



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월28일

(11) 등록번호 10-2547909

(24) 등록일자 2023년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/08 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)
 A61K 31/527 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
 A61P 31/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
 C07D 487/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/08 (2013.01)
 A61K 31/52 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7027022(분할)

(22) 출원일자(국제) 2018년02월05일

심사청구일자 2022년08월04일

(85) 번역문제출일자 2022년08월04일

(65) 공개번호 10-2022-0116340

(43) 공개일자 2022년08월22일

(62) 원출원 특허 10-2019-7025847

원출원일자(국제) 2018년02월05일

심사청구일자 2019년09월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/016893

(87) 국제공개번호 WO 2018/145021

국제공개일자 2018년08월09일

(30) 우선권주장

62/455,348 2017년02월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02008011117 A2

Tomas Cihlar et al. Journal of Molecular
 Biology. 2006, Vol. 363, pp. 635-947

JP2007516260 A

JP2008530045 A

(73) 특허권자

길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

(72) 발명자

베이컨, 엘리자베스 엠.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

친, 엘버트

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 20 항

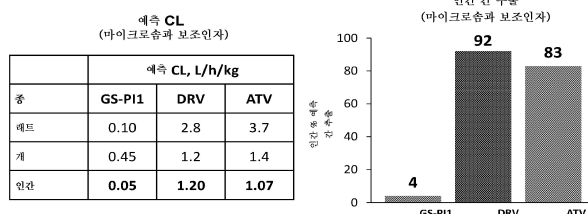
심사관 : 정승두

(54) 발명의 명칭 HIV 억제제 화합물

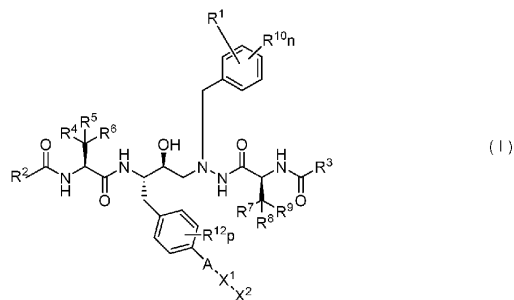
(57) 요약

본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법, 화학식 I의 화합물을 사용하여 포유동물에서 HIV 바이러스의 증식을 치료하거나, AIDS를 치료하거나 또는 AIDS 증상의 발병을 지연시키

(뒷면에 계속)

대표도

는 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 바람직한 화합물은 여러 헤테로사이클, 예컨대 예를 들어 피라졸 (R1); 예를 들어 옥세탄 (X2의 치환기); 예를 들어 피리딘 또는 피리미딘 (X1); 예를 들어 피페라진 또는 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (X2)에 의해 치환된 N-[(2S)-1-[2-[(2S,3S)-2-히드록시-3-[(2S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일]아미노]-4-페닐부틸]-2-[(페닐)메틸]히드라지닐]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트 아타자나비르 (ATV) 유사체이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/527 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

A61P 31/12 (2018.01)

C07D 405/14 (2013.01)

C07D 487/10 (2013.01)

(72) 발명자

코텔, 제로미 제이.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

카타나, 애슐리 앤

미국 44070 오하이오주 노스 올름스테드 낸시 드라이브 6599

카토, 다릴

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

링크, 존 오.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

사피로, 나단

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

트레조 마르틴, 테레사 알레한드라

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

양, 정-위

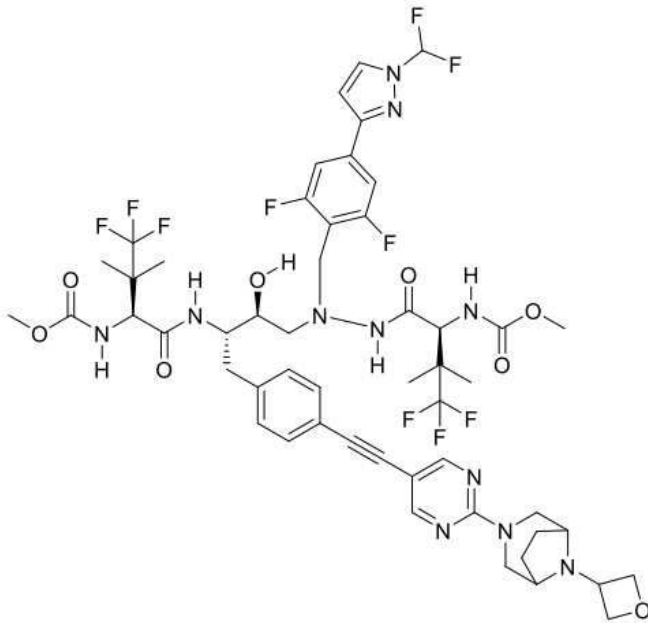
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

명세서

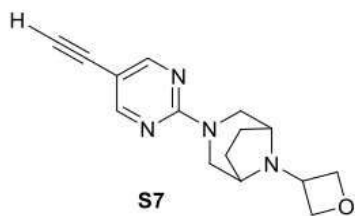
청구범위

청구항 1

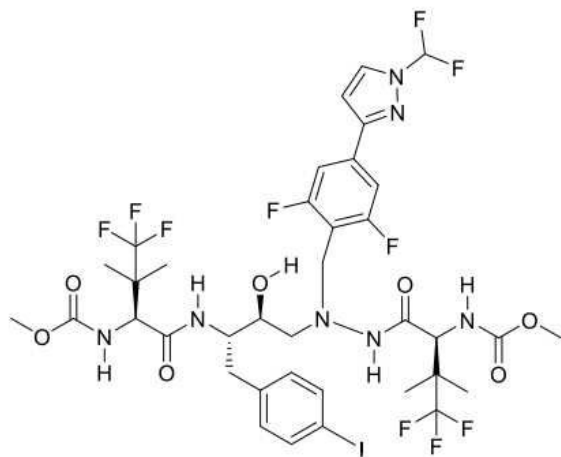
하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는 방법이며,



상기 방법은 화합물 S7을



하기 구조의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는



방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 반응은 팔라듐 촉매제 및 구리 촉매제의 존재 하에 수행되는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 팔라듐 촉매제는 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)인 방법.

청구항 4

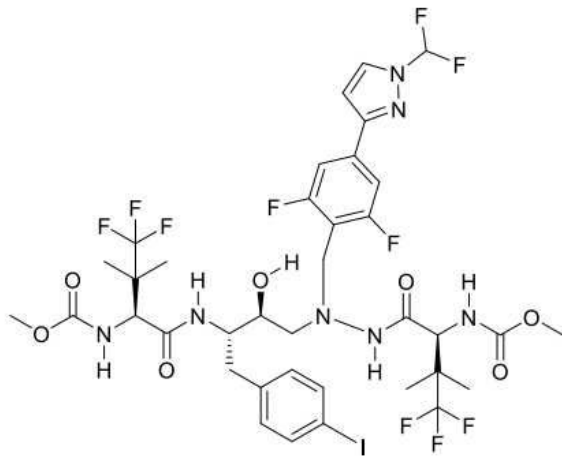
제2항에 있어서, 구리 촉매제는 CuI인 방법.

청구항 5

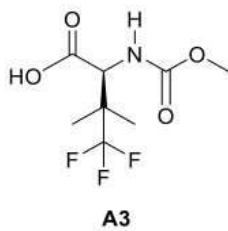
제1항에 있어서, 반응은 MeCN:Et₃N 3:1(v/v)의 혼합물에서 수행되는 것인 방법.

청구항 6

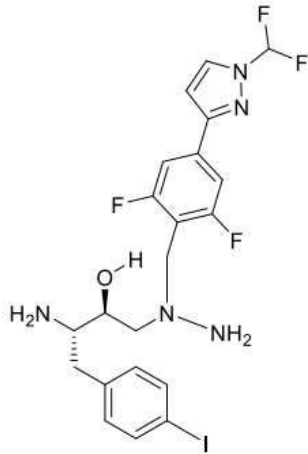
제1항에 있어서, 하기 구조의 화합물은



화합물 A3을



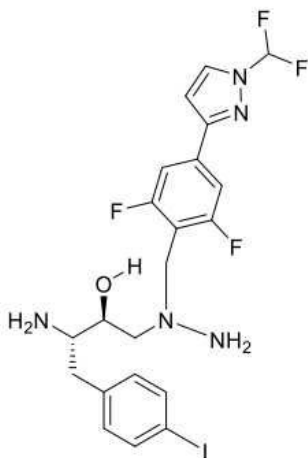
하기 구조의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인



방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 화합물 A3과 하기 구조의 화합물의 반응은



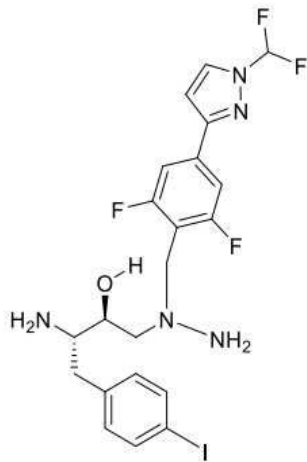
2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)의 존재 하에 수행되는 것인 방법.

청구항 8

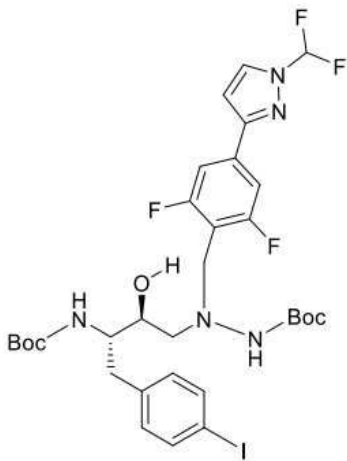
제6항에 있어서, 반응은 디클로로메탄에서 수행되는 것인 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 하기 구조의 화합물은



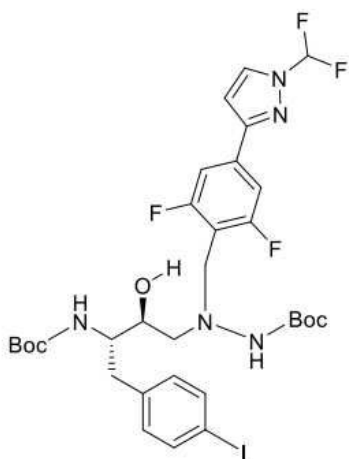
하기 구조의 화합물을 HCl로 탈보호시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인



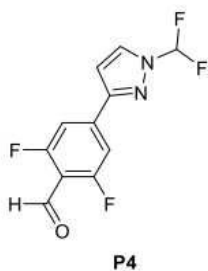
방법.

