0325] (j) 화학식 I의 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세포 기반 시스템에서 HCV 바이러스 복제 및/또는 HCV 바이러스 생산을 억제하는 방법.
- [0326] (k) 화학식 I의 화합물을 HCV 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 제2 치료제의 유효량과 함께 투여하는 것인 (j)의 방법.

- [0327] (1) HCV 항바이러스제가 HCV 프로테아제 억제제 및 HCV NS5B 폴리머라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 (k)의 방법.
- [0328] (m) (a), (b) 또는 (c)의 제약 조성물 또는 (d) 또는 (e)의 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, HCV NS5A 활성을 억제하는 것이 필요한 대상체에서 HCV NS5A 활성을 억제하는 방법.
- [0329] (n) (a), (b) 또는 (c)의 제약 조성물 또는 (d) 또는 (e)의 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 치료하고/거나 HCV 감염 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 것이 필요한 대상체에서 HCV 감염을 치료하고/거나 HCV 감염 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0330] (o) (a), (b) 또는 (c)의 제약 조성물 또는 (d) 또는 (e)의 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세포 기반 시스템에서 HCV 바이러스 복제 및/또는 HCV 바이러스 생산을 억제하는 방법.
- [0331] 상기 제공된 화합물 및 염의 실시양태에서, 각각의 실시양태는 하나 이상의 다른 실시양태와 조합될 수 있으며, 그러한 조합은 안정한 화합물 또는 염을 제공하고, 실시양태의 기재와 일치하는 범위 이내임을 이해한다. 또한, 상기 (a) 내지 (o)에 제공된 조성물 및 방법의 실시양태는 실시양태를 조합한 결과물인 실시양태를 비롯해서, 모든 화합물 및/또는 염의 실시양태를 포함하는 것으로 이해됨을 이해한다.
- [0332] 또한 본 발명은 (i) (a) HCV NS5A 활성을 억제하거나, 또는 (b) HCV 감염을 치료하고/거나 HCV 감염 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키거나, 또는 (c) 세포 기반 시스템에서 HCV 바이러스 복제 및/또는 HCV 바이러스 생산을 억제하거나, 또는 (d) 의약으로 사용하기 위한, (ii) 그러한 의약으로서의, 또는 (iii) 그러한 의약을 제조하는데 있어서의 본 발명의 화합물을 포함한다. 이러한 용도에서, 본 발명의 화합물은 임의로 HCV 항바이러스제, 항감염제 및 면역조절제로부터 선택된 하나 이상의 제2 치료제와 함께 사용될 수 있다.
- [0333] 본 발명의 추가의 실시양태는 상기 (a)-(o)에서 언급한 제약 조성물, 조합물 및 방법, 및 상기 문단에서 언급한 용도를 포함하며, 그에 사용된 본 발명의 화합물은 상기 기재된 화합물의 실시양태, 측면, 부류, 하위 부류 또는 특징 중 하나의 화합물이다. 모든 이러한 실시양태에서, 화합물은 임의로 제약상 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있거나, 또는 적절한 경우 용매화물 또는 수화물 형태로 존재할 수 있다.
- [0334] 본원에서 사용되는 바와 같이, 반드시 명쾌하게 언급되지 않을지라도, 모든 범위는 포괄적이며, 모든 하위 범위는 그러한 범위 내에 포함된다. 또한, 본원에서 사용되는 용어 "또는"은 적절한 경우에 조합될 수 있는 대안을 나타내며; 즉 용어 "또는"은 각각 개별적으로 열거된 대안 뿐만 아니라 그들의 조합을 포함한다.
- [0335] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 특정 범위의 탄소수를 갖는 임의의 선형 또는 분지형 사슬 알킬기를 지칭한다. 따라서, 예를 들어 " C_{1-6} 알킬" (또는 " C_1-C_6 알킬")은 모든 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체 뿐만 아니라, n-, 이소-, sec- 및 tert-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸도 포함한다. 또 다른 예로서, " C_{1-4} 알킬"은 n-, 이소-, sec- 및 tert-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 지칭한다. 다음과 같이 표시된 경우, " C_0 "는 수소를 지칭하며; 따라서, 예를 들어, " C_{0-6} 알킬" (또는 " C_0-C_6 알킬")은 모든 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체 뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 tert-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸, 메틸 및 수소를 지칭한다. 알킬기는 나타낸 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0336] 용어 "할로겐화"는 수소 원자가 할로겐으로 대체된 기 또는 분자를 지칭한다. 유사하게, 용어 "할로알킬"은 할로겐화된 알킬 기를 지칭한다. 용어 "할로겐" (또는 "할로")은 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자 (달리 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도라고도 칭함), 바람직하게는 불소를 지칭한다.
- [0337] 용어 "알콕시"는 "알킬-0-" 기를 지칭하며, 여기서 알킬은 상기에서 정의한 바와 같다. 알콕시 기는 나타낸 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0338] 용어 "시클로알킬"은 특정 범위의 탄소수를 갖는 임의의 알칸 또는 알켄 시클릭 고리를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, " C_{3-8} 시클로알킬" (또는 " C_3-C_8 시클로알킬")은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 지칭한다. 용어 "시클로알콕시"는 "시클로알킬-0-" 기를 지칭하며, 여기서 시클로알킬은 상기에서 정의한 바와 같다. 시클로알킬 기는 나타낸 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0339] 용어 "아릴" (또는 "아릴 고리계")는 다중 고리계 내의 개개의 카르보시클릭 고리가 단일 결합을 통해 서로 융합되거나 부착된 방향족 모노- 및 폴리-카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리계를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 아릴에는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자 (비-탄소 원자)를 포함하는 방향족 모노- 및 폴리-카르보시클릭 고리계가 포함된다. 적합한 아릴 기에는 폐닐, 나프틸, 비페닐레닐, 피리디

닐, 피리미디닐 및 피롤릴, 뿐만 아니라 이하에서 논의하는 것들이 포함된다. 아릴 기는 나타낸 바와 같이 치환될 수 있다. 아릴 고리계는 적절한 경우, 특정 고리 원자가 부착된 가변기 표시를 포함할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 아릴 고리계에 대한 치환기는 임의의 고리 원자에 부착될 수 있으며, 단 그러한 부착은 안정한 고리계가 형성되도록 해야 한다.

[0340]

본원에서 사용된 용어 "카르보사이클" (및 그의 변이체, 예컨대 "카르보시클릭")은, 달리 나타내지 않는 한, (i) C₅ 내지 C₇ 모노시클릭, 포화 또는 불포화 고리, 또는 (ii) C₈ 내지 C₁₀ 비시클릭 포화 또는 불포화 고리계를 지칭한다. (ii) 내의 각각의 고리는 다른 고리와 독립적일 수 있거나 다른 고리에 융합될 수 있으며, 각각의 고리는 포화 또는 불포화일 수 있다. 카르보사이클 기는 나타낸 바와 같이 치환될 수 있다. 카르보사이클이 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 경우, 카르보사이클을 또한 이하에서 정의하는 바와 같은 "헤테로사이클"로 지칭할 수도 있다. 카르보사이클은 분자의 나머지에 임의의 탄소 또는 질소 원자에서 부착되어 안정한 화합물을 형성할 수 있다. 융합된 비시클릭 카르보사이클은 카르보사이클의 하위 세트이며; 즉, 용어 "융합된 비시클릭 카르보사이클"은 일반적으로 각각의 고리가 포화 또는 불포화된 것이고, 고리계 내의 각각의 고리와 2개의 인접한 탄소 원자를 공유하는 C₈ 내지 C₁₀ 비시클릭 고리계를 지칭한다. 고리가 둘 모두 포화된 것인 융합된 비시클릭 카르보사이클은 포화 비시클릭 고리계이다. 포화 카르보시클릭 고리는 또한 시클로알킬 고리, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸 등으로 지칭된다. 고리 하나 또는 둘 모두가 불포화된 것인 융합 비시클릭 카르보사이클은 불포화 비시클릭 고리계이다. 카르보사이클 고리계는 적절한 경우, 특정 고리 원자가 부착된 가변기 표시를 포함할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 고리계에 대한 치환기는 임의의 고리 원자에 부착될 수 있으며, 단 그러한 부착은 안정한 고리계가 형성되도록 해야 한다.

[0341]

달리 나타내지 않는 한, 용어 "헤테로사이클" (및 그의 변이체, 예컨대 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴")은 포괄적으로 (i) 안정한 5- 내지 7-원, 포화 또는 불포화 모노시클릭 고리, 또는 (ii) 안정한 8- 내지 10-원 비시클릭 고리계를 지칭하며, 이때 (ii)의 각각의 고리는 다른 고리 또는 고리들과 독립적이거나 또는 그에 융합되며, 각각의 고리는 포화 또는 불포화된 것이고, 모노시클릭 고리 또는 비시클릭 고리계는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 1 내지 4개의 헤테로원자) 및 균형 탄소 원자를 함유하고 (모노시클릭 고리는 전형적으로 적어도 하나의 탄소 원자를 함유하며, 비시클릭 고리계는 전형적으로 적어도 2개의 탄소 원자를 함유함); 임의의 하나 이상의 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화되며, 임의의 하나 이상의 질소 헤테로원자는 임의로 4급화된다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부탁될 수 있으며, 단 부착으로 인해 안정한 구조가 만들어져야 한다. 헤테로사이클 기는 나타낸 바와 같이 치환될 수 있고, 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 헤테로원자나 탄소 원자의 고리 내 임의의 원자에 부착될 수 있으며, 단 안정한 화학 구조를 형성해야 한다. 대표적인 예에는 피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐 및 테트라하이드로푸릴 (또는 테트라하이드로푸라닐)이 포함된다. 명백하게 달리 언급하지 않는 한, 용어 "헤테로아릴 고리계"는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자 (비-탄소 원자)를 포함하는, 상기에서 정의한 바와 같은 아릴 고리계를 지칭한다. 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 치환된 헤테로방향족 고리의 경우 (예를 들어, 피리딘), 그러한 치환기는 N-옥시드를 형성하는 것일 수 있다. 헤테로방향족 고리의 대표적인 예에는 피리딜, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티에닐 (또는 티오페닐), 티아졸릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 및 티아디아졸릴이 포함된다. 비시클릭 헤�테로사이클의 대표적인 예에는 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조-1,4-디옥시닐 및 벤조-1,3-디옥솔릴이 포함된다.

[0342]

단지 "치환된" 것으로서 달리 구체적으로 나타내지 않았다면, 알킬, 시클로알킬, 및 아릴 기는 치환된 것이 아니다. 치환된 경우, 바람직한 치환기는 할로, C₁-C₂₀ 알킬, -CF₃, -NH₂, -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -NO₂, 옥소, -CN, -N₃, -OH, -O(C₁-C₆ 알킬), C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, (C₀-C₆ 알킬)S(O)₀₋₂-, 아릴-S(O)₀₋₂-, (C₀-C₆ 알킬)S(O)₀₋₂(C₀-C₆ 알킬)-, (C₀-C₆ 알킬)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, -O(C₁-C₆ 알킬)CF₃, (C₀-C₆ 알킬)C(O)-, (C₀-C₆ 알킬)OC(O)-, (C₀-C₆ 알킬)O(C₁-C₆ 알킬)-, (C₀-C₆ 알킬)C(O)₁₋₂(C₀-C₆ 알킬)-, (C₁-C₆ 알킬)OC(O)NH-, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 할로-아르알킬, 할로-헤테로사이클 및 할로-헤테로시클로알킬을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아닌 기로부터 선택된다.

- [0343] 명백하게 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 언급하는 모든 범위는 포괄적이다. 예를 들어, "0 내지 3개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로아릴 고리는 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 고리를 의미한다. 또한 본원에서 언급된 임의의 범위는 그의 범주 내에 그러한 범위 내의 모든 하위 범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 헤�테로원자 N 및 S의 산화 형태가 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0344] 임의의 구성성분 또는 화학식 I 또는 본 발명의 화합물을 설명하거나 기재하는 임의의 다른 화학식에서 임의의 가변기 (예를 들어, R^1 또는 R^3)가 1회를 초과하여 발생한 경우, 각각의 경우의 그의 정의는 모든 다른 발생시의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 형성하는 경우에만 허용된다.
- [0345] 명백하게 달리 언급하지 않는 한, 지명된 치환기에 의한 치환은 임의의 원자 상에서 일어나며, 단 그러한 치환은 화학적으로 허용되고 안정한 화합물을 형성하여야 한다. "안정한" 화합물이란, 제조 및 단리될 수 있고, 유지가능한 구조 및 특성을 가지거나, 또는 본원에서 기재하는 목적 (예를 들어, 대상체에의 치료적 또는 예방적 투여)을 위해 화합물을 사용하는데 충분한 시간 동안 본질적으로 변하지 않은 채로 유지될 수 있는 화합물이다.
- [0346] 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은 모든 형태의 화학식 I로 기재된 화학적 작용제, 예를 들어 그러한 화학적 작용제의 수화물 및 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0347] 화학식 I의 화합물에서, 원자는 그의 천연 동위 원소의 풍부함을 보이거나, 또는 하나 이상의 원자가 원자 번호는 같지만 자연에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와는 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 특정 동위원소로 인위적으로 강화될 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 상이한 동위원소 형태는 프로튬 (1H) 및 중수소 (2H 또는 D)를 포함한다. 프로튬은 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소를 강화시키는 것은 특정 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여 요구량 감소를 부여할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특성화를 위한 표준물질로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 I 내의 동위 원소적으로-강화된 화합물은 당업자에게 널리 공지되어 있는 통상의 기술에 의하거나, 또는 동위 원소적으로-강화된 적절한 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 절차를 통해 과도한 실험 없이 제조할 수 있다.
- [0348] 치환기 및 치환기 패턴의 선택의 결과로서, 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있고, 입체이성질체의 혼합물로서 또는 개별 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 이를 화합물의 모든 이성질체 형태 (단리된 것인 또는 혼합물인)가 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0349] 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 본 발명의 특정 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 목적상 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 화합물 그 자체, 또는 그의 호변이성질체 중 어느 하나, 또는 2개 이상의 호변이성질체의 혼합물에 대한 언급이다.
- [0350] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염 형태로 투여될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 유효성을 가지며, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 염을 지칭한다 (예를 들어, 그의 수용자에 대해 독성도 아니고 달리 유해하지도 않음). 적합한 염에는 예를 들어 본 발명의 화합물의 용액과 제약상 허용되는 산, 예컨대 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 또는 벤조산의 용액의 혼합에 의해 형성될 수 있는 산부가염이 포함된다. 본 발명의 여러 화합물은 산성 모이어티를 가지며, 이 경우 그의 적합한 제약상 허용되는 염에는 알칼리 금속 염 (예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염), 알칼리 토금속 염 (예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염), 및 적합한 유기 리간드로 형성된 염, 예컨대 4급 암모늄염이 포함될 수 있는 경다. 또한, 산 (-COOH) 또는 알콜 기가 존재하는 경우, 제약상 허용되는 에스테르를 사용하여 화합물의 용해도 또는 가수분해 특성을 변형시킬 수 있다.
- [0351] 본 발명의 화합물과 관련하여 용어 "투여" 및 그의 변형 용어 (예를 들어, 화합물을 "투여하는")는, 상기 화합물 또는 상기 화합물의 전구약물을 치료를 필요로하는 개체에게 제공하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물 또는 그의 전구약물이 하나 이상의 다른 활성제 (예를 들어, HCV 감염을 치료하는데 유용한 항바이러스제)와 조합되어 제공되는 경우, "투여" 및 그의 변형 용어는 각각 화합물 또는 염 (또는 수화물) 및 기타 작용제의 동시 및 순차 제공을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0352] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 특정한 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 특정한 성분의 조합으로부터 직접적 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

- [0353] "제약상 허용되는"은 제약 조성물의 성분들이 서로 상용성이어야 하고, 그의 수용자에게 해롭지 않아야 하는 것을 의미한다.
- [0354] 본원에 사용된 용어 "대상체" (달리 본원에서 "환자"라 지칭됨)는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 인간을 지칭한다.
- [0355] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의가 사용하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다. 한 실시양태에서, 유효량은 치료되는 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 경감시키기 위한 "치료 유효량"이다. 또 다른 실시양태에서, 유효량은 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 중증도 또는 가능성을 감소시키기 위한 "예방 유효량"이다. 또 다른 실시양태에서, 유효량은 HCV 바이러스 복제 및/또는 HCV 바이러스 생산을 억제하기 위한 "치료 유효량"이다. 상기 용어는 또한 본원에서 HCV NS5A를 억제하여 목적하는 반응을 도출하는데 충분한 활성 화합물의 양 (즉, "억제 유효량")을 포함한다. 활성 화합물 (즉, 활성 성분)이 염으로서 투여되는 경우, 활성 성분의 양에 대한 언급은 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태에 대한 것이다.
- [0356] 청구 대상인 화합물은 레플리콘 검정 시험에서 억제를 유발하는 것으로 이해된다. 따라서, 본원에서 기재하는 화합물은 HCV 복제, 특히 NS5A 단백질을 억제하는데 유용하다. 본원에서 기재하는 화합물은 다양한 용도, 예컨대 HCV 감염의 하나 이상의 증상을 예방 또는 치료하고/거나, HCV 바이러스 복제 및/또는 HCV 바이러스 생산을 억제하고/거나, 제약 조성물 성분으로서의 용도를 갖는다.
- [0357] 본 발명의 화합물은 항바이러스 화합물에 대한 스크리닝 검정의 준비 및 실행에 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 NS5A 내에 돌연변이를 보유한 저항성 HCV 레플리콘 세포주를 확인하는데 유용하며, 보다 강력한 항바이러스 화합물에 대한 우수한 스크리닝 도구이다. 또한, 본 발명의 화합물은 HCV 레플리카제에 대한 다른 항바이러스제의 결합 부위를 확립하거나 결정하는데 유용하다.
- [0358] HCV NS5A 단백질을 억제하고, HCV 감염을 치료하고/거나 HCV 감염 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키고, HCV 바이러스 복제 및/또는 HCV 바이러스 생산을 억제하기 위해, 임의로 염 또는 수화물 형태의 본 발명의 화합물은 활성제와 상기 작용제의 작용 부위의 접촉을 제공하는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 이들은 개별적인 치료제로서 또는 치료제의 조합물로서 제약과 함께 이용가능한 하나 이상의 통상적인 수단에 의해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 전형적으로 선택된 투여 경로 및 표준 약제학적 관행을 기초로하여 선택된 제약 담체와 함께 투여된다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 다음 중 하나 이상의 방식으로 투여될 수 있다: 유효량의 상기 화합물 및 통상적인 비-독성 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 제약 조성물의 단위 투여량 형태로, 경구로, 비경구로 (예컨대 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술), 흡입에 의해 (예컨대 스프레이 형태), 또는 직장으로. 경구 투여 (예를 들어, 혼탁액, 시럽, 엘리시르 등)에 적합한 액체 제제는 당업계에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 임의의 일반적인 매질, 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알콜 등을 사용할 수 있다. 경구 투여 (예를 들어, 분말, 환제, 캡슐 및 정제)에 적합한 고체 제제는 당업계에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 봉해제 등과 같은 고체 부형제를 사용할 수 있다. 비경구 조성물은 당업계에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 전형적으로 담체로서의 멸균수 및 임의로 다른 성분, 예컨대 용해 보조제를 사용한다. 주사 가능한 용액은 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있고, 여기서 담체는 염수 용액, 글루코스 용액, 염수 및 글루코스의 혼합물을 함유하는 용액을 포함한다. 본 발명의 제약 조성물의 제조에 사용하는데 적합한 방법 및 상기 조성물에 사용하는데 적합한 성분에 대한 추가적 기재는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition (ed. A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990)]에 제공되어 있다.
- [0359] 본 발명의 화합물은 0.001 내지 1000 mg/kg (포유동물, 예를 들어 인간의 체중)/일의 투여량 범위로 단일 용량 또는 나누어진 용량으로 경구로 투여될 수 있다. 한 투여량 범위는 단일 용량 또는 나누어진 용량으로 경구로 0.01 내지 500 mg/kg 체중/일이다. 또 다른 투여량 범위는 단일 또는 나누어진 용량으로 경구로 0.1 내지 100 mg/kg 체중/일이다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료하고자 하는 환자에게 투여량의 증상에 따른 조정을 위해 1.0 내지 500 mg의 활성 성분, 특히 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 또는 캡슐의 형태로 제공될 수 있다. 임의의 특정한 환자를 위한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고, 다양한 인자, 예컨대 사용되는 구체적인 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배설률, 약물 조합, 특정 상태의 중증도, 및 숙주에서 진행중인 요법에 따라 좌우될 것이다.

[0360]

상기에서 주목되는 바와 같이, 본 발명은 또한 하나 이상의 치료제와 조합된 본 발명의 화합물 및 본 발명의 화합물 및 HCV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 포함하는 제약 조성물을 이용하여 HCV 레플리콘 활성을 억제하고, HCV 바이러스 복제 및/또는 HCV 바이러스 생산을 억제하고, HCV 감염을 치료하고/거나 HCV 감염 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다. HCV에 대해 활성인 이같은 치료제로는, 리바비린, 레보비린, 비라미딘, 티모신 알파-1, R 7025 (개선된 인터페론 (로슈(Roche))), 인터페론- β , 인터페론- α , PEG화 인터페론- α (페그인터페론- α), 인터페론- α 및 리바비린 조합물, 페그인터페론- α 및 리바비린 조합물, 인터페론- α 및 레보비린 조합물 및 페그인터페론- α 및 레보비린 조합물이 포함되지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 페그인터페론- α 및 리바비린 조합물은 HCV 치료를 위한 최근의 진료 표준을 대표한다. 하나 이상의 본 발명의 화합물과 HCV 치료를 위한 진료 표준, PEG화-인터페론 및 리바비론의 조합은 본 발명에 포함되는 것으로 특히 고려된다. 인터페론- α 로는, 재조합 인터페론- α 2a (예컨대 로페론(ROFERON) 인터페론), PEG화 인터페론- α 2a (페가시스(PEGASYS)), 인터페론- α 2b (예컨대 인트론(INTRON)-A 인터페론), PEG화 인터페론- α 2b (페그인트론(PEGINTRON)), 재조합 컨센서스 인터페론 (예컨대 인터페론 알파콘-1), 알부페론 (인간 혈청 알부민에 결합된 인터페론- α (휴먼 게놈 사이언시스(Human Genome Sciences))), 및 정제된 인터페론- α 제품이 포함되지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 암젠(Amgen)의 재조합 컨센서스 인터페론은 상표명이 인페르겐(INFERGEN)이다. 레보비린은 리바비린과 유사한 면역조절 활성을 나타내는 리바비린의 L-거울상이성질체이다. 비라미딘은 국제 특허 출원 공개 WO 01/60379에 개시되어 있는 리바비린 유사체를 나타낸다. 본 발명의 방법에 따르면, 조합물의 개별 성분을 치료 기간 동안 다른 시점에 별개로 투여할 수 있거나, 또는 나뉘어지거나 단일의 조합물 형태로 동시에 투여될 수 있다.

[0361]

리바비린, 레보비린, 및 비라미딘은 세포내 효소 이노신 모노포스페이트 테하이드로게나제 (IMPDH)를 억제하는 것을 통해 구아닌 뉴클레오티드의 세포내 풀을 조정함으로써 그의 항-HCV 효과를 발휘할 수 있다. IMPDH는 신생 구아닌 뉴클레오티드 생합성에서 생합성 경로에 대한 속도-제한 효소이다. 리바비린은 쉽게 세포내 인산화되고, 모노포스페이트 유도체는 IMPDH의 억제제이다. 따라서, IMPDH의 억제는 HCV 복제 억제제의 발견을 위한 또 다른 유용한 표적을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 또한 예컨대 국제 특허 출원 공개 WO 97/41211, WO 01/00622 및 WO 00/25780에 개시되어 있는 IMPDH 억제제; 또는 미코페놀레이트 모페틸과 함께 투여될 수 있다. 문헌 [Anthony C. Allison and Elsie M. Eugui, Immunosuppressive and Other Anti-Rheumatic Activities of Mychophenolate Mofetil, 44 (SUPPL.) AGENTS ACTION 165 (1993)]을 참조한다.

[0362]

HCV 감염을 치료하기 위해, 본 발명의 화합물을 또한 항바이러스제 폴리머라제 억제제 R7128 (로슈)와 함께 투여할 수도 있다.

[0363]

본 발명의 화합물은 또한 HCV 감염을 치료하기 위해 문헌 [Rogers E. Harry-O'Kuru et al., A Short, Flexible Route to 2'-C-Branched Ribonucleosides, 62 J. ORG. CHEM. 1754-59 (1997)]; [Michael S. Wolfe and Rogers E. Harry-O'Kuru, A Concise Synthesis of 2'-C-Methylribonucleosides, 36 TET. LETT. 7611-14 (1995)]; 미국 특허 번호 3,480,613; 및 국제 특허 출원 공개 WO 01/90121, WO 01/92282, WO 02/32920, WO 04/002999, WO 04/003000 및 WO 04/002422에 개시되어 있는 항바이러스제 2'-C-분지형 리보뉴클레오시드와도 조합될 수 있으며; 상기 문헌들의 각 내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 이같은 2'-C-분지형 리보뉴클레오시드로는 2'-C-메틸-시티딘, 2'-C-메틸-우리딘, 2'-C-메틸-아데노신, 2'-C-메틸-구아노신, 및 9-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린, 및 리보스 C-2', C-3', 및 C-5' 히드록실의 상응하는 아미노산 에스테르 및 5'-포스페이트 유도체의 상응하는 임의로 치환된 시클릭 1,3-프로판디올 에스테르가 포함되지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0364]

HCV 감염을 치료하기 위해, 본 발명의 화합물을 또한 HCV NS3 세린 프로테아제 억제제인 작용제와 함께 투여할 수도 있다. HCV NS3 세린 프로테아제는 본질적인 바이러스 효소이고, HCV 복제의 억제를 위한 우수한 표적인 것으로 기재되어 있다. HCV NS3 프로테아제 억제제의 예시적인 기질 및 비-기질 기반 억제제가 국제 특허 출원 공개 WO 98/22496, WO 98/46630, WO 99/07733, WO 99/07734, WO 99/38888, WO 99/50230, WO 99/64442, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 02/48116, WO 02/48172, WO 2008/057208 및 WO 2008/057209, 영국 특허 번호 GB 2 337 262, 및 미국 특허 번호 6,323,180, 7,470,664, 및 7,012,066 및 문헌 [Ashok Arasappan et al., Discovery of Narlaprevir (SCH 900518): A Potent, Second Generation HCV NS3 Serine Protease Inhibitor, ACS MED. CHEM. LETT. DOI: 10.1021/m19000276 (February 15, 2010)]에 개시되어 있다.

[0365]

본 발명의 화합물은 또한 HCV 감염의 치료를 위해 예컨대 국제 특허 출원 공개 WO 02/51425, WO 01/79246, WO 02/32920, WO 02/48165 및 WO 2005/003147 (페이지 77에 화합물 3-6으로 표시된 R1656, (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸시티딘 포함); WO 01/68663; WO 99/43691; WO 02/18404 및 WO 2006/021341, 및 미국 특허 출

원 공보 US 2005/0038240 (4'-아지도 뉴클레오시드, 예컨대 R1626, 4'-아지도시티딘 포함); 미국 특허 출원 공보 US 2002/0019363, US 2003/0236216, US 2004/0006007, US 2004/0063658 및 US 2004/0110717; 미국 특허 번호 7,105,499, 7,125,855, 7,202,224; 및 국제 특허 출원 공개 WO 02/100415, WO 03/026589, WO 03/026675, WO 03/093290, WO 04/011478, WO 04/013300 및 WO 04/028481에 개시되어 있는 항-HCV 특성을 갖는 뉴클레오시드와 조합될 수 있으며; 상기 문현들의 각 내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0366] HCV 감염을 치료하기 위해, 본 발명의 화합물은 또한 HCV NS5B 폴리머라제 억제제인 작용제와 함께 투여될 수 있다. 조합 요법으로 사용될 수 있는 이같은 HCV NS5B 폴리머라제 억제제로는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 국제 특허 출원 공개 WO 02/057287, WO 02/057425, WO 03/068244, WO 2004/000858, WO 04/003138 및 WO 2004/007512; 미국 특허 번호 6,777,392, 7,105,499, 7,125,855, 7,202,224 및 미국 특허 출원 공보 US 2004/0067901 및 US 2004/0110717에 개시되어 있는 것들이 포함되며; 이들 문현들의 각 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 이같은 HCV 폴리머라제 억제제의 또 다른 것으로는 밸로피시타빈 (NM-283; 이데닉스 (Idenix)) 및 2'-F-2'-베타-메틸시티딘 (또한 WO 2005/003147 참조)이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0367] 한 실시양태에서, 본 HCV 억제제와 함께 사용되는 뉴클레오시드 HCV NS5B 폴리머라제 억제제는 하기 화합물로부터 선택된다: 4-아미노-7-(2-C-메틸- β -D-아라비노푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-메틸아미노-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-디메틸아미노-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(2-C-비닐- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(2-C-히드록시메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(2-C-플루오로메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-5-메틸-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-5-카르복실산; 4-아미노-5-브로모-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-5-클로로-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-5-플루오로-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 2,4-디아미노-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 2-아미노-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 2-아미노-4-시클로프로필아미노-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 2-아미노-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 2-아미노-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(2-C-에틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(2-C,2-0-디메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4(3H)-온; 2-아미노-5-메틸-7-(2-C,2-0-디메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4(3H)-온; 4-아미노-7-(3-데옥시-2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(3-데옥시-2-C-메틸- β -D-아라비노푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-2-플루오로-7-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(3-C-메틸- β -D-크실로푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(2,4-디-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 4-아미노-7-(3-데옥시-3-플루오로-2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘; 및 상응하는 5'-트리포스페이트; 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0368] 본 발명의 화합물은 또한 HCV 감염의 치료를 위해 예컨대 미국 특허 출원 공보 US 2006/0100262 및 US 2009-0048239; 국제 특허 출원 공개 WO 01/77091, WO 01/47883, WO 02/04425, WO 02/06246, WO 02/20497, WO 2005/016927 (특히 JTK003), WO 2004/041201, WO 2006/066079, WO 2006/066080, WO 2008/075103, WO 2009/010783 및 WO 2009/010785에 개시되어 있는 HCV 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제와 함께 조합될 수 있으며; 상기 문현들의 각 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0369] 한 실시양태에서, 본 HCV NS5A 억제제와 함께 사용되는 비-뉴클레오시드 HCV NS5B 폴리머라제 억제제는 하기 화합물로부터 선택된다: 14-시클로헥실-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1-a][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-6-(2-모르폴린-4-일에틸)-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1-a][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1-a][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-3-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1-a][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 메틸 (((14-시클로헥실-3-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1-a][2,5]벤조디아조신-11-일)카르보닐)아미노)술포닐)아세테이트; (((14-시클로헥실-3-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1-a][2,5]벤조디아조신-11-일)카르보닐)아미노)술포닐)아세트산; 14-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1-a][2,5]벤조디아조신-

11-카르복스아미드; 3-클로로-14-시클로헥실-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신 11-카르복실산; N'-(11-카르복시-14-시클로헥실-7,8-디히드로-6H-인돌로[1,2-e][1,5]벤족사조신-7-일)-N,N-디메틸에탄-1,2-디아미늄 비스(트리플루오로아세테이트); 14-시클로헥실-7,8-디히드로-6H-인돌로[1,2-e][1,5]벤족사조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-6-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-3-메톡시-6-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메톡시-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-6-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-7-옥소-6-(2-피페리딘-1-일에틸)-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-6-(2-모르폴린-4-일에틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-6-(1-메틸피페리딘-4-일)-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-7-옥소-6-(2-피페리딘-1-일에틸)-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복스아미드; 14-시클로헥실-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-[(디메틸아미노)술포닐]-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복스아미드; 14-시클로펜틸-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 6-알릴-14-시클로헥실-3-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로펜틸-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 14-시클로헥실-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-5,6,7,8-테트라히드로인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조신-11-카르복실산; 13-시클로헥실-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로포로[3',2':6,7][1,4]디아조시노[1,8- α]인돌-10-카르복실산; 15-시클로헥실-6-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-인돌로[2,1- α][2,6]벤조디아조닌-12-카르복실산; 15-시클로헥실-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-인돌로[2,1- α][2,5]벤조디아조닌-12-카르복실산; 13-시클로헥실-6-옥소-6,7-디히드로-5H-인돌로[1,2-d][1,4]벤조디아제핀-10-카르복실산; 및 그의 제약상 허용되는 염.

[0370]

HCV 레플리콘 및 본 발명의 화합물의 NS5A 억제 활성을 당업계에 공지되어 있는 검정을 이용하여 시험할 수 있다. 본원의 실시예에서 기재하는 바와 같은 HCV 억제제는 유전자형 1b, 2a 및 1a 레플리콘 검정에서 약 1 pM 내지 약 1 μ M의 활성을 갖는다. 검정은 일련의 기간 동안 억제제의 존재하에서 레플리콘 보유 세포주를 인큐베이션하고, 직접적으로 레플리콘 RNA 수준을 정량하거나 또는 간접적으로 루시페라제 또는 β -락타마제와 같은 함께 코딩된 리포터 효소의 효소 활성을 측정함으로써 HCV 레플리콘 복제에 대한 억제제의 효과를 측정하여 수행한다. 다양한 억제제 농도에서 이같은 일련의 측정을 수행함으로써, 억제제의 효과적인 억제 농도 (EC_{50} 또는 EC_{90})를 결정한다. 문헌 [Jan M. Vrolijk et al., A replicons-based bioassay for the measurement of interferons in patients with chronic hepatitis C, 110 J. VIROLOGICAL METHODS 201 (2003)]을 참조한다. 이같은 검정은 또한, 높은 처리량 스크리닝을 위해 자동화된 포맷으로 가능할 수 있다. 문헌 [Paul Zuck et al., A cell-based β -lactamase reporter gene assay for the identification of inhibitors of hepatitis C virus replication, 334 ANALYTICAL BIOCHEMISTRY 344 (2004)]을 참조한다.

[0371]

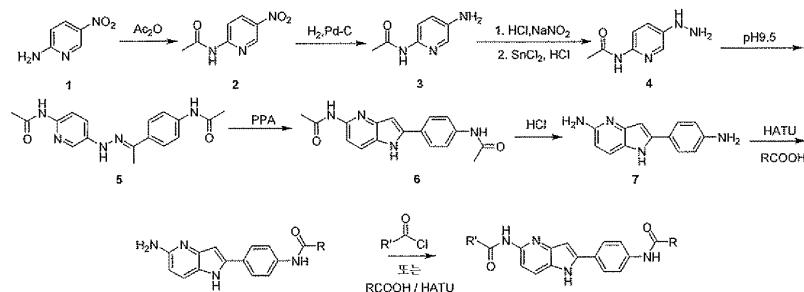
본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 포함한다. 본 발명의 화합물은 용이하게 입수 가능한 출발 물질, 시약 및 통상의 합성 절차를 이용하여, 하기 반응식 및 실시예 또는 이들의 변형법에 따라 용이하게 제조될 수 있다. 이들의 반응에서, 당업자에게 그 자체로 공지된 변형법이 또한 이용될 수 있지만, 더욱 상세하게 언급되지는 않는다. 또한, 본 발명의 화합물의 제조를 위한 다른 방법은 하기 반응식 및 실시예에 비추어 볼 때 당업자에게 매우 명백할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 가변기는 상기 정의된 바와 같다. 하기 반응식 및 실시예는 단지 본 발명 및 그의 실시를 설명하는 역할만을 한다.