청구항 10

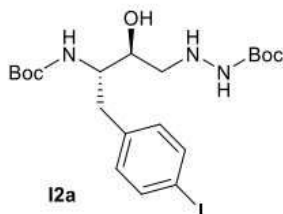
제9항에 있어서, 하기 구조의 화합물은



소듐 시아노보로히드라이드의 존재 하에 화합물 P4



및 화합물 I2a를 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인



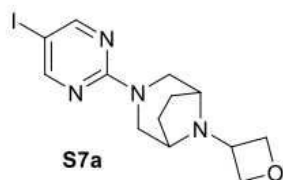
방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 화합물 P4 및 화합물 I2a의 반응은 THF:AcOH 3:1(v/v)의 혼합물에서 수행되는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 화합물 S7은 트리메틸실릴아세틸렌(TMSA)을 화합물 S7a와 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인



방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 트리메틸실릴아세틸렌(TMSA)과 화합물 S7a의 반응은 팔라듐 촉매제 및 구리 촉매제의 존재 하에 수행되는 것인 방법.

청구항 14

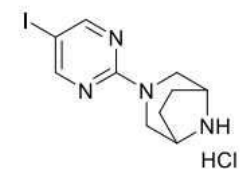
제13항에 있어서, 팔라듐 촉매제는 트랜스-디클로로비스(디-tert-부틸페닐)팔라듐(II) ($\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$)인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 구리 촉매제는 CuI인 방법.

청구항 16

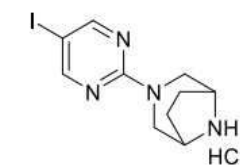
제12항에 있어서, 화합물 S7a은 소듐 시아노보로히드라이드의 존재 하에 옥세탄-3-온을 하기 구조의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인



방법.

청구항 17

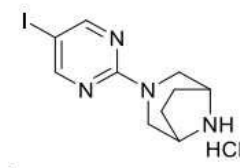
제16항에 있어서, 옥세탄-3-온과 하기 구조의 화합물의 반응은



트리에틸아민(Et_3N) 및 N-메틸-2-피롤리돈(NMP)의 존재 하에 수행되는 것인 방법.

청구항 18

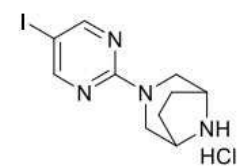
제16항에 있어서, 하기 구조의 화합물은



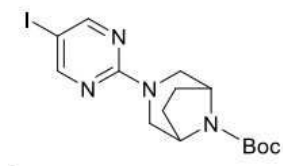
tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트를 2-클로로-5-아이오도피리미딘과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 하기 구조의 화합물은



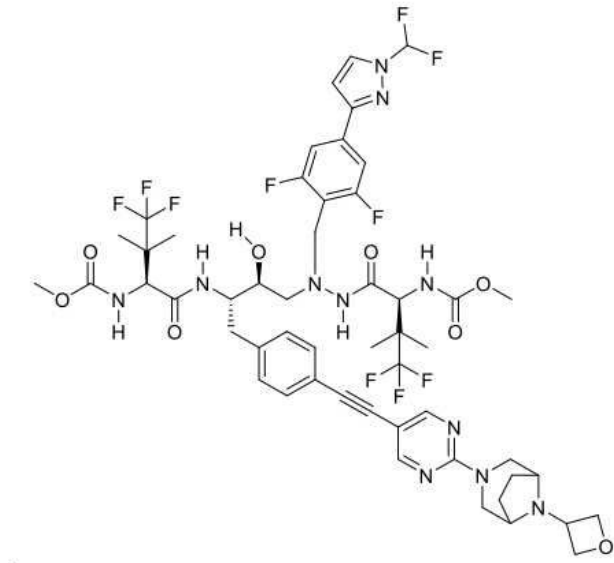
하기 구조의 화합물을 HCl로 탈보호시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인



방법.

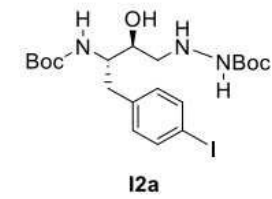
청구항 20

하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는 방법이며,

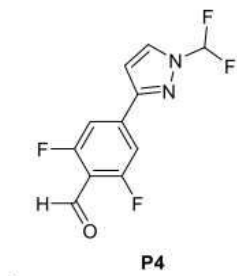


상기 방법은

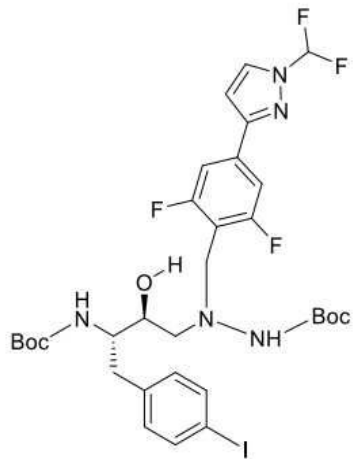
a) 화합물 I2a를



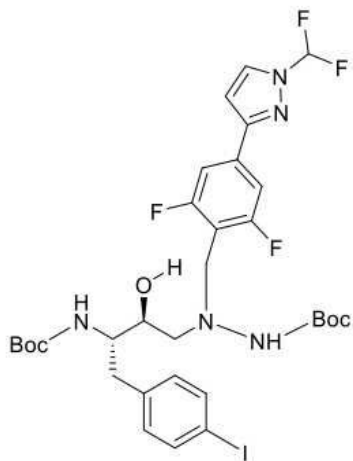
화합물 P4와 반응시켜



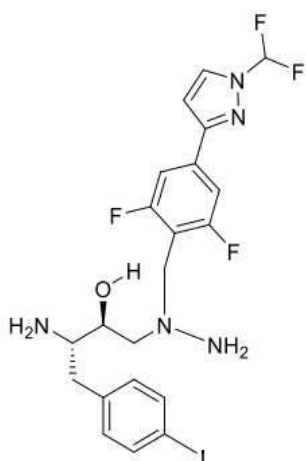
하기 구조의 화합물을 제공하고



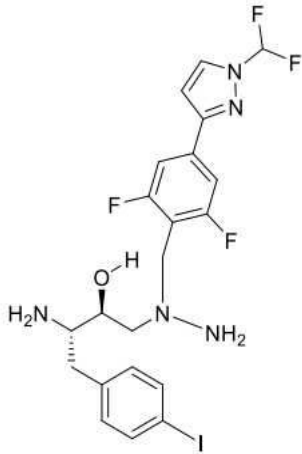
b) 하기 구조의 화합물을



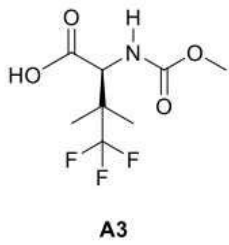
HCl로 탈보호시켜 하기 구조의 화합물을 제공하고



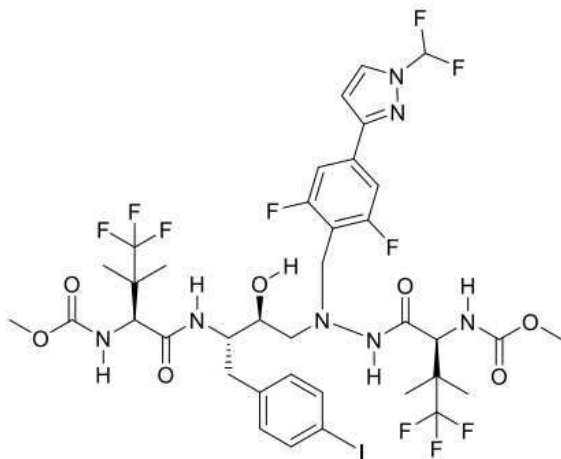
c) 하기 구조의 화합물을



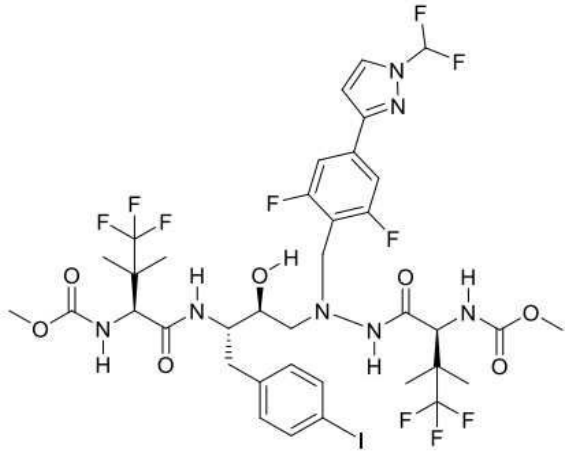
화합물 A3과 반응시켜



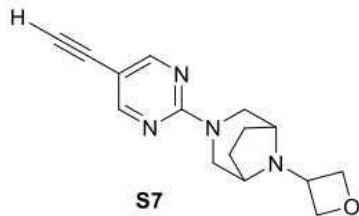
하기 구조의 화합물을 제공하고



d) 하기 구조의 화합물을



화합물 S7과 반응시키는 것을



포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 특허 출원은 2017년 2월 6일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/455,348의 우선권의 이익을 주장한다. 이 출원의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

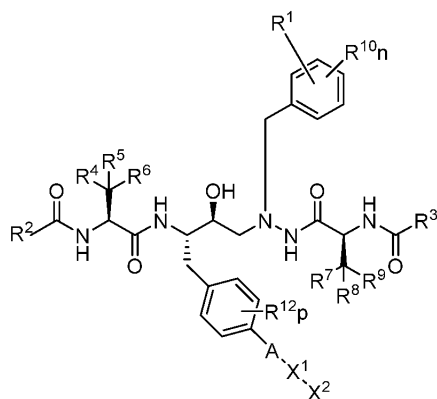
[0004] 본 개시내용은 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에(Retroviridae) 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 신규 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 그의 제조를 위한 중간체 및 이들 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염 및 관련 질환은 전세계적으로 주요 공중 보건 문제이다. 인간 면역결핍 바이러스 제1형 (HIV-1)은 바이러스 복제에 요구되는 3종의 효소: 리버스 트랜스크립타제, 프로테아제 및 인테그라제를 코딩한다. 여러 프로테아제 억제제 (PI)가 현재 AIDS 또는 HIV에 사용하기 위해 승인되어 있다. 그러나 많은 PI 억제제는 높은 비율로 간에서 대사되어 버리는데, 이로 인해 부스터의 공-투여 또는 보다 빈번한 투여를 필요로 할 수 있다. 게다가, 바이러스 내성이 문제로 남아있다. 따라서, HIV의 복제를 억제하는 새로운 작용제에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 HIV 감염의 치료를 위한 화합물 및 방법을 제공한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



(I)

[0007]

[0008]

여기서:

[0009]

R¹은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10-원 헤테로사이클, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 5 내지 10-원 헤테로사이클 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^a 기로 임의로 치환되고;

[0010]

R² 및 R³은 각각 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, O-R^{2A}, C₁₋₂알킬-O-R^{2A}, N-(R^{3A})₂, 또는 C₁₋₂알킬-N-(R^{3A})₂이며,

[0011]

여기서 각각의 R^{2A}는 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이고,

[0012]

여기서 각각의 R^{3A}는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 또는 COO(R^f)이고,

[0013]

여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬 또는 4 내지 10-원 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R^f 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^f는 독립적으로 C₁₋₂알킬 또는 할로젠이고;

[0014]

R⁴는 수소, 할로, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₁₋₄알콕시, 또는 C₁₋₄할로알콕시이고;

[0015]

R⁷은 수소, 할로, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₁₋₄알콕시, 또는 C₁₋₄할로알콕시이고;

[0016]

R⁵, R⁶, R⁸, 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₂알킬, C₁₋₂할로알킬, 또는 C₃₋₆시클로알킬이고;

[0017]

여기서 R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 2개 이상 또는 R⁷, R⁸, 및 R⁹ 중 2개 이상은 임의로 함께 연결되어 할로젠, C₁₋₂알킬, 및 C₁₋₂할로알킬로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 1개 이상의 C₃₋₆시클로알킬 기를 형성하고;

[0018]

각각의 R¹⁰은 독립적으로 할로젠, 시아노, C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬, 또는 C₃₋₆시클로알킬이고;

[0019]

n은 0 내지 4이고;

[0020]

각각의 R^a는 독립적으로 할로젠, C₁₋₄알킬; 히드록실 및 C₁₋₄알콕시로부터 선택되는 1 내지 2개의 기를 갖는 C₁₋₄알킬; C₁₋₄할로알킬, C₁₋₄알콕시, C₃₋₆시클로알킬, R^{a1}, 또는 O-R^{3B}로 임의로 치환된, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이며,

[0021]

여기서 R^{3B}는 R^{a1}로 임의로 치환된 C₃₋₆시클로알킬, 또는 R^{a1}로 임의로 치환된, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지

5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이고,

[0022] 여기서 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-4} 할로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 헤테로시클릴이고;

[0023] A는 에티닐 또는 결함이고;

[0024] X^1 은 6 내지 10-원 아릴 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 6 내지 10-원 아릴 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^b 기로 임의로 치환되고;

[0025] X^2 는 수소, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이며, 여기서 4 내지 10-원 헤테로시클릴은 1개의 R^{11} 로 임의로 치환되고 1 내지 5개의 R^b 기로 임의로 치환되고;

[0026] R^{11} 은 $C=O(R^c)$, $CH_2(R^d)$, $S(O)_{1-2}(C_{1-4}알킬)$, $S(O)_{1-2}C_{3-6}시클로알킬$, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 9-원 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 4 내지 10-원 헤테로시클릴 또는 5 내지 9-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^b 기로 임의로 치환되고;

[0027] 각각의 R^b 는 독립적으로 할로젠, 옥소, C_{1-4} 알킬; 히드록실 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 내지 2개의 기를 갖는 C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 또는 $COO(R^e)$ 이고;

[0028] R^c 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, $N(R^e)_2$, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 C_{3-6} 시클로알킬 및 4 내지 6-원 헤테로시클릴은 1 내지 5개의 R^b 기에 의해 임의로 치환되고;

[0029] R^d 는 $COO(R^e)$, $N(R^e)_2$, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 C_{3-6} 시클로알킬 및 4 내지 6-원 헤테로시클릴은 1 내지 5개의 R^b 기에 의해 임의로 치환되고;

[0030] 각각의 R^{12} 는 C_{1-2} 알킬, 할로, $-OC_{1-2}알킬$, 또는 시아노이고;

[0031] 각각의 p는 0 내지 4이고;

[0032] 각각의 R^e 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0033] 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 1, 2, 3 또는 4종의 추가의 치료제를 추가로 포함한다.

[0034] 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 또한 제공된다.

[0035] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 단위 투여량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제조 물품에 관한 것이다.

[0036] 요법에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다.

[0037] 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0038]

도 1은 본원의 생물학적 실시예에 보다 충분히 기재된 바와 같은 특정 화합물 및 참조 화합물에 대한 간 예측 클리어런스를 기재한다.

도 2는 본원의 실시예에 보다 충분히 기재된 바와 같은 특정 화합물 및 참조 화합물에 대한 IV 개 약동학적 연구의 그래프 및 이들 화합물에 대한 IV 및 경구 PK 데이터를 요약하는 표를 기재한다.

도 3은 본원의 실시예에 보다 충분히 기재된 바와 같은 특정 화합물 및 참조 화합물에 대한 IV 래트 약동학적 연구의 그래프 및 이들 화합물에 대한 IV 및 경구 PK 데이터를 요약하는 표를 기재한다.

도 4는 본원의 실시예에 보다 충분히 기재된 바와 같은 특정 화합물 및 참조 화합물에 대한 특정 임상 분리주 내성 돌연변이에 대한 야생형 대비 배수 변화를 기재한다.

도 5는 본원의 실시예에 보다 충분히 기재된 바와 같은 특정 화합물 및 참조 화합물에 대한 내성 돌과를 기재한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 하기는 본 출원 전반에 걸쳐 사용된 약어 및 두문자어 목록이다:

약어	의미
°C	섭씨 온도
ATP	아데노신-5'-트리포스페이트
AcOH	아세트산
d	이중선
dd	이중선의 이중선
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭시드
dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
EGTA	에틸렌 글리콜 테트라아세트산
ETOAC	에틸 아세테이트
equiv/eq	당량
ESI	전기분무 이온화
Ac	아세테이트
Et	에틸
g	그램
HATU	2-(7-아자-1H-벤조트리아졸 -1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
hERG	인간 에테르-아-고-고 관련 유전자
HPLC	고-성능 액체 크로마토그래피
h/hr	시간
Hz	헤르츠
IC ₅₀	반수 최대 억제 농도
J	커플링 상수

[0040]

Kg	킬로그램
M	몰
m	다중선
m/z	질량-대-전하 비
M+	질량 피크
M+H	질량 피크 플러스 수소
Me	메틸
MeOH	메틸 알콜/메탄올
mg	밀리그램
MHz	메가헤르츠
min/m	분
ml/mL	밀리리터
mM	밀리몰
mmol	밀리몰
MS	질량 분광분석법
mw	마이크로웨이브
N	노르말
mol	몰
NMP	<i>N</i> -메틸피롤리디논
NMR	핵 자기 공명
Ph	페닐
ppm	백만분율
prep	정제용
R _f	체류 인자
RP	역상
RT/rt	실온
s	초
s	단일선
t	삼중선

[0041]

TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
TLC	박층 크로마토그래피
TMS	트리메틸실릴
WT	야생형
δ	화학적 이동
μg	마이크로그램
$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	마이크로리터
μM	마이크로몰
μm	마이크로미터
μmol	마이크로몰

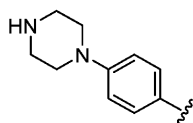
[0042]

[0043]

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다는 것에 유의하여야 한다. 따라서, 예를 들어 "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "검정"에 대한 언급은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 1종 이상의 검정 및 그의 등가물에 대한 언급을 포함하는 것 등이다.

[0044]

화학적 기의 앞 또는 뒤의 파선은 편의적인 것이며; 화학적 기는 그의 통상의 의미를 상실하지 않으면서 1개 이상의 파선과 함께 또는 그 없이 도시될 수 있다. 구조에서 선을 통과하여 그려진 파상선, 예를 들어 하기는 기의 부착 지점을 나타낸다:



[0045]

[0046]

파선은 임의적인 결합을 나타낸다. 다중 치환기가 확인된 경우에, 부착 지점은 말단 치환기에 존재한다 (예를 들어, "알킬아미노카르보닐"의 경우에, 부착 지점은 카르보닐 치환기에 존재함).

[0047]

접두어 " C_{x-y} "는 하기 기가 x (예를 들어, 1) 내지 y (예를 들어, 6)개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타내고, 특정 기 (예를 들어, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 등)에서 이들 중 1개 이상은 1개 이상의 헤테로 원자 또는 헤테로원자 기로 대체될 수 있다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 알킬 기가 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 마찬가지로, 용어 "x-y원" 고리 (여기서 x 및 y는 수치 범위임), 예컨대 "3-12원 헤테로시클릴"은 x-y개의 원자 (예를 들어 3-12개)를 함유하고, 그 중 최대 80%는 헤테로원자, 예컨대 N, O, S, P일 수 있고, 나머지 원자는 탄소인 고리를 지칭한다.

[0048]

또한, 특정의 통상적으로 사용되는 대안적 화학 명칭이 사용될 수 있거나 사용되지 않을 수 있다. 예를 들어, 2가 기, 예컨대 2가 "알킬" 기, 2가 "아릴" 기 등은 또한 각각 "알킬렌" 기 또는 "알킬레닐" 기 또는 알킬릴 기, "아릴렌" 기 또는 "아릴레닐" 기 또는 알릴릴 기로 지칭될 수 있다.