[0372]

일반 반응식

[0373]

반응식 A-1



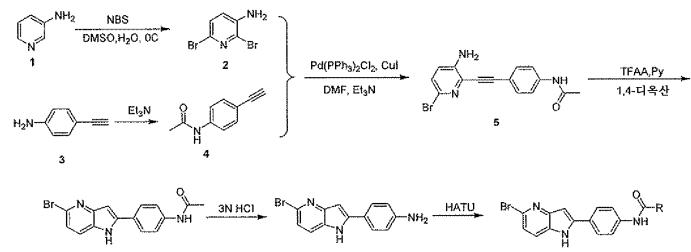
[0374]

[0375]

4-아자인돌 코어를 함유하는 유사체의 합성은 적합하게 보호된 2-아미노-5-니트로피리딘 2로부터 출발하여 달성할 수 있으며, 이어서 촉매적 수소화에 의해 환원시켜 생성한 유리 아미노 기를 NaNO₂ 및 SnCl₂의 작용에 의해 그의 히드라진으로 전환시킬 수 있다. 생성된 피리딜히드라진을 케톤과 축합시킨 다음, 피셔(Fisher) 인돌 고리화 조건하에 두어 인돌 6을 수득할 수 있다. 아세틸 기의 산성 탈보호는 디아민을 유리시키는 강산을 이용하여 달성할 수 있으며, 표준 커플링제, 예컨대 HATU를 사용하여 보다 반응성인 아닐린 질소 상에 선택적으로 커플링시킬 수 있다. 이어서 아미드 결합-형성 시약의 존재하에 아세틸 클로라이드 또는 카르복실산과 같은 시약을 사용하여 아미노피리딘 기를 아실화시킬 수 있다.

[0376]

반응식 A-2



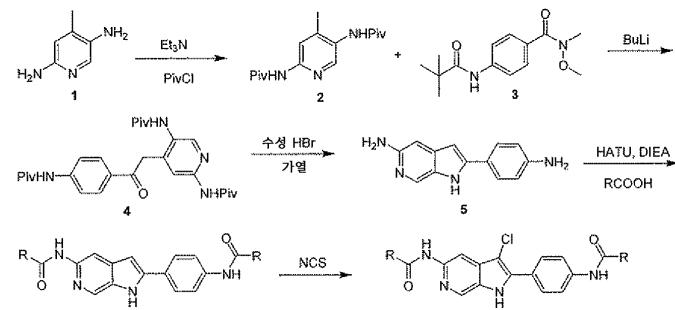
[0377]

[0378]

표준 소나가쉬라(Sonagashira) 커플링 절차를 이용하여 2-브로모-3-아미노피리딘을 말단 치환된 알킨에 커플링시켜 중간체 5를 수득할 수 있고, 이를 TFAA-매개 고리화시켜 4-아자인돌 화합물 6을 수득할 수 있다. 보호기는 강산, 예컨대 수성 HCl로 제거할 수 있고, 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합 형성 시약, 예컨대 HATU를 이용하여 생성된 아민을 아실화할 수 있다.

[0379]

반응식 B



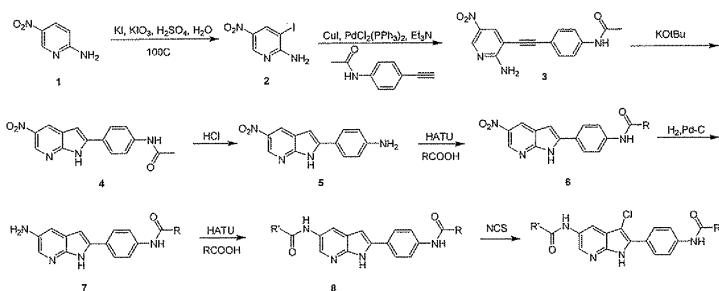
[0380]

[0381]

6-아자인돌 코어를 함유하는 스캐폴드 B의 합성은 강산, 예컨대 BuLi를 이용하여 4-메틸피리딘 유사체 2를 금속화하고, 생성된 음이온을 아실화제, 예컨대 3으로 켄칭시켜 달성할 수 있다. 중간체 4에 강산, 예컨대 HBr을 작용시켜 전방위로 탈보호하여 디아민 아자인돌 구조 5를 수득할 수 있다. 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합 형성 시약, 예컨대 HATU를 이용하여 아미노 기를 둘 모두 아실화할 수 있다. 화합물 6을 친전자체, 예컨대 NCS로 C-3 인돌 위치에서 추가로 관능화할 수 있다.

[0382]

반응식 C



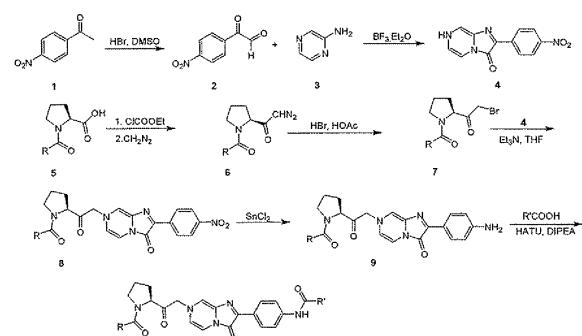
[0383]

[0384]

표준 소나가쉬라 커플링 절차를 이용하여 요오도 아미노피리딘 2를 말단 치환된 알킨에 커플링 시켜 중간체 5를 수득할 수 있고, 이것을 KOtBu와 같은 시약을 이용하여 염기-매개 고리화시켜 7-아자인돌 화합물 4를 수득할 수 있다. 보호기는 강산, 예컨대 수성 HCl로 제거할 수 있고, 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합 형성 시약, 예컨대 HATU를 이용하여 생성된 아민을 아실화할 수 있다. 이어서 수소 및 촉매를 이용하여 화합물 6을 환원시킨 다음, 다시 카르복실산 및 HATU와 커플링시켜 8을 수득할 수 있다. 친전자성 작용제, 예컨대 NCS로 8을 처리하면 목적하는 화합물이 얻어진다.

[0385]

반응식 D



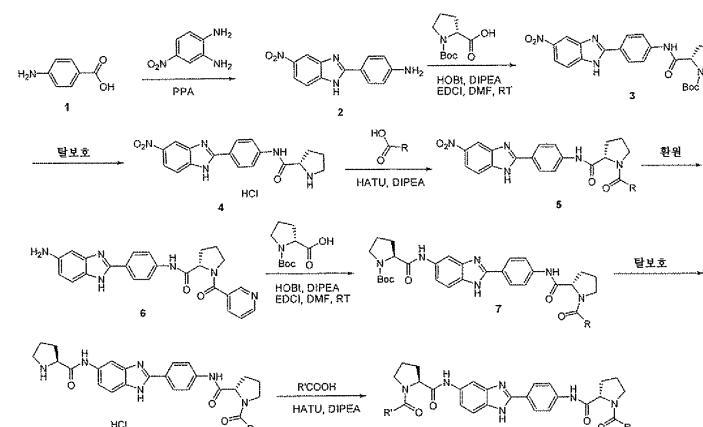
[0386]

[0387]

D 시리즈의 화합물은 루이스 산, 예컨대 삼불화붕소 에테레이트의 존재하에서 디카르보닐 중간체 2를 2-아미노 피리미딘 유도체와 반응시켜 합성할 수 있다. 생성된 헤테로사이클은 3급 아민 염기의 존재하에서 아미노산, 예컨대 프롤린의 브로모케톤 유사체로 알킬화할 수 있다. 니트로 기를 환원시킬 수 있고, 생성된 아닐린을 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합 형성 시약, 예컨대 HATU로 아실화하여 최종 생성물을 수득할 수 있다.

[0388]

반응식 E-1



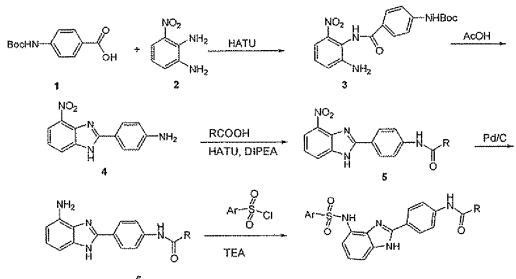
[0389]

[0390]

스캐폴드 E-1은 벤조산 유도체, 예컨대 1을 페닐렌디아민 대응물 2와 탈수제, 예컨대 폴리인산의 존재하에 축합시켜 제조할 수 있다. 적절하게 치환된 카르복실산, 예컨대 N-Boc-L-프롤린, 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU를 사용하여 생성된 아닐린을 아실화할 수 있고, 이어서 산성 조건하에 두어 Boc 기를 제거할 수 있다.

화합물 4를 다시 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 커플링시킬 수 있다. 5의 니트로 기는 촉매적 수소화 조건하에서 환원시킬 수 있고, 생성된 아닐린을 다양한 아민과 추가로 커플링시켜 표적 화합물을 수득할 수 있다.

[0391] 반응식 E-2

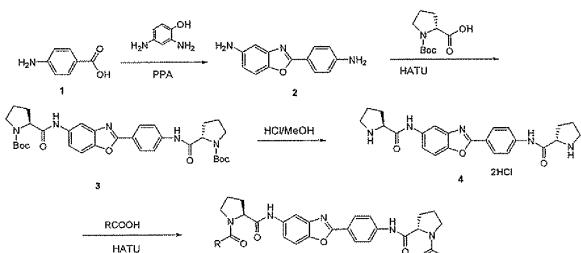


[0392]

스캐폴드 E-2는 벤조산 유도체를 페닐렌디아민 유사체 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 반응시켜 아미드 3을 수득하고, 이것을 시약, 예컨대 HOAc와 함께 가열하여 탈수고리화시켜 제조할 수 있다. 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU를 이용하여 생성된 아닐린을 아실화하여 중간체 5를 수득할 수 있다. 니트로 기를 촉매적 수소화 조건하에서 환원시킬 수 있고, 생성된 아닐린을 적절하게 치환된 술포닐 클로라이드 및 3급 아민 염기로 술포닐화하여 표적을 수득할 수 있다.

[0394]

반응식 F

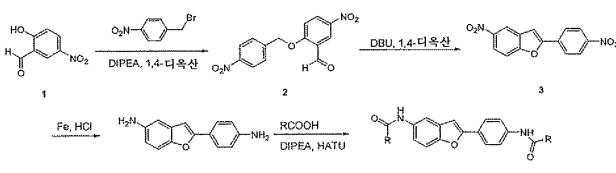


[0395]

스캐폴드 F는 탈수제, 예컨대 폴리인산의 존재하에서 벤조산 유도체, 예컨대 1을 아미노 페놀 대응물 2와 축합시켜 제조할 수 있다. 생성된 아닐린을 적절하게 치환된 카르복실산, 예컨대 N-Boc-L-프롤린, 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU로 아실화할 수 있고, 이어서 이것을 산성 조건하에 두어 Boc 기를 제거할 수 있다. 화합물 4를 다시 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 커플링시킬 수 있다.

[0397]

반응식 G-1

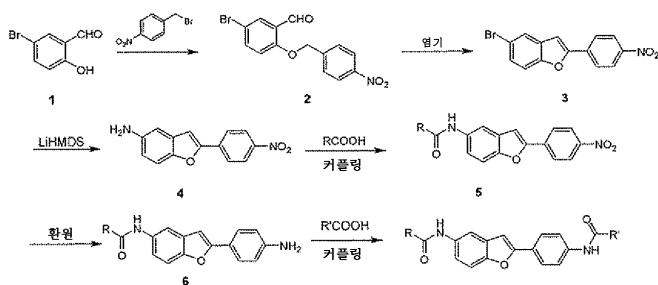


[0398]

벤조푸란 구조 G를 갖는 화합물은 적절하게 치환된 살리실알데히드를 3급 아민 염기의 존재하에서 벤질 할라이드, 예컨대 4-니트로벤질 브로마이드와 반응시켜 에테르 2를 수득함으로써 제조할 수 있다. 벤질 에테르를 염기, 예컨대 DBU로 처리하고, 승온으로 가열하여 벤조푸란 3으로 고리화할 수 있다. 3의 니트로 기를 촉매적 수소화 조건하에서 환원시킬 수 있고, 생성된 아닐린을 다양한 카르복실산과 커플링시켜 표적 화합물 G-1을 수득할 수 있다.

[0400]

반응식 G-2



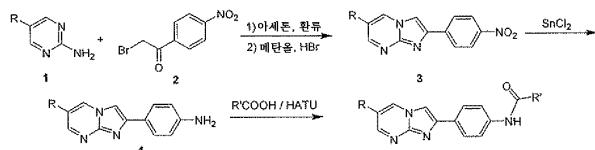
[0401]

[0402]

벤조푸란 구조 G를 갖는 다르게 치환된 화합물 (R, R')의 경우에는, 적절하게 치환된 브로모 살리실알데히드를 3급 아민 염기의 존재하에서 벤질 할라이드, 예컨대 4-나트로벤질 브로마이드와 반응시켜 에테르 2를 수득함으로써 합성을 변형시킬 수 있다. 벤질 에테르를 염기, 예컨대 DBU로 처리하고, 승온으로 가열하여 벤조푸란 3으로 고리화할 수 있다. 아릴 브로마이드를 LHMDS 및 팔라듐 촉매와 반응시키는 것에 의해 아릴 아민으로 전환시켜 4를 수득할 수 있고, 이것을 적절하게 치환된 카르복실산과 커플링시켜 5를 수득할 수 있다. 5의 나트로기를 촉매적 수소화 조건 하에서 환원시킬 수 있고, 생성된 아닐린을 제2 카르복실산 유사체와 커플링시켜 표적 화합물 G-2를 수득할 수 있다.

[0403]

반응식 H



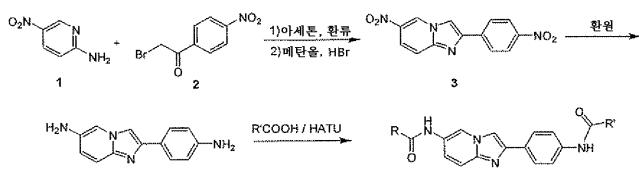
[0404]

[0405]

적절하게 치환된 아미노피리미딘은 용매, 예컨대 MeOH, 및 산 공급원, 예컨대 HBr 중에서 가열함으로써 적절하게 치환된 케톤, 예컨대 4'-나트로-2-브로모벤조페논으로 아실화한 후에 탈수고리화시킬 수 있다. 생성된 헤테로시클릭 니트로 화합물은 시약, 예컨대 SnCl_2 로 환원시켜 방향족 아민으로 전환시킬 수 있다. 최종 화합물 H는 4를 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 반응시켜 수득할 수 있다.

[0406]

반응식 I



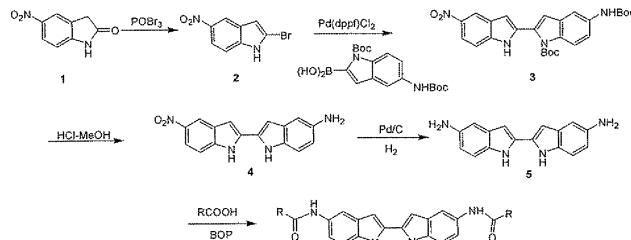
[0407]

[0408]

반응식 I의 화합물은 적절하게 치환된 아미노피리딘을 4'-나트로-2-브로모벤조페논과 함께 용매, 예컨대 아세톤 중에서 가열한 다음, 메탄올 및 산 공급원, 예컨대 HBr을 이용하여 탈수고리화 반응시키는 것에 의해 반응시켜 제조할 수 있다. 생성된 헤테로시클릭 니트로 화합물 3은 SnCl_2 와 같은 시약을 이용하여 환원시켜 방향족 아민으로 전환시킬 수 있다. 4를 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 반응시켜 최종 화합물을 수득할 수 있다.

[0409]

반응식 J



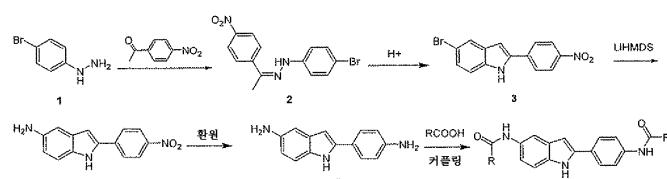
[0410]

[0411]

반응식 J의 화합물은 인돌 보론산을 적절하게 치환된 2-브로모인돌, 예컨대 2와 표준 스즈끼 조건하에서 커플링 시켜 제조할 수 있다. 보호기는 HCl로 제거할 수 있고, 4의 니트로 기는 촉매적 수소화 조건하에서 환원시킬 수 있다. 끝에서 두번째의 디아민을 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 BOP 시약으로 커플링시켜 표적으로 하는 중심 스캐폴드를 갖는 화합물을 수득할 수 있다.

[0412]

반응식 K-1



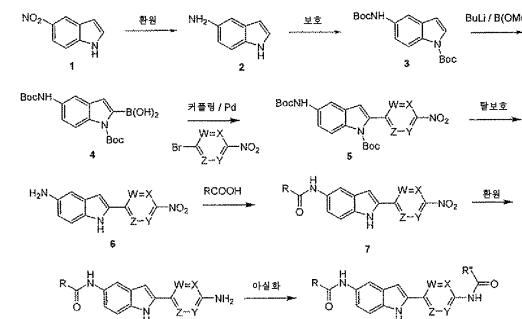
[0413]

[0414]

인돌 코어 스캐폴드 K를 갖는 화합물의 합성은 아릴 히드라진 및 케톤, 예컨대 2로부터 출발하는 표준 피셔 인돌 합성 프로토콜을 이용하여 제조할 수 있다. 아릴 브로마이드의 아릴 아민 4로의 전환은 LiHMDS와의 Pd-촉매 반응에 의해 이루어질 수 있다. 니트로 기를 환원시킬 수 있고, 디아민을 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 커플링시켜 표적으로 하는 스캐폴드를 갖는 화합물을 수득할 수 있다.

[0415]

반응식 K-2



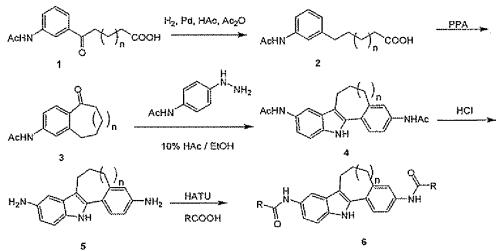
[0416]

[0417]

대안적 절차에서, 인돌 K는 적합하게 보호되고 치환된 아미노인돌 3으로부터 출발하여 제조할 수 있다. 리튬화 및 보로네이트 에스테르에 의한 켄칭으로 핵심 중간체 4를 수득하고, 이것을 적절하게 치환된 아릴 또는 헤테로 아릴 할라이드에 커플링시켜 표적 5를 수득할 수 있다. Boc 기는 산으로 제거할 수 있고, 생성된 아닐린은 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 커플링시킬 수 있다. 7의 니트로 기를 환원시킬 수 있고, 제2 아미드 커플링 반응에서 커플링시켜 목적하는 화합물을 수득할 수 있다.

[0418]

반응식 L



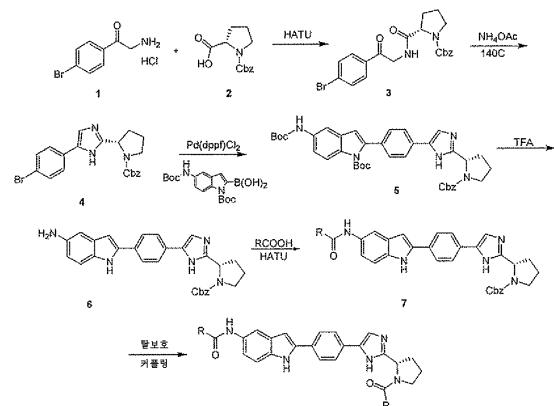
[0419]

[0420]

테트라시클릭 인돌 스캐폴드 L은 상기 반응식에서 개략한 바와 같이 제조할 수 있다. PPA에 의한 카르복실산 유도체 2의 고리화로 케톤 3을 수득할 수 있고, 이것을 적절하게 치환된 폐닐히드라진과 함께 피서 인돌 반응에 참여시켜 4를 수득할 수 있다. 아세트아미드 기를 산성 조건하에서 탈보호시킬 수 있고, 생성된 아릴 아민을 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 커플링시켜 효적으로 하는 스캐폴드를 갖는 화합물을 수득할 수 있다.

[0421]

반응식 M-1



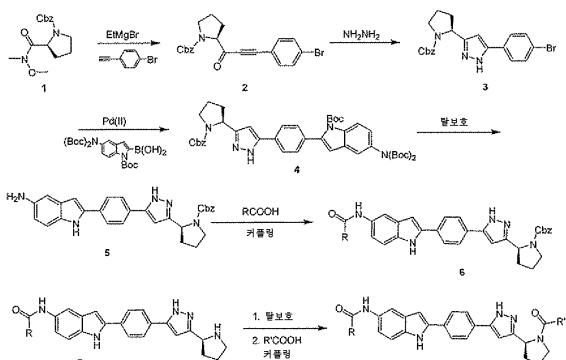
[0422]

[0423]

스캐폴드 M-1 화합물은 표준 아미드 결합-형성 절차를 이용하여 프롤린 2를 아미노 케톤 1에 커플링시켜 3을 수득하고, 이것을 승온하에 아세트산암모늄과 가열하면서 고리화시켜 제조할 수 있다. 중간체 4는, 예컨대 표준스즈끼 유형 조건을 이용하여 인돌 보론산에 커플링시킬 수 있다. Boc 기는 산을 이용하여 제거할 수 있고, 생성된 아닐린은 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 커플링시킬 수 있다. 피롤리딘 보호기는 수소화 조건하에서 제거할 수 있고, 생성된 아민은 제2 아미드 커플링 반응에서 커플링시켜 목적하는 화합물을 수득할 수 있다.

[0424]

반응식 M-2



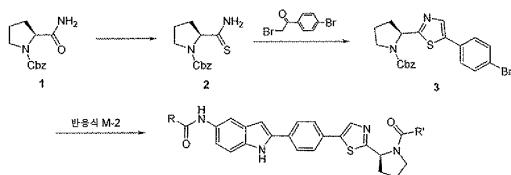
[0425]

[0426]

스캐폴드 M-2 화합물은 프롤린 1을 4-에티닐벤젠 음이온과 반응시켜 중간체 케톤 2를 수득하고, 이것을 히드라진으로 고리화시켜 제조할 수 있다. 중간체 3은, 예컨대 표준 스즈끼 유형 조건을 이용하여 인돌 보론산과 커플링시킬 수 있다. Boc 기는 산을 이용하여 제거할 수 있고, 생성된 아닐린은 적절하게 치환된 카르복실산, 및 아미드 결합-형성 시약 예컨대 HATU와 커플링시킬 수 있다. 피롤리딘 보호기는 수소화 조건하에서 제거할 수 있다.

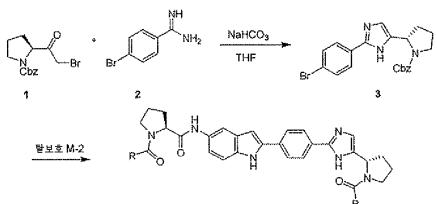
있고, 생성된 아민을 제2 아미드 커플링 반응에서 커플링시켜 목적하는 화합물을 수득할 수 있다.

반응식 M-3



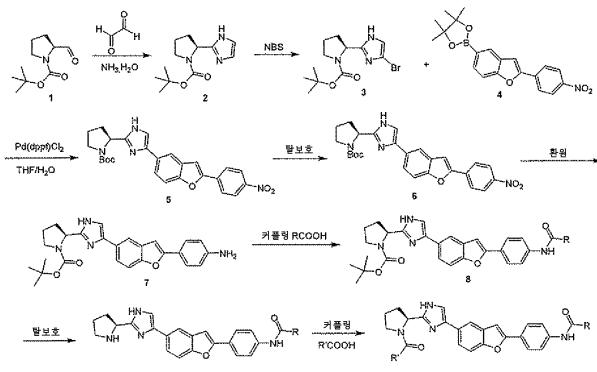
스캐폴드 M의 티아졸 유사체는 Z-프롤린 티오아미드 2와 알파-브로모아세토페논의 축합 고리화 반응으로부터 제조할 수 있다. 생성물 3은 반응식 M-2에서 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 최종 화합물로 가공할 수 있다.

반응식 M-4



스캐폴드 M의 이미다졸 유사체는 Z-프롤린 브로모메틸 케톤 1과 방향족 아미딘 유도체의 축합 고리화 반응으로부터 제조할 수 있다. 생성물 3은 반응식 M-2에서 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 최종 화합물로 처리할 수 있다.

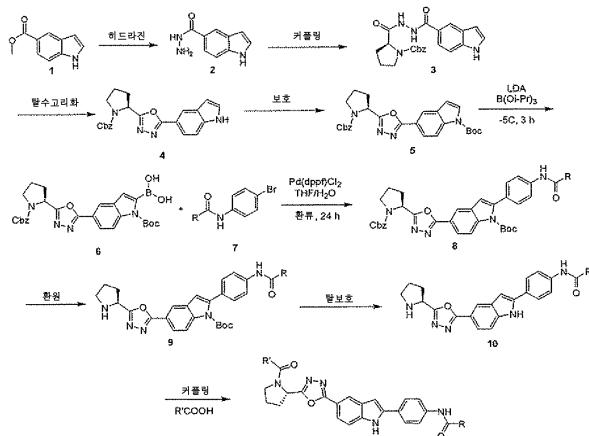
반응식 M-5



이성질체 이미다졸은 보호된 아미노산 알데하이드, 예컨대 1과 글리옥살로부터 암모니아의 존재하에서 제조할 수 있다. 생성된 이미다졸 2를 NBS로 할로겐화한 후, 관능화된 인돌 보로네이트 에스테르, 예컨대 4와 Pd-촉매된 교차 커플링 반응시킬 수 있다. 탈보호, 환원 및 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와의 커플링에 의해 중간체 화합물 8을 수득할 수 있다. 제2 탈보호/아미드-커플링 절차에 의해 표적으로 하는 M-5 스캐폴드를 수득할 수 있다.

[0436]

반응식 M-6



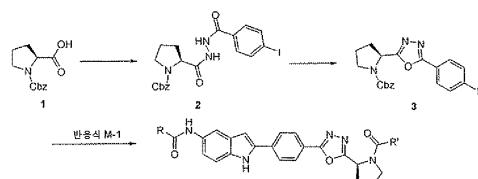
[0437]

[0438]

옥사디아졸 화합물은 인돌 히드라지드 2로부터 출발하여, 아미노산, 예컨대 Z-프롤린에 커플링시키는 것에 의해 제조할 수 있다. 시약, 예컨대 TPP/요오드로 중간체 3을 탈수고리화하여 목적하는 옥사디아졸을 수득할 수 있고, 이것을 인돌 질소 상에서 Boc 무수물로 보호할 수 있다. 보론산 관능기의 도입은 화합물 6을 치환된 아릴 할라이드 7과의 커플링에 활성화되게 하여, 중간체 8이 수득되게 한다. cbz 및 Boc 기를 제거하여 끝에서 두번째 구조인 10을 수득하고, 이것을 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약과 커플링시켜 표적 M-6을 수득할 수 있다.

[0439]

반응식 M-7



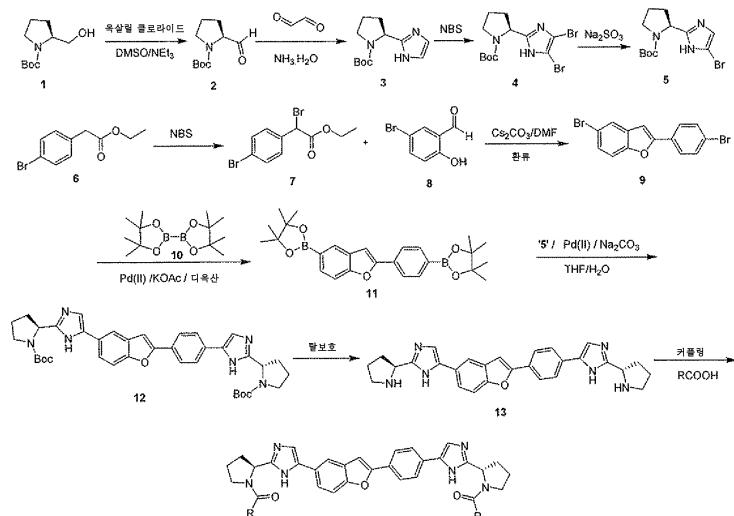
[0440]

[0441]

스캐폴드 M의 옥사디아졸 유사체는 디아실히드라진 2의 축합 고리화 반응으로 제조할 수 있다. 반응식 M-1에 기재한 것과 유사한 방법을 이용한 헤테로시클릭 보론산에의 커플링으로 표적으로 하는 화합물을 수득할 수 있다.

[0442]

반응식 M-8



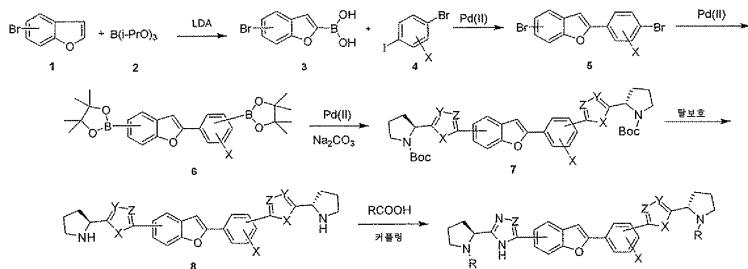
[0443]

[0444]

벤조푸란 화합물을 함유하는 이중 이미다졸은 보호된 아미노산 알테히드, 예컨대 2 및 글리옥살로부터 출발하여 암모니아의 존재하에서 제조할 수 있다. 생성된 이미다졸 3의 NBS에 의한 할로겐화는 궁극적으로 중간체 5를 제공할 수 있으며, 이것을 관능화된 보로네이트 에스테르, 예컨대 11에 커플링시켜 12를 수득할 수 있다. 탈보

호 및 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와의 커플링으로 표적으로 하는 M-8 스캐폴드를 수득할 수 있다.

[0445] 반응식 M-9

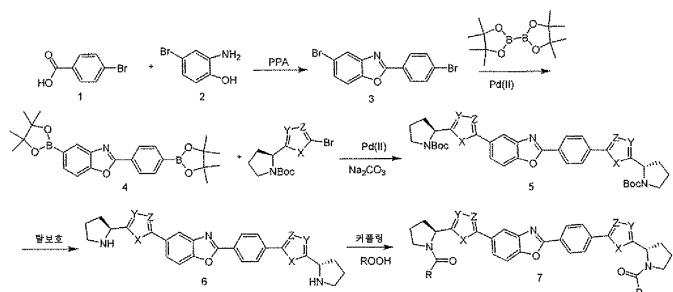


[0446]

[0447] 벤조푸란의 대안적 합성은 벤조푸란 1로부터 출발하고, 이것을 보로네이트 에스테르 2로 전환시킨 다음, 적절하게 치환된 아릴 할라이드에 커플링시켜 5를 수득하는 것에 의해 실현할 수 있다. 후속하여 중간체 5를 관능화된 보로네이트 에스테르로 전환시킬 수 있고, 반응식 M-8에서 기재한 것과 유사한 방식으로 최종 생성물로 전환시킬 수 있다.

[0448]

반응식 M-10

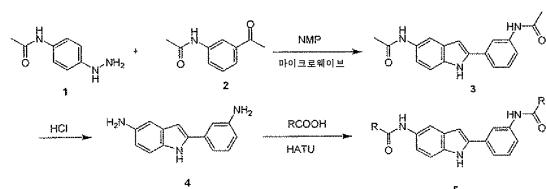


[0449]

[0450] 벤족사졸 3은 폴리인산의 존재하에서 적합하게 치환된 벤조산 및 아미노페놀, 예컨대 2로부터 출발하여 제조할 수 있다. 이같은 생성물은 표준 절차를 이용하여 상응하는 보로네이트 에스테르로 전환시킬 수 있다. 후속하여 중간체 4를 Pd(II) 촉매의 존재하에 헤테로시클릭 할라이드와 커플링시켜 화합물 5를 수득할 수 있다. 탈보호 및 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와의 커플링으로 표적으로 하는 M-10 스캐폴드를 수득할 수 있다.

[0451]

반응식 N-1

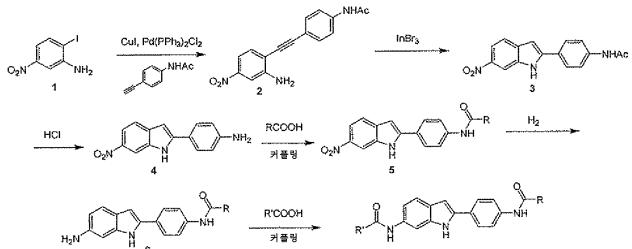


[0452]

[0453] 반응식 N-1의 화합물은 히드라진 1을 케톤 2와 극성 비양자성 용매, 예컨대 NMP 중에서 마이크로웨이브 반응기 내에서 가열하여 제조할 수 있다. 인돌 아세트아미드 3은 강산, 예컨대 HCl로 탈보호시킬 수 있다. 생성된 아릴 아민을 적절하게 치환된 카르복실산, 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 커플링시켜 표적으로 하는 스캐폴드의 화합물을 수득할 수 있다.

[0454]

반응식 N-2



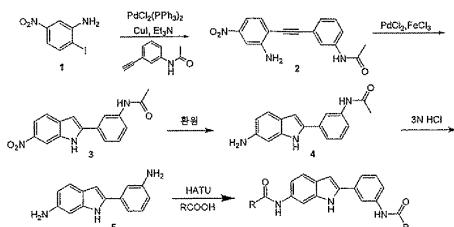
[0455]

[0456]

표준 소나가쉬라 커플링 절차를 이용하여 요오도 아닐린 1을 말단 치환된 알킬과 커플링시켜 중간체 2를 수득하고, 이것을 시야, 예컨대 인듐 브로마이드로 고리화하여 인돌 화합물 3을 수득할 수 있다. 보호기는 강산, 예컨대 수성 HCl로 제거할 수 있고, 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU를 이용하여 생성된 아민을 아실화할 수 있다. 이어서, 화합물 5를 수소 및 촉매를 이용하여 환원시킨 다음, 다시 카르복실산 및 HATU와 커플링시켜 목적하는 화합물을 수득할 수 있다.

[0457]

반응식 N-3



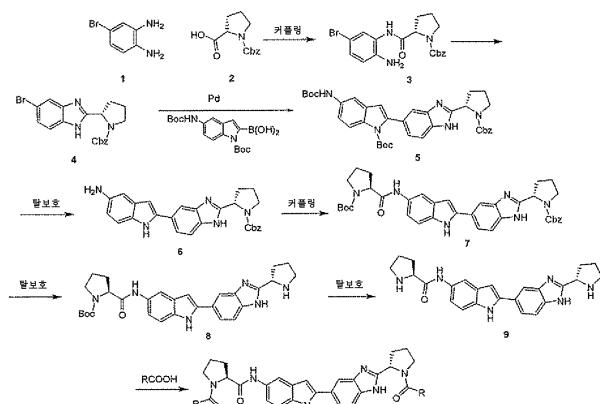
[0458]

[0459]

반응식 N-2를 약간 변형하여, 표준 소나가쉬라 커플링 절차를 이용하여 요오도 아닐린 1을 말단 치환된 알킨과 커플링시켜 중간체 2를 수득하고, 이것을 시약, 예컨대 팔라듐 클로라이드/제2철 클로라이드로 고리화하여 인돌 화합물 3을 수득할 수 있다. 이어서, 화합물 3을 H_2 로 환원시킬 수 있고, 보호기는 강산, 예컨대 수성 HCl 로 제거할 수 있으며, 생성된 아민을 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU로 아실화할 수 있다.

[0460]

방울식 0



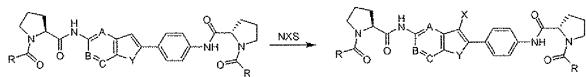
[0461]

[0462]

스캐폴드 0는 보호된 프롤린 화합물 (예컨대 Cbz)을 폐닐렌디아민 유사체 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 반응시켜 아미드 3을 수득하고, 이것을 시약, 예컨대 HOAc와 함께 가열하여 탈수고리화시킴으로써 제조할 수 있다. 생성된 벤즈이미다졸을 표준 스즈끼 조건을 이용하여 인돌 보론산 유도체와 커플링시켜 5를 수득할 수 있다. 산으로 Boc 기를 제거하여 7을 수득하고, 이것을 적절하게 치환된 카르복실산, 예컨대 Boc-L-프롤린 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU로 아실화하여 중간체 7을 수득할 수 있다. Cbz기는 촉매적 수소화 조건하에서 환원시킬 수 있고, Boc 기는 산으로 탈보호시켜 끝에서 두번째 화합물인 9를 수득할 수 있다. 9 및 카르복실산 사이에 아미드 결합을 형성시켜 표적으로 하는 화합물을 수득한다.