[0049]

"본원에 개시된 화합물" 또는 "본 개시내용의 화합물"은 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), 및/또는 (Ie)의 화합물을 지칭한다. 실시예 1-245의 구체적 화합물이 또한 포함된다.

[0050]

"알킬"은 선형 또는 분지형 포화 탄화수소로부터 유래된 임의의 기를 지칭한다. 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 예컨대 프로판-1-일, 프로판-2-일 (이소-프로필), 부틸, 예컨대 부탄-1-일, 부탄-2-일 (sec-부틸), 2-메틸-프로판-1-일 (이소-부틸), 2-메틸-프로판-2-일 (t-부틸), 펜틸, 헥실, 옥틸, 데실 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0051]

"알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소로부터 유래된 임의의 기를 지칭한다. 알케닐 기는 에테닐 (비닐), 프로페닐 (알릴), 1-부테닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하나 이에 제한

되지는 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 예를 들어 2 내지 6개의 탄소 원자, 예를 들어 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0052] "알킬닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소로부터 유래된 임의의 기를 지칭하며, 1개의 삼중 결합 및 1개의 이중 결합을 갖는 기를 포함한다. 알킬닐 기의 예는 에티닐 ($-C\equiv C-$), 프로파르길 ($-CH_2C\equiv C-$), (E)-펜트-3-엔-1-이닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 예를 들어 2 내지 6개의 탄소 원자, 예를 들어 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0053] "아미노"는 $-NH_2$ 를 지칭한다. 아미노 기는 또한 예컨대 알킬, 카르보닐 또는 다른 아미노 기로, 본원에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 용어 "알킬아미노"는 1 또는 2개의 알킬 치환기로 치환된 아미노 기 (예를 들어, 디메틸아미노 또는 프로필아미노)를 지칭한다.

[0054] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 고리 중 적어도 1개가 방향족인, 단일의 모든 탄소 방향족 고리 또는 다중 축합된 모든 탄소 고리계를 지칭한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴은 페닐 라디칼을 포함한다. 또한, 아릴은 약 9 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 다중 축합된 고리계 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 고리를 포함하는 고리계)를 포함하며, 여기서 적어도 1개의 고리는 방향족이고, 다른 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있다 (즉, 카르보사이클). 이러한 다중 축합된 고리계는 다중 축합된 고리계의 임의의 카르보사이클 부분에서 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 옥소 기로 임의로 치환된다. 다중 축합된 고리계의 고리는 원자가 요건에 의해 허용되는 경우에 서로 융합된, 스피로 및 가교된 결합을 통해 연결될 수 있다. 또한, 특정 원자-범위 원 아릴 (예를 들어, 6-10원 아릴)이 언급되는 경우에, 원자 범위는 아릴의 총 고리 원자에 대한 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 6-원 아릴은 페닐을 포함할 것이고, 10-원 아릴은 나프틸 및 1,2,3,4-테트라히드로나프틸을 포함할 것이다. 아릴 기는, 아세나프틸렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 시클로펜타디에닐 음이온, 나프탈렌, 플루오란텐, 플루오렌, 인단, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피렌 등으로부터 유래된 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 아릴 기의 비제한적 예는 페닐, 인데닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 안트라세닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0055] "가교된"은 고리 상의 비-인접 원자가 2가 치환기, 예컨대 알킬레닐 또는 헤테로알킬레닐 기 또는 단일 헤테로 원자에 의해 연결된 고리 융합을 지칭한다. 퀴누클리디닐 및 아다만타닐은 가교된 고리계의 예이다.

[0056] 용어 "시클로알킬"은 3 내지 20개의 환상 탄소 원자 (즉, C_{3-20} 시클로알킬), 예를 들어 3 내지 12개의 환상 원자, 예를 들어 3 내지 10개의 환상 원자를 갖는, 단일 포화 또는 부분 불포화 모든 탄소 고리를 지칭한다. 용어 "시클로알킬"은 또한 다중 축합된, 포화 및 부분 불포화 모든 탄소 고리계 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 카르보시클릭 고리를 포함하는 고리계)를 포함한다. 따라서, 시클로알킬은 멀티시클릭 카르보사이클, 예컨대 비시클릭 카르보사이클 (예를 들어, 약 6 내지 12개의 환상 탄소 원자를 갖는 비시클릭 카르보사이클, 예컨대 비시클로[3.1.0]헥산 및 비시클로[2.1.1]헥산) 및 폴리시클릭 카르보사이클 (예를 들어, 약 20개 이하의 환상 탄소 원자를 갖는 트리시클릭 및 테트라시클릭 카르보사이클)을 포함한다. 다중 축합된 고리계의 고리는 원자가 요건에 의해 허용되는 경우에 서로 융합된, 스피로 및 가교된 결합을 통해 연결될 수 있다. 모노시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 스피로[3.3]헵탄 및 1-시클로헥스-3-에닐을 포함한다.

[0057] "할로" 및 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다.

[0058] "할로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 각각 할로젠에 의해 대체된 알킬을 지칭한다. 예는 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CH_2Br$, $-CFC1Br$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ 등, 뿐만 아니라 모든 수소 원자가 플루오린 원자에 의해 대체된 알킬 기, 예컨대 퍼플루오로알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

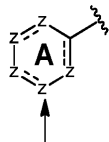
[0059] "알콕시" 또는 "알콕실"은 화학식 $-O-$ 알킬의 모이어티를 지칭하며, 여기서 알킬 부분은 상기 정의된 바와 같다. 예를 들어, C_{1-4} 알콕시는 산소에 부착된 1-4개 탄소 알킬 기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "할로알콕시" 또는 "할로알콕실"은 화학식 $-O-$ 할로알킬의 모이어티를 지칭하며, 여기서 할로알킬 부분은 상기 정의된 바와 같다. 예를 들어, C_{1-4} 알콕시는 산소에 부착된 1-4개의 탄소 할로 알킬 기를 갖는 모이어티를 지칭한다.

- [0060] "헤테로알킬"은 탄소 원자 (및 임의의 회합된 수소 원자) 중 1개 이상이 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 또는 헤테로원자 기로 대체된 알킬을 지칭한다. 헤테로원자는 N, P, O, S 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 헤테로원자 기는 -NR-, -O-, -S-, -PH-, -P(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂- 등을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 R은 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬이다. 헤테로알킬 기는 -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃, -CH₂NRCH₃, -CH₂OH 등을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 R은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 및 4개 3개 이하의 헤테로 원자, 예를 들어 1 내지 6개의 탄소 및 1 내지 2개의 헤테로 원자를 포함한다.
- [0061] "헤테로아릴"은 방향족 탄소 원자 (및 임의의 회합된 수소 원자) 중 1개 이상이 독립적으로 동일하거나 상이한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로원자 또는 헤테로원자 기로 대체된 모노 또는 멀티시클릭 아릴 기를 지칭한다. 멀티시클릭 고리계는 헤테로아릴에 포함되고, 이는 헤테로원자 또는 아릴 고리를 갖는 고리에 부착될 수 있다. 헤테로아릴 기는, 아크리딘, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤조사졸, 벤조티아졸, 카르바졸, 카르볼란, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 이미다조피리딘, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴놀살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐 등으로부터 유래된 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 헤테로아릴 기는 5-12개의 구성원, 5-10개의 구성원 또는 5-6개의 구성원을 가질 수 있다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로사이클"은 고리 내에 적어도 1개의 헤테로원자 (즉, 산소, 질소, 및 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 환상 헤테로원자)를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 비-방향족 고리 또는 비-방향족 다중 고리계를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로시클릴 기는 5 내지 약 20개의 환상 원자, 예를 들어 3 내지 12개의 환상 원자, 예를 들어 3 내지 10개의 환상 원자, 예를 들어 5 내지 10개의 환상 원자 또는 예를 들어 5 내지 6개의 환상 원자를 갖는다. 따라서, 용어는 고리 내에 약 1 내지 6개의 환상 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 고리 (예를 들어, 3, 4, 5, 6 또는 7-원 고리)를 포함한다. 다중 축합된 고리 (예를 들어 비시클릭 헤테로시클릴) 계의 고리는 원자가 요건에 의해 허용되는 경우에 융합된, 스피로 및 가교된 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 헤테로사이클은, 아제티딘, 아지리딘, 이미다졸리딘, 모르폴린, 옥시란 (에폭시드), 옥세탄, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드, 퀴누클리딘, N-브로모피롤리딘, N-클로로피페리딘 등으로부터 유래된 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 헤테로사이클은 스피로사이클, 예컨대, 예를 들어, 아자 또는 옥소-스피로헵탄을 포함한다. 헤테로시클릴 기는 또한 1개의 방향족 고리 및 1개의 비-방향족 고리를 갖는 융합된 고리계 (그러나 완전 방향족 고리계는 아님)를 포함한, 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 부분 불포화 고리계를 포함한다. 예는 디히드로퀴놀린, 예를 들어 3,4-디히드로퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 예를 들어 1,2-디히드로이소퀴놀린, 디히드로이미다졸, 테트라히드로이미다졸 등, 인돌린, 이소인돌린, 이소인돌론 (예를 들어, 이소인돌린-1-온), 이사틴, 디히드로프탈라진, 퀴놀리논, 스피로[시클로프로판-1,1'-이소인돌린]-3'-온 등을 포함한다. 헤테로사이클의 추가의 예는 예를 들어 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노나닐 및 헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사지닐을 포함한다.
- [0063] "히드록실" 및 "히드록시"는 상호교환가능하게 사용되고, -OH를 지칭한다. "옥소"는 >C=O 또는 -C(=O)- 를 지칭한다. 화합물의 호변이성질체 형태가 존재하는 경우에, 히드록실 및 옥소 기는 상호교환가능하다.
- [0064] 화학적 기의 조합이 사용될 수 있고, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 인식될 것으로 이해된다. 예를 들어, 기 "히드록시알킬"은 알킬 기에 부착된 히드록실 기를 지칭할 것이다. 매우 많은 수의 이러한 조합이 용이하게 고려될 수 있다. 본원에 사용된 치환기 조합의 추가의 예는 하기를 포함한다: C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐 (예를 들어 CH₃CH₂NHC(O)-), C₁₋₆ 알콕시카르보닐 (예를 들어 CH₃O-C(O)-), 5-7원 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬 (예를 들어 피페라지닐-CH₂-), C₁₋₆ 알킬술폰-5-7원 헤테로시클릴 (예를 들어 CH₃S(O)₂-모르폴리닐-), 5-7원 헤테로시클릴 C₁₋₆ 알콕시 5-7원 헤테로시클릴옥시, (4-7원 헤테로시클릴)-4-7원 헤테로시클릴 (예를 들어 옥세타닐-피롤리디닐-), C₃₋₆ 시클로알킬아미노카르보닐 (예를 들어 시클로프로필-NH-C(O)-), 5-7원 헤테로시클릴-C₂₋₆ 알킬닐

(예를 들어 N-피페라지닐-CH₂C≡CCH₂-), 및 C₆₋₁₀ 아릴아미노카르보닐 (예를 들어 페닐-NH-C(O)-).

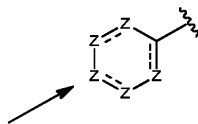
[0065] "스피로"는 동일한 탄소 원자에서 2개의 결합에 의해 연결된 고리 치환기를 지칭한다. 스피로 기의 예는 1,1-디에틸시클로펜탄, 디메틸-디옥솔란, 및 4-벤질-4-메틸피페리딘을 포함하고, 여기서 시클로펜탄 및 피페리딘은 각각 스피로 치환기이다. 치환기 (R-기)가 함께 연결되는 경우 (예를 들어, R⁷ 및 R⁸이 함께 연결되는 경우), 이들은 동일한 부착 지점으로부터 합쳐져서 스피로 고리를 형성할 수 있다.

[0066] 어구 "A 고리의 부착 지점에 대하여 메타 (3) 위치"는, 치환기 (예를 들어, -CN)가 연결되는 고리 상의 위치를 지칭하고, 이를 하기에 화살표로 나타내었으며, 여기서 z는 탄소 원자 또는 질소를 나타낸다.



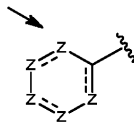
[0067]

[0068] 유사하게, 파라 (4) 위치 치환은, (예를 들어, B 고리의) 부착 지점에 대하여 하기에 나타난 위치에서의 치환기의 부착을 지칭한다.



[0069]

[0070] 유사하게, 오르토 또는 2-위치는, 부착 지점에 대하여 하기에 나타난 위치에서의 치환기의 부착을 지칭한다.



[0071]

[0072] 본원에 기재된 화합물은 이성질체, 입체이성질체 등을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 원자의 배열 및 배위가 상이한, 상이한 화합물을 지칭한다. 또한, 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 본 발명의 주어진 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체 이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭하고, 기하 이성질체를 포함한다. 치환기는 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다.

[0073] 용어 "융합된"은 인접한 고리에 결합된 고리를 지칭한다.

[0074] "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다.

[0075] 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 명시된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우에, 각각의 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 명시될 수 있다. 절대 배위가 알려지지 않은 분해된 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상적인 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우에, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다. 본원에 도시된 화합물이 특정한 입체화학을 갖는 것으로 나타내어진 경우에, 이러한 화합물은 동일한 구조를 공유하나 상이한 입체화학을 갖는 화합물의 일부 검출가능한 또는 검출불가능한 수준을 함유할 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다.

[0076] "IC₉₅" 또는 "EC₉₅"는 최대 목적하는 효과의 95%를 달성하는 데 요구되는 억제 농도를 지칭하며, 여기서 많은 경우에 그 효과는 HIV 바이러스의 억제이다. 이 용어는 야생형 HIV 바이러스의 농도-의존성 억제를 평가하는 시

협관내 검정을 사용하여 수득된다.

- [0077] "IC₅₀" 또는 "EC₅₀"은 최대 목적하는 효과의 50%를 달성하는 데 요구되는 억제 농도를 지칭하며, 여기서 많은 경우에 그 효과는 HIV 바이러스의 억제이다. 이 용어는 야생형 HIV 바이러스의 농도-의존성 억제를 평가하는 시협관내 검정을 사용하여 수득된다.
- [0078] "IQ" 또는 "억제 지수"는 최저 약물 농도 (C_{tau})와 IC₉₅에 의해 결정된 바와 같은 HIV 분리주의 약물 내성의 수준 사이의 비 (즉 C_{tau}/IC₉₅)를 지칭한다.
- [0079] "제약상 허용되는"은 수의학적 또는 인간 제약 용도에 적합한 제약 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.
- [0080] "제약상 허용되는 부형제"는 비제한적으로, 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 가축에서의 사용이 허용되는 것으로 승인된 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산화제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제를 포함한다.
- [0081] "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되고 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 (또는 보유하는 형태로 전환될 수 있는) 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등에 의해 형성된; 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 락트산, 말레산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 올레산, 팔미트산, 프로피온산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산, 트리메틸아세트산 등에 의해 형성된 산 부가염, 및 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되는 경우에 형성된 염; 또는 유기 염기 예컨대 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위물을 포함한다. 이러한 정의에는 암모늄 및 치환된 또는 4급화된 암모늄 염이 또한 포함된다. 제약상 허용되는 염의 대표적인 비제한적 목록은 문헌 [S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5]에서 찾아볼 수 있으며, 이들 둘 다는 본원에 참조로 포함된다.
- [0082] 본 개시내용은 또한 본원에 개시된 화합물의 전구약물을 제공한다. "전구약물"은 인간 신체에의 투여 시 일부 화학적 또는 효소적 경로에 따라 생물학적 활성 모 약물로 전환되는 약물의 생물학적 불활성 유도체로서 제약 분야에서 정의된다.
- [0083] "대상체" 및 "대상체들"은 인간, 가축 (예를 들어, 개 및 고양이), 농장 동물 (예를 들어, 소, 말, 양, 염소 및 돼지), 실험 동물 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 기니 피그, 돼지, 포켓 펫, 토끼, 개, 및 원숭이) 등을 지칭한다.
- [0084] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 유익한 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 개시내용의 목적을 위해, 유익한 또는 목적하는 결과는 질환 또는 상태와 연관된 증상의 완화 및/또는 증상의 정도의 감소 및/또는 증상의 악화의 예방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 하기 중 하나 이상을 포함한다: a) 질환 또는 상태를 억제하는 것 (예를 들어, 질환 또는 상태에서부터 발생한 1종 이상의 증상을 감소시키는 것, 및/또는 질환 또는 상태의 정도를 감소시키는 것); b) 질환 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상의 발달을 늦추는 것 또는 정지시키는 것 (예를 들어, 질환 또는 상태를 안정화시키는 것, 질환 또는 상태의 악화 또는 진행을 지연시키는 것); 및/또는 c) 질환 또는 상태를 경감시키는 것, 예를 들어 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것.
- [0085] 본원에 사용된 질환 또는 상태의 발달을 "지연시키는"은 질환 또는 상태의 발달을 저지하는 것, 방해하는 것, 늦추는 것, 지체시키는 것, 안정화시키는 것 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지연은 치료되는 질환 및/또는 대상체의 병력에 따라 시간 길이가 다양할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은 사실상 대상체에서 질환 또는 상태가 발달하지 않는 예방을 포괄할 수 있다. 예를 들어, AIDS의 발달을 "지연시키는" 방법은, 방법을 사용하지 않은 것과 비교한 경우, 주어진 시간 프레임 내에서 질환 발달의 확률을 감소시키고/거나 주어진 시간 프레임 내에서 질환의 정도를 감소시키는 방법이다. 이러한 비교는 통계적으로 유의한 수의 대상체를 사용하는 임상 연구에 기초할 수 있다. 예를 들어, AIDS의 발달은 알려져 있는 방법, 예컨대 대상체의 HIV⁺ 상태를 확인하는 것, 및 대상체의 T-세포 수 또는 AIDS 발달의

다른 지표, 예컨대 극도의 피로, 체중 감소, 지속적 설사, 고열, 목, 겨드랑이 또는 사타구니에서의 팽윤 림프절, 또는 AIDS와 연관된 것으로 알려져 있는 기회 상태 (예를 들어, 기능성 면역계를 갖는 대상체에서는 일반적으로 존재하지 않지만 AIDS 환자에서는 발생하는 상태)의 존재를 평가하는 것을 사용하여 검출될 수 있다. 발달은 또한 초기에 검출불가능할 수 있는 질환 진행을 지칭할 수 있고, 발생, 재발 및 발병을 포함한다.

[0086] 본원에 사용된 "예방" 또는 "예방하는"은 질환의 임상 증상이 발달하지 않도록 질환 또는 장애의 발병에 대해 보호하는 요법을 지칭한다. 따라서, "예방"은 질환의 징후가 대상체에서 검출가능하기 전의 대상체에 대한 요법의 투여 (예를 들어, 치료 물질의 투여) (예를 들어, 대상체에서의 검출가능한 감염원 (예를 들어, 바이러스)의 부재 하에 대상체에 대한 치료 물질의 투여)에 관한 것이다. 대상체는 질환 또는 장애가 발달할 위험이 있는 개체, 예컨대 질환 또는 장애의 발달 또는 발병과 연관된 것으로 알려져 있는 1종 이상의 위험 인자를 갖는 개체일 수 있다. 따라서, 용어 "HIV 감염을 예방하는"은 검출가능한 HIV 감염을 갖지 않는 대상체에게 항-HIV 치료 물질을 투여하는 것을 지칭한다. 항-HIV 예방 요법을 위한 대상체는 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는 개체일 수 있는 것으로 이해된다. 추가로, 예방이 질환 또는 장애의 발병에 대한 완전한 보호를 발생시키지 않을 수 있는 것으로 이해된다. 일부 경우에, 예방은 질환 또는 장애가 발달할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 위험의 감소는 질환 또는 장애가 발달할 위험의 완전한 제거를 발생시키지 않을 수 있다.

[0087] 본원에 사용된 "위험이 있는" 개체는 치료될 상태가 발달할 위험이 있는 개체이다. "위험이 있는" 개체는 검출가능한 질환 또는 상태를 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있고, 본원에 기재된 방법의 치료 전에 검출가능한 질환을 나타낼 수 있거나 나타내지 않을 수 있다. "위험이 있는"은 개체가, 질환 또는 상태의 발달과 상관관계가 있고 관련 기술분야에 공지되어 있는 측정가능한 파라미터인 1종 이상의 소위 위험 인자를 갖는다는 것을 나타낸다. 이들 위험 인자 중 1종 이상을 갖는 개체는 이들 위험 인자(들)가 없는 개체보다 질환 또는 상태가 발달할 더 높은 확률을 갖는다. 예를 들어, AIDS의 위험이 있는 개체는 HIV를 갖는 것들이다.