[0463]

반응식 P-1



[0464]

해테로사이클을 C-3에서 친전자성 작용제, 예컨대 N-할로숙신이미드를 작용시켜 할로겐화하여, 표적 P-1을 수득할 수 있다.

[0466]

반응식 P-2



[0467]

해테로사이클을 C-3에서 친전자성 불소화제, 예컨대 셀렉트플루오르(SELECTFLUOR)를 작용시켜 불소화하여, 표적 P-1을 수득할 수 있다.

[0469]

반응식 P-3

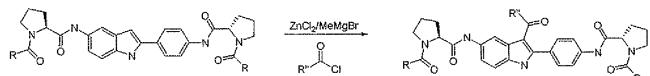


[0470]

시안화제, 예컨대 CuCN을 이용하여 C-3 할로겐화된 화합물을 상응하는 시아노 유사체로 전환시킬 수 있다.

[0472]

반응식 P-4

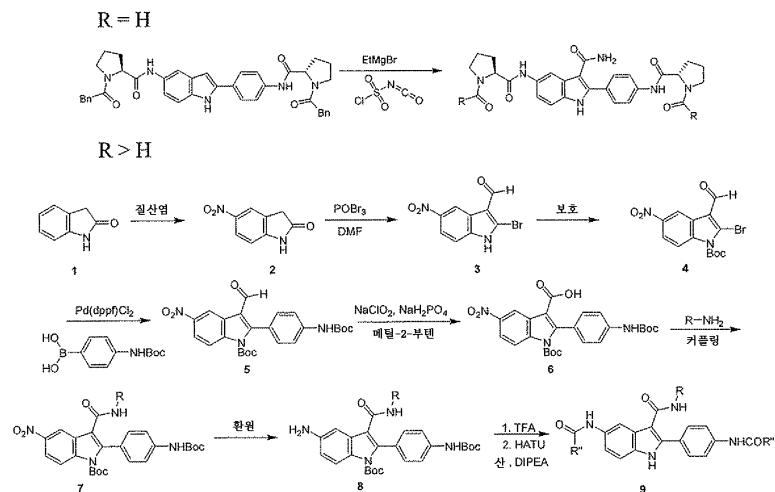


[0473]

그리나르 시약 및 아연 클로라이드를 이용하여 인돌을 아실화하는 것에 의해 반응식 P-4의 화합물을 관능화할 수 있다.

[0475]

반응식 P-5

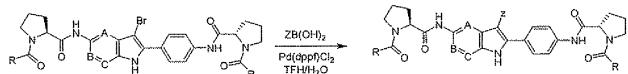


[0476]

염기, 예컨대 에틸마그네슘 브로마이드를 이용하여 인돌을 탈양성자화하고, 생성된 중간체를 클로로술포닐 이소시아네이트로 처리하여, 반응식 P-5의 화합물을 관능화할 수 있다. 별법적으로, 빌스마이어-하크(Vilsmeier-Haack) 조건을 이용하여 인돌 3을 제조할 수 있고, 후속하여 이것을 보호하고 스스끼 조건하에서 커플링시켜 중간체 5를 수득할 수 있다. 카르복실산 형성을 위한 표준 방법을 이용하여 알데히드를 산화시킬 수 있다. 시약, 예컨대 HATU를 이용하여 인돌 카르복실산 6을 아민에 커플링시켜 7을 수득할 수 있고, 이것을 추가로 니트로 기 환원시키고, Boc 기를 탈보호하고, 아닐린을 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU에 커플링시켜 관능화할 수 있다.

[0478]

반응식 P-6

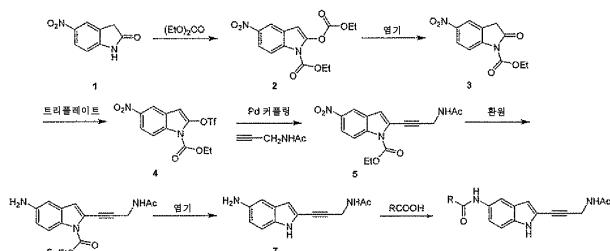


[0479]

표준 스크립트 조건을 이용하여 C-3 할로제화된 화학물을 다양한 알킬 및 아릴 보론산과 커플링시킬 수 있다.

[0481]

반응식 Q

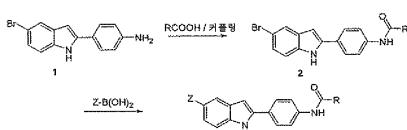


[0482]

반응식 Q의 화합물은 락탐 1로부터 출발하여 제조할 수 있다. 에틸 클로로포르메이트와 반응시키고, 생성물을 약한 염기, 예컨대 탄산암모늄으로 처리하여 중간체 3을 수득하고, 이것을 상응하는 비닐 트리플레이트 4로 전환시켜 커플링을 위해 활성화시킬 수 있다. 소나가쉬라 커플링시켜 화합물 5를 수득하고, 이것을 철 및 염화암모늄으로 환원시켜 아닐린 6을 수득할 수 있다. 인돌을 텔보호시키고, 아닐린을 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 커플링시켜 목적하는 표적을 수득한다.

[0484]

반응식 R

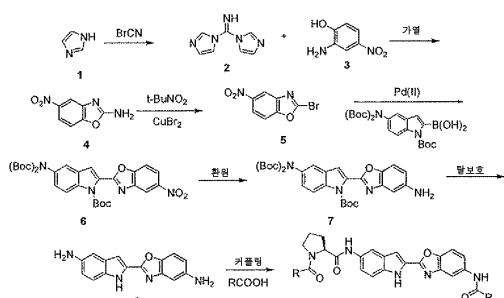


[0485]

반응식 K-1으로부터의 아닐린과, 적절하게 치환된 카르복실산 및 커플링제와의 아미드 커플링으로 중간체 2를 수득할 수 있고, 이어서 이것을 Pd-촉매된 가교 커플링 반응시켜 최종 표적 R을 수득할 수 있다.

[0487]

반응식 S

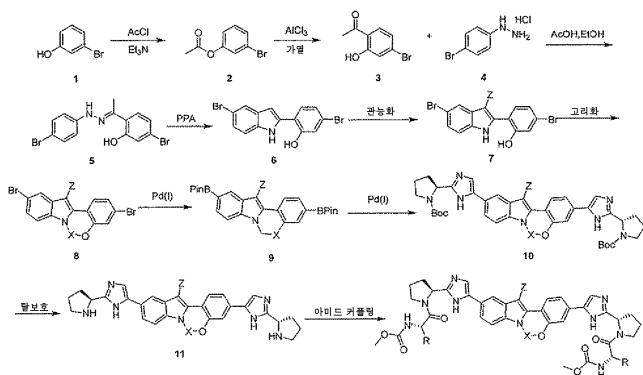


[0488]

반응식 S의 화합물은 인돌 보론산을 적절하게 치환된 2-브로모벤족사졸, 예컨대 5와 표준 스즈끼 조건하에서 커플링시켜 제조할 수 있다. 6의 니트로기는 촉매적 수소화 조건하에서 환원시킬 수 있고, 보호기는 HCl로 제거할 수 있다. 끝에서 두번째 아민을 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 BOP 시약과 커플링시켜 표적으로 하는 중앙 스캐폴드를 갖는 화합물을 수득할 수 있다.

[0490]

반응식 T



[0491]

[0492]

반응식 T의 화합물은 화합된 피셔 인돌 조건을 이용하여 적합하게 치환된 폐놀 3 및 히드라진 시약, 예컨대 4로부터 출발하여 제조할 수 있다. 이어서 인돌 3 위치를 관능화시킬 수 있거나, 또는 표준 조건을 이용하여 인돌 NH를 C-2 방향족 고리로 고리화시켜 테트라사이클 8을 수득할 수 있고, 후속하여 표준 절차를 이용하여 이것을 상응하는 보로네이트 에스테르로 전환시킬 수 있다. 이어서 중간체 9를 Pd(II) 촉매의 존재하에 헤테로시클리 할라이드와 커플링시켜 화합물 10을 수득할 수 있다. 탈보호시키고, 적절하게 치환된 카르복실산 및 아미드 결합-형성 시약, 예컨대 HATU와 커플링시켜, 표적으로 하는 T 스캐폴드를 수득할 수 있다.

[0493]

하기 실시예는 단지 본 발명 및 그의 실시를 설명하기 위해 제공된다. 실시예는 본 발명의 범주 또는 취지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

약어 목록

Ac ₂ O	아세트산 무수물
B(O <i>i</i> Pr) ₃ , (<i>i</i> PrO) ₃ B	트리이소프로필 보레이트
B(OMe) ₃	트리메틸 보레이트
BF ₃	삼불화붕소
BOC, Boc, boc	tert-부틸옥시카르보닐
BOP	벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
BrCN	브롬화시아노겐
BuLi, n-BuLi	부틸 리튬
CBZ, Cbz, cbz	벤질옥시카르보닐
CDCl ₃	중수소-트리클로로메탄
CH ₃ CN, MeCN	아세토니트릴
Cs ₂ CO ₃	탄산세슘
CuBr ₂	브롬화구리(II)
CuCN	시안화구리(I)
CuI	요오드화구리
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
DCE	디클로로에탄
DCM, CH ₂ Cl ₂	디클로로메탄
DIPEA, DIEA	디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노 피리딘
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 솔黠시드
DPPF, Dppf, dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
EDC, EDCI	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드
Et ₂ O	디에틸 에테르

[0494]

Et ₃ N, TEA	트리에틸아민
EtMgBr	브로모(에틸)마그네슘 또는 에틸 마그네슘 브로마이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FeCl ₃	염화제2철 또는 염화철(III)
H ₂	수소 또는 수소 분위기
H ₂ O	물
H ₂ SO ₄	황산
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'- 테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HBr	브롬화수소산
HCl	염산
HNO ₃	질산
HOAc, HAc	아세트산
HOBT, HOBt	1-히드록시 벤조트리아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
InBr ₃	인듐 트리브로마이드
iPr ₂ NH	디이소프로필아민
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
KI	요오드화칼륨
KIO ₃	요오드산칼륨
KOAc, AcOK	아세트산칼륨
KOH	수산화칼륨
LDA	리튬 디이소프로필아미드
LHMDS, LiHMDS	리튬 헥사메틸디실라미드
MeMgBr	브로모(메틸)마그네슘 또는 메틸 마그네슘 브로마이드
MeOD	메탄(² H)올
MeOH, CH ₃ OH	메탄올
MgSO ₄	황산마그네슘
MOC, Moc	메톡시 카르보닐
MS	질량 분광분석법
N ₂	질소 또는 질소 분위기
Na ₂ CO ₃	탄산나트륨

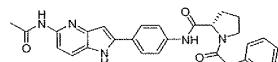
Na ₂ SO ₄	황산나트륨 (무수)
NaClO ₂	과염소산나트륨
NaH ₂ PO ₄	인산이수소나트륨
NaHCO ₃	탄산수소나트륨 (중탄산나트륨)
NaNO ₂	아질산나트륨
NaOH	수산화나트륨
NBS	N-브로모숙신이미드
NCS	N-클로로숙신이미드
NH ₄ OAc	아세트산암모늄
NMM	N-메틸모르폴린
NMR, ¹ H-NMR	양성자 핵 자기 공명 분광분석법
NXS	N-할로숙신이미드
P ₂ O ₅ , P ₄ O ₁₀	오산화인
Pd	팔라듐
Pd(dppf)Cl ₂	디클로로(1,1'-비스(디페닐포스핀)페로센)팔라듐(II)
Pd(II)	팔라듐(II)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)
Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
Pd/C, Pd-C	탄소상 팔라듐
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리텐 아세톤)디팔라듐(0)
PdCl ₂	염화팔라듐(II)
PE	석유 에테르
Phg	페닐글리신
PhCH ₃ , PhMe	톨루엔
Piv	피발로일
PivCl	피발로일 클로라이드
POBr ₃	옥시브롬화인
PPA	폴리인산
PPH ₃ , TPP	트리페닐포스핀
Pro	프롤린
Proc	이소-프로필카르바메이트
P ^t Bu ₃	트리-tert-부틸 포스핀

[0496]

Py	피라дин
PyBOP	(벤조트리아졸-1-일-옥시)-트리피클리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
RPLC	역상 액체 크로마토그래피
RT, rt, r.t.	실온, 대략 25°C
SiO ₂	실리카 또는 실리카 겔
SnCl ₂	주석 클로라이드 또는 주석(II) 클로라이드
SOCl ₂	티오닐 클로라이드
STP	표준 온도 및 압력
t-BuLi	tert-부틸 리튬
t-BuNO ₂	tert-부틸 질산염
t-BuOH	tert-부탄올
t-BuOK, KOt-Bu	칼륨 tert-부톡시드
TFA	트리플루오로아세트산
TFAA	트리플루오로아세트산 무수물
THF	테트라히드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
ZnCl ₂	염화아연

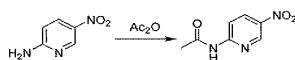
[0497]

[0498]

실시예[0499] 실시예 1 - N-(4-[5-(아세틸아미노)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2-일]-페닐)-L-프롤린아미드

[0500]

단계 1

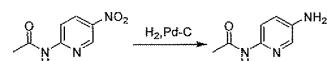


[0502]

피리딘 200 mL 중의 2-아미노-5-나이트로피리딘 (25.0 g, 0.18 mol) 및 DMAP 0.5 g의 혼탁액에, Ac₂O (37 g, 0.36 mol)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질은 진공하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc로 세척하여 회백색 고체를 수득하였다 (28 g, 86%). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 182.

[0504]

단계 2

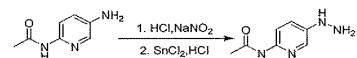


[0505]

MeOH 300 mL 중의 2-아세트아미도-5-나이트로피리딘 (28 g, 0.15 mol) 및 10% Pd/C (2.8 g)의 불균일 혼합물을 H₂ 50 psi에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공하에 농축시켜, 고체를 수득하였다 (20.5 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 152.

[0507]

단계 3

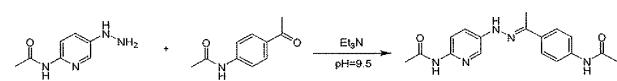


[0508]

NaNO₂ (5.4 g, 78.2 mmol)를 6 M 수성 HCl 중의 2-아세트아미도-5-아미노피리딘 (9.0 g, 60 mmol) 용액 (300 mL)에 0°C에서 천천히 첨가하고, 45 분 동안 교반하였다. 6 M 수성 HCl 15 mL 중의 SnCl₂ (40.5 g, 180 mmol) 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하면서 천천히 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 40% 수성 KOH로 염기성화하고, EtOAc로 추출하고 (3x), 유기층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 목적하는 화합물을 수득하였다 (3.2 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 167.

[0510]

단계 4

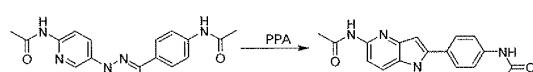


[0511]

EtOH 8 mL 중의 단계 3으로부터의 생성물 (3.32 g, 20 mmol) 및 N-(4-아세틸페닐)아세트아미드 (3.54 g, 20 mmol)의 혼탁액을 TEA로 희석시켜 pH를 약 9.5로 조정하였다. 생성된 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 5% 수성 시트르산으로 처리하여 침전물을 형성시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켰다 (3.2 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 326.

[0513]

단계 5

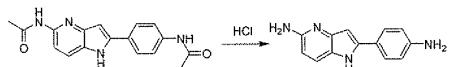


[0514]

상기 단계 4로부터의 생성물 (0.6 g, 1.8 mmol) 및 PPA (5 mL)의 혼합물을 N₂ 하에 75 분 동안 90°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 혼합물의 온도를 실온 또는 그 아래로 유지시키면서 고체 NaOH로 중성화하였다. 이소-프로판올 및 DCM (1:3) 용액을 첨가하여 유기상을 생성하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여, 고체

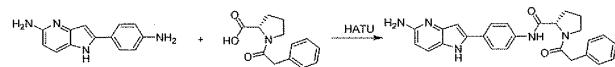
를 수득하였다 (280 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 309.

단계 6



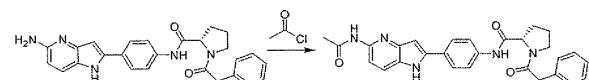
3 N HCl 10 mL 중의 4-아자인돌 (280 mg, 0.9 mmol) 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여, 고체를 수득하였다 (120 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 225.

단계 7



CH₃CN 1 mL 중의 단계 6으로부터의 생성물 (23 mg, 0.1 mmol), 산 (23 mg, 0.1 mmol) 및 DIPEA (20 mg, 0.15 mmol) 혼탁액에 HATU (42 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 정제용 HPLC로 정제하였다 (10 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 440.

단계 8



CH_3CN (100 mL) 중의 단계 7로부터의 생성물 (10 mg, 0.023 mmol) 및 TEA (3 g, 0.03 mmol) 혼합물을 0°C 에서 교반하였다. 아세틸 클로라이드 (2 mg, 0.023 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 친공하에 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여, 목적하는 생성물을 수득하였다 (5 mg).

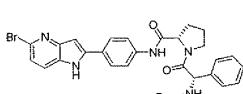
MS (ESI) m/e (M+H⁺): 482. ¹H NMR (MeOD): δ 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74 ~ 7.89 (m, 4H), 7.26 ~ 7.32 (m, 5H), 7.00 ~ 7.02 (m, 2H), 4.63 ~ 4.64 (m, 1H), 3.72 ~ 3.84 (m, 4H), 2.18 ~ 2.33 (m, 2H), 2.07 ~ 2.10 (m, 5H).

실시예 2-3

실시예 2 및 3의 화합물은 중간체 7로부터 출발하여 단계 6에서와 유사한 방식으로 제조하였다.

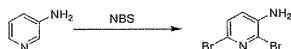
실시 예	구조	MW	명칭
2		654.776	(2S)-1-(페닐아세틸)-N-{2-[4-((2S)-1-(페닐아세틸)-페닐리딘-2-일)카르보닐]아미노}페닐]-1H-페닐로[3,2-b]페리딘-5-일]페닐리딘-2-카르복스아미드
3		686.774	벤질(2S)-2-[(2-[4-((2S)-1-(벤질옥시)카르보닐)페닐리딘-2-일)카르보닐]아미노]페닐]-1H-페닐로[3,2-b]페리딘-5-일)카르보마이]페닐리딘-1-카르복실레이트

실시예 4 - *tert*-부틸{(1*S*)-2-[(2*S*)-2-{{[4-(5-브로모-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페닐]페리딘-2-일)페닐]카르바모일}페롤리딘-1-올, 2-옥수, 1-페니에탄-1-카르비메이트



[0530]

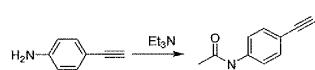
단계 1



[0532] [0533] NBS (14.9 g, 84 mmol)를 DMSO (80 mL) 및 물 (20 mL) 중의 화합물 3-아미노피리딘 (14.9 g, 84 mmol) 용액에 0°C에서 조금씩 첨가하고, 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉수 (250 mL)에 붓고, 30 분 동안 교반하였다. 침전물을 수집하고 건조시켜 고체를 수득하였다 (7.0 g).

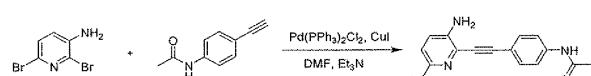
MS (ESI) m/e (M+H⁺):250. ¹H NMR (DMSO): δ 7.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H).

단계 2



[0534] [0535] 실시예 1, 단계 1에서 나타낸 유사한 방법을 이용하여 4-에티닐아세트아닐리드를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 160.

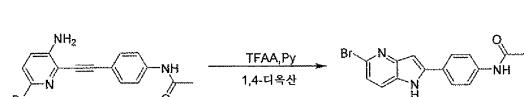
단계 3



[0536] [0537] [0538] [0539] [0540] Et₃N 150 mL 및 DMF 50 mL 혼합물 중의 3-아미노-2,6-디브로모피리딘 (9.41 g, 37.5 mmol), 4-에티닐아세트아닐리드 (4.77 g, 30 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.31 g, 1.9 mmol) 용액에 CuI (0.71 g, 0.4 mmol)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (8.5 g).

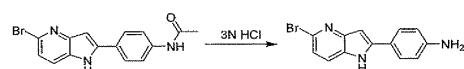
MS (ESI) m/e (M+H⁺): 331. ¹H NMR (DMSO): δ 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H).

단계 4



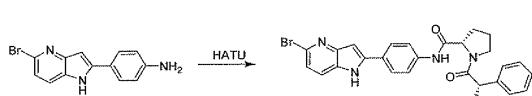
[0541] [0542] [0543] [0544] 1,4-디옥산 50 mL 중의 단계 3으로부터의 생성물 (8.5 g, 25.7 mmol) 및 피리딘 (4.0 g, 51.4 mmol)의 0°C 용액에 TFAA (10.8 g, 51.4 mmol)를 첨가하였다. 이어서 생성된 혼합물을 밤새 100°C로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 200 mL에 붓고, 침전물을 여과하고, 물로 세척한 다음 건조시켜, 고체를 수득하였다 (1.3 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 331.

단계 5



[0545] [0546] [0547] 실시예 1, 단계 6에 기재한 것과 유사하게 반응을 실시하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 288.

단계 6



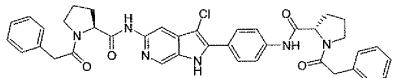
[0548] [0549]

[0550] CH₃CN 1 mL 중의 단계 5로부터의 생성물 (0.1 mmol), N-Boc-L-Phg-L-Pro-OH (0.1 mmol) 및 DIPEA (20 mg, 0.15 mmol) 혼탁액에 HATU (42 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키고, RPLC에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 수득하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 619. ¹H NMR (MeOD 400) δ: 7.85 ~ 7.77 (m, 5 H), 7.43 ~ 7.36 (m, 6 H), 6.89 (s, 1 H), 5.50 (s, 1H), 4.54 (d, J=8.0 Hz 1H), 3.93 (t, 1 H), 2.10 ~ 1.87 (m, 4 H) 1.41 (s, 9 H).

[0551]

[0552] 실시예 5 - (2S)-N-(3-클로로-2-[4-((2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일)카르보닐]아미노)페닐]-1H-파롤로[2,3-c]파리딘-5-일)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드



[0553]

단계 1



[0555]

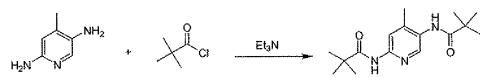
[0556] THF 50 mL 중의 2-아미노-4-메틸-5-니트로파리딘 (4.15 g, 27 mmol) 및 10% Pd/C (0.4 g)의 불균일 혼합물을 H₂ 50 psi에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켜, 황색 고체를 수득하였다 (3.20 g).

MS (ESI) m/e

(M+H⁺): 124. ¹H NMR (DMSO): δ 7.38 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 1.96 (s, 3 H).

[0557]

단계 2



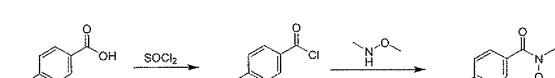
[0559]

[0560] THF (100 mL) 중의 단계 1로부터의 디아민 (3.20 g, 26 mmol), TEA (5.25 g, 52 mmol) 및 촉매량의 DMAP 혼합물을 5~10°C에서 교반한 다음, 피발로일 클로라이드 (3.74 g, 31 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 5% 시트르산 용액으로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 물과 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜, 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 화합물 7.4 g을 수득하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 292. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.77 (s,

[0561] 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.30~1.32 (m, 18 H).

[0562] 단계 3



[0563]

[0564] PhMe 50 mL 중의 4-니트로벤조산 (12 g, 72 mmol)의 냉각 용액에 SOCl₂ 20 mL를 적가하였다. 첨가한 후, 혼탁액을 4 시간 동안 환류하에 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 PhMe 50 mL와 공비혼합하여 조 산 클로라이드 14.5 g을 수득하였다. DCM 100 mL 중의 TEA (101 g, 100 mmol), 촉매량의 DMAP 및 N,O-디메틸히드록실아민 (5.3 g, 87 mmol) 용액에 DCM 100 mL 중의 새롭게 제조한 산 클로라이드 14.5 g을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반한 다음, 5% 시트르산 용액으로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 물과 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜, 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 웨인레브(Weinreb) 아미드 7.0 g을 수득하였다.

MS

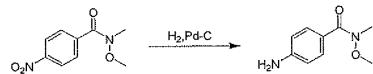
(ESI) m/e (M+H⁺): 211. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.82 (d, *J*=9.6 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H).

[0565]

[0566]

단계 4

[0567]



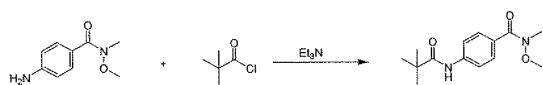
[0568]

THF 중의 상기 니트로 화합물 및 10% Pd/C의 불균일 혼합물을 STP에서 H₂ 풍선으로 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜, 황색 고체를 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 181.

[0569]

단계 5

[0570]



[0571]

단계 4로부터의 생성물을 단계 2에서 기재한 조건을 이용하여 피발로일화하였다.

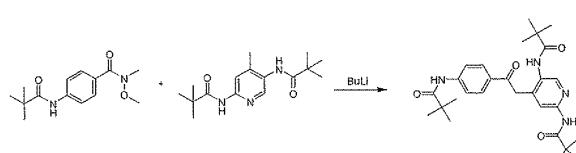
[0572]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 265. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H).

[0573]

단계 6

[0574]



[0575]

THF 15 mL 중의 상기 단계 2로부터 단리된 화합물 (2.2 g, 7.5 mmol) 용액을 -40°C 아래로 냉각시켰다. 헥산 중의 t-BuLi (15 mL, 2.5 M, 37.5 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 -40°C에서 1 시간 동안 교반하였다. THF 10 mL 중의 단계 5로부터의 화합물 용액 (2.2 g, 8.25 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 이 온도에서 30 분 동안 계속 교반한 후, 실온으로 가온하고, 다시 30 분 동안 교반하였다. 수성 5% 시트르산 용액을 반응물에 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하고 (x3), 합한 유기층을 물과 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 정제하여, 고체를 수득하였다 (0.4 g).

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 495. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.85

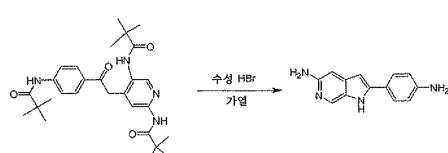
[0576]

(s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.03~8.05 (m, 3 H), 7.21 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 1.33~1.29 (m, 27 H).

[0577]

단계 7

[0578]



[0579]

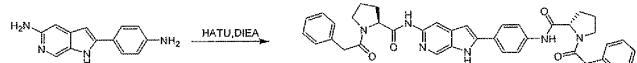
33% 수성 HBr (15 mL) 중의 단계 6으로부터의 생성물 용액 (400 mg, 0.8 mmol)을 밤새 환류하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 정제하여, 고체를 수득하였다 (120 mg).

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 225.

[0580]

¹H NMR (MeOD): δ 8.04 (s, 1 H), 7.78 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H).

[0581] 단계 8



[0582]

단계 7로부터의 생성물을 실시예 1에 나타낸 것과 유사한 방식으로 HATU 및 DIPEA 2 당량을 사용하여 N-페닐아세틸-L-프롤린 2 당량과 커플링시켰다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 687. ¹H NMR (MeOD): δ 8.49~8.57 (m, 1 H), 7.38~7.45 (m, 2 H), 7.72~7.80 (m, 2 H), 5.15~5.20 (m, 4 H), 4.42~4.50 (m, 2 H), 3.57~2.59 (m, 4 H), 2.31~2.42 (m, 4 H), 1.89~2.15 (m, 6 H).

[0583]

[0584] 단계 9



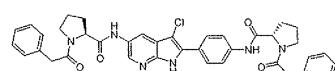
[0585]

무수 THF 2 mL 중의 단계 8로부터의 생성물 (15 mg, 0.02 mmol) 용액에 NCS (2 mg, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여, 목적하는 생성물 5 mg을 수득하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 689. ¹H NMR (MeOD): δ 8.53 (s, 1 H), 7.91 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.20~7.23 (m, 10 H), 4.53~4.59 (m, 2 H), 3.64~3.79 (m, 8 H), 1.98~2.25 (m, 8 H).

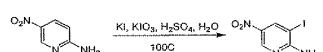
[0586]

실시예 6 - (2S)-N-(3-클로로-2-[4-((2S)-1-(페닐아세틸)페롤리딘-2-일)카르보닐]아미노)페닐]-1H-페롤로[2,3-b]페롤리딘-5-일}-1-(페닐아세틸)페롤리딘-2-카르복스아미드



[0587]

[0588] 단계 1

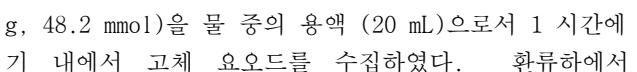


[0589]

2-아미노-5-니트로페리딘 (7.00 g, 50.0 mmol)을 H₂SO₄ (2 M, 100 mL)에 용해시켰다. 요오드산칼륨 (4.28 g, 20 mmol)을 교반하면서 실온에서 일부 첨가하였다. 용액을 환류하에 100°C로 가열하였다. 요오드화칼륨 (8.00 g, 48.2 mmol)을 물 중의 용액 (20 mL)으로서 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 갈색 용액이 생성되었고, 환류 응축기 내에서 고체 요오드를 수집하였다. 환류하에서 30 분 동안 가열을 계속하고, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체 NaHCO₃을 조심스럽게 첨가하여 혼합물을 pH 7로 조정하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (250 mL)를 첨가하였다. 요오드 고유의 색이 사라질 때까지 격렬하게 교반하면서 고체 티오황산나트륨을 첨가하였다. 상당한 양의 황색빛 고체가 용액에 계속해서 남았고, 이것을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜, 황색 고체를 수득하였다 (10.5 g). 실리콘 처리된 필터 페이퍼를 통해 CH₂Cl₂ 분획을 여과하고, 증발시켜, 황색 고체를 수득하였다 (2.4 g). 고체를 합하여 목적하는 요오도페리딘을 수득하였다 (12.7 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 266. ¹H NMR (DMSO): δ 8.89 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.75 (bs, 1 H).

[0590]

[0591] 단계 2



[0592]

Et₃N 10 mL 및 DMF 5 mL 중의 요오다이드 (1.05 g, 4.8 mmol), 4-에티닐아세트아닐리드 (636 mg, 4.0 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (76 mg, 0.4 mmol) 용액을 실온에서 17 시간에 걸쳐 N₂ 하에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔

[0593]

Et₃N 10 mL 및 DMF 5 mL 중의 요오다이드 (1.05 g, 4.8 mmol), 4-에티닐아세트아닐리드 (636 mg, 4.0 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (76 mg, 0.4 mmol) 용액을 실온에서 17 시간에 걸쳐 N₂ 하에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔

[0594]

Et₃N 10 mL 및 DMF 5 mL 중의 요오다이드 (1.05 g, 4.8 mmol), 4-에티닐아세트아닐리드 (636 mg, 4.0 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (76 mg, 0.4 mmol) 용액을 실온에서 17 시간에 걸쳐 N₂ 하에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔

[0595]

Et₃N 10 mL 및 DMF 5 mL 중의 요오다이드 (1.05 g, 4.8 mmol), 4-에티닐아세트아닐리드 (636 mg, 4.0 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (76 mg, 0.4 mmol) 용액을 실온에서 17 시간에 걸쳐 N₂ 하에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔

[0596]

Et₃N 10 mL 및 DMF 5 mL 중의 요오다이드 (1.05 g, 4.8 mmol), 4-에티닐아세트아닐리드 (636 mg, 4.0 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (76 mg, 0.4 mmol) 용액을 실온에서 17 시간에 걸쳐 N₂ 하에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔

류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (0.9 g).

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 297. ¹H NMR (DMSO): δ

[0597] 10.11 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 2.01 (s, 3H).

단계 3



[0599]

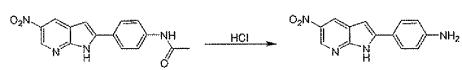
[0600] THF 3 mL 및 DMF 6 mL 중의 단계 2로부터의 생성물 (730 mg, 2.5 mmol) 용액에 t-BuOK (580 mg, 5.25 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 6 시간 동안 70°C로 가열하였다. 용매를 제거하고, DCM 10 mL, 물 5 mL를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하여, 목적하는 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (680 mg).

MS

(ESI) m/e (M+H⁺): 297. ¹H NMR (DMSO): δ 10.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 2.02 (s, 3H).

[0601]

단계 4

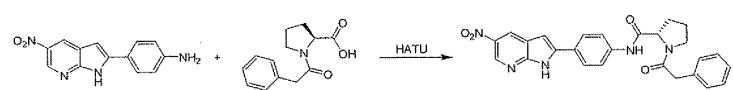


[0603]

[0604] 아세틸 기의 제거에 대한 합성 방법은 실시예 1, 단계 6에서 사용된 것과 동일하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 285.

[0605]

단계 5

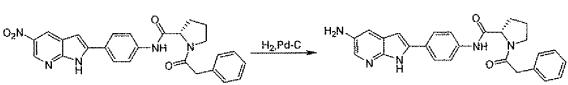


[0606]

[0607] 단계 4에서 제조된 아닐린에 대한 프롤린 유사체의 커플링에 사용된 합성 방법은 실시예 1, 단계 7에서 사용된 것과 동일하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 470.

[0608]

단계 6



[0609]

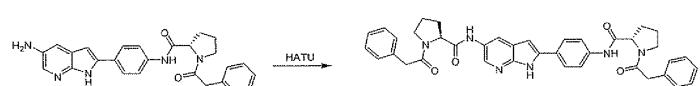
[0610] MeOH 5 mL 중의 단계 6으로부터의 생성물 (20 mg, 0.04 mmol) 및 10% Pd/C의 불균일 혼합물을 H₂ 10 psi에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공하에 농축시켜, 황색 고체를 수득하였다 (17 g).

[0611]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 440.

[0612]

단계 7



[0613]

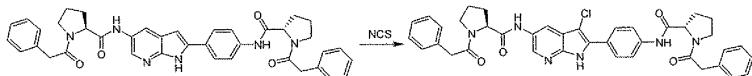
[0614] 단계 6으로부터의 생성물을 실시예 1에 나타낸 것과 유사한 방식으로 HATU 및 DIEA 1 당량을 이용하여 N-페닐아세틸-L-프롤린 1 당량과 커플링시켰다.

MS

(ESI) m/e (M+H⁺): 655. ¹H NMR (MeOD): δ 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30~7.51 (m, 3H), 7.18~7.27 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.51~4.56 (m, 2H), 3.61~3.76 (m, 8H), 1.95~2.15 (m, 8H).

[0615]

[0616] 단계 8

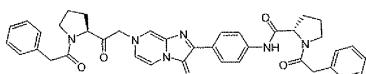


[0617] 무수 THF 4 mL 중의 단계 7로부터의 생성물 (30 mg, 0.04 mmol) 용액에 NCS (4 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여, 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 690. ¹H NMR (MeOD): δ 8.29 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.81~7.84 (m, 2 H), 7.66~7.69 (m, 2 H), 7.18~7.29 (m, 10 H), 4.52~4.55 (m, 2H), 3.62~3.78 (m, 8 H), 1.90~2.29 (m, 8 H).

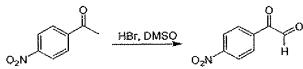
[0619]

[0620] 실시예 7 - N-[4-(3-옥소-7-{2-옥소-2-[(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]에틸}-3,7-디하드로이미다조[1,2-a]페라진-2-일)페닐]-1-(페닐아세틸)-L-파롤리아미드



[0621]

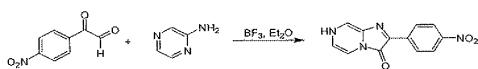
단계 1



[0624] DMSO 100 mL 중의 4-나트로아세토페논 (20 g, 121 mmol)의 교반 용액에 48% 수성 HBr 42 mL (363 mmol)을 천천히 첨가하였다. 용액을 개방 플라스크 내에서 55°C에서 교반하고, 반응물을 TLC하였다. 출발 물질이 소모되면, 용액을 빙상에 부었다. 고체 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 실온에서 P₂O₅ 상에서 진공하에 건조시켰다.