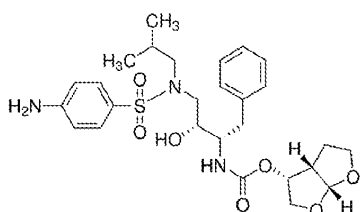
[0088] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량" 또는 "유효량"은, 질환을 치료하기 위해 대상체에게 투여 시에, 이러한 질환의 치료를 실시하기에 충분한 화합물의 양을 포함한, 목적하는 생물학적 또는 의학적인 반응을 도출하는 데 효과적인 양, 또는 질환에 걸리는 것 또는 그의 발병에 대해 보호하는 데 효과적인 양을 지칭한다. 유효량은 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료될 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다. 유효량은 양의 범위를 포함할 수 있다. 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량일 수 있고, 즉 목적하는 치료 결과를 달성하기 위해 단일 용량 또는 다중 용량이 요구될 수 있다. 유효량은 1종 이상의 치료제를 투여하는 것과 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제는 1종 이상의 다른 작용제와 함께 목적하는 또는 유익한 결과가 달성될 수 있거나 또는 달성되는 경우에 유효량으로 제공되는 것으로 고려될 수 있다. 임의의 공-투여되는 화합물의 적합한 용량은 화합물의 조합 작용 (예를 들어, 상승적 또는 상승작용적 효과)으로 인해 임의로 낮추어질 수 있다.

[0089] 본 발명의 화합물은 그의 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체 및 염 형태를 포함한다.

[0090] 또한, 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개의 수소 원자가 중수소 원자 또는 D에 의해 대체될 수 있는 (여기서, n은 분자 내의 수소 원자의 수임) 화합물이 제공된다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비-방사성 동위원소이다. 이러한 화합물은 대사 저항성 증가를 나타낼 수 있고, 따라서 포유동물에게 투여될 경우에 화합물의 반감기 증가에 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 수단에 의해, 예를 들어 1개 이상의 수소 원자가 중수소에 의해 대체된 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.

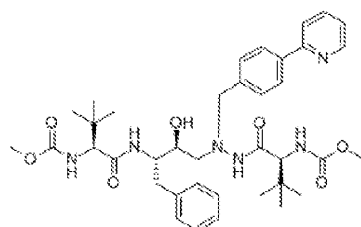
[0091] 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 또한 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 를 포함한다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양성자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0092] 본원에 언급된 바와 같이, 다루나비르는 하기 구조를 갖는 HIV 프로테아제 억제제이고:



, IUPAC 명칭 [(3aS,4R,6aR)-2,3,3a,4,5,6a-헥사히드로푸로[2,3-b]푸란-4-일] N-[(2S,3R)-4-[(4-아미노페닐)술포닐-(2-메틸프로필)아미노]-3-히드록시-1-페닐부탄-2-일]카르바메이트를 갖는다. 다루나비르 (DRV)는 상표명 프레지스타(PREZISTA)® 하에 시판된다.

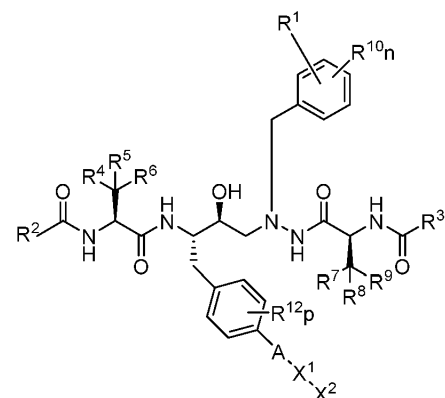
[0093] 본원에 언급된 바와 같이, 아타자나비르는 하기 구조를 갖는 HIV 프로테아제 억제제이고:



, IUPAC 명칭 메틸 N-[(2S)-1-[2-[(2S,3S)-2-히드록시-3-[(2S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일]아미노]-4-페닐부틸]-2-[(4-피리딘-2-일페닐)메틸]히드라지닐]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카르바메이트를 갖는다. 아타자나비르 (ATV)는 상표명 레야타즈(REYATAZ)® 하에 시판된다.

[0094] 화합물

[0095] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.



(I)

[0096]

[0097] 여기서:

[0099] R^1 은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10-원 헤테로사이클, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 5 내지 10-원 헤테로사이클 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^a 기로 임의로 치환되고;

[0100] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $O-R^{2A}$, C_{1-2} 알킬- $O-R^{2A}$, $N-(R^{3A})_2$, 또는 C_{1-2} 알킬- $N-(R^{3A})_2$ 이며,

[0101] 여기서 각각의 R^{2A} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이고,

[0102] 여기서 각각의 R^{3A} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 $COO(R^e)$ 이고,

[0103] 여기서 각각의 C_{3-6} 시클로알킬 또는 4 내지 10-원 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R^f 기에 의해 임의로 치환되며,

여기서 각각의 R^f 는 독립적으로 C_{1-2} 알킬 또는 할로겐이고;

[0104] R^4 는 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-4} 알콕시, 또는 C_{1-4} 할로알콕시이고;

[0105] R^7 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-4} 알콕시, 또는 C_{1-4} 할로알콕시이고;

[0106] R^5 , R^6 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 할로알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0107] 여기서 R^4 , R^5 및 R^6 중 2개 이상 또는 R^7 , R^8 , 및 R^9 중 2개 이상은 임의로 함께 연결되어 할로겐, C_{1-2} 알킬, 및 C_{1-2} 할로알킬로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 1개 이상의 C_{3-6} 시클로알킬 기를 형성하고;

[0108] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 할로겐, 시아노, C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0109] n은 0 내지 4이고;

[0110] 각각의 R^a 는 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬; 히드록실 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 내지 2개의 기를 갖는 C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, R^{a1} , 또는 $O-R^{3b}$ 로 임의로 치환된, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이며,

[0111] 여기서 R^{3b} 는 R^{a1} 로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 R^{a1} 로 임의로 치환된, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이고,

[0112] 여기서 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-4} 할로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 헤테로시클릴이고;

[0113] A는 에틸닐 또는 결합이고;

[0114] X^1 은 6 내지 10-원 아릴 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 6 내지 10-원 아릴 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^b 기로 임의로 치환되고;

[0115] X^2 는 수소, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이며, 여기서 4 내지 10-원 헤테로시클릴은 1개의 R^{11} 로 임의로 치환되고 1 내지 5개의 R^b 기로 임의로 치환되고;

[0116] R^{11} 은 $C=O(R^c)$, $CH_2(R^d)$, $S(O)_{1-2}(C_{1-4}알킬)$, $S(O)_{1-2}C_{3-6}시클로알킬$, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 9-원 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 4 내지 10-원 헤테로시클릴 또는 5 내지 9-원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^b 기로 임의로 치환되고;

[0117] 각각의 R^b 는 독립적으로 할로겐, 옥소, C_{1-4} 알킬; 히드록실 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 내지 2개의 기를 갖는 C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 또는 $COO(R^e)$ 이고;

[0118] R^c 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, $N(R^e)_2$, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 C_{3-6} 시클로알킬 및 4 내지 6-원 헤테로시클릴은 1 내지 5개의 R^b 기에 의해 임의로 치환되고;

[0119] R^d 는 $COO(R^e)$, $N(R^e)_2$, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내

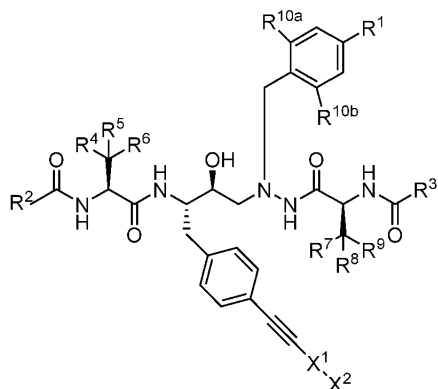
지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 C_{3-6} 시클로알킬 및 4 내지 6-원 헤테로시클릴은 1 내지 5개의 R^b 기에 의해 임의로 치환되고;

[0120] 각각의 R^{12} 는 C_{1-2} 알킬, 할로, $-OC_{1-2}$ 알킬, 또는 시아노이고;

[0121] 각각의 p 는 0 내지 4이고;

[0122] 각각의 R^e 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0123] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물이다.

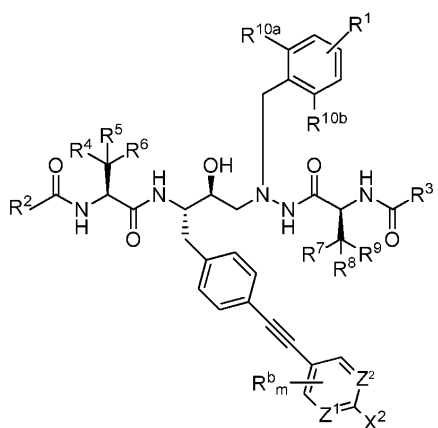


(Ia)

[0124]

[0125] 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X^1 , 및 X^2 는 본원에 정의된 바와 같고 R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이다.

[0126] 특정 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 (Ia)의 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물이다.

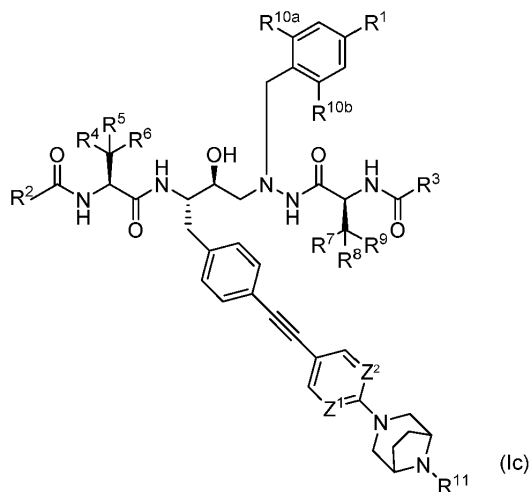


(Ib)

[0127]

[0128] 여기서: Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 N 또는 CH이고; m 은 0 내지 2이고, R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 X^2 는 본원에 정의된 바와 같다.