[0625]

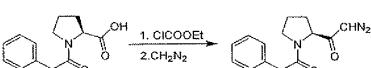
단계 2



[0627] 아릴글리옥살 수화물 (5 g, 27.8 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중의 헤테로시클릭 아민 (2.773 g, 29.2 mmol) 슬러리에 한번에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 새롭게 증류시킨 BF₃ · Et₂O 1 소적으로 처리하고, 대부분의 아민이 소모될 때까지 교반하였다. 반응 생성물은 걸쭉하고 강렬한 색깔의 반응 혼합물을 여과하여 수화물로서 단리해내었다. 농축시켜 수득한 잔류물을 냉각시키고, 흡인에 의해 여과하고, 디에틸 에테르로 2 회 세척하고, 감압하에 건조시켜, 목적하는 생성물을 수득하였다 (4 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 256.

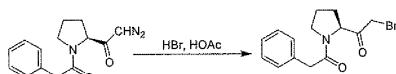
[0628]

단계 3



[0630] 무수 에테르 (60 mL) 및 THF (60 mL) 중의 N-보호된 프롤린 (10 g, 42.8 mmol)을 아르곤하에 -25°C에서 교반하였다. TEA (42.8 mol, 4.08 mL) 및 에틸 클로로포르메이트 (42.8 mmol, 2.6 4.14 mL)를 이 용액에 첨가하였다. 용액을 추가로 30 분 동안 교반한 다음, 온도가 -10°C에 이르게 하고, 에테르 중의 디아조메탄 용액 (2-3 당량)을 적가하였다. 혼탁액을 추가로 3 시간 동안 교반하고, 주위 온도에 이르게 하였다. 이어서 트리에틸아민 히드로클로라이드를 여과해내고, 여과물을 그의 본래 부피의 반으로 증발시켰다. 생성된 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 증발시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 258.

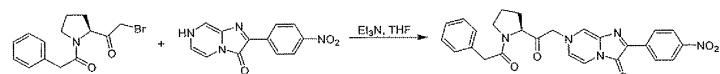
[0631] 단계 4



[0632]

[0633] 빙초산 (25 mL) 중의 α -디아조케톤 (2 g, 7.78 mmol) 용액에 48% HBr (2.8 mL)을 교반하면서 적가 처리하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고, 물로 세척하였다. 용매를 증발시키고 에테르-석유 에테르로부터 결정화하여 순수한 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 310.

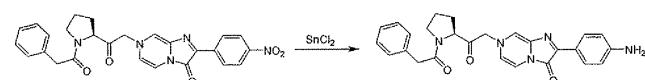
[0634] 단계 5



[0635]

[0636] THF (2 mL) 중의 단계 4로부터의 생성물 (420 mg, 1.35 mmol) 및 단계 2로부터의 헤테로사이클 (347 mg, 1.35 mmol)을 Et₃N (0.3 mL)과 함께 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (300 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 486.

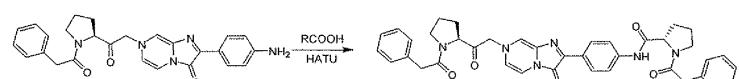
[0637] 단계 6



[0638]

[0639] 무수 EtOH (3 mL) 중의 단계 5로부터의 생성물 (180 mg, 0.371 mmol) 용액을 주석 클로라이드 이수화물 (418.6 mg, 1.85 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음/물 (50 mL)에 붓고, 포화 NaOH (100 mL)를 첨가하여 pH를 강알칼리성으로 만든 후, EtOAc로 추출하였다 (2x). 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다 (150 mg). MS (ESI) m/z : (M+H⁺) 456.

[0640] 단계 7



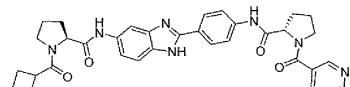
[0641]

[0642] CH₃CN (2 mL) 중의 단계 6으로부터의 생성물 (30 mg, 0.066 mmol), N-페닐아세틸-L-프롤린 (46.08 mg, 0.197 mmol), DIPEA (50.1 mg, 0.197 mmol) 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 다음, HATU (74.86 mg, 0.197 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 수득하였다 (20 mg).

¹H NMR (DMSO) δ: 9.26 (s, 1H), 8.84-8.86 (m, 2H), 7.79-8.03 (m, 4H), 7.11-7.31 (m, 12H), 4.41-4.63 (m, 2H), 3.52-3.80 (m, 12H), 2.26-2.12 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 6H).

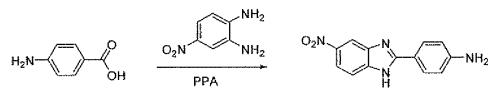
[0643]

[0644] 실시예 8 - (2S)-1-(시클로부틸카르보닐)-N-{2-[4-(([(2S)-1-(파리딘-3-일카르보닐)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)페닐]-1H-벤즈이미다졸-5-일}파롤리딘-2-카르복스아미드



[0645]

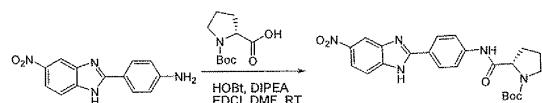
[0646] 단계 1



[0647]

p-아미노벤조산 (0.200 g, 1.45 mmol) 및 니트로페닐렌 디아민 (0.221 g, 1.45 mmol)에 PPA (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 210°C에서 20 분 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수에 봇고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO_4), 여과하고, 농축시켜, 목적하는 화합물 200 mg을 수득하였다. MS m/z: 255 (M+1).

[0649] 단계 2



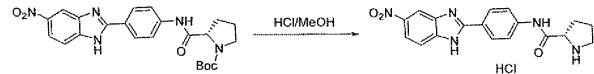
[0650]

상기 단계 1로부터의 화합물 (1.2 g, 4.7 mmol), N-Boc-프롤린 (1.52 g, 7.07 mmol), EDCI (1.8 g, 9.44 mmol), HOBT (1.27 g, 9.44 mmol) 및 DIPEA (2.4 g, 18.8 mmol)를 DMF (30 mL)에 녹이고, 밤새 실온에서 교반하였다. DMF를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM/물로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO_4), 농축시키고, 칼럼에 의해 정제하여 (DCM:MeOH/100:1), 목적하는 화합물 1.2 g을 수득하였다.

^1H NMR (MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 8.28-8.19 (m, 3H), 7.79-7.76 (d, J = 4.4Hz, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 4.41-4.29 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.18-1.95 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

[0652]

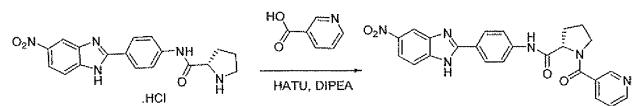
단계 3



[0654]

단계 2로부터의 화합물 (0.600 g, 1.06 mmol)을 MeOH/HCl (10 mL) 중에서 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 화합물을 고진공하에 건조시키, 목적하는 화합물을 370 mg 수득하였다.

[0656] 단계 4



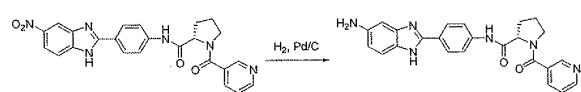
[0657]

단계 3으로부터의 생성물 (0.370 g, 1.052 mmol), 피리딘-3-카르복실산 (0.157 g, 1.27 mmol), HATU (1.2 g, 3.18 mmol) 및 DIPEA (0.814 g, 6.36 mmol)를 DMF (10 mL)에 녹이고, 밤새 실온에서 교반하였다. DMF를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM/물로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO_4), 농축시키고, 칼럼에 의해 정제하여 (DCM:MeOH/100:1), 목적하는 화합물 300 mg을 수득하였다.

^1H NMR (MeOD) δ ppm: 0.883 (s, 1H), 0.87-0.85 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 3H), 7.98-7.95 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.79-4.76 (t, J = 6Hz, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H).

[0659]

단계 5

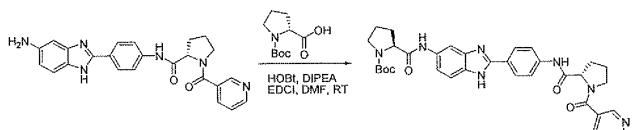


[0661]

단계 4로부터의 생성물 (0.300 g, 0.657 mmol)을 MeOH (10 mL)에 녹이고, Pd/C (0.07 g)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 H_2 하에 교반하였다. Pd/C를 세라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압

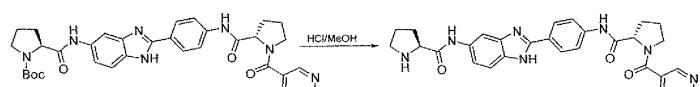
하에 농축시켜, 목적하는 화합물 234 mg을 수득하였다.

단계 6



단계 5로부터의 생성물 (0.370 g, 조물질), N-Boc-프롤린 (0.157 g, 1.27 mmol), HATU (1.2 g, 3.18 mmol) 및 DIPEA (0.814 g, 6.36 mmol)를 DMF (10 mL)에 녹이고, 밤새 실온에서 교반하였다. DMF를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM/물로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO_4), 농축시키고, 칼럼에 의해 정제하여 (DCM:MeOH/100:1), 표적으로 하는 화합물 300 mg을 수득하였다.

단계 7



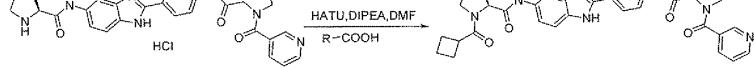
[0667]

단계 6으로부터의 생성물 (0.600 g, 1.06 mmol)을 MeOH/HCl (15 mL) 중에서 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 화합물을 고진공하에 건조시켜, 목적하는 화합물 370 mg을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 9.39 (s, 1H),

9.18-8.82 (m, 2H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.32-8.22 (m, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 8.09-7.98 (m, 2H), 7.86-7.72 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 4.87-4.84 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.51-3.34 (m, 8H), 2.49-2.38 (m, 4H).

[0669]



[06/1]

단계 7로부터의 생성물 (0.100 g, 0.191 mmol), 시클로부탄카르복실산 (0.018 mg, 0.183 mmol), HATU (0.116 g, 0.305 mmol) 및 DIPEA (0.059 g, 0.416 mmol)를 DMF (5 mL)에 녹이고, 밤새 실온에서 교반하였다. DMF를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM/물로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO_4), 농축시켰다. 잔류물을 HPLC 정제에 의해 정제하여, 최종 생성물 12 mg을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (2Hz, 4H), 7.73-7.67 (d, *J* = 3.2Hz, 2H), 7.52-7.51 (d, *J* = 3.2Hz, 1H), 3.63-3.46 (m, 4H), 2.48-2.46 (t, *J* = 2Hz, 1H), 2.34-2.29 (m, 6H),

[0673]

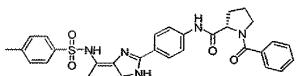
실시예 9-15

[0675] 실시예 9-15의 화합물을 실시예 8과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0676]

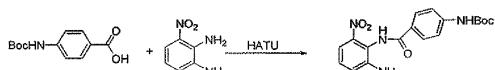
[0677]

실시예 16 - 벤질(2S)-2-{{4-(4-{{[(4-메틸페닐)술포닐]아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일)페닐]카르바모일}페롤리딘-1-카르복실레이트



[0678]

[0679]



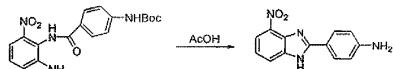
[0680]

[0681]

DMF 중의 N-Boc-p-아미노벤조산 (1.86 g, 7.84 mmol) 용액에, 3-나트로페닐렌디아민 (1.0 g, 6.536 mmol), HOBT (0.875 g, 6.536 mmol) 및 EDCI (2.5 g, 9.804 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 과량의 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO_4), 여과하고, 농축시키고, 칼럼에 의해 정제하여, 회합물 400 mg을 수득하였다. MS m/z: 273 (M+1).

[0682]

단계 2



[0683]

[0684]

상기 단계 1로부터의 화합물 (0.600 g, 1.611 mmol) 및 KOAc (0.158 g, 1.609 mmol)를 HOAc (9.3 mL)에 녹였다. 반응물을 120°C에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 빙수에 부었다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO₄), 여과하고, 농축시켜, 목적하는 화합물 120 mg을 수득하였다.

MS m/z: 255 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ: 11.44 (s, 1H), 8.95-9.01

[0685]

(m, 2H), 8.81-8.83 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 8.22-8.27 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 2H), 4.97 (s, 2H).

[0686]

단계 3



[0687]

[0688]

DMF 중의 아닐린 (0.200 g, 0.787 mmol) 용액에, N-Boc-프롤린 (0.186 g, 0.865 mmol), DIPEA (0.302 g, 2.361 mmol) 및 HATU (0.329 g, 0.865 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 과량의 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO₄), 여과하고, 농축시키고, 칼럼에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 150 mg 수득하였다.

MS m/z: 452 (M+1). ¹H NMR (MeOD) δ: 8.70-8.73 (m, 2H), 8.40-8.42 (d, *J* = 8Hz, 2H), 7.87-7.89 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 6.78-6.80 (d, *J* = 8Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 4H), 1.37-1.43 (m, 9H).

[0689]

단계 4



[0691]

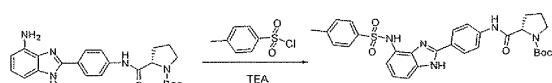
[0692]

상기 단계 3으로부터의 화합물 (0.200 g, 0.443 mmol) 용액에 Pd/C (10 mg)를 아르곤 하에 첨가하고, 반응물을 H₂ 중에서 2 시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하고, MeOH로 수회 세척하였다. 용매를 증발시켜 목적하는 화합물 180 mg을 수득하였다.

MS m/z: 422 (M+1). ¹H NMR (MeOD) δ: 9.51 (s, 1H), 7.95-8.20 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.19-7.48 (m, 2H), 6.78-6.87 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.25-4.42 (m, 1H), 3.34-3.67 (m, 2H), 1.79-2.20 (m, 4H), 1.17-1.41 (m, 9H).

[0693]

단계 5



[0695]

[0696]

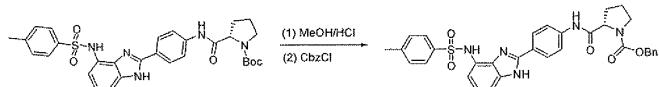
THF 중의 상기 단계 4로부터의 화합물 (0.196 g, 0.465 mmol)의 용액에, TEA (0.070 g, 0.693 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-솔포닐 클로라이드 (0.088 g, 0.461 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 DCM으로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (NaSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여, 목적하는 화합물 110 mg을 수득하였다.

MS m/z: 576 (M+1). ^1H NMR

(MeOD) δ : 7.98-8.00 (d, $J= 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.78-7.80 (d, $J= 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.66-7.68 (d, $J= 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.28 (m, 11H), 7.19-7.21 (d, $J= 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.09 (m, 2H), 4.36-4.38 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 2.32-2.35 (m, 4H), 1.89-2.11 (m, 3H), 1.50 (s, 9H).

[0697]

단계 6



[0699]

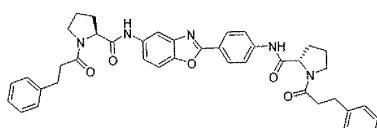
[0700]

상기 단계 5로부터의 생성물 (0.180 g, 0.312 mmol)을 MeOH/HCl (5.0 mL) 중에서 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 고진공하에 건조시켰다. 이것을 임의의 추가의 정제 없이 바로 사용하였다. 잔류물을 DMF에 녹이고, 벤조산 (0.042 g, 0.344 mmol), DIPEA (0.320 g, 2.504 mmol) 및 HATU (0.143 g, 0.375 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 과량의 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM으로 희석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO_4), 여과하고, 농축시키고, 칼럼에 의해 정제하여, 최종 화합물 40 mg을 수득하였다.

MS m/z: 580 (M+1). ^1H NMR (MeOD) δ : 7.92-7.94 (d, $J= 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.68 (m, 14H), 6.81-6.83 (d, $J= 10\text{Hz}$, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.65-4.79 (m, 1H), 3.52-3.89 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.93-2.23 (m, 3H).

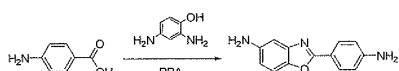
[0701]

실시예 17
(2S)-1-(3-페닐프로파노일)-N-(4-[5-([(2S)-1-(3-페닐프로파노일)프롤리딘-2-일]카르보닐]아미노)-1,3-벤조사졸-2-일]페닐)프롤리딘-2-카르복스아미드



[0703]

단계 1



[0704]

[0705]

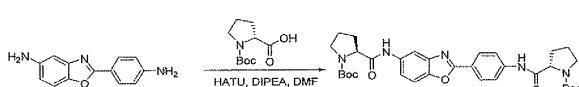
p-아미노벤조산 (1.37 g, 10 mmol) 및 2,4-디아미노페놀 (1.24 g, 10 mmol)을 아르곤하에 합하고, PPA 12 mL로 처리하였다. 생성된 용액을 200°C에서 30 분 동안 가열하였다. 흑색 용액을 냉장고에 넣고, 생성된 황색 고체를 수집하였다 (1.12 g).

^1H -NMR (DMSO) δ : 10.2-10.5 (s, 2H), 8.10-8.20 (m, 4H),

[0706]

7.10-7.80 (m, 3H). MS m/z: 226 (M+1).

단계 2



[0707]

상기 단계 1로부터의 생성물 (0.100 g, 0.236 mmol), N-Boc-프롤린 (0.098 g, 0.355 mmol), HATU (0.135 g, 0.355 mmol), TEA (0.100 g, 0.944 mmol)를 DCM (10 mL)에 녹이고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO_4), 농축시키고, 정제용 TLC에 의해 정제하여, 목적하는 화합물 100 mg을 수득하였다. MS m/z: 620 (M+1).

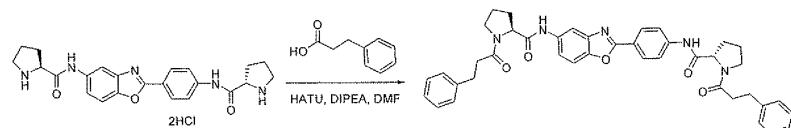
[0711] 단계 3



[0712]

[0713] 상기 단계 2로부터의 생성물 (0.100 g, 0.161 mmol)을 MeOH/HCl (3.0 mL) 중에서 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 화합물을 고진공하에 건조시켜, 목적하는 화합물 80 mg을 수득하였다. MS m/z: 420 (M+1).

[0714] 단계 4



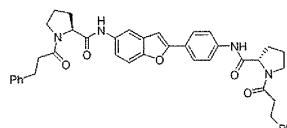
[0715]

[0716] 단계 3으로부터의 화합물 (0.080 g, 0.191 mmol), 3-페닐프로판산 (0.086 g, 0.574 mmol), HATU (0.218 g, 0.574 mmol), DIPEA (0.146 g, 1.146 mmol)를 DMF (3 mL)에 녹이고, 밤새 실온에서 교반하였다. DMF를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM/물로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (NaSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 HPLC 정제에 의해 정제하여, 표적을 108 mg 수득하였다.

¹H NMR (DMSO) δ: 10.2-10.5 (s, 2H), 8.10-8.20 (m, 3H), 7.10-7.80 (m, 14H), 4.37-4.55 (m, 2H), 3.32-3.58 (m, 4H), 2.67-2.85 (m, 7H), 1.80-2.4 (m, 9H).

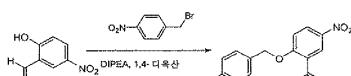
[0717]

[0718] 실시예 18
(2S)-1-(3-페닐프로파노일)-N-{4-[5-([(2S)-1-(3-페닐프로파노일)페롤리딘-2-일]카르보닐]아미노)-1-벤조프란-2-일]페닐}페롤리딘-2-카르복스아미드



[0719]

단계 1

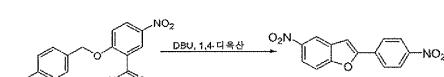


[0720]

[0721] 1,4-디옥산 (10 mL) 중의 5-니트로살리실알데히드 (1.0 g, 5.90 mmol) 용액에, p-니트로벤질 브로마이드 (1.33 g, 6.15 mmol) 및 DIPEA (1.25 g, 9.70 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100°C에서 2 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고, 고체를 여과하고, EtOH로 세척하고, 고진공하에 건조시켜, 목적하는 화합물을 수득하였다. MS m/z: 303 (M+1).

[0722]

[0723] 단계 2



[0724]

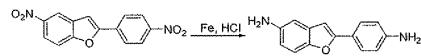
[0725] 1,4-디옥산 (5 mL) 중의 단계 1로부터의 표적 화합물 (1.5 g, 4.96 mmol) 용액에 DBU (0.9 g, 6.45 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3 시간 동안 100°C로 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 생성된 고체를 여과해내고, EtOH로 충분히 세척하여, 목적하는 화합물 927 mg을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 8.66 (s, 1H), 8.37-8.39

(d, *J*= 8.0Hz, 2H), 8.30-8.32 (d, *J*= 8.0Hz, 1H), 8.18-8.21 (d, *J*= 12Hz, 2H), 7.78-7.80 (d, *J*= 8.0Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

[0726]

[0727] 단계 3

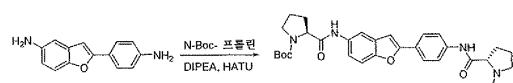


[0729] 1,4-디옥산 (1.8 mL) 중의 상기 단계 2로부터의 생성물 (0.050 g, 0.176 mmol) 용액에, 물 (1.8 mL), Fe (0.054 g) 및 HCl (1.1 μ L)를 첨가하였다. 반응물을 3 시간 동안 110°C로 가열하였다. 이어서, 고체를 여과하고, 유기층을 농축시켜, 목적하는 화합물 40 mg을 수득하였다.

1 H NMR (MeOD) δ : 8.01-8.05 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H). MS m/z: 225 (M+1).

[0730]

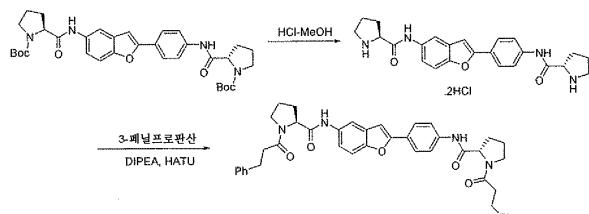
단계 4



[0732]

[0733] DCM (10 mL) 중의 상기 단계 3으로부터의 생성물 (0.020 g, 0.089 mmol) 용액에, N-Boc-프롤린 (0.042 g, 0.196 mmol) 및 DIPEA (0.035 g, 0.267 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5 분 동안 교반한 다음, HATU (0.101 g, 0.267 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 염수에 끓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜, 목적하는 화합물 30 mg을 수득하였다. MS m/z: 619 (M+1).

단계 5



[0735]

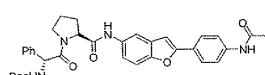
[0736] 단계 4로부터의 생성물 (0.70 g, 1.13 mmol)을 MeOH/HCl (20 mL) 중에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 고진공하에 제거하여 목적하는 프롤린 화합물을 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 바로 다음 단계에 사용하였다. DCM (30 mL)에 녹인 3-페닐프로판산 (0.428 g, 2.85 mmol)을 프롤린 화합물 (0.500 g, 0.96 mmol) 및 DIPEA (0.9 g, 7.1 mmol)와 반응시켰다. 반응물을 실온에서 5 분 동안 교반한 다음, HATU (1.0 g, 2.85 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 염수에 끓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시키고, HPLC로 정제하여, 목적하는 화합물 30 mg을 수득하였다.

1 H NMR (CDCl_3)

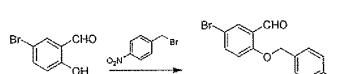
δ : 9.85-9.87 (d, $J= 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.42-7.44 (d, $J= 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.48 (d, $J= 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.03-7.31 (m, 9H), 6.90-6.99 (d, $J= 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.71-4.82 (m, 2H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.43-3.50 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 4H), 2.63-2.88 (m, 4H), 2.21-2.43 (m, 4H), 1.87-2.14 (m, 4H). MS m/z: 683 (M+1).

[0737]

[0738] 실시예 19 - N-[2-[4-(아세틸아미노)페닐]-1-벤조프로판-5-일]-1-[(2R)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]-L-프롤린아미드



단계 1



[0741]

[0742] K_2CO_3 (68 g, 0.497 mol)을 DMF (300 ml) 중의 브로모살리실알데히드 (50 g, 0.248 mol) 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 여기에 화합물 4-니트로벤질 브로마이드 (54 g, 0.25 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 물에 붓고, EtOAc 로 추출하였다 (3x). 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 디옥산으로부터 재결정화하여 백색 고체를 수득하였다 (50 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 10.43 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 4\text{Hz}$), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.31-7.36 (m, 6H), 5.52 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.06-2.15 (m, 6H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.41 (d, 18H).

[0743]

[0744]

단계 2



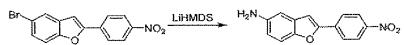
[0745]

[0746]

DBU (9 ml, 61.58 mmol)를 디옥산 (70 ml) 중의 단계 1로부터의 생성물 (10 g, 29.85 mmol) 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 1 시간 동안 환류하에 가열하고, 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc 로 세척하고, 공기중에서 건조시켜, 황색 고체를 수득하였다 (6.5 g).

[0747]

단계 3



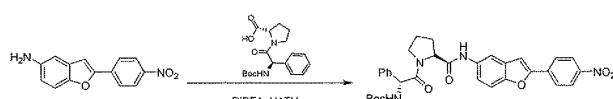
[0748]

[0749]

P^tBu_3 (1.93 ml, 0.32 mmol)을 THF (100 ml) 중의 단계 2로부터의 생성물 (2 g, 6.3 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.29 g, 0.32 mmol) 용액에 N_2 하에서 첨가하였다. 이어서, LiHMDS (18.9 ml, 18.9 mmol) 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 3 시간 동안 환류하에 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 1 M HCl 을 이용하여 반응 혼합물을 pH = 1로 조정한 다음, 0.5 시간 동안 교반하였다. 수성 포화 NaHCO_3 을 이용하여 반응 혼합물을 pH = 8~9로 염기성화하고, EtOAc 로 추출하였다 (3x). 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 로부터 재결정화하여, 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0750]

단계 4



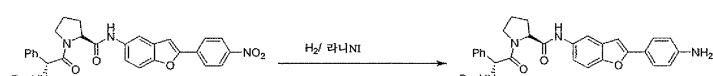
[0751]

[0752]

단계 3으로부터의 생성물 (500 mg, 2 mmol), R-Boc-Phg-L-Pro-OH (660 mg, 2.16 mmol), NMM (400 mg, 4 mmol) 및 DMF (30 ml)의 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 여기에 HATU (1.13 g, 3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 회석하고, 여과하였다. 케이크를 물로 세척하고, 건조시키고; 고체를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.

[0753]

단계 5



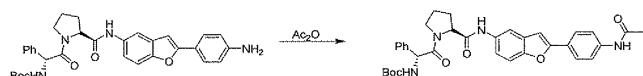
[0754]

[0755]

THF (10 ml) 중의 단계 4로부터의 생성물 (0.4 g, 1.3 mmol)을 촉매로서 라니 Ni (0.2 mg)을 사용하여 수소화하였다. H_2 분위기 하에 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 슬러리를 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압하에 농축시켜, 목적하는 화합물 0.33 g을 수득하였다.

[0756]

단계 6



[0757]

[0758] Ac_2O (18 mg, 0.18 mmol)를 THF (2 ml) 중의 단계 5로부터의 아닐린 (50 mg, 0.09 mmol) 용액에 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여, 목적하는 생성물을 수득하였다.

¹H NMR

(아세톤-*d*6) δ: 7.95 (s, 1 H, NH), 7.65-7.74 (m, 7 H, ArH), 7.40-7.43 (m, 3 H, ArH), 7.30-7.34 (m, 2 H, ArH), 7.01 (s, 1 H, ArH), 5.64 (s, 1 H, CH), 4.56-4.59 (m, 1 H, CH), 3.93-3.99 (m, 1 H, CH₂), 3.27-3.42 (m, 2 H, CH₂), 3.02-3.17 (m, 3 H, CH₂), 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.98-1.95 (m, 4 H, CH₂), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H, CH₃).

[0759]

[0760]

[0761]

[0762]

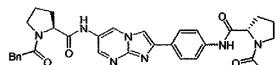
실시예	구조	MW	명칭
27		798.947	프로판-2-일 [(1R)-2-((2S)-2-[(4-(5-[(2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일)카르보닐]카르바모일]페롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
28		482.587	N-[2-(4-아미노페닐)-1-벤조푸란-5-일]-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤린아미드
29		853.127	(2S)-1-((2R)-2-[메틸(3-메틸부틸)아미노]-2-페닐아세틸)-N-(4-[5-((2S)-1-[(2R)-2-[메틸(3-메틸부틸)아미노]-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일)카르보닐]아미노)-1-벤조푸란-2-일]페닐]페롤리딘-2-카르복스아미드
30		552.679	N-[2-[4-(아세틸아미노)페닐]-1-벤조푸란-5-일]-1-[(2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤린아미드
31		649.797	(2S)-1-아세틸-N-(2-[4-[(2S)-1-[(2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일)카르보닐]아미노)-1-벤조푸란-5-일]페롤리딘-2-카르복스아미드
32		693.807	tert-부틸 ((1R)-2-((2S)-2-{{4-[5-((2S)-1-아세틸페롤리딘-2-일)카르보닐]아미노)-1-벤조푸란-2-일]페닐)카르보일)페롤리딘-1-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
33		621.743	(2S)-1-아세틸-N-(2-[4-[(2S)-1-[(2R)-2-(디메티)아미노]-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일)카르보닐]아미노)-1-벤조푸란-5-일]페롤리딘-2-카르복스아미드
34		596.689	N-[4-[5-(아세틸아미노)-1-벤조푸란-2-일]페닐]-1-[(2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]-L-프롤린아미드

[0763]

실시예	구조	MW	명칭
35		814.903	메틸 ((1R)-2-[(2S)-2-{{4-[5-((2S)-1-[(2R)-2-[페닐아세틸]페롤리딘-2-일)카르보닐]아미노)-2-메틸-1-벤조푸란-2-일]페닐}카르바모일]페롤리딘-1-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
36		825.073	(2S)-1-((2R)-2-[에틸(프로필)아미노]-2-페닐아세틸)-N-[4-[5-((2S)-1-[(2R)-2-[에틸(프로필)아미노]-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일)카르보닐]아미노)-1-벤조푸란-2-일]페닐]페롤리딘-2-카르복스아미드

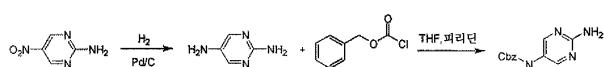
[0764]

실시예 37 - (2S)-1-(페닐아세틸)-N-[4-[6-((2S)-1-(페닐아세틸)페롤리딘-2-일)카르보닐]아미노]아미다조
[1,2-a]페리미딘-2-일]페닐]페롤리딘-2-카르복스아미드



[0766]

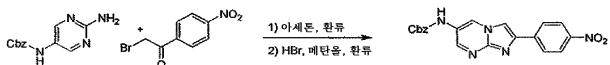
단계 1



[0768]

[0769] EtOH 40 mL 중의 피리미딘 (280 mg, 2 mmol), Pd/C (15 mg, 0.1 mmol) 혼탁액을 30 psi 하에서 1 시간 동안 수소화하였다. 이어서, 혼합물을 여과한 다음, 여과물을 농축시켜, 생성물을 수득하였다 (200 mg). 잔류물을 THF 20 mL에 용해시키고, CbzCl (375 mg, 2.19 mmol) 및 피리딘 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 추출하고 (2x), H₂O (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 NaSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시키며, 목적하는 화합물 (330 mg)을 백색 분말로서 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 245.

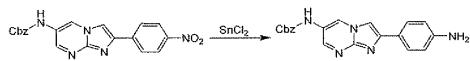
[0770] 단계 2



[0771]

[0772] 아세톤 40 mL 중의 상기 단계 1로부터의 생성물 (244 mg, 1.00 mmol) 및 2-브로모-1-(4-나트로페닐)에타논 (244 mg, 1 mmol) 용액을 환류하에 가열하고, 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과한 다음, 여과물을 MeOH 30 mL에 용해시키고, HBr 0.5 mL을 첨가하고, 혼합물을 또다른 3 시간 동안 환류하에 가열하였고; 그 후, 혼합물을 진공하에 농축시키며, 생성물을 미황색 분말로서 수득하였다 (120 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 390.

[0773] 단계 3

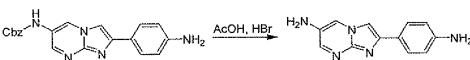


[0774]

[0775] CH₃OH 10 mL에 용해시킨 상기 단계 2로부터의 생성물 (50 mg, 0.128 mmol)에 SnCl₂ (144 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 3 시간 동안 환류하에 가열하였다. MeOH를 진공하에 제거하고, 잔류물을 정제하여 (DCM/MeOH=50:1), 목적하는 화합물을 수득하였다 (35 mg).

[0776] MS (ESI) m/e (M+H⁺): 360.

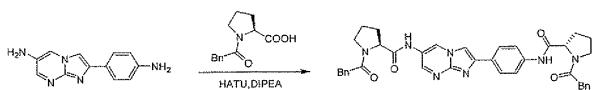
[0777] 단계 4



[0778]

[0779] 단계 3으로부터의 화합물 (35 mg, 0.1 mmol)을 HOAc 5 mL에 용해시킨 다음, HBr (1.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 가열하고, 6 시간 동안 교반하고, 냉각시켰다. 잔류물을 EtOAc로 추출하고 (2x), 수성 NaHCO₃ 및 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 NaSO₄ 상에서 건조시켰다. 농축에 의해 목적하는 화합물 (16 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 226.

[0780] 단계 5



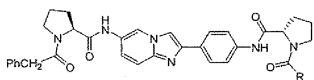
[0781]

[0782] CH₃CN (5 mL) 중의 상기 단계 4로부터의 디아민 생성물 (16 mg, 0.071 mmol), N-페닐아세틸-L-프롤린 (40 mg, 0.170 mmol), DIPEA (36.9 mg, 0.02 mmol) 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 다음, HATU (54 mg, 0.142 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제하여, 화합물을 수득하였다 (15 mg).

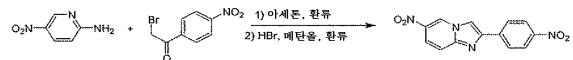
MS (ESI) m/e (M+H⁺): 657. ¹H NMR (MeOD) δ: 9.45(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.61~7.48 (m, 4H), 7.34~7.21 (m, 10H), 4.60~4.52 (m, 2H), 3.83~3.69 (m, 8H), 2.24~1.97(m, 8H).

[0783]

[0784] 실시예 38 -(2S)-1-(페닐아세틸)-N-{4-[6-((2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일)카르보닐]아미노}이미다조[1,2-a]파리딘-2-일]페닐}파롤리딘-2-카르복스아미드

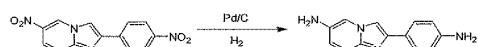


[0786] 단계 1



[0788] 아세톤 100 mL 중에 2-아미노-5-니트로파리딘 (1.39 g, 10 mmol) 및 p-니트로-알파-브로모아세토페논 (2.42g, 10 mmol)을 함유하는 혼합물을 12 시간 동안 환류하여 가열하였다. 고체를 여과에 의해 수집한 다음, MeOH 20 mL에 용해시키고, 미량의 HBr로 처리하였다. 혼합물을 환류하여 1 시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수집하여, 목적하는 화합물을 수득하였다 (1.4 g). MS (m/z): 285 (M+H)⁺.