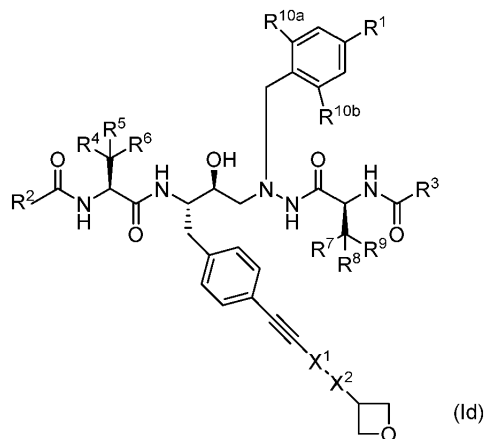
[0129] 특정 실시양태에서, 화학식 I, (Ia), 또는 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ic)의 화합물이다.



[0130]

[0131] 여기서 Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 N 또는 CH이고, R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$, 및 R^9 는 본원에 정의된 바와 같다.

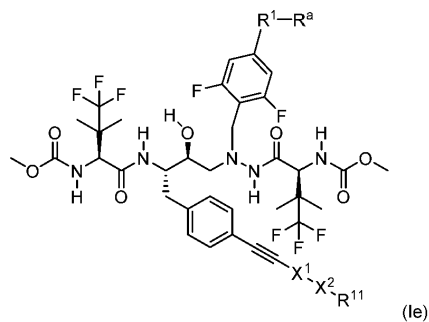
[0132] 특정 실시양태에서, 화학식 I 또는 (Ia)의 화합물은 화학식 (Id)의 화합물이다.



[0133]

[0134] 여기서 R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 할로젠, 시아노, C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X^1$ 및 X^2 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0135] 특정 실시양태에서, 화학식 I 또는 (Ia)의 화합물은 화학식 (Ie)의 화합물이다.

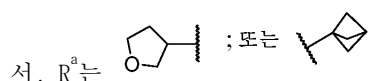
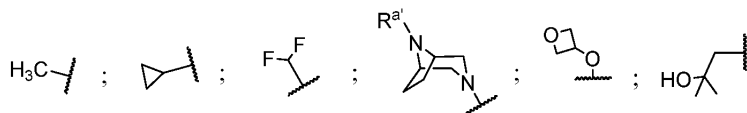


[0136]

[0137] 여기서 R^1 , R^a , R^{11} , X^1 및 X^2 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0138] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴ 및 R⁷은 동일하거나 상이할 수 있

N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 헤테로시클릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^a 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬; 히드록실 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 내지 2개의 기를 갖는 C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬, 푸라닐, 옥세타닐, 또는 R^{a1} 로 임의로 치환된 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥타닐이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^a 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬; 히드록실 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 내지 2개의 기를 갖는 C_{1-4} 알킬; 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에



[0141] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^a 는 C_{1-4} 할로알킬이다. 화학

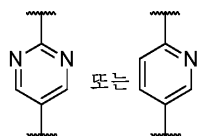
식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^a 는 이다.

[0142] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서 R^a 는 R^{a1} 에 의해 치환될 수 있다.

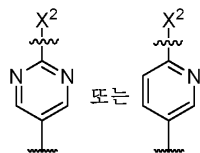
화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^a 는 1개의 R^{a1} 기로 치환된다.

화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{a1} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-4} 할로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 헤테로시클릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, 4 내지 8-원 헤테로시클릴은 1 내지 2개의 질소 헤테로원자 또는 1 내지 2개의 산소 원자를 함유한다.

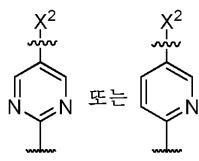
[0143] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, X^1 은 6-원 아릴 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 6-원 아릴 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^b 기로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, X^1 은 1 내지 4개의 R^b 기로 임의로 치환된 피리미딘 또는 피리딘이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, X^1 은 피리미딘 또는 피리딘이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ie)의 화합물



의 특정 실시양태에서, X^1 은 이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태



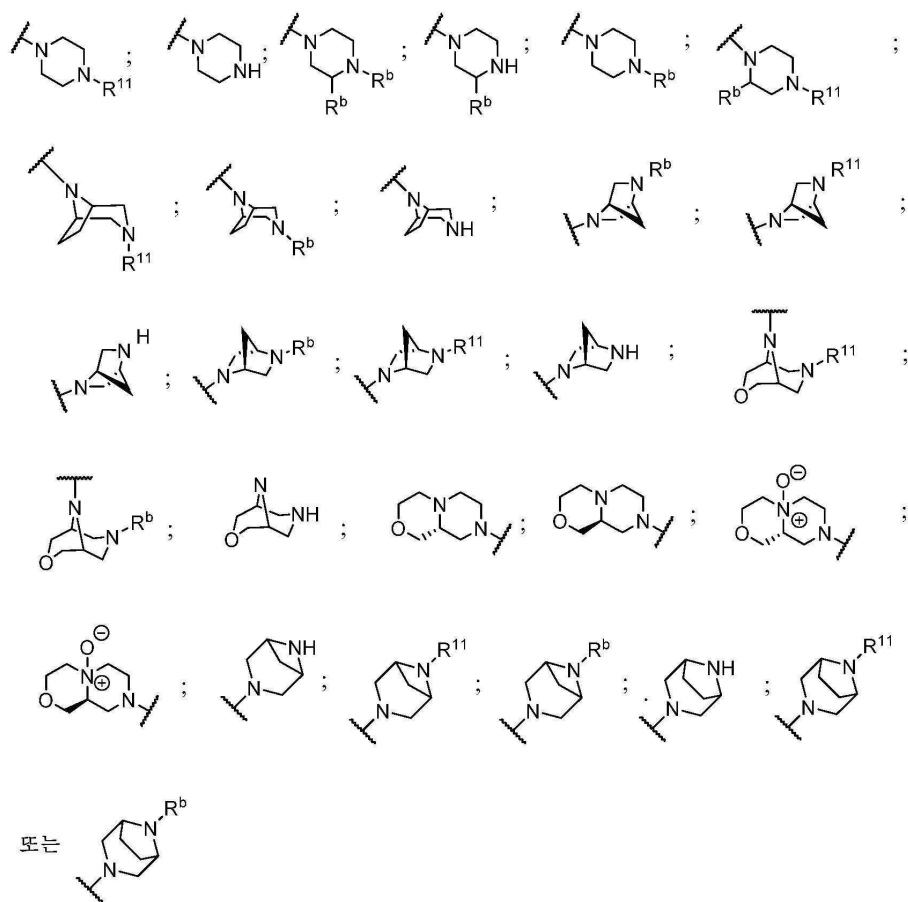
에서, X^1 은 이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, X^1 은



이다.

[0144] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, X^2 은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이고 1개의 R^{11} 로 임의로 치환되고 1 내지 5개의 R^b 기로

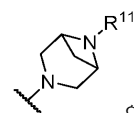
임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, X^2 는 R^{11} 및 R^b 에 의해 치환될 수 있다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서 X^2 는



이다.

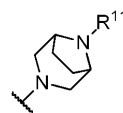
[0145]

화학식 (I), (Ia), (Ib), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, X^2 는



이다. 화학식 (I),

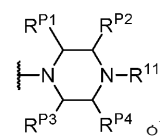
(Ia), (Ib), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, X^2 는



이다.

[0146]

화학식 (I), (Ia), (Ib), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서 X^2 는



이며 여기서:

[0147]

a) R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} , 및 R^{P4} 는 각각 수소이거나;

[0148]

b) R^{P1} 및 R^{P3} 은 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 기를 형성하고 R^{P2} 및 R^{P4} 는 각각 수소이거나;

[0149]

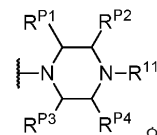
c) R^{P2} 및 R^{P4} 는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 기를 형성하고 R^{P1} 및 R^{P3} 은 각각 수소이거나;

[0150]

d) R^{P1} 및 R^{P4} 는 함께 $-CH_2-$ 기를 형성하고 R^{P2} 및 R^{P3} 은 각각 수소이거나; 또는

[0151]

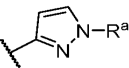
e) R^{P2} 및 R^{P3} 은 함께 $-CH_2-$ 기를 형성하고 R^{P1} 및 R^{P4} 는 각각 수소이다.

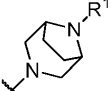


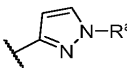
- [0152] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서 X^2 는
- [0153] R^{P1} 및 R^{P3} 은 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 기를 형성하고 R^{P2} 및 R^{P4} 는 각각 수소이거나; 또는
- [0154] R^{P2} 및 R^{P4} 는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 기를 형성하고 R^{P1} 및 R^{P3} 은 각각 수소이다.
- [0155] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, X^2 는 R^{11} 에 의해 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{11} 은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{11} 은 1개의 산소를 갖는 4 내지 6-원 헤테로사이클이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{11} 은 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 또는 (Ie)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{11} 은 옥세탄-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 또는 테트라히드로피란-4-일이다.
- [0156] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), 또는 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이할 수 있다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), 또는 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 C_1 - $_4$ 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 $O-R^{2A}$ 이며, 여기서 R^{2A} 는 C_1 - $_4$ 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10-원 헤테로시클릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), 또는 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), 또는 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 메톡시이다.
- [0157] 화학식 (I)의 화합물의 특정 실시양태에서, n이 1보다 큰 경우에 각각의 R^{10} 은 동일하거나 상이할 수 있다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), 또는 (Id)의 화합물의 일부 실시양태에서, n=0, 1, 또는 2이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), 또는 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 R^{10} 은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{10} 은 클로로 또는 플루오로이다.
- [0158] 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), 또는 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{10a} 및 R^{10b} 는 동일하거나 상이할 수 있다. 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), 또는 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 할로젠이다. 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), 또는 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 클로로 또는 플루오로이다.
- [0159] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, A는 에틸닐이다. 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, A는 결합이다.
- [0160] 특정 실시양태에서, 존재하는 모든 경우에, 각각의 X^1 및 X^2 는 1개 이상의 R^b 기에 의해 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 할로젠, 옥소, C_{1-4} 알킬; 히드록실 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되는 1 내지 2개의 기를 갖는 C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 또는 $COO(R^e)$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 옥소 또는 할로이다.
- [0161] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 C_{1-2} 알킬, 할로, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 시아노이다. 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 플루오로, 클로로, 또는 메틸이다.