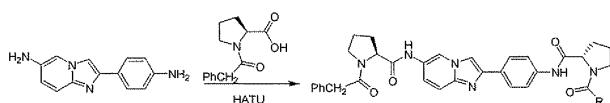
[0789] 단계 2



[0791] MeOH (50 mL) 중의 상기 단계 1로부터의 생성물 (0.7 g, 2.5 mmol)의 혼탁액에 Pd/C (20%) 0.1 g을 첨가하고, 혼탁액을 H₂ 25 psi 하에 실온에서 교반하였다. 여과한 후에, 여과물을 진공하에 농축시키, 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0792] MS (m/z): 225 (M+H)⁺.

[0793] 단계 3

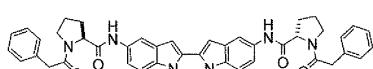


[0795] MeCN 10 mL 중의 상기 단계 2로부터의 디아민 (225 mg, 1 mmol), N-페닐아세틸프롤린 (1 mmol), DIPEA (5 mmol) 및 HATU (380 mg, 1 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 수득하였다.

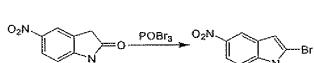
¹H NMR (MeOD) δ: 9.3 (s,

[0796] 1H), 8.2 (s, 1H), 7.5-7.1 (m, 16H), 4.6 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (m, 8H), 2.3-1.8 (m, 8H).

[0797] 실시예 39 - (2S, 2'S)-N, N'-1H, 1'H-2, 2'-H]인돌-5, 5'-디일비스[1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드]



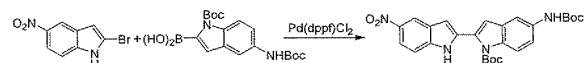
[0799] 단계 1



[0801] 1,2-디클로로에탄 200 mL 중의 락탐 (10.0 g, 56 mmol) 혼탁액에 POBr₃ (15.3 g, 53.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C 오일조내에서 환류 온도에서 0.5 시간 동안 가열하였다 (반응은 막대한 양의 침전물을 형성시켰고, 조심스럽게 가열되게 하고, 침전물이 어두운 색이 되지 않도록 오일조는 바람직하게는 가열 맨틀 상에 둠). 반응물을 환류 온도 바로 아래로 냉각시키고, 이미다졸 (4.57 g, 62 mmol)을 한번에 첨가하였다. 생성된 고무 혼탁액을 오일조 내에서 환류 온도에서 또 다른 2 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 100 mL를 첨가하였다. 기체가 더 발생되지 않을 때까지 고체 NaHCO₃ (약 50 g)을 혼합물에 첨가하였다. 혼탁액을 DCM으로 추출하고 (4x), 합한 DCM 추출물을 염수 300 mL로 세척하였다. DCM 추출물을 실리카겔을 통해 여과하고, 건고상태로 농축시키, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 클로로포름으로부터 재결정화하여 목적하는 화합물 5.41 g을 백색 고체로서 수득하였다. 여과물을 건고상태로 농축시키고, 잔류물

을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (30% EtOAc/Hex), 추가의 목적하는 생성물 2.6 g을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 242.

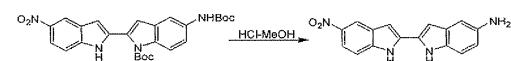
단계 2



[0803]

[0804] 디옥산-H₂O (5:1) 5 mL 중의 상기 단계 1로부터의 화합물 (602.6 mg, 2.5 mmol), 인돌 보론산 (1.034 g, 2.75 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (183 mg, 0.25 mmol), Na₂CO₃ (530 mg, 5.0 mmol) 혼합물을 N₂ 분위기하에서 밤새 환류하여 가열하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 물에 끓고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제하여, 목적하는 생성물인 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 493.

단계 3

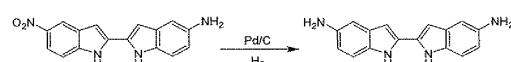


[0805]

[0806]

[0807] 단계 2로부터의 생성물 (600 mg, 1.3 mmol)을 HCl (30 mL, MeOH 중 3 M)에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2-3 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다 (400 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 293.

단계 4

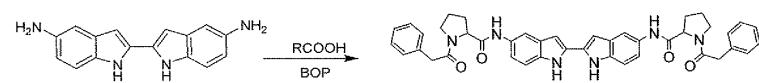


[0808]

[0809]

[0810] 단계 3으로부터의 생성물 (400 mg, 1.36 mmol)을 EtOAc에 용해시키고, Pd/C (100 mg, 20%)로 처리하였다. 이어서 혼합물을 H₂ 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면, Pd/C를 여과해내고, 생성된 용액을 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다 (300 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 263.

단계 5



[0811]

[0812]

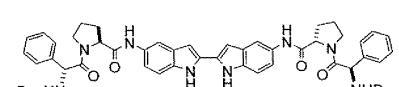
[0813] CH₃CN (2 mL) 중에 단계 4로부터의 생성물 (131 mg, 0.5 mmol), RCOOH (256.608 mg, 1.1 mmol), DIPEA (390 mg, 1.5 mmol)를 함유하는 용액을 실온에서 5 분 동안 교반한 다음, HATU (418 mg, 1.1 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 7.15-7.75 (m, 18H), 4.51-4.59 (m,

[0814]

2H), 3.56-3.80 (m, 10H), 2.37 (s, 3H), 1.97-2.30 (m, 8H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 693.

[0815] 실시예 40 - 1-[tert-부틸 (1H, 1'H-2, 2'-H]인돌-5, 5'-디일비스{카르바모일(2S)-파롤리딘-2, 1-디일[(1R)-2-옥소-1-페닐에탄-2, 1-디일]}]비스카르바메이트



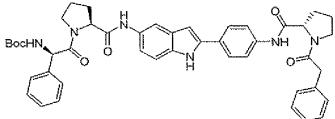
[0816]

[0817] 이) 화합물은 N-Boc-R-Phg-L-Pro-OH를 사용하여 실시예 39, 단계 5와 유사한 방법으로 제조하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 6.78-7.78 (m, 18H), 5.49 (m, 2H), 4.55-4.58 (m, 2H), 3.94-3.97 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.87-2.14 (m, 8H), 1.40 (s, 18H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 924.

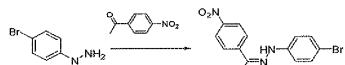
[0818]

실시예 41 - *tert*-부틸{(1*R*-2-옥소-1-페닐-2-[*(2S*)-2-({2-[4-({[(2*S*)-1-(페닐아세틸)페롤리딘-2-일]카르보닐}아미노)페닐]-1*H*-인돌-5-일}카르바모일)페롤리딘-1-일]에틸}카르바메이트



[0820]

단계 1



[0821]

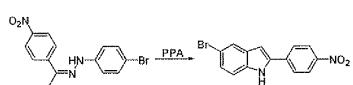
아세트산 (19.5 mL) 및 EtOH (14.5 mL) 중의 4-브로모페닐히드라진 (2.5 g, 13.4 mmol) 용액에 4-니트로아세토페논 (1.66 g, 10.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 5 시간 동안 환류하고, 물 (35 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 또다른 1 시간 동안 교반하고, 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하여, 목적하는 화합물 3.1 g을 수득하였다.

[0822]

¹H NMR (MeOD) δ: 8.21-8.23 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 8.01-8.03 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.34-7.36 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.20-7.22 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 2.03 (s, 3H).

[0823]

단계 2



[0824]

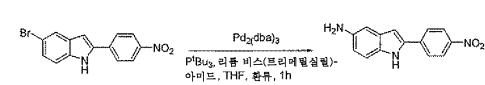
상기 단계 1로부터의 생성물 (2.0 g, 6.0 mmol)을 PPA (20 mL)에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 냉각시킨다. 물/EtOAc (60/20 mL)로 회석하고, 또다른 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고 세척하여 표적을 수득하였다.

[0825]

¹H NMR (MeOD) δ: 8.28-8.30 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.97-7.99 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.33-7.35 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.24-7.26 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.02 (s, 1H).

[0826]

단계 3



[0827]

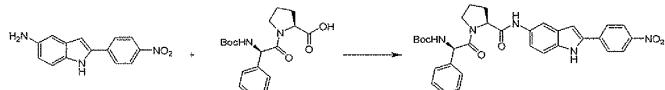
오븐-건조시킨다. 아르곤-냉각시킨 등근 바닥 플라스크에 THF (100 mL) 중의 단계 2로부터의 인돌 (2.0 g, 6.31 mmol) 및 0.05 당량의 Pd₂(dba)₃을 채웠다. 혼합물을 THF (100 mL)에 첨가하였다. 진한색의 용액을 밤새 환류하여 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 빙냉 수성 1.0 M HCl (70 mL)에 끓고, 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 첨가하고, 30 분 동안 교반을 계속하였다. 침전물을 여과하고, 냉수 20 mL에 이어 THF:헥산 (5:95) 용액 20 mL로 세척하였다. 침전물을 MeOH 200 mL로 세척하고, 여과물을 농축시켜, 목적하는 화합물 1.5 g을 수득하였다. MS m/z: 254 (M+1).

[0828]

[0829]

[0830]

[0832]

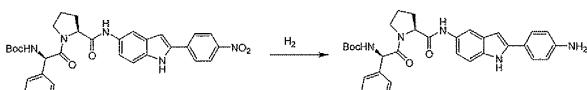


[0833]

[0834]

아세토니트릴 (20 mL) 중의 상기 단계 3으로부터의 생성물 (1 g, 3.9 mmol) 용액에 R-N-Boc-Phg-S-Pro-OH (1.4 g, 3.9 mmol), HATU (3 g, 7.8 mmol) 및 DIPEA (1 g, 7.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증류시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 수득하였다 (1.8 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 584.

[0835]



[0836]

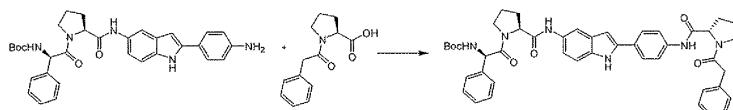
[0837]

MeOH (10 mL) 중의 단계 4로부터의 화합물 (300 mg, 0.51 mmol) 용액에 Pd/C (50 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기하에 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과해내고, 여과물을 진공하에 농축시켜, 목적하는 화합물 (230 mg)을 황색 오일로서 수득하였고, 이것을 바로 다음 단계에서 사용하였다.

[0838]

MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 554.

단계 6



[0840]

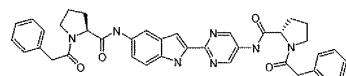
[0841]

아세토니트릴 (3 mL) 중의 단계 5로부터의 화합물 (100 mg, 0.18 mmol) 용액에 화합물 N-페닐아세틸-L-프롤린 (42 mg, 0.18 mmol), HATU (140 mg, 0.36 mmol) 및 DIPEA (46 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여 60 mg을 수득하였다.

(s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45-7.09 (m, 15H), 6.52 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.72-4.51 (m, 2H), 3.82-3.48 (m, 5H), 3.20 (m, 1H), 2.15-1.72 (m, 8H), 1.43 (s, 9H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 769.

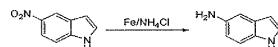
FOOBAR

실시예 42 - (2S)-1-(페닐아세틸)-N-{2-[5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]페리미딘-5-일}페롤리딘-2-카르복스아미드



[0844]

단계 1



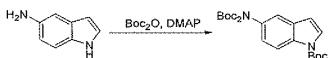
FOSS 173

5-니트로인돌 (5 g, 30.9 mmol), Fe (8.6 g, 154 mmol), NH₄Cl (16.5 g, 309 mmol), EtOH (80 mL) 및 물 (20 mL) 혼합물을 N₂ 보호하에 2 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 물에 용해시켰다. 혼합물을 Na₂CO₃으로 염기성화하고, CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 합하고 Na₂SO₄ 산에서 거즈시키고 여과하였다. 여과물을 농축시켜 석션물을 수득하였다 (3.6 g).

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 133. ¹H NMR (DMSO) δ: 10.55 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J*=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H).

[0848]

단계 2



[0850]

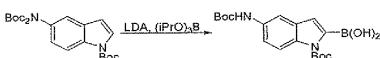
[0851] 5-아미노인돌 (20 g, 76 mmol), DMAP (9.2 g, 38 mmol), THF (250 mL) 및 CH₃CN (100 mL) 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. Boc₂O (132 g, 304 mmol)를 천천히 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 주말에 걸쳐 교반하였다. 혼합물을 물에 끓고, CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 유기상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, CH₂Cl₂에 용해시키고, PE에 끓고, 여과하였다. 고체를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (PE/EA=20/1), 생성물을 수득하였다 (23 g).

[0852]

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.36 (s, 18H).

[0853]

단계 3



[0854]

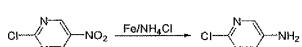
[0855] 상기 단계 2로부터의 생성물 (5.0 g, 11.6 mmol), (iPrO)₃B (17.5 mL, 92.8 mmol) 및 무수 THF (100 mL) 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. LDA (THF 중에서 nBuLi 및 iPr₂NH로부터 제조한 것, 약 116 mmol)를 천천히 0°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 1 N HCl을 pH=3까지 첨가하여 혼합물을 켄칭시키고, CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (PE/CH₂Cl₂=1/1 → 순수한 CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/아세톤=10/1 → 순수한 아세톤), 생성물을 수득하였다 (2.8 g).

[0856]

¹H NMR (DMSO) δ: 9.22 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.84 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.48 (d, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

[0857]

단계 4

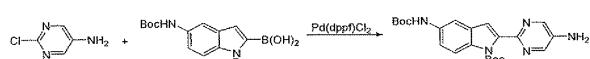


[0858]

[0859] 피리미딘 화합물 (0.3 g, 2 mmol), Fe 분말 (560 mg, 10 mmol), NH₄Cl (1.07 g, 20 mmol), EtOH (8 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물을 N₂ 하에서 밤새 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 물에 용해시켰다. 혼합물을 Na₂CO₃으로 염기성화하고, CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 생성물을 수득하였다 (120 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 130. ¹H NMR (DMSO) δ: 7.99 (s, 2H), 5.73 (s, 2H).

[0860]

단계 5

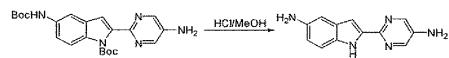


[0861]

[0862] 단계 4로부터의 피리미딘 (100 mg, 0.77 mmol), 단계 3으로부터의 인돌 보론산 (290 mg, 0.77 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0.077 mmol), Na₂CO₃ (244 mg, 2.3 mmol), THF (20 mL) 및 H₂O (2 mL) 혼합물을 N₂ 하에 밤새 환류시켰다. 혼합물을 물에 끓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여

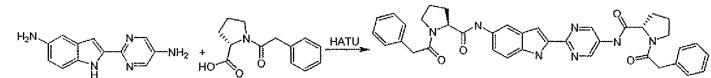
과하였다. 여과물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$), 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 426.

[0863] 단계 6



[0864] [0865] 상기 단계 5로부터의 화합물의 혼합물을 냉조에서 냉각시킨 MeOH 중의 HCl 용액 (4 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물에 용해시키고, CH_2Cl_2 로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 다음 단계에서 추가 정제없이 바로 사용하였다. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 226

[0866] 단계 7



[0867] [0868] 상기 단계 6의 생성물 (0.22 mmol), N-페닐아세틸-L-프롤린 (51 mg, 0.22 mmol), DIPEA (100 mg), 및 DMF (3 mL)를 HATU (84 mg, 0.22 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 RPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 656. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 10.42 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 11H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 2H), 3.84-3.58 (m, 8H), 2.30-1.94 (m, 8H).

[0869] [0870] 실시예 43-87

[0871] 실시예 43-87의 화합물을 실시예 41 또는 실시예 42에서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조	MW	명칭
43		884.054	tert-부틸 {{(1R)-2-[(2S)-2-((4-[5-(([(2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸)페릴리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}카르바모일)페릴리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
44		799.891	메틸 {{(1R)-2-[(2S)-2-((4-[5-(([(2S)-1-((2R)-2-[(메톡시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸)페릴리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}카르바모일)페릴리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트

[0872]

설시 예	구조	MW	명칭
45		792.002	(2S)-1-[(2R)-2-페닐-2-(페닐리딘-1-일)아세틸]-N-(4-{5-[(2S)-1-[(2R)-2-페닐-2-(페닐리딘-1-일)아세틸]페닐리딘-2-일}카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일]페닐
46		848.023	(2S)-1-[(2R)-2-[시클로프로필아세틸]아미노]-2-페닐아세틸]-N-(4-{5-[(2S)-1-[(2R)-2-[시클로프로필아세틸]아미노]-2-페닐아세틸]페닐리딘-2-일}카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일]페닐
47		852.055	(2S)-1-[(2R)-2-[3-메틸부티노일]아미노]-2-페닐아세틸]-N-(4-{5-[(2S)-1-[(2R)-2-[3-메틸부티노일]아미노]-2-페닐아세틸]페닐리딘-2-일}카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일]페닐
48		824.001	(2S)-1-[(2R)-2-(모르폴린-4-일)-2-페닐아세틸]-N-(4-{5-[(2S)-1-[(2R)-2-(모르폴린-4-일)-2-페닐아세틸]페닐리딘-2-일}카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일]페닐
49		834.04	(2S)-1-(2,3-디페닐프로파노일)-N-(4-{5-[(2S)-1-(2,3-디페닐프로파노일)페닐리딘-2-일]카르보닐)아미노}-1H-인돌-2-일]페닐
50		992.195	(2S)-1-[(2R)-2-{[(4-메틸페닐슬포닐)아미노]-2-페닐아세틸}-N-(4-{5-[(2S)-1-[(2R)-2-{[(4-메틸페닐)슬포닐]아미노}-2-페닐아세틸]페닐리딘-2-일}카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일]페닐
51		904.132	(2S)-1-[(2R)-2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-페닐아세틸]-N-(4-{5-[(2S)-1-[(2R)-2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-페닐아세틸]페닐리딘-2-일}카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일]페닐

설명	구조	MW	명칭
52		553.623	메틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((2-[4-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-5-일)카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
53		595.704	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((4-[5-(아세틸아미노)-1H-인돌-2-일)페닐]카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
54		565.678	N- {2- [4- (아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-5-일}-1- [(2R)-2- (보르폴린-4-일)-2-페닐아세틸]-L-프롤린아미드
55		581.677	프로판-2-일 {(1R)-2-[(2S)-2-((2-[4-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-5-일)카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
56		817.953	(2S)-1- {(2R)-2-[(시클로펜틸카르바모일)아미노]-2-페닐아세틸}-N-(4- {5- [(2S)-1- [(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인돌-2-일)페닐페롤리딘-2-카르복스아미드
57		816.019	tert-부틸 {(2R)-1-[(2S)-2-((4-[5- {[(2S)-1- [(2R)-2-(tert-부록시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일]페롤리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인돌-2-일)페닐]카르바모일)페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부坦-2-일}카르바메이트
58		549.679	N- {2- [4- (아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-5-일}-1- [(2R)-2-페닐-2-(페롤리딘-1-일)아세틸]-L-프롤린아미드
59		699.945	(2S)-1- [(2R)-2-(디메틸아미노)-4-메틸펜타노일]-N-(4- {5- [(2S)-1- [(2R)-2-(디메틸아미노)-4-메틸펜타노일]페롤리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인돌-2-일)페닐페롤리딘-2-카르복스아미드(바람직하지 않은 명칭)

실시예	구조	MW	명칭
60		820.056	(2S)-1-[(2R)-2-페닐-2-(페리딘-1-일)아세틸]-N-(4-{5-((2S)-1-[(2R)-2-페닐-2-(페리딘-1-일)아세틸]페리딘-2-일)카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일}페닐)페롤리딘-2-카르복스아미드
61		785.914	(2S)-1-[(2R)-2-(1H-이미다졸-1-일)-2-페닐아세틸]-N-(4-{5-((2S)-1-[(2R)-2-(1H-이미다졸-1-일)-2-페닐아세틸]페리딘-2-일)카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일}페닐)페롤리딘-2-카르복스아미드
62		796.034	(2S)-1-[(2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸]-N-(4-{5-[(2S)-1-[(2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일}페닐)페롤리딘-2-카르복스아미드
63		692.822	tert-부틸 ((1S)-2-[(2S)-2-(4-[5-((2S)-1-아세틸페롤리딘-2-일)카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일]페닐)카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
64		692.822	tert-부틸 ((1R)-2-[(2S)-2-(4-[5-((2S)-1-아세틸페롤리딘-2-일)카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일]페닐)카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
65		692.866	tert-부틸 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-[(2S)-2-(4-((2S)-1-(프로판-2-일)페롤리딘-2-일)카르보닐)아미노]-1H-인돌-5-일)카르바모일)페롤리딘-1-일]에틸}카르바메이트
66		523.64	N-(2-[4-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-5-일)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤린아미드
67		563.706	N-(2-[4-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-5-일)-1-[(2R)-2-페닐-2-(페리딘-1-일)아세틸]-L-프롤린아미드

실시 예	구조	MW	명칭
68		811.99	tert-부틸 [(1R)-2-((2S)-2-[(2-[4-[(4-((2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세릴)페릴리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1H-인돌-5-일)카르바모일]페릴리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
69		811.99	tert-부틸 [(1R)-2-((2S)-2-[(4-[(5-((2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세릴)페릴리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일)카르바모일]페릴리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
70		810.017	(2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세릴]-N-[(4-[(5-((2S)-1-[(2R)-2-(디메틸부타노일)아미노]-2-페닐아세릴)페릴리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일]페닐]페릴리딘-2-카르복스아미드
71		660.823	(2S)-1-(시클로프로필아세릴)-N-[(4-[(5-((2S)-1-[(2R)-2-(디메릴아미노)-2-페닐아세릴)페릴리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일)페닐]페릴리딘-2-카르복스아미드
72		676.823	(2S)-1-[(2R)-2-(디메릴아미노)-2-페닐아세릴]-N-[(2-[(4-[(4-((2S)-1-[(2R)-2-트레타리히드로프루토-2-일)카르보닐)아미노]-1H-인돌-5-일)페릴리딘-2-카르복스아미드
73		920.035	tert-부틸 [(1R)-2-((2S)-2-[(4-[(5-((2S)-1-[(2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-4-풀루오로페닐)아세릴)페릴리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일)카르보닐]페릴리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
74		852.142	(2S)-1-[(2R)-2-[(메릴(3-메릴부틸)아미노)-2-페닐아세릴]-N-[(4-[(5-((2S)-1-[(2R)-2-[(메릴(3-메릴부틸)아미노)-2-페닐아세릴)페릴리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일)페닐]페릴리딘-2-카르복스아미드

설시 예	구조	MW	명칭
75		613.72	(2S)-1-[(2S)-테트라히드로포란-2-일카르보닐]-N-(4-(5-[(2S)-1-[(2S)-테트라히드로포란-2-일카르보닐]페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일}페닐)페롤리딘-2-카르복스아미드
76		777.972	N-(tert-부록시카르보닐)-D-발필-N-(4-(5-[(1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤릴)아미노)-1H-인돌-2-일}페닐)-L-프롤린아미드
77		673.778	(2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-N-(2-[4-((2S)-1-(1,3-옥사졸-2-일카르보닐)페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-5-일}페롤리딘-2-카르복스아미드
78		860.032	tert-부틸 [(1R)-2-[(2S)-1-[(4-5-[(2S)-2-[(2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]-L-프로파노일)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐]아미노)-2-옥소프로판-2-일]페닐]카르바메이트
79		567.694	tert-부틸 [(1R)-2-[(2S)-2-[(4-(메틸아미노)페닐]-1H-인돌-5-일]카르보닐]페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
80		696.857	(2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-N-(2-[4-((2S)-1-(페닐아세틸)페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-5-일}페롤리딘-2-카르복스아미드
81		765.964	(2S)-1-[(3R)-1-벤질페롤리딘-3-일]카르보닐-N-(4-5-[(2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일}페닐)페롤리딘-2-카르복스아미드
82		765.964	(2S)-1-[(3S)-1-벤질페롤리딘-3-일]카르보닐-N-(4-5-[(2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일}페닐)페롤리딘-2-카르복스아미드

[0877]

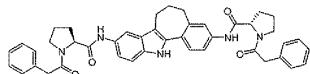
설시 예	구조	MW	명칭
83		719.935	N,N-디메틸-D-류질-N-(4-[5-((1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤릴)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐)-L-프롤린아미드
84		577.733	N-(2-[4-[(시클로펜틸카르보닐)아미노]페닐)-1H-인돌-5-일)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤린아미드
85		652.8	tert-부틸 [(2S)-1-((4-[5-((1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤릴)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일]카르바메이트
86		714.872	tert-부틸 [(1S)-2-((4-[5-((1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤릴)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐)아미노)-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
87		680.855	tert-부틸 [(2R)-1-((4-[5-((1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤릴)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐)아미노)-3-메틸-1-옥소부坦-2-일]카르바메이트

[0878]

설시 예 88 - (2S, 2'S)-N,N'-5, 6, 7, 12-테트라히드로벤조[6, 7]시클로헵타[1, 2-b]인돌-3, 9-디일비스[1-(페닐아세

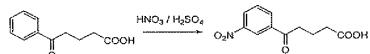
[0879]

[0880] 틸)파롤리딘-2-카르복스아미드]



[0880]

단계 1

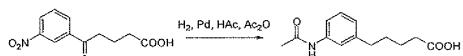


[0882]

[0883] HNO_3 (4 mL) 및 H_2SO_4 (2 mL)의 혼합물에 0°C에서 상기 카르복실산 (2 g, 10.4 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0°C 하에서 30 분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H_2O 20 mL에 0°C에서 끓고, 침전물을 여과하여, 화합물 (2 g)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 238.

[0884]

단계 2

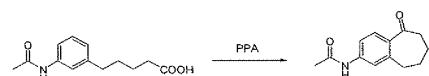


[0885]

[0886] HOAc (10 mL) 및 Ac_2O (3 mL)의 혼합물에 단계 1로부터의 니트로 화합물 (1 g, 4.3 mmol) 및 Pd/C (100 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 6 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜, 목적하는 화합물 (1 g)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 236.

[0887]

단계 3

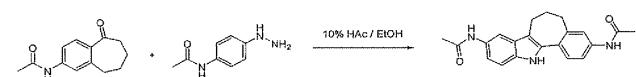


[0888]

[0889] 상기 단계 2로부터의 화합물 (150 mg, 0.64 mmol)을 PPA (6 mL)에 100°C에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 생성된 용액을 물 및 얼음의 혼합물 40 mL에 끓고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 농축시켜, 시클릭 생성물 (70 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 218.

[0890]

단계 4

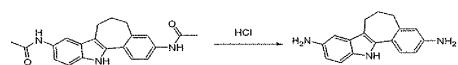


[0891]

[0892] 10% HOAc/EtOH (10 mL) 중의 단계 3으로부터의 케톤 (140 mg, 0.65 mmol) 용액에 4-아세트아미도페닐히드라진 (144 mg, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 4 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 생성된 용액을 진공하에 농축시키고, 물로 세척하고, EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 진공하에 농축시켜, 목적하는 화합물 (200 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 348.

[0893]

단계 5

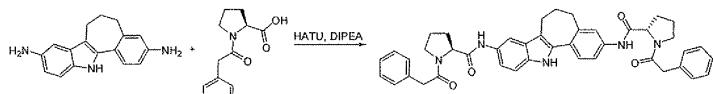


[0894]

[0895] EtOH (10 mL) 중의 상기 단계 4로부터의 생성물 (200 mg, 0.57 mmol) 용액에 6 N HCl (2 mL, 12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 밤새 교반하고, 냉각시키고, 생성된 용액을 농축시킨 다음, 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/에틸 아세테이트=5:1) 목적하는 화합물 (150 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 264.

[0896]

단계 6



[0897]

[0898]

MeCN (5 mL) 중의 단계 5로부터의 아닐린 (40 mg, 0.15 mmol) 용액에 프롤린 유사체 (70 mg, 0.3 mol), HATU (250 mg, 0.6 mmol) 및 DIPEA (80 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 목적하는 화합물 (10 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR δ: 7.62-7.20 (m, 16H), 4.58-4.54

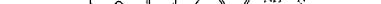
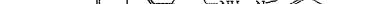
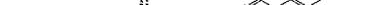
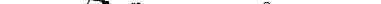
(m, 2H), 3.79-3.60 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.26-1.94 (m, 8H). MS (ESI) m/e

(M+H⁺): 694.

실시예 89-98

[0901]

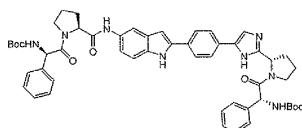
설신예 89-98의 학회들은 설신예 88에서 기재한 결과 육상학 박식으로 제조하였다.

설시 예	구조	MW	명칭
89		679.826	(2S,2'S)-N,N'-6,11-디히드로-5H-벤조[a]카르바졸-3,8-디일비스[1-(페닐아세틸)]피롤리딘-2-카르복스아미드
90		711.825	디벤조(2S,2'S)-2,2'-6,11-디히드로-5H-벤조[a]카르바졸-3,8-디일비스[1-(페닐아세틸)]피롤리딘-1-카르복실레이트
91		528.453	N-(8-브로모-6,11-디히드로-5H-벤조[a]카르바졸-3-일)-1-(페닐아세틸)-L-프롤린아미드
92		910.092	디-tert-부틸(6,11-디히드로-5H-벤조[a]카르바졸-3,8-디일비스[1-(2S)-2-옥소-1-페닐에탄-2,1-디일])피롤리딘-2-카르복스아미드
93		643.586	tert-부틸{(1S)-2-(2S)-2-(8-브로모-6,11-디히드로-5H-벤조[a]카르바졸-3-일)카르바모일]피롤리딘-2-카르바모일-1-일)-2-옥소-1-(페닐에틸)카르바메이트
94		765.942	(2S,2'S)-N,N'-6,11-디히드로-5H-벤조[a]카르바졸-3,8-디일비스[1-(2-디메틸아미노)-2-페닐아세틸]피롤리딘-2-카르복스아미드
95		779.968	(2S,2'S)-N,N'-6,11-디히드로-5,6,7,12-테트라히드로벤조[6,7]시클로헵타[1,2-b]인돌-3,9-디일비스[1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]피롤리딘-2-카르복스아미드
96		562.718	N-(6,11-디히드로-5H-벤조[a]카르바졸-3-일)-1-(2-(2S)-2-(3,3-디메틸부타노일)아미노)-2-페닐아세틸-L-프롤린아미드
97		564.69	tert-부틸{(1R)-2-(2S)-2-(6,11-디히드로-5H-벤조[a]카르바졸-3-일)카르바모일-1-일)-2-옥소-1-(페닐에틸)카르바메이트)피롤리딘-2-카르복스아미드
98		924.119	디-tert-부틸(5,6,7,12-테트라히드로벤조[6,7]시클로헵타[1,2-b]인돌-3,9-디일비스[1-(2S)피롤리딘-2-1-디일][(1R)-2-옥소-1-페닐에탄-2,1-디일])피롤리딘-2-카르복스아미드

[0902]

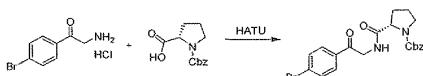
[0903]

실시예 99 - *tert-부틸* {*(1R)-2-[(2S)-2-(5-{4-[5-({[(2S)-1-{(2R)-2-[(tert-부톡시 카르보닐)아미노]-2-페닐
아세틸}페롤리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}-1H-이미다졸-2-일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐
에틸}카르바메이트*



[0904]

단계 1



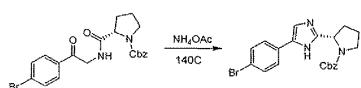
[0906]

[0907]

HATU (20 g, 52.3 mmol)를 MeCN (156 mL) 중의 아미노 케톤 (12 g, 48.5 mmol) 및 L-Cbz-Pro (12.4 g, 50 mmol)의 불균일 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 빙수조 내에서 냉각시키고, 이후 즉시 DIPEA (27 mL, 155 mmol)를 적가하였다. 염기를 첨가한 후, 냉각조를 치우고, 반응 혼합물을 추가로 50 분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 제거하고, 물 (125 mL)을 생성된 조 고체에 첨가하고, 약 1 시간 동안 교반하였다. 회백색 고체를 여과하고, 풍부한 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜, 목적하는 화합물 (20.68 g)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 446.

[0908]

단계 2



[0909]

[0910]

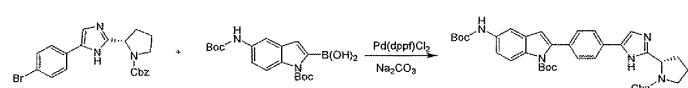
크실렌 (155 mL) 중의 상기 단계 1로부터의 생성물 (12.8 g, 31.12 mmol) 및 NH₄OAc (12.0 g, 155.7 mmol)의 혼합물을 밀봉된 투브 내에서 160°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 조심스럽게 분배시키고, 2상 시스템을 진탕한 후, 충분한 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 수성상의 pH를 약한 염기성으로 만들었다. 층을 분리하고, 수성층을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 426. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.31-7.52 (m, 9H), 7.17 (s, 1H), 5.12 ~ 5.20

(m, 2H), 5.00 ~ 5.01 (m, 1H), 3.50 ~ 3.52 (m, 2H), 2.96 ~ 2.97 (m, 1H), 1.97 ~ 2.17 (m, 3H).

[0911]

단계 3



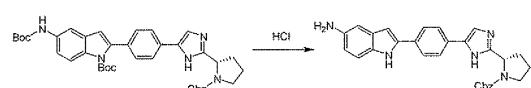
[0913]

[0914]

상기 단계 2로부터의 생성물 (327 mg, 0.77 mmol), 실시예 42로부터의 인돌 보론산 (290 mg, 0.77 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0.077 mmol), Na₂CO₃ (244 mg, 2.3 mmol), THF (20 mL) 및 H₂O (2 mL)의 혼합물을 N₂ 하에 밤새 환류시켰다. 혼합물을 물에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여, 목적하는 화합물을 수득하였고, 이것을 바로 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 678.

[0915]

단계 4



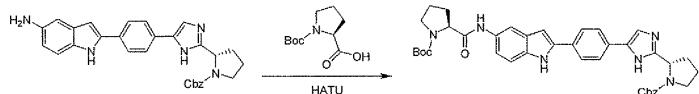
[0916]

[0917]

HCl/CH₃OH (5 N) 중의 단계 3으로부터의 생성물 용액을 3 시간 동안 교반하였다. 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 478.

[0918]

단계 5



[0919]

[0920]

단계 1에서 기재한 표준 HATU-매개 커플링 절차를 이용하여 이 반응물을 Boc-L-Pro-OH 및 상기 단계 4로부터의 생성물 사이에 위치시켰다.

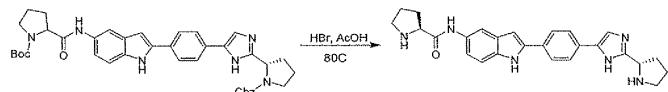
MS

(ESI) m/e (M+H⁺): 808. ¹H NMR (MeOD) δ: 8.95 (bs, 1H), 6.82 ~ 7.56 (m, 17H), 6.50 ~ 6.62 (m, 1H), 5.74 (bs, 1H), 5.38 ~ 5.39 (m, 1H), 4.91 ~ 5.08 (m, 2H), 4.66 (bs, 1H), 3.79 (bs, 1H), 3.40 ~ 3.54 (m, 2H), 3.19 (bs, 1H), 1.93 ~ 2.25 (m, 4H), 1.75 ~ 1.88 (m, 4H), 1.35 ~ 1.32 (m, 9H).

[0921]

[0922]

단계 6



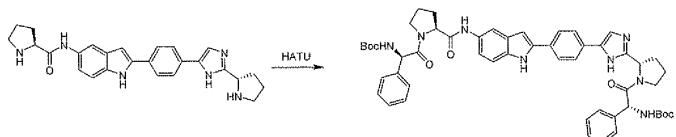
[0923]

[0924]

AcOH 20 mL 중의 단계 5로부터의 생성물 (220 mg, 0.3 mmol) 용액에 48% HBr 3 mL를 첨가하였다. 용액을 6시간 동안 80°C로 가열하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 DCM/i-PrOH (3:1)에 용해시키고, 포화 Na₂CO₃ 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 고체를 수득하였고, 이것을 바로 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 441.

[0925]

단계 7



[0926]

[0927]

MeCN (3 mL) 중에 HATU (0.6 mmol), 상기 단계 6으로부터의 디아민 (132 mg, 0.3 mmol) 및 R-Boc-Pro (129 mg, 0.6 mmol)를 함유하는 냉각 용액을 DIPEA (2.4 mmol)로 처리하고, 13 분에 걸쳐 적가하였다. 염기 첨가가 완료된 후, 냉각조를 치우고, 반응 혼합물을 추가로 30 분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하고; 물을 생성된 조 고체에 첨가하고, 약 1 시간 동안 교반하였다. 회백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜, 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 908.

¹H NMR (MeOD) δ: 7.66 ~ 7.84 (m, 6 H), 7.28 ~ 7.40 (m, 12H), 6.80 (s, 1H), 5.40 ~ 5.45 (m, 2H), 5.18 ~ 5.20 (m, 1H), 3.70 ~ 4.02 (m, 4 H), 1.80 ~ 2.12 (m, 8 H), 1.35 ~ 1.37 (m, 18 H).

[0928]

[0929]

실시예 100-116

[0930]

실시예 100-116의 화합물을 실시예 99에서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조	MW	명칭
100		807.958	벤질 (2S)-2-[5-(4-[(1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸)-L-프로필)아미노]-1H-인돌-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일]페닐리딘-1-카르복실레이트

[0931]

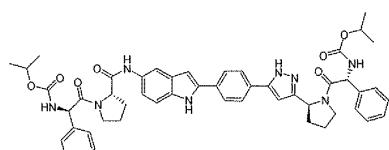
[0932]

실시예	구조	MW	명칭
109		701.833	프로판-2-일 ((1R)-2-[(2S)-2-{{2-(4-(2-[(2S)-1-아세틸파롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-1H-인돌-5-일]카르바모일}파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
110		659.795	프로판-2-일 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-[(2S)-2-{{2-(4-(2-[(2S)-파롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)-1H-인돌-5-일]카르바모일}파롤리딘-1-일]에틸)카르바메이트
111		547.663	프로판-2-일 ((1R)-2-[(2S)-2-{{4-(1H-인돌-2-일)페닐}-1H-이미다졸-2-일}파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
112		489.626	(2R)-2-(디메틸아미노)-1-[(2S)-2-{{5-[4-(1H-인돌-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일}파롤리딘-1-일]-2-페닐에탄
113		879.037	프로판-2-일 ((1R)-2-옥소-1-페닐-2-[(2S)-2-{{5-[4-(2-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐]아미노}-1H-인돌-2-일}페닐]-1H-이미다졸-5-일)파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
114		821	프로판-2-일 ((1R)-2-[(2S)-2-{{2-[4-(2-[(2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일}페닐]-1H-인돌-5-일]카르바모일}파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
115		582.108	프로판-2-일 ((1R)-2-[(2S)-2-{{4-(3-클로로-1H-인돌-2-일)페닐}-1H-이미다졸-2-일}파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
116		754.894	N-(메톡시카르보닐)-L-발릴-N-2-{{4-(2-[(2S)-1-[N-(메톡시카르보닐)-L-발릴]파롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일}페닐}-1H-인돌-5-일)-L-프롤린아미드

[0933]

[0934]

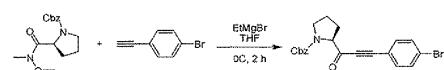
실시예 117 - 프로판-2-일[(1R)-2-옥소-1-페닐-2-[(2S)-2-{{3-(4-(5-[(2S)-1-[(2R)-2-페닐-2-[(프로판-2-일)카르보닐]아미노]아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐]아미노}-1H-인돌-2-일}페닐)-1H-파라졸-5-일]파롤리딘-1-일]에틸)카르바메이트



[0935]

[0936]

단계 1



[0937]

[0938]

THF (100 mL) 중의 4-브로모페닐아세틸렌 (5.0 g, 27.6 mmol) 용액을 0°C에서 EtMgBr 용액 (THF 중의 3 M, 9.84 mL, 29.5 mmol)으로 처리하였다. 10 분 후에, 냉각조를 치우고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, THF (50 mL) 중의 Z-프롤린의 웨인랩 아미드 (6.10 g, 20.9 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 켄칭시키고, EtOAc/H₂O로 희석하였다. 수성상을 EtOAc로 역추출하고 (2x), 합한 유기층을 세척하고 (H₂O, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔에 의해 정제하여 (PE:EA=10:1-4:1), 생성물을 크림색 고체로서 수득하였다 (7.0 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.37 ~ 7.47 (m, 2 H), 7.10 ~ 7.30 (m, 7 H), 4.98 ~ 5.32 (m, 2 H), 4.32 ~ 4.47 (m, 1 H), 3.45 ~ 3.61 (m, 2 H), 2.15 ~ 2.27 (m, 1 H), 2.03 ~ 2.12 (m, 1 H), 1.76 ~ 193 (m, 2 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 413.

[0939]

[0940]



[0941]

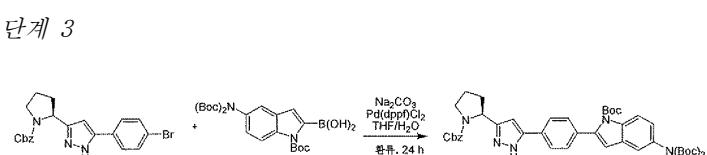
[0942]

EtOH (50 mL) 중의 단계 1로부터의 생성물 (7.0 g, 17 mmol) 및 히드라진 수화물 (85%, 1.6 mL)의 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켜, 목적하는 생성물을 수득하였다 (6.7 g).

[0943]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 426.

[0944]



[0945]

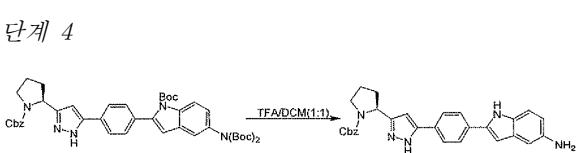
[0946]

상기 단계 2로부터의 생성물 (0.77 mmol), 실시예 42로부터의 인돌 보론산 (290 mg, 0.77 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0.077 mmol), Na₂CO₃ (244 mg, 2.3 mmol), THF (20 mL) 및 H₂O (2 mL)의 혼합물을 N₂ 하에 밤새 환류시켰다. 혼합물을 물에 끓고, CH₂Cl₂로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여, 목적하는 화합물을 수득하였고, 이것을 바로 다음 단계에서 사용하였다.

[0947]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 678.

[0948]

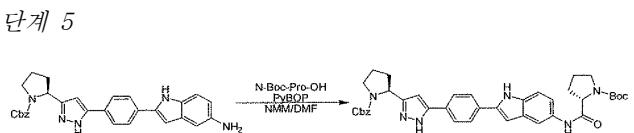


[0949]

[0950]

상기 단계 3으로부터의 생성물 (339 mg, 0.5 mmol)의 용액을 DCM 3 mL에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. TFA 3 mL를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 목적하는 생성물을 오일로 남겼고, 이것을 바로 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 378.

[0951]

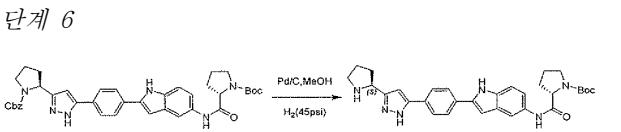


[0952]

[0953]

DMF (2 mL) 중의 PyBOP (0.3 mmol), 상기 단계 4로부터의 아민 (132 mg, 0.3 mmol) 및 N-Boc-L-Pro-OH (62 mg, 0.3 mmol) 용액을 N-메틸모르폴린 (1.2 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다 (5x). 유기상을 건조시키고, 농축시킨 다음, RPLC에 의해 크로마토그래피하여, 목적하는 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 675.

[0954]



[0955]

[0956]

단계 5로부터의 생성물 (100 mg, 0.15 mmol)을 MeOH에 용해시키고, 20% Pd(OH)₂ 20 mg로 처리한 다음, 45 psi에서 4 시간 동안 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과에 의해 제거하고, 여과물을 증발시켜 목적하는

생성물을 잔류시켰다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 541.

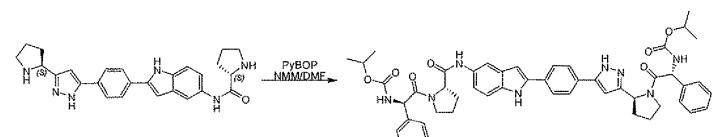
[0957] 단계 7



[0958]

[0959] 상기 단계 6으로부터의 생성물의 용액을 DCM 2 mL 및 TFA 2 mL에 용해시켰다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시켜 목적하는 생성물을 오일로서 수득하였고, 이것을 바로 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 441.

[0960] 단계 8



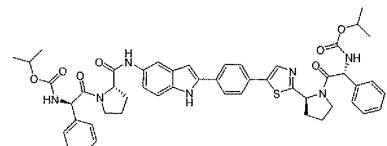
[0961]

[0962] DMF (5 mL) 중에 PyBOP (0.6 mmol), 상기 단계 7로부터의 디아민 (132 mg, 0.3 mmol) 및 R-i-Proc-Phg-OH (125 mg, 0.6 mmol)를 함유하는 용액을 N-메틸모르폴린 (2.4 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, EtOAc 20 mL로 회석시키고, 물로 세척하였다 (5x). 유기상을 건조시키고, 농축시킨 다음, RPLC에 의해 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 7.70 ~ 7.80(m, 4H), 7.05 ~ 7.55(m, 14H), 6.80 ~ 7.00(m, 1H), 5.10 ~ 5.50(m, 3H), 4.40 ~ 4.65(m, 2H), 3.25 ~ 4.00(m, 4H), 1.70 ~ 2.40(m, 9H), 1.05 ~ 1.20(m, 12H). MS (ESI) m / e (M+H⁺): 880.

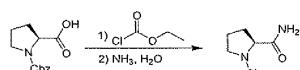
[0963]

[0964] 실시예 118 - 프로판-2-일[(1R)-2-옥소-1-페닐-2-{(2S)-2-[5-(4-{5-[(2S)-1-[(2R)-2-페닐-2-{[(프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노}아세틸]페롤리딘-2-일]카르보닐]아미노}-1H-인돌-2-일]페닐)-1,3-티아졸-2-일]페롤리딘-1-일]에틸]카르바메이트



[0965]

[0966] 단계 1



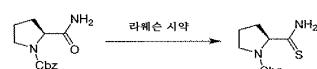
[0967]

[0968] THF 180 mL 중의 에틸 클로로포르메이트 (12 mL, 125 mmol)를 화합물 Z-Pro-OH (13.8 g, 55.5 mmol), TEA (7.71 mL, 55.5 mmol)의 냉각 용액 (-5°C)에 적가하였다. 생성된 슬러리를 20 분 동안 -5°C에서 교반한 후, 포화 NH₄OH (15 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 EtOAc (180 mL)에 녹였다. 용해되지 않은 백색 침전물은 여과해내고, EtOAc (100 mL)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 목적하는 생성물 (13.5 g)을 회백색 무정형 고체로서 수득하였다.

[0969]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 249.

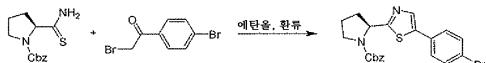
[0970] 단계 2



[0971]

[0972] 라웨슨 시약 (16.1 g, 39.9 mmol)을 PhMe (200 mL) 중의 아미드 (18 g, 72.6 mmol) 교반 슬러리에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 100°C로 가열한 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 풀래쉬 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제하여 (DCM/MeOH=1:0-20:1) 생성물 (18 g)을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 265.

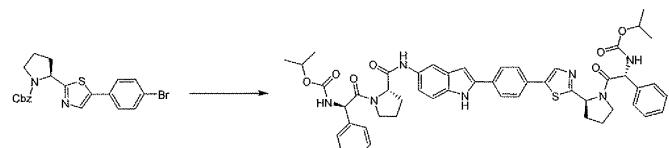
[0973] 단계 3



[0974]

[0975] EtOH (100 mL) 중의 단계 2로부터의 티오아미드 (10.0 g, 37.8 mmol) 및 브로모아세토페논 (10.0 g, 35.9 mmol) 혼합물을 90°C에서 150 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 (11 g)을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 444.

[0976] 단계 4



[0977]

[0978] 실시예 117, 단계 4-8에 기재한 것과 동일한 절차를 이용하여 상기 단계 3으로부터의 생성물을 최종 화합물로 전환시킬 수 있었다.

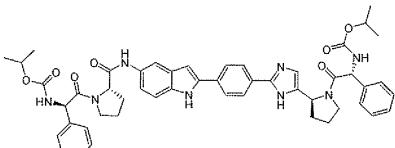
¹H NMR (MeOD) δ: 7.00 ~ 8.10(m,

19H), 5.40 ~ 5.60(m, 3H), 4.50 ~ 4.70(m, 1H), 3.45 ~ 4.10(m, 4H), 3.35 ~ 3.40(m, 1H), 1.80 ~

2.6(m, 9H), 1.05 ~ 1.30(m, 12H). MS (ESI) m / e (M+H⁺): 897.

[0979]

[0980] 실시예 119 - 프로판-2-일[(1R)-2-옥소-1-페닐-2-{(2S)-2-[2-(4-{5-[((2S)-1-[(2R)-2-페닐-2-{[(프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]아세틸]페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일}페닐)-1H-이미다졸-5-일]페롤리딘-1-일]에틸]카르바메이트



[0981]

[0982] 단계 1

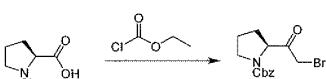


[0983]

[0984] 무수 THF (50 mL) 중의 4-브로모벤조니트릴 (1.82 g, 10 mmol) 용액에 LiHMDS (2 N, 15 mmol)를 N₂ 분위기하에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 1 N HCl로 켄칭시킨 후, 반응 혼합물을 5 분 동안 환류하여 가열하였다. 침전물을 여과에 의해 수집한 다음, 진공하에 건조시켜, 목적하는 화합물을 수득하였다 (1.9 g).

[0985] ¹H NMR (DMSO) δ: 7.74 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.2 Hz) 6.43 (br, 3H).

[0986] 단계 2



[0987]

[0988] THF (100 mL) 중의 Cbz-Pro-OH (2.9986 g, 12.0 mmol) 용액에 TEA (1.7 mL, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 용액을 -25°C로 냉각시키고, 에틸 클로로포르메이트 (1.6 mL, 12.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1 시

간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. 0.5 M 디아조메탄 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 샘플을 -10°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그의 본래 부피의 반으로 농축시키고, 포화 NaHCO₃ (50 mL)으로 1 회 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 조 물질을 실리카겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (40 g SiO₂, 헥산 중 0~50% 에틸 아세테이트) 디아조케톤 (2.29 g)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ:

7.32 (m, 5H) 5.13 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.81, 4.03, 4.17 (s, AB 사중선, 2H, *J*=4.0 Hz), 3.58 (m, 2H), 1.88-2.09, 2.17-2.38 (2, br m, 4H).

[0989]

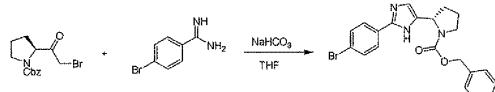
[0990] 무수 디에틸 에테르 (10 mL) 중의 N-카르보벤질옥시-L-프롤린 디아조케톤 (1.0 g, 3.6 mmol) 용액에 디에틸 에테르 중의 HBr 포화 용액을 N₂ 발생이 멈출 때까지 첨가하였다. 용액을 약 1 시간 동안 약 25°C에서 교반한 다음, 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하였다. 조 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 펜坦 중의 40% 에틸 아세테이트로 용출하여, 브로모케톤 (0.49 g)을 맑은 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃; 시스-트랜스 아미드 회전이성질체의 혼합물) δ: 7.35 (m, 5H),

5.28 (t, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 1.84-2.30 (br m, 4H).

[0991]

[0992] 단계 3

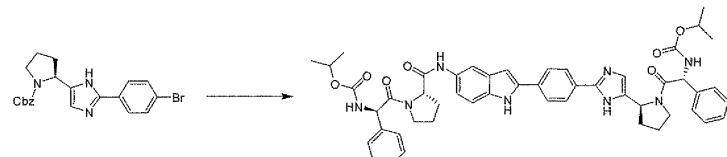


[0993]

[0994] THF (100 mL) 중의 브로모케톤 (3.25 g, 10 mmol) 및 아미딘 (1.97 g, 10 mol) 혼합물에 NaHCO₃ (1.7 g, 20 mmol)을 첨가하고, 혼탁액을 환류하여 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, 크로마토그래피하여, 화합물 7 (0.425 g)을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 426, 428.

[0995]

단계 4



[0996]

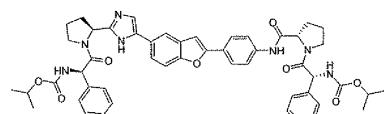
[0997] 실시예 117, 단계 4-8에서 기재한 것과 동일한 절차를 이용하여 상기 단계 3으로부터의 생성물을 최종 화합물로 전환시킬 수 있었다.

[0998]

¹H NMR (MeOD) δ: 7.7-8.0 (m, 5H), 7.3-7.5 (m, 10H), 6.9-7.1 (m, 3H), 6.8 (d, *J*=4.8Hz, 10H), 5.4-5.6 (m, 2H), 5.2-5.3 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.5-4.7 (m, 10H), 4.0 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 3.7 (d, *J*=4.84Hz, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.8-2.2 (m, 1H), 1.1-1.4 (m, 12H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 880.

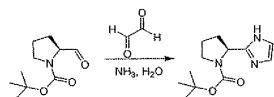
[0999]

실시예 120 - 1-[(2R)-2-페닐-2-{[(프로판-2-일옥시)카르보닐]아미노}아세틸]-N-{4-[5-(2{(2S)-1-[(2R)-2-페닐-2-{[(프로판-2-일옥시)카르보닐]아미노}아세틸]페롤리딘-2-일}-1H-이미다졸-5-일)-1-벤조푸란-2-일]페닐}-L-프롤린아미드



[1000]

단계 1



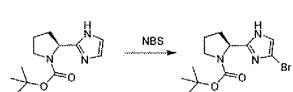
[1002]

[1003] 글리옥살 (물 중 40% 2.0 mL)을 NH₄OH (32 mL) 및 (S)-Boc-프롤리날 (8.564 g, 42.98 mmol)의 MeOH 용액에 적 가한 다음, 그 전부를 주위 온도에서 19 시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하고, 잔류물을 풀래쉬 크로마토그래피에 의해 정제한 후 (실리카겔, 에틸 아세테이트), 재결정화하여 (에틸 아세테이트), 화합물을 백색 솜털모양 고체로서 수득하였다 (4.43 g).

¹H NMR

(DMSO) δ: 11.68/11.59 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.23-1.73 (m, 4H), 1.39/1.15 (s, 9H).

단계 2



[1004]

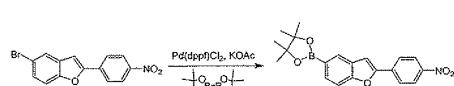
[1005]

[1006]

[1007] NBS (838.4 mg, 4.71 mmol)를 15 분에 걸쳐 이미다졸 (1.06 g, 4.50 mmol)의 냉각시킨 (얼음/물) CH₂Cl₂ 용액 (20 mL)에 배치로 첨가하였다. 반응 혼합물을 75 분 동안 교반하고 농축시켰다. 조 물질을 RPLC에 의해 정제하여, 모노 브로마이드를 그의 디브로모 유사체 및 출발 물질로부터 분리시켰다. HPLC 용리액을 과량의 NH₃/MeOH으로 중성화하고, 휘발성 성분을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 물 사이에 분배시키고, 수성층을 물로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜, 화합물을 백색 고체로서 (374 mg) 수득하였다.

¹H NMR (DMSO) δ: 12.12 (br s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.31 (m, 1H; 물 신호와 중첩됨), 2.25-1.73 (m, 4H), 1.39/1.17 (s, 3.8H + 5.2H)

단계 3



[1008]

[1009]

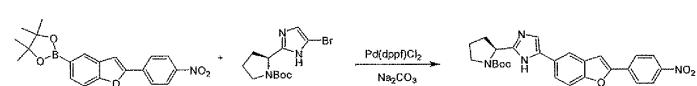
[1010]

[1011] 디옥산 (500 mL) 중의 실시예 19, 단계 1로부터의 벤조푸란 (15 g, 0.05 mol), 비스(피나콜레이토)디보론 (25.4 g, 0.1 mol), Pd(dppf)Cl₂ (1 g), KOAc (0.1 mol) 혼합물을 환류하에 N₂ 분위기하에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 남겼고, 이것을 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 수득하였다 (12 g).

¹H NMR

(DMSO) δ: 8.28 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H).

단계 4



[1012]

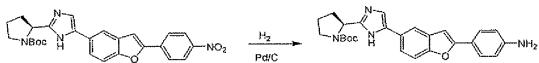
[1013]

[1014]

[1015] 이 반응은 실시예 117에서 기재한 것과 유사한 방식으로 수행하였다.

[1016] MS (ESI) m/e (M+H⁺): 475.

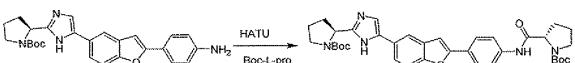
[1017] 단계 5



[1018] 단계 4로부터의 생성물 (475 mg, 1.0 mmol)을 EtOH에 용해시키고, 10% Pd/C 20 mg으로 처리한 다음, 5 시간에 걸쳐 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과에 의해 제거하고, 여과물을 증발시켜 목적하는 생성물을 남겼다.

[1020] MS (ESI) m/e (M+H⁺): 445.

[1021] 단계 6



[1022] MeCN (10 mL) 중에 HATU (1.0 mmol), 상기 단계 5로부터의 아민 (445 mg, 1.0 mmol) 및 N-Boc-L-Pro-OH (215 mg, 1.0 mmol)를 함유하는 용액을 DIPEA (1.2 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다 (5x). 유기상을 건조시키고, 농축시킨 다음, 실리카겔 크로마토그래피에 의해 크로마토그래피하여 (EtOAc), 목적하는 화합물을 수득하였다.

[1024] MS (ESI) m/e (M+H⁺): 642.

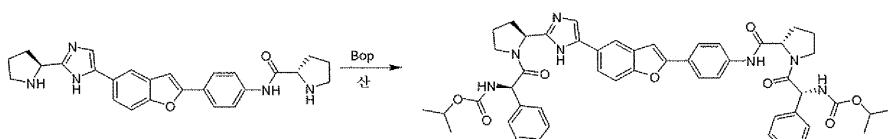
[1025] 단계 7



[1026] 상기 단계 6으로부터의 생성물의 용액을 DCM 2 mL 및 TFA 2 mL에 용해시켰다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시켜 목적하는 생성물을 오일로서 수득하였고, 이것을 다음 반응에 바로 사용하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 442.

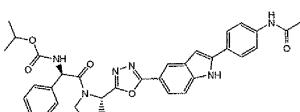
[1028] 단계 8



[1029] DMF (5 mL) 중에 BOP 시약 (222 mg, 0.5 mmol), 상기 단계 7로부터의 디아민 (112 mg, 0.25 mmol) 및 R-i-Proc-Phg-OH (125 mg, 0.6 mmol)를 함유하는 용액을 N-메틸모르폴린 (2.4 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, EtOAc 20 mL로 희석하고, 물로 세척하였다 (5x). 유기상을 건조시키고, 농축시킨 다음, RPLC에 의해 크로마토그래피하여, 목적하는 화합물을 수득하였다.

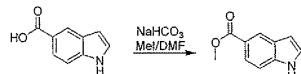
¹H NMR(MeOD) δ: 6.8-7.9 (m, 19H), 5.1-5.5 (m, 3H), 4.5 (m, 1H), 3.5-4.04 (m, 2H), 1.6-2.5 (m, 9H), 0.9-1.3 (m, 12H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 880.

[1032] 실시예 121 - 프로판-2-일((1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[4-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-5-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트



[1033]

단계 1



[1035]

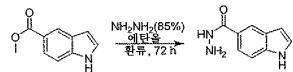
[1036] DMF 60 mL 중의 5-카르복시인돌 (32.2 g, 0.2 mol), NaHCO₃ (53.36 g, 0.64 mol), 메틸 요오다이드 (122.22 g, 0.86 mol) 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기층을 비카르보네이트 용액으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜, 5-(메톡시카르보닐)인돌을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO) δ: 11.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 ~ 7.47 (m, 2H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). MS

(ESI) m/e (M+H⁺): 176.

[1037]

단계 2



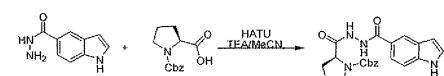
[1039]

[1040] 에탄올 (200 mL) 중의 에스테르 (28 g, 0.16 mmol) 및 NH₂NH₂ (85%, 50 mL) 혼합물을 48 시간 동안 환류하여 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5% MeOH/DCM), 화합물 (25 g)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO) δ: 11.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.32 (s, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 176.

[1041]

단계 3

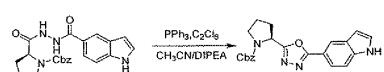


[1043]

[1044] 표준 HATU 아미드 결합 형성 절차를 이용하여 상기 단계 3으로부터의 생성물을 캐플링시켰다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 407.

[1045]

단계 4



[1046]

[1047] CH₃CN (500 mL) 중의 상기 단계 3으로부터의 생성물 (100 g, 0.25 mol), PPh₃ (98.4 g, 0.375 mol) 및 DIPEA (96.7 g, 0.75 mol) 혼탁액에 실온에서 C₂Cl₆ (82.8 g, 0.35 mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc/H₂O로 분배시켰다. 층을 분리시키고, 수성상을 EtOAc로 재추출하고 (2X), 합한 유기층을 진공하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5% MeOH/DCM), 화합물 4를 수득하였다 (55 g).

[1048]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 389

[1049]

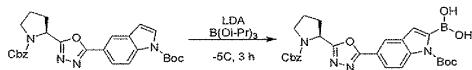
단계 5



[1050]

[1051] 디-tert-부틸 디카르보네이트 (30.7 g, 142 mmol)를 DCM 50 mL 중의 인돌 (55.0 g, 142 mmol), DMAP (2.0 g) 및 DIPEA (18.3 g, 142 mmol) 용액에 0°C에서 적가하였다. 반응물을 밤새 실온으로 교반한 후, 이를 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA=2:1)에 의해 정제하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 489.

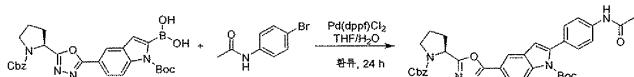
[1052] 단계 6



[1053]

[1054] 단계 5로부터의 화합물 인돌 (977 mg, 2 mmol), (*i*PrO)₃B (3.0 g, 16 mmol) 및 무수 THF (100 mL)의 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. LDA (THF 중에서 *n*-BuLi 및 *i*Pr₂NH로부터 제조함, 약 8 mmol)를 서서히 첨가하고, 혼합물을 2 시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 1 N HCl로 pH=3으로 켄칭시키고, CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (PE/DCM= 1/1 → 순수한 CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/아세톤=10/1 → 순수한 아세톤), 생성물 8을 수득하였다 (0.5 g).

[1055] 단계 7

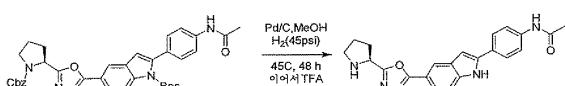


[1056]

[1057] 단계 6으로부터의 생성물 (0.38 mmol), 실시예 42로부터의 인돌 보론산 (145 mg, 0.38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0.038 mmol), Na₂CO₃ (122 mg, 1.15 mmol), THF (10 mL) 및 H₂O (1 mL)의 혼합물을 N₂ 하에서 밤새 환류시켰다. 혼합물을 물에 끓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여, 목적하는 화합물을 수득하였고, 이것을 바로 다음 단계에서 사용하였다.

[1058] MS (ESI) m/e (M+H⁺): 622.

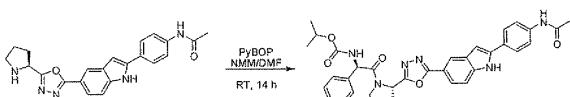
[1059] 단계 8



[1060]

[1061] 단계 7로부터의 생성물 (0.15 mmol)을 MeOH에 용해시키고, 20% Pd(OH)₂ 20 mg으로 처리한 다음, 45 psi에서 4 시간 동안 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과에 의해 제거하고, 여과물을 증발시킨 다음, DCM 1 mL에 용해시키고, 이어서 TFA 1 mL로 처리하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 추가 정제없이 바로 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 488.

[1062] 단계 9



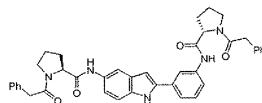
[1063]

[1064] DMF (1 mL) 중에 PyBOP (44 mg, 0.1 mmol), 상기 단계 8로부터의 아민 (49 mg, 0.1 mmol) 및 R-i-Proc-Phg-OH (21 mg, 0.1 mmol)를 함유하는 용액을 N-메틸모르폴린 (0.6 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다 (5 회). 유기상을 건조시키고, 농축시킨 다음, RPLC에 의해 크로마토그래피하여, 목적하는 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD): δ 7.90 ~ 8.35(m, 1H), 7.70 ~ 7.85(m, 2H), 7.60 ~ 7.70(m, 2H), 7.20 ~ 7.52(m, 7H), 6.55 ~ 7.20(m, 1H), 5.50 ~ 5.60(m, 1H), 5.30 ~ 5.50(m, 1H), 4.75 ~ 4.85(m, 1H), 3.70 ~ 4.10(m, 1H), 3.35 ~ 3.50(m, 1H), 1.95 ~ 2.50(m, 7H), 1.10 ~ 1.30(m, 6H). MS (ESI) m / e (M+H⁺): 607.

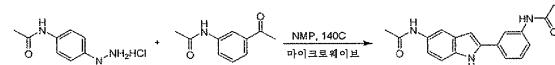
[1065]

[1066] 실시예 122 - (2*S*)-1-(페닐아세틸)-N-{3-[5-((2*S*)-1-(페닐아세틸)페롤리딘-2-일)카르보닐]아미노}-1*H*-인돌-2-일]페닐]페롤리딘-2-카르복스아미드



[1067]

단계 1

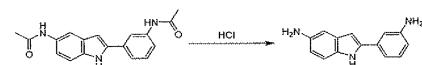


[1069]

NMP (5 mL) 중의 히드라진 (1 g, 5 mmol) 및 3-아세틸아세트아닐리드 (0.88 g, 5 mmol) 용액을 150°C에서 마이크로웨이브 하에 10 분 동안 가열하였다. 용액을 물에 끓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 308 (M+H)⁺.

[1071]

단계 2



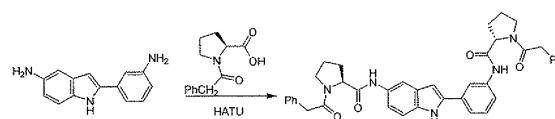
[1072]

수성 HCl (4 N, 5 mL)에 상기 단계 1로부터의 생성물 (300 mg, 1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여, 화합물을 수득하였다 (200 mg).

[1074]

MS (m/z): 224 (M+H)⁺.

단계 3



[1076]

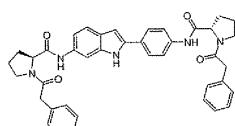
MeCN (5 mL) 중의 상기 단계 2로부터의 화합물 (35 mg, 0.148 mmol) 용액에 N-페닐아세틸-L-프롤린 (15 mg, 0.0673 mmol), DIPEA (26 mg, 0.202 mmol) 및 HATU (56 mg, 0.148 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여, 목적하는 생성물을 수득하였다 (15 mg).

MS (ESI) m/e

(M+H⁺): 654. ¹H NMR (MeOD) δ: 8.0 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.6-7.1 (m, 14H), 6.7 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 3.9-3.5 (m, 9H), 2.4-1.7 (m, 8H).

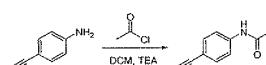
[1078]

실시예 123 - (2S)-1-(페닐아세틸)-N-{4-[6-([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐]아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}파롤리딘-2-카르복스아미드



[1080]

단계 1

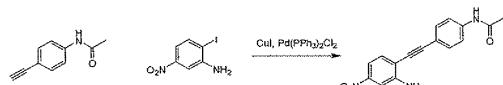


[1082]

DCM (60 mL) 중의 4-에티닐아닐린 (1 g, 8.5 mmol)의 교반 용액에 아세틸 클로라이드 (0.8 g, 10 mmol) 및 TEA (1.7 g, 17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물, 1 N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 진공하에 농축시켜, 목적하는 생성물을 수득하였고 (900 mg), 이것을 정제없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 160.

[1084]

단계 2



[1085]

[1086]

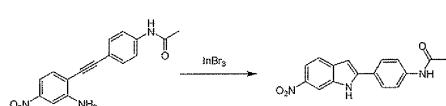
무수 THF (6 mL) 중의 4-에티닐아세트아닐리드 (800 mg, 3.1 mmol)의 교반 용액에 화합물 2 (0.5 g, 3.1 mmol), $PdCl_2(Ph_3P)_3$ (33 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) 및 TEA (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 빛으로부터 보호하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 DCM으로 세척하여, 목적하는 화합물 (300 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1087]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 296.

[1088]

단계 3



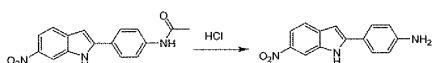
[1089]

[1090]

톨루엔 (2 mL) 중의 상기 단계 2로부터의 화합물 (200 mg, 0.68 mmol)의 교반 용액에 $InBr_3$ (2 mg, 0.004 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물로 세척하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 목적하는 인돌 (170 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 296.

[1091]

단계 4



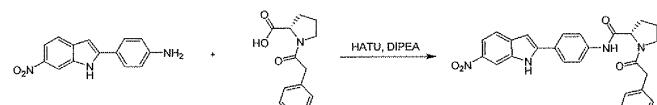
[1092]

[1093]

EtOH (5 mL) 중의 상기 단계 3으로부터의 생성물 (100 mg, 0.34 mmol)의 교반 용액에 3 N HCl (1 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 진공하에 농축시켜, 목적하는 아닐린 (80 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 254.

[1094]

단계 5



[1095]

[1096]

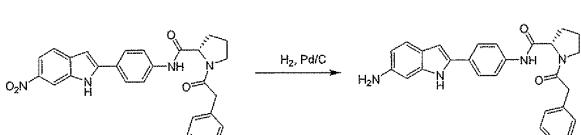
아세토니트릴 (5 mL) 중의 단계 4로부터의 아닐린 (50 mg, 0.2 mmol) 용액에 N-페닐아세틸-L-프롤린 (56 mg, 0.2 mol), HATU (167 mg, 0.4 mmol) 및 DIPEA (100 mg, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 RPLC에 의해 정제하여 목적하는 화합물 (40 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1097]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 469.

[1098]

단계 6



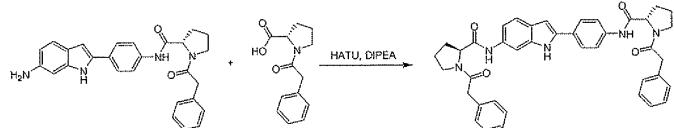
[1099]

[1100]

THF (2 mL) 중의 니트로 화합물 (40 mg, 0.08 mmol) 용액에 Pd/C (20 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기하에 1 시간 동안 교반하였다. H_2 를 N_2 로 교체한 후, Pd/C 를 여과해내고, 여과물을 진공하에 증발시켜, 목적하는 아미노인돌 (40 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 439.

[1101]

단계 7



[1102]

[1103]

아세토니트릴 (5 mL) 중의 상기 단계 6으로부터의 생성물 (40 mg, 0.1 mmol) 용액에 N-페닐아세틸-L-프롤린 (23 mg, 0.1 mmol), HATU (70 mg, 0.2 mmol) 및 DIPEA (25 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 RPLC에 의해 정제하여 목적하는 화합물 (15 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (MeOD) δ:

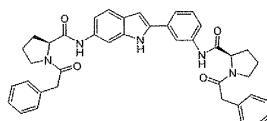
7.81 (m, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 10H), 6.96 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.63-4.50 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 8H), 2.23-1.92 (m, 8H). MS (ESI)

m/e (M+H⁺): 654.

[1104]

[1105]

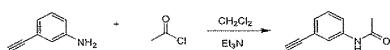
실시예 124 - (2S)-1-(페닐아세틸)-N-{3-[6-([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐]아미노)-1H-인돌-2-일]페닐]파롤리딘-2-카르복스아미드



[1106]

[1107]

단계 1



[1108]

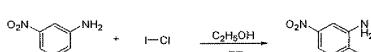
DCM 40 mL 중의 3-에티닐아닐린 (1.17 g, 10 mmol) 및 1.5 mL Et₃N 용액에 아세틸 클로라이드 (1 g, 13 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (100 mL)로 추출하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 NaSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 3-에티닐아세트아닐리드 (1.5 g)를 수득하였다.

[1109]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 160.

[1110]

단계 2

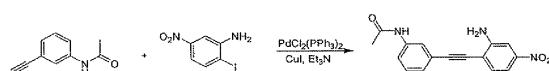


[1111]

3-나트로아닐린 (6.9 g, 0.05 mmol)을 에탄올 150 mL에 용해시키고, 요오드 클로라이드 (8.1 g, 0.05 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (100 mL)로 추출하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 NaSO₄ 상에서 건조시켰다. 진공하에 농축시킨 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (PE/EtOAc=40:1→20:1), 목적하는 생성물을 수득하였다 (8.9 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 265.

[1112]

단계 3



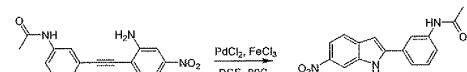
[1113]

3-에티닐아세트아닐리드 (480 mg, 3 mmol) 및 2-요오도-5-나트로아닐린 (800 mg, 3 mmol)을 무수 THF (30 mL)에 용해시키고, PdCl₂(PPh₃)₂ (105 mg, 0.15 mmol) 및 CuI (28.5 mg, 0.15 mmol), Et₃N (1 mL)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 보호하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 추출하고 (50x2 mL), 물 (40 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 NaSO₄ 상에서 건조시켰다. 진공하

에 농축시킨 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (DCM/MeOH =50:1→20:1), 목적하는 생성물을 수득하였다 (620 mg).

[1117] MS (ESI) m/e (M+H⁺): 296.

[1118] 단계 4

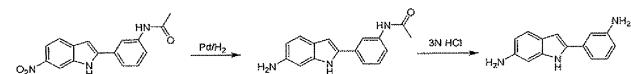


[1119] [1120] DCE (15 mL) 중의 단계 3으로부터의 생성물 (295 mg, 1.0 mol)의 용액에 PdCl₂ (9 mg, 0.05 mmol) 및 FeCl₃ (8 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 추출하고 (2x), 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 진공하에 농축시킨 후, 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 (DCM/MeOH=50:1), 목적하는 생성물을 수득하였다 (240 mg).

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 296. ¹H

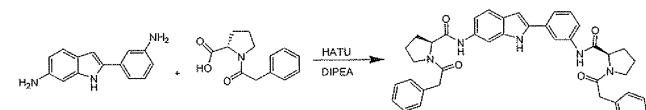
NMR (DMSO) δ: 0.12 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*= 8.0 Hz, 2 H), 7.45~7.94 (m, 6 H), 7.03 (s, 1 H), 2.10 (s, 3 H).

[1121] 단계 5



[1122] [1124] 40 mL EtOH 중의 단계 4로부터의 생성물 (200 mg, 0.67 mmol), Pd/C (10 mg, 0.034 mmol) 혼탁액을 H₂ 보호하에 두고, 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과한 다음, 여과물을 농축시켜, 생성물을 수득하였다 (160 mg). 잔류물을 3 N HCl 20 mL에 용해시키고, 혼합물을 80°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, 잔류물을 정제하여, 목적하는 화합물 (120 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) (M+H⁺): 224

[1125] 단계 6



[1126]

[1127] CH₃CN (5 mL) 중의 화합물 10 (50 mg, 0.224 mmol), N-페닐아세틸-L-프롤린 (110 mg, 0.45 mmol), DIPEA (88 mg, 0.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 다음, 여기에 HATU (82 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 표적을 수득하였다 (70 mg).

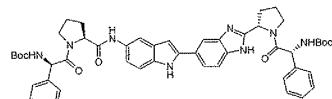
MS (ESI) m/e

(M+H⁺): 654 ¹H NMR (MeOD): δ 7.95 (d, *J*= 8.0 Hz, 2 H), 7.86~7.21 (m, 13 H), 6.98 (d, *J*= 8.0 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.57 (m, 2H), 3.53 (m, 3 H), 2.02~2.31 (m, 8 H).

[1128] 실시예

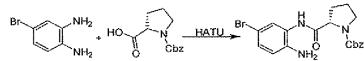
125

tert-부틸[(1R)-2-((2S)-2-[(2-((2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸}피롤리딘-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-일)-1H-인돌-5-일)카르바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트



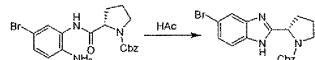
[1130]

단계 1



[1133] MeCN (100 mL) 중의 4-브로모-1,2-페닐렌디아민 (3.1 g, 16 mmol), L-프롤린 (4.3 g, 16 mmol), DIPEA (3 mL) 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 다음, HATU (6 g, 17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (100 mL)로 세척하고, EtOAc로 추출하고 (3 회), 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (DCM/MeOH = 100:1 \rightarrow 50:1), 목적하는 화합물을 수득하였다 (5.0 g). MS (ESI) m/e (M+H $^+$): (418,420).

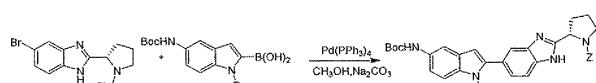
단계 2



[1136] 단계 1로부터의 생성물 (5 g, 7.2 mmol)을 아세트산 50 mL에 용해시켰다. 반응 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 아세트산을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (DCM/MeOH = 150:1 \rightarrow 100:1), 목적하는 화합물을 수득하였다 (3.8 g).

[1137] MS (ESI) m/e (M+H $^+$): (400,402).

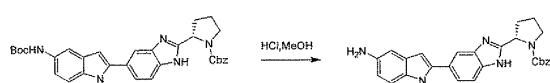
단계 3



[1140] THF 30 mL 중의 단계 3으로부터의 생성물 (1.2 g, 3 mmol), 1,5-비스-Boc-5-아미노인돌-2-보론산 (1.2 g, 3 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (240 mg), Na_2CO_3 (1 g, 9 mmol) 및 H_2O (3 mL)의 혼탁액을 N_2 보호하에서 75°C에서 밤새 환류시키면서 반응시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 물 50 mL로 세척하고, EtOAc 100 mL로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고 칼럼 크로마토그래피하여 (CH_2Cl_2 /MeOH = 250:1 \rightarrow 200:1), 목적하는 화합물을 수득하였다 (500 mg).

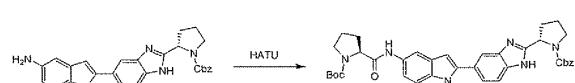
[1141] MS (ESI) m/e (M+H $^+$): 652

단계 4



[1144] 단계 3으로부터의 생성물 (500 mg, 0.9 mmol)을 MeOH/HCl (20 mL) 중에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 고진공하에 건조시켰다. MS (ESI) m/e (M+H $^+$): 452.

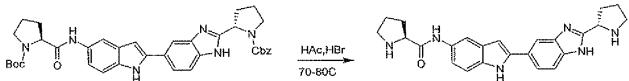
단계 5



[1147] CH_3CN (10 mL) 중의 단계 4로부터의 아닐린 (450 mg, 1 mmol), (S)-N-Boc 프롤린 (215 mg 1 mmol), DIPEA (0.4 mL) 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 다음, HATU (400 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (CH_2Cl_2 /MeOH = 250:1 \rightarrow 200:1). MS (ESI) m/e (M+H $^+$): 649.

[1148]

단계 6



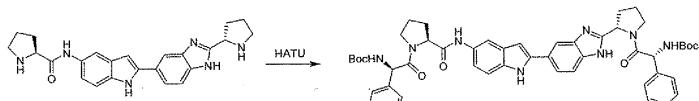
[1149]

[1150]

단계 5로부터의 생성물 (290 mg, 0.45 mmol)을 아세트산 5 mL에 용해시키고, HBr (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70-80°C로 가열하고, 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 추출하고 (2x), 수성 NaHCO₃ 및 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 목적하는 화합물 (160 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 415.

[1151]

단계 7



[1152]

[1153]

CH₃CN (10 mL) 중의 단계 6으로부터의 생성물 (100 mg, 0.24 mmol), (R)-N-Boc-Phg (120 mg, 0.48 mmol), DIPEA (0.4 mL)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 다음, HATU (200 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다 (54 mg).

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 882. ¹H NMR (MeOD) δ: 7.96-7.69(m, 4H), 7.49-6.84(m, 13H),

5.50-5.40(m, 2H), 4.06-3.94 (m, 2H), 2.27-1.88 (m, 8H), 1.37 (s, 18H).

[1154]

[1155]

실시예 126 - (2S)-N-{4-[3-브로모-5-({[(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드



[1156]

[1157]

THF 5 mL 중의 인돌 (1 당량) 용액에 NBS (278 mg, 1 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여, 표적으로 하는 할로겐화된 화합물을 수득하였다.

¹H NMR

(MeOD) δ: 7.9-7.5 (m, 5H), 7.4-7.0 (m, 12H), 5.2-4.9 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 3.8-3.5 (m, 6H), 2.5-1.8 (m, 8H).

[1158]

[1159]

실시예 127 - tert-부틸{(1S)-2-[(2S)-2-({2-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-플루오로-1H-인돌-5-일}카르바모일)파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트



[1160]

[1161]

아세토니트릴/DMSO (5 mL, 1:1) 중의 인돌 (1 당량) 용액에 셀렉트플루오로 (1 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 33 시간 동안 교반한 후 이것을 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 7.9-7.68 (m, 3H), 7.8-7.7

(m, 2H), 7.5-7.3 (m, 6H), 7.3 (m, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 7H), 2.1-2.0 (m, 3H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.4 (m, 9H).

MS (m/z): 711 (M+H)⁺.

[1163]

실시예 128-154

[1164]

실시예 128-154의 화합물을 실시예 126 또는 실시예 127에서 기재한 것과 유사한 방식으로 인돌 또는 벤조푸란 화합물을 직접 할로겐화하여 제조할 수 있다.

실시예	구조	MW	명칭
128		688.233	(2S)-N-{4-[3-클로로-5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]-1-(페닐)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드
129		671.778	(2S)-N-{4-[3-플루오로-5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]-1-(페닐)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드
130		902.044	tert-부틸 ((1S)-2-[(2S)-2-((4-[5-(([(2S)-1-((2S)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-3-플루오로-1H-인돌-2-일]-1-(페닐)카르바모일)파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
131		630.15	tert-부틸 ((1S)-2-[(2S)-2-((2-[(4-(아세틸아미노)페닐)-3-클로로-1H-인돌-5-일]카르바모일)파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
132		779.684	(2S)-N-{4-[3-요오도-5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]-1-(페닐)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드

[1165]

설명 예	구조	MW	명칭
133		710.813	tert-부틸 {(1S)-2-[(2S)-2-((2-일)카르보닐)아미노)페닐]-3-플루오로-1H-인돌-5-일} 카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
134		898.1	(2S)-1-((2S)-2-[(3,3-디메틸부타노일)아미노]-2-페닐아세틸)-N-{4-[(2S)-1-((2S)-2-[(3,3-디메틸부타노일)아미노]-2-페닐아세틸)페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-3-플루오로-1H-인돌-2-일]-페닐)페롤리딘-2-카르복스아미드
135		902.044	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((4-[(2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸)페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-3-플루오로-1H-인돌-2-일]페닐)카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
136		613.695	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((2-[(4-(아세틸)아미노)페닐]-3-플루오로-1H-인돌-5-일)카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
137		710.813	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((2-[(4-((2S)-1-아세틸)페롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)페닐]-3-플루오로-1H-인돌-5-일)카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
138		639.733	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((3-플루오로-2-[(2-옥소페롤리딘-1-일)페닐]-1H-인돌-5-일)카르바모일)페롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
139		567.669	N-{2-[4-(아세틸)아미노)페닐]-3-플루오로-1H-인돌-5-일}-1-[(2R)-2-페닐-2-(페롤리딘-1-일)아세틸]-L-프롤린아미드
140		551.623	N-(tert-부록시카르보닐)-D-알라인-N-(2-[(4-(아세틸)아미노)페닐]-3-플루오로-1H-인돌-5-일)-L-프롤린아미드
141		541.631	N-{2-[4-(아세틸)아미노)페닐]-3-플루오로-1H-인돌-5-일}-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤린아미드

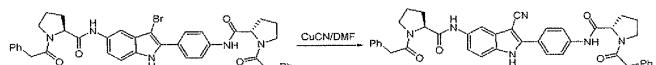
실시 예	구조	MW	명칭
142		593.705	N-(tert-부록시카르보닐)-D-리신- <i>N</i> -(2-[4-(아세틸아미노페닐)-5-플루오로-1H-인돌-5-일]-L-프롤린아미드
143		815.953	프로판-2-일 [(1R)-2-((2S)-2-[(4-5-(((2S)-1-(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노]-3-플루오로-1H-인돌-2-일)페닐]카르바모일]파롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
144		754.866	tert-부틸(2S)-2-[(3-플루오로-2-4-(((2S)-1-(2R)-2-페닐-2-[(프로판-2-일옥시)카르보닐]아미노)아세틸)파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노]페닐)-1H-인돌-5-일]카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트
145		935.88	프로판-2-일 [(1R)-2-((2S)-2-[(4-3-브로모-5-(((2S)-1-(2R)-2-일옥시)카르보닐)아미노)아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노]-1-벤조푸란-2-일]페닐)카르바모일]파롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸]카르바메이트
146		819.806	(2S)-N-(4-3-브로모-5-(((2S)-1-(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸)파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노]-1-벤조푸란-2-일]페닐)-1-(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-카르복스아미드
147		879.772	메틸 {(1R)-2-((2S)-2-((4-3-브로모-5-(((2S)-1-(2R)-2-[(메톡시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸)파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-1-벤조푸란-2-일]페닐)카르바모일]파롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
148		749.847	메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-((4-3-플루오로-5-(((2S)-1-((2S)-2-[(메톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]카르바모일)파롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카르바메이트
149		603.521	N-{2-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-브로모-1-벤조푸란-5-일}-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-L-프롤린아미드

실시 예	구조	MW	명칭
150		875.915	(2S)-N-(4-(3-브로모-5-[(2S)-1-[(2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1-벤조프란-2-일]페닐)-1-[(2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-카르복스아미드
151		700.639	(2S)-1-아세틸-N-(4-(3-브로모-5-[(2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1-벤조프란-2-일]페닐)파롤리딘-2-카르복스아미드
152		963.935	tert-부틸 ((1S)-2-((2S)-2-((4-(3-브로모-5-((2S)-1-((2R)-2-(tert-부록시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1-벤조프란-2-일]페닐)카르바메이트
153		733.669	(2S)-N-{4-[3-브로모-5-((2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일)카르보닐]아미노}-1-벤조프란-2-일]페닐)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드
154		963.935	tert-부틸 ((1R)-2-((2S)-2-((4-(3-브로모-5-((2S)-1-((2R)-2-(tert-부록시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1-벤조프란-2-일]페닐)카르바메이트

[1168]

[1169]

실시 예 155 - (2S)-N-{4-[3-아노-5-((2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일)카르보닐]아미노}-1H-인돌-2-일]페닐}-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드



[1170]

[1171]

실시 예 126으로부터의 브로모 화합물 (150 mg, 0.2 mmol), CuCN (50 mg, 0.6 mmol) 및 DMF (3 mL) 혼합물을 N₂ 보호하에 밤새 환류시켰다. 혼합물을 RPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

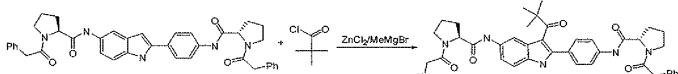
MS (ESI) m/e (M+H⁺): 679. ¹H NMR

(CDCl₃) δ: 7.73-7.70 (m, 4H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.21-7.04 (m, 6H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.81-3.59 (m, 4H), 2.48-1.97 (m, 8H).

[1172]

[1173]

실시 예 156 - (2S)-N-{4-[3-(2,2-디메틸프로파노일)-5-((2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일)카르보닐]아미노}-1H-인돌-2-일]페닐}-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드



[1174]

[1175]

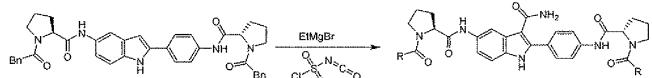
CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 인돌 (50 mg, 0.076 mmol)의 교반 용액에 무수 ZnCl₂ (54 mg, 0.4 mmol)에 이어 MeMgBr (Et₂O 중의 3.0 M, 0.4 mL, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 10 분 동안 실온에서 교반한 다음, 냉조에서 0°C로 냉각시켰다. CH₂Cl₂ (0.2 mL) 중의 피발로일 클로라이드 (14 mg) 용액을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, CH₂Cl₂로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, RPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 738. ¹H NMR (MeOD) δ: 7.69-

7.63 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 12H), 4.55-4.52 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 8H), 2.26-1.94 (m, 8H).

[1176]

[1177] 실시예 157 - 5-({[(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2-[4-({[(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐}아미노)페닐]-1H-인돌-3-카르복스아미드



[1178]

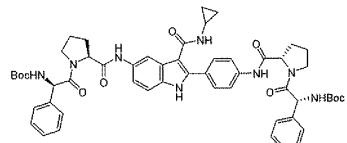
[1179] THF 10 (mL) 중의 인돌 (653 mg, 1 mmol) 용액에 EtMgBr (2 mL, 6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 여기에 클로로로술포닐 이소시아네이트 (140 mg, 1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (146 mg, 2 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 20 분 동안 교반을 계속하였다. 수성 NaOH (2 N, 1 mL)를 첨가한 후, 생성된 용액을 환류하여 5 분 동안 가열하였다. 진공하에 농축시키고, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여 67 mg을 수득하였다.

¹H

NMR (MeOD) δ: 8.0 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.1-7.4 (m, 12H), 4.5 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 8H), 2.5-2.0 (m, 6H).

[1180]

[1181] 실시예 158 - *tert*-부틸{[(1*R*)-2-[(2*S*)-2-({4-[5-({[(2*S*)-1-[(2*R*)-2-[(*tert*-부통시)카르보닐]아미노]-2-페닐아세틸}파롤리딘-2-일]카르보닐}아미노)-3-(시클로프로필카르바모일)-1H-인돌-2-일]페닐]카르바모일)파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트



[1182]

단계 1



[1184]

[1185] DCE (1 L) 중의 POBr₃ (113.2 g, 0.4 mol) 용액에 빙조에서 DMF (14.6 g, 0.2 mol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 여기에 니트로 화합물 (17.8 g, 0.1 mol)을 첨가하고, 혼합물을 환류하여 4 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집한 다음, 물 및 MeOH로 세척하였다. 고체를 진공하에 건조시켜 목적하는 화합물을 수득하였다 (13.5 g).

¹H NMR (DMSO) δ: 13.6 (s, 1H), 9.8 (s,

[1186]

1H), 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.6 (d, *J*=9.2 Hz, 1H).

[1187]

단계 2



[1188]

[1189] DCM (100 mL) 중의 단계 1로부터의 알데히드 (13.5 g, 0.05 mol) 용액에 DMAP (0.6 g, 0.005 mol), TEA (10.1 g, 0.1 mol) 및 (Boc)₂O (21.8 g, 0.1 mol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다 (14.7 g).

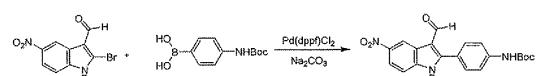
¹H NMR (CDCl₃) δ:

[1190]

9.8 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.6 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.4 (s, 9H).

[1191]

단계 3

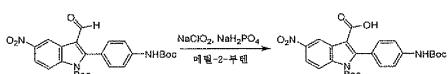


[1192]

[1193] 스스끼 커플링 절차는 실시예 117, 단계 3에서 기재한 것과 같다.

MS (m/z): 482 (M+H)⁺.

단계 4



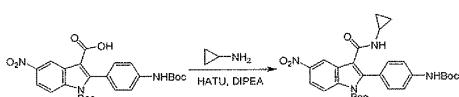
[1196]

[1197] pH 3.5 포스페이트 완충제 (24 mL) 및 t-BuOH (30 mL) 중의 단계 3으로부터의 화합물 (2.4 g, 5 mmol) 용액에 2-메틸-2-부텐 (10 mL) 및 나트륨 클로레이트 (0.89 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, DCM으로 추출하였다 (3x). 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 목적하는 카르복실산 (2.3 g)을 수득하였다.

[1198]

MS (m/z): 498 (M+H)⁺.

단계 5



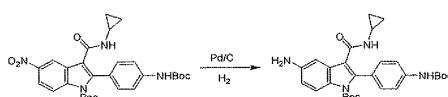
[1200]

[1201] DCM 중의 단계 4로부터의 화합물 (1 mmol), 시클로프로필 아민 (1 mmol), HATU (1 mmol) 및 DIPEA (5 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 농축시키고 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다 (0.8 mmol).

[1202]

MS (m/z): 538 (M+H)⁺.

단계 6



[1204]

[1205] MeOH (10 mL) 중의 단계 5로부터의 아미드 (0.8 mmol) 용액에 Pd/C (100 mg)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 하에 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. Pd/C를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 농축시켜 목적하는 화합물을 수득하였다 (0.7 mmol).

[1206]

MS (m/z): 507 (M+H)⁺.

단계 7

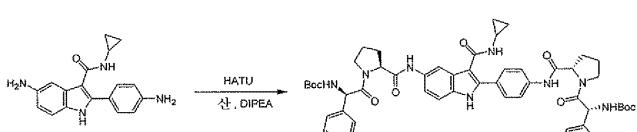


[1208]

[1209] DCM (5 mL) 중의 단계 6으로부터의 화합물 (0.7 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 307 (M+H)⁺.

[1210]

단계 8



[1211]

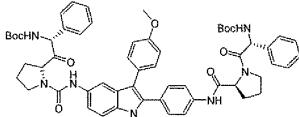
[1212] 커플링 절차는 실시예 72, 단계 7에서 사용한 것과 같다.

¹H NMR

(MeOD) δ: 6.9-7.9 (m, 17H), 5.2-5.5 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.5-3.9 (m, 3H), 2.7-2.8 (m, 1H), 1.7-2.2 (m, 8H), 1.4 (s, 18H), 1.2 (m, 1H), 0.4-0.8 (m, 4H). MS (m/z): 967 (M+H)⁺.

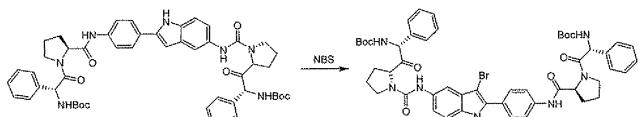
[1213]

[1214] 실시예 159 - *tert*-부틸{(1*R*)-2-[(2*S*)-2-(4-[5-((2*S*)-1-((2*R*)-2-[(*tert*-부록시-카르보닐)아미노]-2-페닐)아미노]-2-페닐)페닐리딘-2-일]카르보닐}아미노)-3-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-2-일]페닐}카르바모일)페닐리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트



[1215]

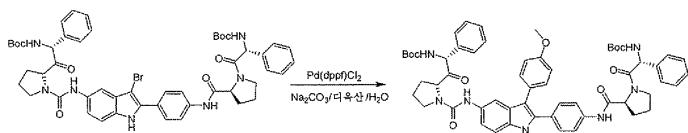
[1216] 단계 1



[1217]

[1218] NBS (103 mg, 0.5769 mmol)를 THF 20 mL 중의 인돌 (510 mg, 0.5769 mmol) 용액에 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다 (500 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 962.

[1219] 단계 2



[1220]

[1221] 디옥산 10 mL 및 물 2 mL 중의 상기 단계 1로부터의 생성물 (100 mg, 0.104 mmol), 4-메톡시-페닐보론산 (24 mg, 0.1558 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (7.6 mg, 0.0104 mmol), Na₂CO₃ (3.3 mg, 0.0312 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 밤새 환류하여 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시킨 다음, 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여, 목적하는 생성물을 수득하였다 (30 mg).

¹H NMR (MeOD) δ: 7.71~7.54 (m, 3H), 7.42~7.26 (m, 16H), 6.96~6.92 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.53~4.50 (m, 2H), 3.92~3.81 (m, 5H), 2.08~1.84 (m, 8H), 1.42~1.32 (m, 18H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 991.

[1222]

[1223] 실시예 160-177

[1224]

실시예 160-177의 화합물을 실시예 155-159에서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조	MW	명칭
160		729.887	(2S)-1-(페닐아세틸)-N-{4-[3-페닐-5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}파롤리딘-2-카르복스아미드
161		681.842	(2S)-N-{4-[3-에틸-5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드
162		695.826	(2S)-N-{4-[3-아세틸-5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드
163		757.897	(2S)-1-(페닐아세틸)-N-{4-[5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-3-(페닐카르보닐)-1H-인돌-2-일]페닐}파롤리딘-2-카르복스아미드
164		730.874	(2S)-1-(페닐아세틸)-N-{2-[4-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-페닐]-3-(페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일}파롤리딘-2-카르복스아미드
165		761.886	벤질(2S)-2-[(4-{5-[(2S)-1-(벤질옥시)카르보닐]파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노]-3-페닐-1H-인돌-2-일]페닐 카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트
166		678.798	(2S)-N-{4-[3-시아노-5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드
167		693.853	(2S)-N-{4-[3-시클로프로필-5-(([(2S)-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노)-1H-인돌-2-일]페닐}-1-(페닐아세틸)파롤리딘-2-카르복스아미드

[1225]

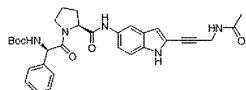
실시 예	구조	MW	명칭
168		791.912	벤질(2S)-2-[(4-{5-[(2S)-1-[(벤질옥시)카르보닐]파롤리딘-2-일]카르보닐]아미노]-3-(3-메톡시페닐)-1H-인돌-2-일]페닐]카르바모일]파롤리딘-1-카르복실레이트
169		974.18	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((4-[5-((2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-3-(3-메틸페닐)-1H-인돌-2-일]페닐)카르바모일]파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
170		974.18	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((4-[5-((2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-3-(2-메틸페닐)-1H-인돌-2-일]페닐)카르바모일]파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
171		961.14	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((4-[5-((2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-3-(피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일]카르바모일]파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
172		909.064	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((4-[5-((2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-3-시아노-1H-인돌-2-일]페닐)카르바모일]파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
173		764.936	(2S)-N-(4-3-시아노-5-[(2S)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1H-인돌-2-일)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-카르복스아미드
174		620.714	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((4-[5-((2S)-1-[(2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-3-시아노-1H-인돌-5-일]카르바모일]파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트

[1226]

실시 예	구조	MW	명칭
175		955.133	tert-부틸 {(1R)-2-[(2S)-2-((4-[5-((2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-3-(디메틸카르바모일)-1H-인돌-2-일]페닐)-1-[(2R)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]파롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트
176		942.091	메틸 5-((2S)-1-[(2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-2-[4-((2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-2-페닐]에틸
177		928.064	5-((2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-2-[4-((2S)-1-((2R)-2-[(tert-부록시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸]파롤리딘-2-일)카르보닐)아미노)-2-페닐]에틸

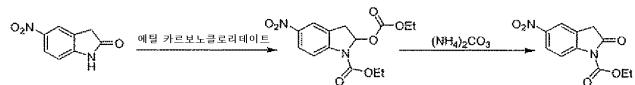
[1227]

[1228] 실시 예 178 - tert-부틸{(1R)-2-[(2S)-2-({2-[3-(아세틸아미노)프로프-1-일]-1일}-1H-인돌-5-일)카르바모일]파

롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸}카르바메이트

[1229]

단계 1

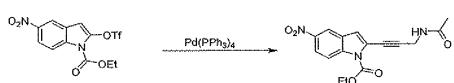


[1231]

[1232] 에틸 카르보노클로리데이트 (3 mL)를 니트로 락탐 (2.0 g, 11.2 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반한 후 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 325. 조 생성물을 DMF (25 mL)에 용해시킨 다음, (NR₄)₂CO₃ (1.5 g)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 냉수에 붓고, DCM으로 추출하고, 유기물을 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 251.

[1233]

단계 2

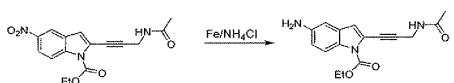


[1234]

[1235] CH₃CN (3 mL) 중의 트리플레이트 (382 mg, 1.0 mmol), N-(프로프-2-이닐)아세트아미드 (97 mg, 1.0 mmol), Et₃N (3 mL) 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표적 화합물을 수득하였다 (254 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 330.

[1236]

단계 3



[1237]

[1238] 무수 EtOH (3 mL) 중의 단계 2로부터의 니트로 화합물 (165 mg, 0.50 mmol) 용액에 Fe 분말 (280 mg, 2.5 mmol) 및 NH₄Cl (535 mg, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 엘음/물 (50 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 추출하고, 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다 (150 mg). MS (ESI) m/z : (M+H) 300.

[1239]

단계 4

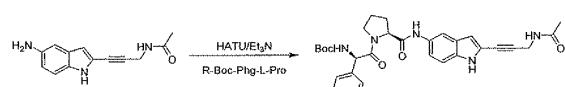


[1240]

[1241] 무수 EtOH (3 mL) 중의 단계 3으로부터의 아닐린 (150 mg, 0.50 mmol) 용액에 K₂CO₃ (138 mg, 1.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL)로 추출하고, 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다 (113 mg). MS (ESI) m/z : (M+H⁺) 228.

[1242]

단계 5



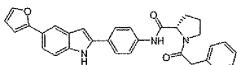
[1243]

[1244] MeCN (2 mL) 중의 인돌 (113 mg, 0.5 mmol), R-Boc-Phg-L-Pro-OH (175 mg, 0.5 mmol), DIPEA (115 mg, 1.0 mmol) 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 다음, HATU (190 mg, 0.5 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을

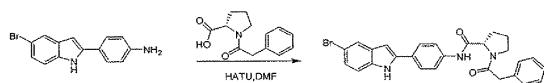
실온에서 밤새 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 RPLC에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다 (110 mg).

[1245] ^1H NMR (MeOD) δ : 1.37 (s, 9H), 1.96 ~ 2.14 (m, 7H), 3.92 ~ 3.94 (m, 2H), 4.51 ~ 4.54 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.20 ~ 7.43 (m, 7H), 7.72 (s, 1H). MS (ESI) m/z : (M+H $^+$) 576.

[1246] 실시예 179 - N-{4-[5-(푸란-3-일)-1H-인돌-2-일]-페닐}-1-(페닐아세틸)-L-프롤린아미드

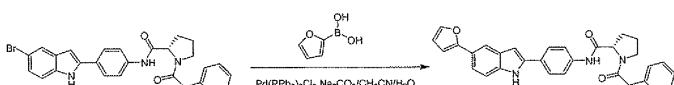


[1247] 단계 1



[1249] [1250] DMF (50 mL) 중의 실시예 41로부터의 인돌 (1.6 mg, 5.575 mmol), 1-페닐아세틸 피롤리딘-2-카르복실산 (1.3 g, 5.575 mmol), DIPEA (1.45 g, 11.15 mmol) 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, HATU (2.54 g, 6.689 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 생성물을 수득하였다 (2.3 g). MS (ESI) m/e (M+H $^+$): 504.

[1251] 단계 2



[1253] [1254] 아세토니트릴 0.5 mL 중의 상기 단계 1로부터의 생성물 (18 mg, 0.03583 mmol), 푸란-2-보론산 (6 mg, 0.05374 mmol), Pd(PPh₃)₄Cl₂ (1.4 mg), Na₂CO₃ (7.6 mg, 0.07166 mmol) 및 H₂O (0.15 mL)의 혼탁액을 N₂ 보호하에 150°C에서 10 분 동안 마이크로웨이브 반응기 내에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, DCM 10 mL로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여, 목적하는 생성물을 수득하였다.

^1H NMR (MeOD) δ : 7.79~7.74 (m, 3H), 7.67~7.62 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.37~7.22

(m, 6H), 6.78~6.75 (m, 2H), 4.57~4.55 (m, 1H), 3.78~3.61 (m, 4H), 2.24~1.99 (m, 4H).

[1255] 실시예 180-189b

[1256] 실시예 180-189b의 화합물을 실시예 179에서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조	MW	명칭
180		557.701	N-(4-[5-(6-(dimethylamino)-2-methyl-4-pyridyl)-1H-indol-2-yl]-phenyl)-1-(phenylacetyl)-L-proline

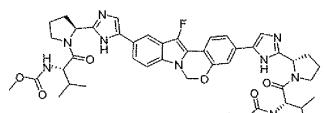
[1257]

[1258]

[1259]

[1260]

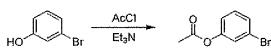
실시예 189b (대안적 절차: 메틸 [(2S)-1{(2S)-2-[5-(12-플루오로-10-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(메톡시)카르보닐]아미노]-3-메틸부타노일}페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일}인돌로[1,2-c][1,3]벤족사진-3-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트



[1261]

[1262]

단계 1

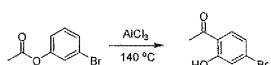


[1264]

DCM 500 mL 중의 화합물 3-브로모페놀 (51 g, 0.3 mol) 및 Et_3N (36 g, 0.36 mol) 용액에 빙수조 내에서 아세틸 클로라이드 (26 g, 0.33 mol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl, 포화 Na_2CO_3 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 오일을 수득하였다 (62 g).

[1265]

답계 2

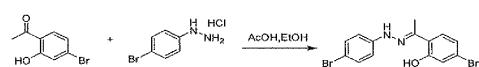


[1266]

AlCl₃ (40 g, 0.3 mol)을 빙수조 내에서 단계 1로부터의 생성물 (21.5 g, 0.1 mol)에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 140°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 60-70°C로 냉각시킨 후, 혼합물을 빙수에 천천히 부었다. 생성된 용액을 DCM으로 추출하였다. 흡한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 수득하였다 (14 g). MS (ESI) m / e (M+H⁺): 214.

[1268]

답계 3



[1269]

AcOH 및 EtOH (1:10, 100 mL) 중의 단계 2에서 수득한 케톤 (4.2 g, 20 mmol) 및 4-브로모페닐 히드라진 히드로클로라이드 (4.4 g, 20 mmol)의 혼합물을 6 시간 동안 환류하여 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하여 고체를 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다 (9.2 g 조 물질).

[1271]

MS (ESI) m / e (M+H⁺): 383.

[1272]

단계 4



1234

PPA 중의 단계 3으로부터의 생성물 (9.2 g)의 혼합물을 2 시간 동안 80°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 빙수에 부었다. 생성된 용액을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 인들 (4.8 g)을 수집하였다. MS (ESI) m / e ($\text{M}+\text{H}^+$): 368.

[1275]

답례 5

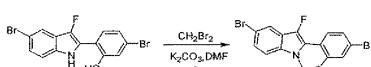


[1276]

DMSO/CH₃CN (1:1, 24 mL) 중의 단계 4로부터의 인돌 (6 g, 16.3 mmol)의 혼합물에 셀렉트플루오르[®] (5.8 g, 16.3 mmol)를 실온에서 일부 첨가하였다. 혼합물을 추가로 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 고체를 수득하였다 (1.0 g). MS (ESI) m / e (M+H⁺):386.

[1278]

답례 6



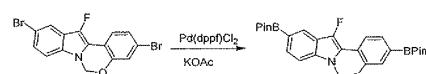
[1279]

PMF (38.5 °C), 층간 터제 50분간의 화학식 (550 °C, 1°C/min, 1h), CHIR (115 °C, 3°C/min, 1h), $\text{H}_2\text{K}_2\text{CO}_3$ (118 °C, 3°C/min, 1h).

8.7 mmol)의 혼합물을 80°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 EA 및 물로 희석하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 고체를 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 바로 다음 단계에서 사용하였다 (610 mg).

[1281] MS (ESI) m / e (M+H⁺):396.

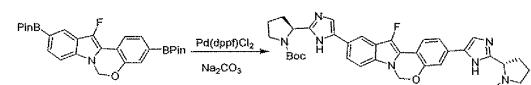
[1282] 단계 7



[1283]

[1284] 1,4-디옥산 중의 단계 6으로부터의 생성물 (1 mmol)의 용액에 비스 피나콜 보레이트 (1.1 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.02 mmol) 및 KOAc (2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 교반하고, 3 시간 동안 110°C로 가열하였다. 그 후, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m / e (M+H⁺):492.

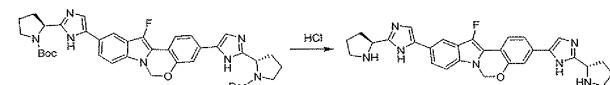
[1285] 단계 8



[1286]

[1287] THF/H₂O (10:1, 33 mL) 중의 상기로부터의 보레이트 (2 mmol), tert-부틸 2-(2-브로모-1H-이미다졸-5-일)페롤리딘-1-카르복실레이트 (2.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (200 mg), Na_2CO_3 (3 mmol) 혼탁액을 75°C에서 밤새 N_2 보호하에 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 물 (50 mL)로 세척하고, EtOAc (100 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 진공하에 농축시킨 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m / e (M+H⁺):710.

[1288] 단계 9

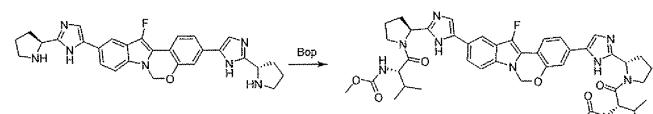


[1289]

[1290] 상기로부터의 보호된 프롤린 (1.3 mmol)을 $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ (10 mL, 3 M)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2-3 시간 동안 교반한 후 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[1291] MS (ESI) m / e (M+H⁺):510

[1292] 단계 10



[1293]

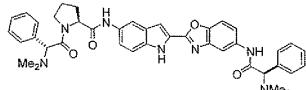
[1294] CH_3CN (10 mL) 중의 단계 9로부터의 조 생성물 (1.0 mmol), (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (2.0 mmol) 및 DIPEA (8 mmol)의 혼합물에 BOP (2.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. LCMS가 출발 물질이 소모되었음을 나타내면, 혼합물을 여과하고, 여과물을 HPLC에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI) m / e (M+H⁺):825.

¹H NMR (MeOD): δ 7.83 - 7.85 (m, 3 H), 7.72 (s, 1 H), 7.53 (s, 2 H), 7.46 - 7.48 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 5.20 - 5.22 (m, 2 H), 4.20 - 4.23 (m, 2 H), 4.06 - 4.09 (m, 2 H), 3.86 - 3.88 (m, 2 H), 3.61 (s, 6 H), 2.50 - 2.52 (m, 2 H), 1.96 - 2.20 (m, 8 H), 0.90 - 0.98 (m, 12 H).

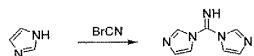
[1295]

[1296] 실시예 190: (2S)-1-[*(2R*)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]-*N*-(2-[5-[*(2S*)-1-[*(2R*)-2-(디메틸아미노)-2-페닐아세틸]페롤리딘-2-일]카르보닐)아미노]-1,3-벤족사졸-2-일)-1*H*-인돌-5-일)페롤리딘-2-카르복스아미드



[1297]

단계 1

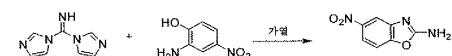


[1299]

[1300] DCM 1 L 중의 이미다졸 (13.6 g, 0.2 mol) 용액에 BrCN (7.4 g, 66 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 환류하여 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 백색 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 100 mL로 농축시킨 다음, 2 일 동안 0°C로 냉각시켰다. 결정화된 고체를 여과하고, 냉 DCM으로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜, 목적하는 생성물 (8.8 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1301]

단계 2



[1302]

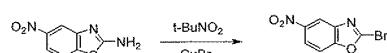
[1303] 무수 THF (200 mL) 중에 단계 1로부터의 생성물 (8.36 g, 54.2 mmol) 및 2-아미노-4-나트로페놀 (8.74 g, 54.2 mmol)을 함유하는 용액을 N₂ 하에 14 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 침전물을 THF (냉)로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜, 목적하는 생성물 (9.0 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1304]

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 180. ¹H NMR (DMSO) δ: 7.85 ~ 7.96(m, 3 H), 7.52(d, J = 8.8 Hz, 1H).

[1305]

단계 3



[1306]

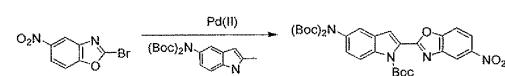
[1307] 아세토니트릴 (300 mL) 중의 단계 2로부터의 생성물 (3.58 g, 20 mmol)의 혼탁액에 CuBr₂ (8.96 g, 40 mmol)를 첨가하였다. 용액이 진한 녹색으로 되었고, t-부틸 니트라이트 (4.12 g, 40 mmol)를 실온에서 5 분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (800 mL) 및 DCM (800 mL)에 봇고, 상들을 분리시켰다. 수성상을 DCM으로 추출하고 (3 X 800 mL), Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 243/245. ¹H NMR (DMSO) δ: 8.71 (s, 1

H), 8.42(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

[1308]

단계 4

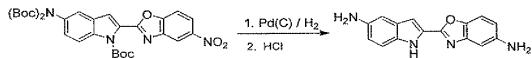


[1310]

[1311] 디옥산-H₂O (5:1) 5 mL 중의 상기 단계 3으로부터의 화합물 (603 mg, 2.5 mmol), 실시예 42로부터의 인돌 보론 산 (1.0 g, 2.75 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (183 mg, 0.25 mmol), Na₂CO₃ (530 mg, 5.0 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기하에서 밤새 환류하여 가열하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 물에 봇고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제하여, 목적하는 생성물인 화합물을 수득하였다.

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 596.

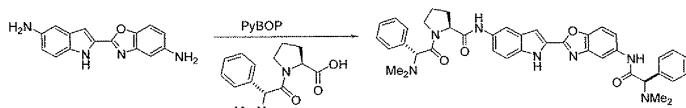
[1312] 단계 5



[1313]

[1314] 단계 4로부터의 생성물 (596 mg, 1.0 mmol)을 EtOAc에 용해시키고, Pd/C (100 mg, 20%)로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 H₂ 분위기하에 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면, Pd/C를 여과해내고, 생성된 용액을 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 565. 이 물질을 3 M HCl 5 mL로 덮고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 목적하는 생성물을 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 바로 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 265.

[1315] 단계 6



[1316]

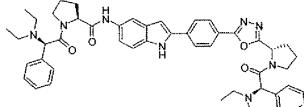
[1317] 단계 5로부터의 생성물 265 mg (1.0 mmol)으로부터 출발하여, 실시예 40에서 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여 화합물을 커플링시켰다.

¹H NMR

(MeOD) δ: 8.12(s, 1H), 7.97(d, J=2Hz, 1H), 7.30 ~ 7.70 (m, 15H), 5.30 ~ 5.35 (m, 2H), 4.51 ~ 4.60 (m, 2H), 3.85 ~ 3.95(m, 2H), 3.15 ~ 3.25(m, 2H), 3.06(s, 3H), 2.54(s, 6H), 1.80 ~ 2.30(m, 8H). MS (ESI) m / e (M+H⁺): 781.

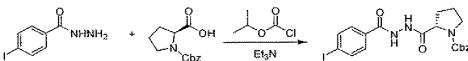
[1318]

[1319] 실시예 191: 1-[(2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸]-N-{2-[4-(5-{(2S)-1-[(2R)-2-(디에틸아미노)-2-페닐아세틸]페닐리딘-2-일}-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐]-1H-인돌-5-일}-L-프롤린아미드



[1320]

단계 1



[1322]

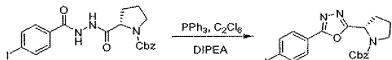
[1323] DCM 100 mL 중의 N-Cbz-L-Pro (14.9 g, 0.06 mol) 및 TEA (8.08 g, 0.08 mol) 용액에 이소프로필 클로로포르메이트 (8.05 g, 0.066 mol)를 0°C에서 적가하였다. 첨가 후, 용액을 계속해서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 히드라지드 (13.0 g, 0.05 mol)를 첨가하고, 혼합물을 또 다른 1 시간 동안 계속해서 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 EtOH로부터 재결정화하여, 백색 고체 (22.1 g)를 수득하였다.

¹H NMR

(DMSO) δ: 10.47 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 ~ 7.61 (m, 5H), 4.91 ~ 5.14 (m, 2 H), 4.26 ~ 4.35 (m, 1 H), 3.30 ~ 3.4 (m, 2 H), 1.95 ~ 2.19 (s, 4 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 494.

[1324]

단계 2

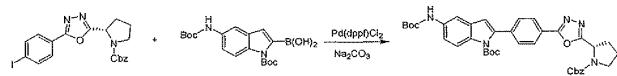


[1326]

[1327] MeCN 20 mL 중의 단계 1로부터의 생성물 (2.1 g, 4.26 mmol), DIPEA (2.3 mL, 17.7 mmol) 및 PPh₃ (1.71 g, 6.5 mmol) 용액에 헥사클로로에탄 (1.41 g, 5.97 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였

다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여, 백색 고체 (1.75 g)를 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 494.

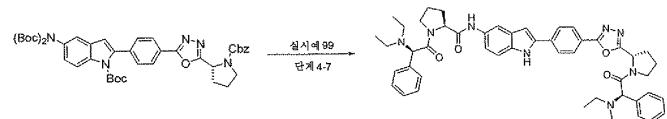
단계 3



[1329]

[1330] 상기 단계 2로부터의 생성물 (494 mg, 1.0 mmol), 실시예 42로부터의 인돌 보론산 (377 mg, 1.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0.10 mmol), Na₂CO₃ (318 mg, 3.0 mmol), THF (25 mL) 및 H₂O (5 mL)의 혼합물을 N₂ 하에 밤새 환류시켰다. 혼합물을 물에 끓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여, 목적하는 화합물을 수득하였고, 이것을 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 680.

단계 4



[1332]

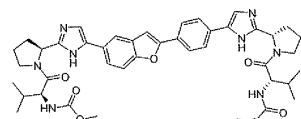
[1333] 실시예 99, 단계 4-7에서 기재한 절차에 따라, 상기 단계 3으로부터의 옥사디아졸을 목적하는 생성물로 전환시켰다.

¹H NMR (MeOD) δ: 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.66 ~ 7.68 (m, 4H), 7.55 ~ 7.58 (m, 6H), 7.38 ~ 7.40 (m, 1H), 7.22 ~ 7.24 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.37 ~ 5.39 (m, 2H), 4.52 ~ 4.54 (m, 1H), 4.12 ~ 4.14 (m, 1H), 3.94 ~ 3.96 (m, 1H), 3.10 ~ 3.41 (m, 8H), 2.72 ~ 2.76 (m, 2H), 1.84 ~ 2.24 (m, 8H), 1.34 ~ 1.41 (m, 6H), 1.16 ~ 1.19 (m, 6H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 821.

[1334]

[1335] 실시예 192: 메틸{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[4-(5-{2-[(2S)-1-[(메톡시-카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일]파롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일}-1-벤조푸란-2-일}페닐]-1H-이미다졸-2-일}파롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카르마메이트



단계 1

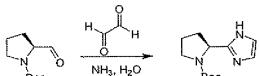


[1338]

[1339] 오버헤드 교반기 및 N₂ 유입구가 장착된 2 L, 3목형 등근 바닥 플라스크에 DCM (250 mL) 중의 옥살릴 클로라이드 (130 mL, 0.26 mol) 용액을 채웠다. 용액을 -78°C로 냉각시키고, DCM (30 mL) 중의 DMSO (20 mL, 0.28 mol) 용액을 적가하였다. 30 분 후, DCM (200 mL) 중의 (S)-N-Boc-프롤리놀 (40 g, 0.20 mol) 용액을 적가하였다. 30 분 후, TEA (140 mL, 1.00 mol)를 상기 용액에 첨가하고, 플라스크를 빙수조로 옮겨 또 다른 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (200 mL)으로 희석하고, H₂O, 1 M HCl, 포화 NaHCO₃, 및 염수로 순차적으로 세척하였다. DCM 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조물질인 (S)-2-포르밀-파롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (40 g)를 오일로서 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다.

[1340]

단계 2



[1341]

[1342] 글리옥살 (물 중 40% 2.0 mL)을 11 분에 걸쳐 NH₄OH (32 mL) 및 (S)-Boc-프롤리날 (8.564 g, 42.98 mmol)의 메탄올 용액에 적가하고, 주위 온도에서 19 시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제한 후, 재결정화 (EtOAc)하여, 목적하는 화합물을 백색 솜털모양 고체로서 수득하였다 (4.43 g).

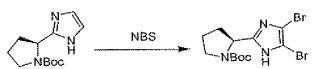
¹H

NMR (DMSO) δ: 11.68, 11.59 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.48 (m, 1H),

3.35-3.29 (m, 1H), 2.23-1.73 (m, 4H), 1.39/1.15 (s, 9H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 238.

[1343]

단계 3

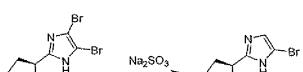


[1345]

[1346] THF (2000 mL) 중의 단계 2로부터의 화합물 (140 g, 0.59 mol)의 혼탁액에 NBS (200 g, 1.1 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 보호하에 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 디브로모 화합물을 230 g 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 396.

[1347]

단계 4



[1348]

[1349] EtOH/H₂O (3000 mL) 중의 단계 3으로부터의 화합물 (230 g, 0.58 mol)의 혼탁액에 Na₂SO₃ (733 g, 5.8 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류하에 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 브로모 이미다졸 표적을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 317.

[1350]

단계 5

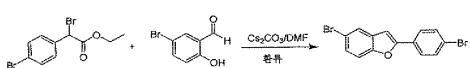


[1351]

[1352] CC₁₄ (500 mL) 중의 에틸 4-브로모페닐아세테이트 (50 g, 205.8 mmol)의 교반 용액에 NBS (38 g, 214.7 mmol)를 첨가한 다음, 48% 수성 HBr (4 소적)을 첨가하였다. 첨가 후, 용액을 밤새 80°C에서 아르곤 하에 교반하였다. 이어서 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 바로 다음 단계에서 사용하였다.

[1353]

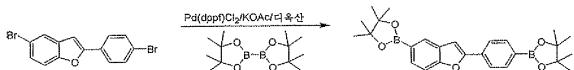
단계 6



[1354]

[1355] DMF (20 mL) 중의 단계 5로부터의 화합물 (2 g, 6.2 mmol)의 용액에 5-브로모살리실알데히드 (1.21 g, 6.0 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2 g, 12.3 mmol)을 N₂ 보호하에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 5 시간 동안 160°C에서 교반한 다음, 냉각시키고, 물로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 여과물 케이크를 진공하에 건조시켜 목적하는 화합물을 수득하였고, 이것을 바로 다음 단계에서 사용하였다.

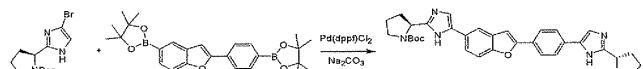
[1356] 단계 7



[1357]

[1358] 디옥산 (100 mL) 중의 상기 단계 6으로부터의 생성물 (4.43 g, 12.58 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (8.31 g, 32.72 mmol), AcOK (3.72 g, 37.7 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (921 mg, 1.26 mmol)의 혼탁액을 4 시간 동안 N₂ 하에서 환류하여 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 H₂O 및 DCM 사이에 분배시키고, 수성상을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 수득하였다 (5 g).

[1359] 단계 8

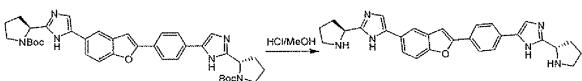


[1360]

[1361] 단계 4로부터의 생성물 (5 mmol), 단계 7로부터의 보레이트 에스테르 (2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0.2 mmol), 및 Na₂CO₃ (636 mg, 6 mmol)의 혼탁액을 THF/H₂O (10:1, 33 mL) 중에서 밤새 N₂ 보호하에 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 물 (50 mL)로 세척한 다음, EtOAc (100 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (PE/EA = 8:1→5:1), 목적하는 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 641.

[1362]

단계 9

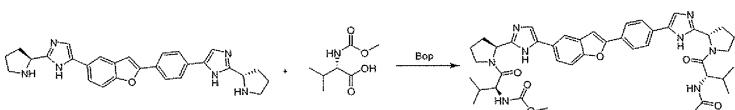


[1363]

[1364] 단계 8로부터의 생성물 (1.3 mmol)을 3 M HCl/CH₃OH (20 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 내지 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 바로 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 441.

[1365]

단계 10



[1366]

[1367] DMF (3 mL) 중의 단계 9로부터의 생성물 (1 mmol), N-Moc-L-발린 (2.1 mmol) 및 DIPEA (0.4 mL) 혼합물에 BOP 시약 (2.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용액을 바로 RPLC하여, 목적하는 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 7.7-8.1 (m, 10 H), 7.4 (m, 1 H), 5.3 (m, 2 H), 4.3 (m, 2 H), 4.1 (d, *J*=4.8 Hz, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 3.7 (m, 6 H), 2.6 (d, *J*=4.8 Hz, 2 H), 2.0-2.4 (m, 8 H), 1.3-1.4 (m, 2 H), 0.9-1.0 (m, 12 H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 780.

[1368]

[1369] 실시 예 193-202

[1370]

실시예 193-202의 화합물을 실시예 192에서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

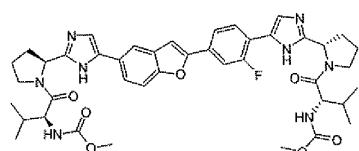
[1371]

실시예	구조	¹ H NMR	M+1	명칭
199		(MeOD) δ 8.08(d, J=4 Hz, 2 H), 8.04(s, 1 H), 7.89(d, 3 H), 7.78(m, 1 H), 7.42(m, 1 H), 5.34(t, J=4 Hz, 2 H), 4.42(d, J=4Hz, 2 H), 4.10(s, 2 H), 3.82(m, 2 H), 3.79(m, 3 H), 3.64(s, 3 H), 2.57(m, 2 H), 2.20(m, 6 H), 1.88(m, 2 H), 1.48(m, 2 H), 1.32(m, 2 H), 0.97(m, 12 H).	806	메틸 {(2S,3R)-1-[(2S)-2-5-{2-[4-(2-{(2S)-1-[N-(메톡시카르보닐)-L-알로이소류실]파롤리딘-2-일}-1H-이미다졸-5-일)-1H-이미다졸-2-일)파롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일}카르바메이트
200		(MeOD) δ: 7.6-8.1 (m, 9 H), 7.4 (m, 6 H), 5.4 (m, 2 H), 4.6 (m, 2 H), 3.5-4.1 (m, 13 H), 2.5-2.7 (m, 6 H), 2.3 (m, 5 H).	755	메틸 {(2S)-3-히드록시-1-[(2S)-2-5-{4-(2-[2S)-3-히드록시-2-[(메톡시카르보닐)아미노]프로파노일]파롤리딘-2-일}-1H-이미다졸-5-일)-1-펜조푸란-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일}파롤리딘-1-일-1-옥소프로판-2-일}카르바메이트
201		(MeOD), δ 8.04(d, J=4 Hz, 2 H), 7.97(s, 1 H), 7.84(d, J=2 Hz, 2 H), 7.81(m, 1 H), 7.76(m, 1 H), 7.64(d, J=4 Hz, 2 H), 7.38(m, 1 H), 5.29(m, 2 H), 4.49(m, 2 H), 4.15(m, 2 H), 3.97(m, 1 H), 3.92(m, 1 H), 3.66(m, 6 H), 2.63(m, 1 H), 2.60(m, 1 H), 2.54(m, 2 H), 2.16-2.22(m, 6 H), 1.16 (d, J =2 Hz, 6 H).	783	메틸 {(2S,3R)-3-히드록시-1-[(2S)-2-5-{4-(5-{2-[4-(2-[2S)-3-히드록시-2-[(메톡시카르보닐)아미노]부타노일]파롤리딘-2-일}-1H-이미다졸-5-일)-1-펜조푸란-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일}파롤리딘-1-일]-1-옥소부탄-2-일}카르바메이트
202		(MeOD), δ 8.05(d, J=4 Hz, 2 H), 7.97(s, 1 H), 7.84(d, 1 H), 7.81(d, J=2 Hz, 2 H), 7.76(m, 1 H), 7.64(d, J=4Hz, 2 H), 7.39(m, 1 H), 5.25(m, 2 H), 4.45(m, 2 H), 4.03(m, 2 H), 3.84(m, 2 H), 3.85(m, 2 H), 3.64(s, 6 H), 2.55(m, 2 H), 2.22(m, 6 H), 1.70(m, 2 H), 1.51(m, 4 H), 0.98(m, 12 H)	806	메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-5-{4-(5-{2-[4-(2-[2S)-3-히드록시-2-[(메톡시카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일]파롤리딘-2-일}-1H-이미다졸-5-일)-1-펜조푸란-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일}파롤리딘-1-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일}카르바메이트

[1372]

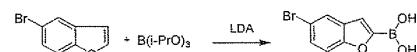
[1373]

실시예 203: 메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-5-{3-플루오로-4-(5-{2-[(2S)-1-[(메톡시카르보닐)아미노]-2-[(메톡시카르보닐)아미노]부타노일]파롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일}-1-펜조푸란-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일}파롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카르바메이트



[1374]

단계 1



[1375]

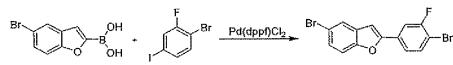
[1376]

N_2 보호된 LDA (THF 중에서 n-BuLi 및 iPr₂NH로부터 제조된 것 (약 30 mmol)) 하에 -78°C로 냉각시킨 무수 THF (30 mL) 중의 5-브로모벤조푸란 (3.9 g, 20 mmol) 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반한 다음, 트리이소프로필보레이트 (5.64 g, 30 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 1 N HCl로 pH=3으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 합하고, 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였다 (4.3 g).

MS (ESI) m/e (M+H⁺): 241.

[1378]

단계 2



¹H NMR (MeOD) δ: 7.99 (s, 1 H), 7.89-

7.80 (m, 5 H), 7.72-7.67 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 5.27-5.22 (m, 2 H), 4.22 (d, 2 H), 4.09 (d, 2 H), 3.89-3.84 (m, 2 H), 3.64 (s, 6 H), 2.55-2.02 (m, 10 H), 0.92 (d, 6 H), 0.88 (d, 6 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 797.

[1395]

[1396] 실시예 204-212

[1397]

실시예 204-212의 화합물을 실시예 203에서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 :	구조	M+1	명칭
204		866	메틸 ((1R)-2-[(2S)-2-{5-[3-플루오로-4-(5-{2-[(2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)페놀리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-벤조푸란-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
205		797	메틸 ((2S)-1-[(2S)-2-{5-[3-플루오로-4-(5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)페놀리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-벤조푸란-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트
206		816	메틸 ((2S)-1-[(2S)-2-{5-[2-(2,6-디플루오로-4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)페놀리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-벤조푸란-5-일]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트
207		878	메틸 ((1R)-2-[(2S)-2-{5-[3-메톡시-4-(5-{2-[(2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)페놀리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-벤조푸란-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
208		814	메틸 ((2S)-1-[(2S)-2-{5-[2-(2-클로로-4-(2-[(2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)페놀리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-벤조푸란-5-일]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트
209		873	메틸 ((1R)-2-[(2S)-2-{4-[3-시아노-4-(5-{2-[(2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)페놀리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-벤조푸란-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸)카르바메이트
210		794	메틸 ((2S)-1-[(2S)-2-{5-[2-(4-(2-[(2S)-1-((2S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부타노일)페놀리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-메틸페닐)-1-벤조푸란-5-일]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트

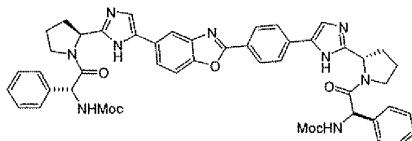
[1398]

실시예	구조	M+1	명칭
211			메틸 [(1S)-2-[(2S)-2-{5-[3-플루오로-4-[5-(2-((2S)-1-[(2S)-2-[(메톡시카르보닐)아미노]-2-페닐아세틸)페놀리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-벤조푸란-2-일]페닐]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)에틸)카르바메이트
212		832	메틸 ((2S)-1-[(2S)-2-{4-[3-플루오로-4-(2-[(2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)페놀리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-벤조푸란-2-일)페닐]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트

[1399]

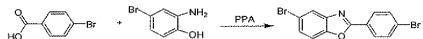
실시예 213: 메틸 {(1R)-2-[(2S)-2-{5-[4-(5-{2-[(2S)-1-((2R)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-페닐아세틸)페놀리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)-1,3-벤조사졸-2-일]페닐]-1H-이미다졸-2-일]페놀리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸} 카르바메이트

[1400]



[1401]

단계 1

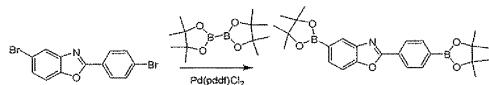


[1403]

4-브로모벤조산 (20 g, 0.1 mol) 및 2-아미노-4-브로모페놀 (18.8 g, 0.1 mol)을 폴리인산 (250 mL)에 첨가하고, 혼합물을 140°C에서 90 분 동안 교반하였다. 빙조에서 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (4000 mL)로 희석하고, NaOH로 중성화하였다. 생성된 고체를 여과해내고, 건조시켜, 목적하는 벤족사졸을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 354.

[1405]

단계 2

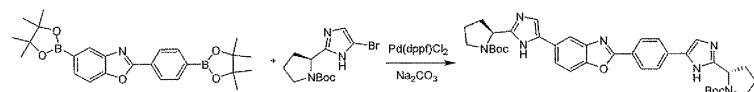


[1406]

디옥산 (300 mL) 중의 상기 단계 1로부터의 생성물 (10.6 g, 30 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (30.3 g, 120 mmol), KOAc (7.6 g, 78 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (1.1 g, 1.5 mmol)의 혼탁액을 100°C에서 N₂ 보호하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시킨 다음, 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 생성물인 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 366.

[1408]

단계 3

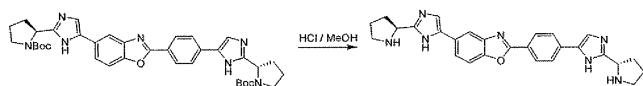


[1409]

THF/H₂O (36 mL) 중의 단계 2로부터의 생성물 (1.2 g, 2.6 mmol), 실시에 192로부터의 브로모이미다졸 (2 g, 6.3 mmol), Na₂CO₃ (1.3 g, 12 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0.3 mmol)의 혼탁액을 100°C에서 N₂ 보호하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적하는 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 666.

[1411]

단계 4

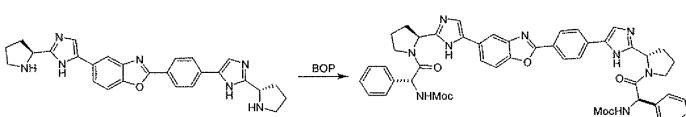


[1412]

HCl/MeOH (20 mL) 중의 단계 3으로부터의 생성물 (400 mg, 0.6 mmol) 용액을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 고 진공하에 건조시켜, 목적하는 생성물을 수득하였다. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 466.

[1414]

단계 5



[1415]

DMF (3 mL) 중의 단계 4로부터의 생성물 (233 mg, 0.5 mmol), N-Moc-D-Phg (1.1 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL)의 혼합물에 BOP 시약 (488 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 용액을 바로 RPLC하여, 목적하는 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD) δ: 8.4 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 8.2 (s, 1 H), 8.0 (m, 3 H), 7.9 (m, 3 H), 7.5-7.4 (m, 10 H), 5.5 (s, 2 H), 5.3 (m, 2 H), 4.1-4.0 (m, 2 H), 3.6 (d, *J*=2.8 Hz, 6 H), 3.3 (m, 1 H), 3.3-3.1 (m, 1 H), 2.5-2.3 (m, 2 H), 2.2-2.1 (m, 4 H), 2.0 (m, 2 H).

MS (ESI) m / e (M+H⁺): 780.

[1417]

실시예 214-215

[1419]

실시예 214-215의 화합물을 실시예 213에서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조	¹ H NMR	M+1	명칭
214		(MeOD) δ: 8.4 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2 H), 8.1 (s, 1 H), 7.9 (m, 3 H), 7.8 (m, 2 H), 7.7 (m, 1 H), 5.3 (m, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 4.1-4.0 (m, 2 H), 3.9-3.8 (m, 2 H), 3.6 (s, 2 H), 2.6 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 2.2 (m, 4 H), 2.0 (m, 2 H), 0.9 (m, 12 H).	848	메틸 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[2-(4-(2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페릴리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일]페닐)-1,3-벤족사졸-5-일]-1H-이미다졸-2-일]페릴리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}카르바메이트
215		(MeOD) δ: 8.4 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 8.2-8.1 (s, 1 H), 8.0 (m, 3 H), 7.9-7.8 (m, 3 H), 5.3 (m, 2 H), 4.1-4.0 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 3.9-3.8 (m, 2 H), 3.7 (m, 6 H), 2.6 (m, 2 H), 2.4-2.1 (m, 6 H), 1.3-1.1 (m, 2 H), 0.7-0.6 (m, 3 H), 0.6-0.5 (m, 3 H), 0.4 (m, 2 H).	776	메틸 {(1R)-1-시클로프로필-2-[(2S)-2-{5-[4-(5-(2-[(2S)-1-((2R)-2-시클로프로필-2-[(에톡시카르보닐)아미노]아세틸)페릴리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)-1,3-벤족사졸-2-일]페닐]-1H-이미다졸-2-일]페릴리딘-1-일]-2-옥소에틸} 카르바메이트

[1420]

실시예 216-227

[1422]

실시예 216-227의 화합물을 실시예 189b (대안적 절차)에서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조	M+1	명칭
216		875	디메틸 (인돌로[1,2-c][1,3]벤족사진-3,10-디일비스(1H-이미다졸-5,2-디일(2S)페릴리딘-2,1-디일[(1R)-2-옥소-1-페닐에탄-2,1-디일]))비스카르바메이트
217		821	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(11-[2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페릴리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)-6,7-디하드로인돌로[1,2-d][1,4]벤족사제핀-3-일)-1H-이미다졸-2-일]페릴리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트
218		835	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페릴리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)-6,6-디메틸인돌로[1,2-c][1,3]벤족사진-10-일)-1H-이미다졸-2-일]페릴리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트

[1423]

실시예	구조	M+1	명칭
219		839	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(12-플루오로-10-(2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)-6-메틸인돌로[1,2-c][1,3]벤족사진-3-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트
220		804	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일}인돌로[1,2-c]퀴나졸린-10-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트
221		835	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(12-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)-7,8-디히드로-6H-인돌로[1,2-e][1,5]벤족사진-3-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트
222		820	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)-6-옥소-5,6-디히드로인돌로[1,2-c]퀴나졸린-10-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트
223		883	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(10-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)-6-페닐인돌로[1,2-c][1,3]벤족사진-3-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트
224		818	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(3-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)-6-메틸인돌로[1,2-c]퀴나졸린-10-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트

[1424]

실시예	구조	M+1	명칭
225		875.1	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(10'-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)]스페로[시클로헥산-1,6'-인돌로[1,2-c][1,3]벤족사진]-3'-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트
226		842	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(1,2-디플루오로-10-(2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)인돌로[1,2-c][1,3]벤족사진-3-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트
227		832	메틸 [(2S)-1-((2S)-2-[5-(12-시아노-10-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(에톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노일)페롤리딘-2-일]-1H-이미다졸-5-일)인돌로[1,2-c][1,3]벤족사진-3-일)-1H-이미다졸-2-일]페롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트

[1425]

실시예 228 - 화합물 억제 효능의 측정

[1426]

화합물에 의한 억제 측정은 HCV 레플리콘 시스템을 이용하여 수행하였다. 상이한 HCV 유전자형 또는 돌연변이를 코딩하는 수 개의 상이한 레플리콘을 사용하였다. 또한, 효능 측정은 상이한 포맷 (측정 방식의 상이 및 플레이팅 포맷의 상이를 포함)의 레플리콘 검정을 이용하여 수행하였다. 문헌 [Jan M. Vrolijk et al., A

replicons-based bioassay for the measurement of interferons in patients with chronic hepatitis C, 110 J. VIROLOGICAL METHODS 201 (2003)]; [Steven S. Carroll et al., Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-Modified Nucleoside Analogs, 278(14) J. BIOLOGICAL CHEMISTRY 11979 (2003)]를 참조한다. 그러나, 기본이 되는 원칙은 이러한 모든 측정에서 공통되었고, 이하에서 개략한다.

[1428] 안정한 네오마이신 포스포트랜스페라제를 코딩하는 레플리콘 보유 세포주를 사용하여, 모든 세포주가 검정 이전에 G418 선별하에 유지되도록 하였다. 일부 경우에서, 세포주는 루시페라제:네오(Neor) 융합체를 코딩하였고, RNA 카피수를 측정하는 것에 의해 직접적으로, 또는 루시페라제 활성을 측정하는 것을 통해 간접적으로 검정될 수 있었다.

[1429] 검정을 개시하기 위해, 레플리콘 세포를 G418의 부재하에서 시험 화합물의 일련의 희석물의 존재하에 플레이팅 하였다. 전형적으로, 검정은 수작업의 경우 96 웰 플레이트 포맷으로 수행하거나, 또는 자동화된 검정에서는 384 웰 플레이트로 수행하였다. 레플리콘 세포 및 화합물을 24 내지 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 검정의 말미에, 세포를 매질 및 화합물이 존재하지 않게 세척한 다음 용해시켰다. 통상적인 루시페라제 검정을 이용하여 루시페라제 활성을 측정하였다. EC₅₀ 측정치는 데이터를 4 개의 파라미터 대입 함수에 대입시켜 DMSO 대조군의 퍼센트로 계산하였다.

[1430] 하기 활성 표에 유전자형 1b에 대해 관찰된 활성을 보여주는 대표적인 데이터를 제공한다.

활성 표			
실시 예	EC ₅₀ (nM)	실시 예	EC ₅₀ (nM)
2	9	105	0.08
6	200	107	0.04
14	10	116	0.065
15	0.045	119	0.013
19	25	125	0.016
26	0.063	129	0.7
30	26	130	0.05
39	0.24	131	17
40	0.026	137	0.009
41	0.05	138	8.5
42	14	144	0.036
45	0.02	155	0.9
49	0.072	158	0.5
58	0.97	159	0.002
60	0.13	169	0.004
62	0.067	178	317
72	0.17	186	0.015
94	0.006	189a	0.15
95	0.01	189b	0.001
96	0.015	190	0.067
99	0.038	191	0.02
100	0.031	192	0.002
101	0.5	193	0.05
102	8.3	203	0.004
103	5.7	213	0.009

[1431]

[1432] 다양한 상기에서 논의한 것들 및 그 밖의 특성 및 기능, 또는 이들의 대안이 많은 다른 상이한 시스템 또는 응용과 바람직하게 조합될 수 있음이 분명해질 것이다. 또한, 하기하는 특허청구범위에 포함되는 것으로 의도되는, 현재는 예상하지 못하거나 또는 기대하지 못하는 다양한 이들의 대안, 변형, 변이 또는 개선들이 후속해서 당업자들에 의해 이루어질 수 있음이 또한 분명해질 것이다.