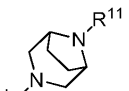
[0162] 화학식 (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 특정 실시양태에서, Z^1 및 Z^2 중 1개는 N이고 다른 것은 CH이다. 화학식 (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 특정 실시양태에서, Z^1 및 Z^2 는 둘 다 N이다.

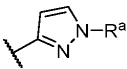
[0163] 상기 개시된 바와 같이, 제공된 가변기 (예를 들어, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{10a} , R^{10b} , Z^1 , Z^2 , X^1 , 및 X^2)에 대한 정의 중 임의의 것은 구체적으로 함께 언급되든 아니든, 다른 가변기와 함께 조합되고 그룹핑될 수 있다.

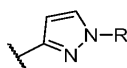
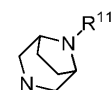
[0164] 화학식 (Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은  R^a  또는  이고; R^a 는 C_{1-4} 할로알킬이고; X^1 은 피리미딘 또는 피리딘이고, R^2 및 R^3 은 각각 메톡시이고, R^4 는 CH_3 또는 CF_3 이고, R^7 은 CH_3 또는 CF_3

이고, R^5 , R^6 , R^8 , 및 R^9 는 각각 메틸이고, X^2 는  이고; R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 할로젠이고; R^{11} 은 1개의 산소를 갖는 4 내지 6-원 헤테로사이클이다.

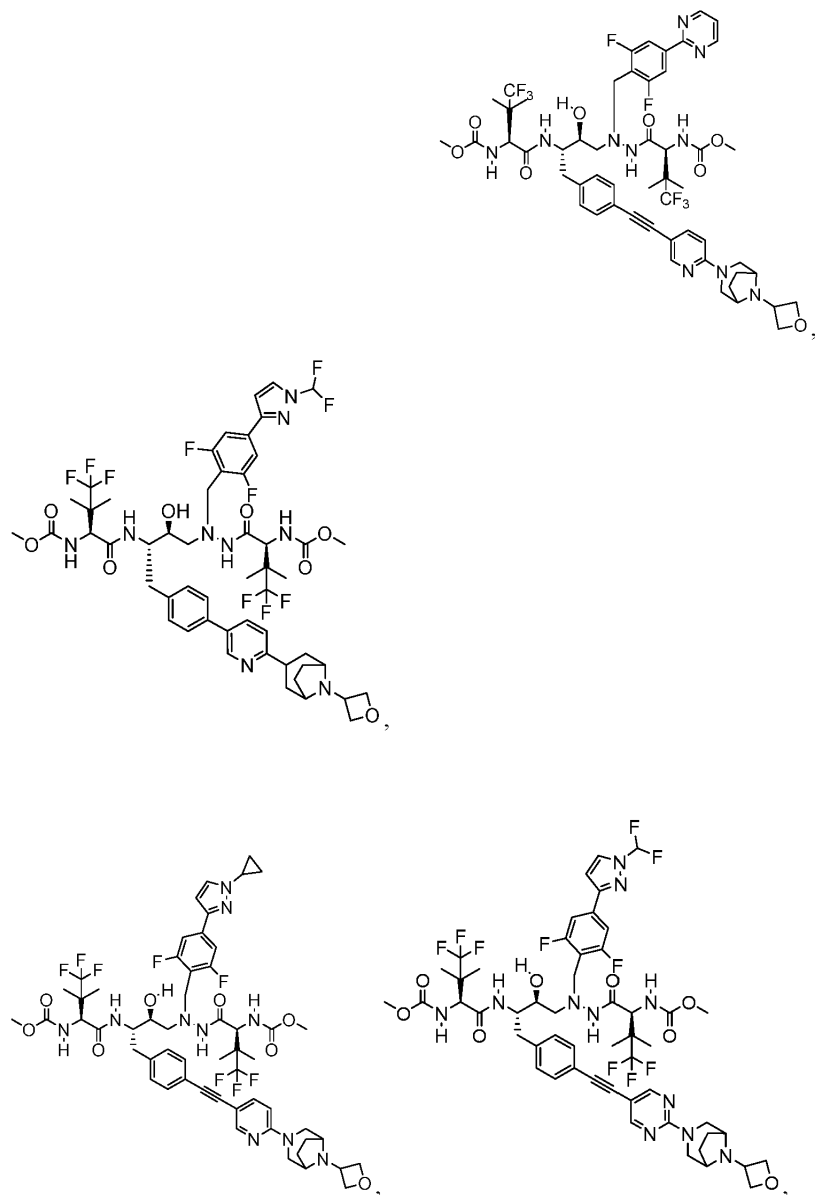
[0165] 화학식 (Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은  이고; R^a 는 C_{1-4} 할로알킬이고; m은 0이고, Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 N 또는 CH이고, R^2 및 R^3 은 각각 메톡시이고, R^4 는 CH_3 또는 CF_3 이고, R^7 은 CH_3 또는 CF_3 이고,

R^5 , R^6 , R^8 , 및 R^9 는 각각 메틸이고; X^2 는  이고; R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 할로젠이고; R^{11} 은 1개의 산소를 갖는 4 내지 6-원 헤테로사이클이다.

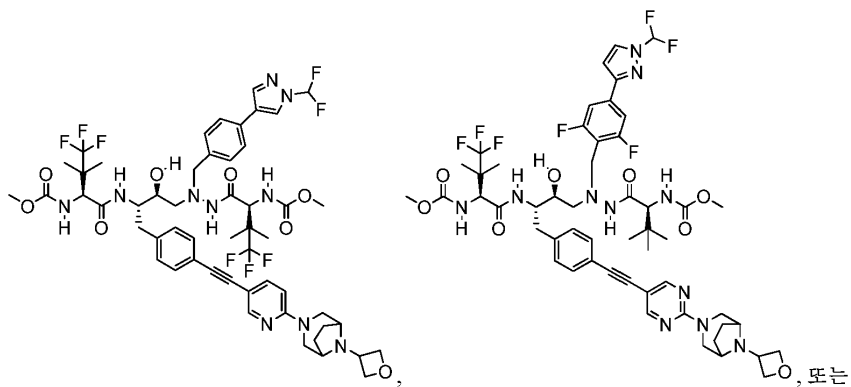
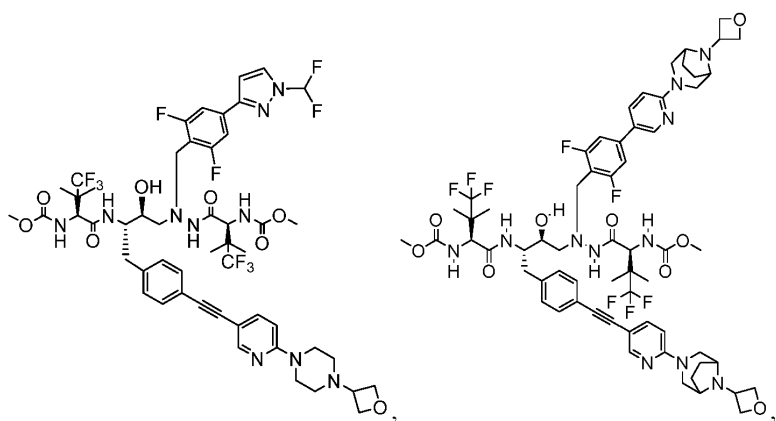
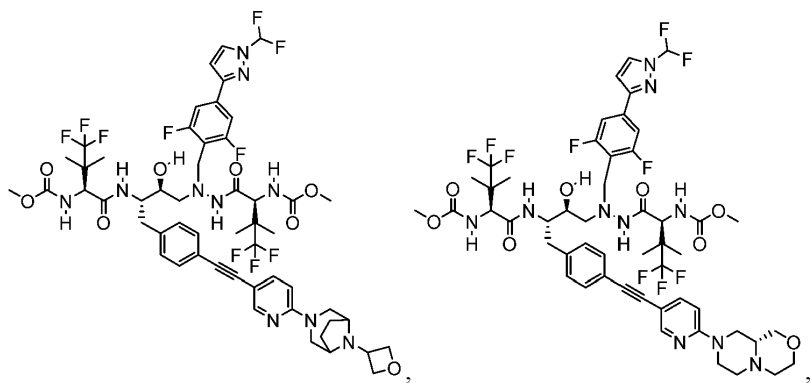
[0166] 화학식 (Ic)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은  이고; R^a 는 C_{1-4} 할로알킬이고; Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 N 또는 CH이고, R^2 및 R^3 은 각각 메톡시이고, R^4 는 CH_3 또는 CF_3 이고, R^7 은 CH_3 또는 CF_3 이고, R^5 , R^6 , R^8 , 및 R^9 는 각각 메틸이고; R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 할로젠이고; R^{11} 은 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이다.

[0167] 화학식 (Id)의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은  이고; R^a 는 $-CHF_2$ 이고; X^1 은 피리미딘 또는 피리딘이고, R^2 및 R^3 은 각각 메톡시이고, R^4 는 CH_3 또는 CF_3 이고, R^7 은 CH_3 또는 CF_3 이고, R^5 , R^6 , R^8 , 및 R^9 는 각각 메틸이고, X^2 는  이고; R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 할로젠이고, R^{11} 은 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이다.

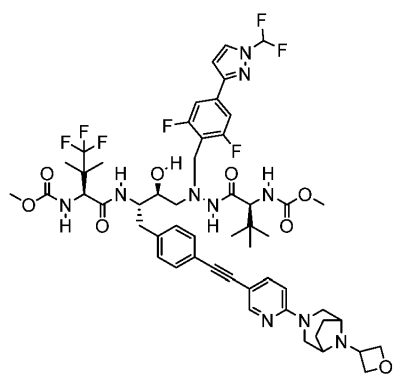
[0169] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기이다:



[0170]



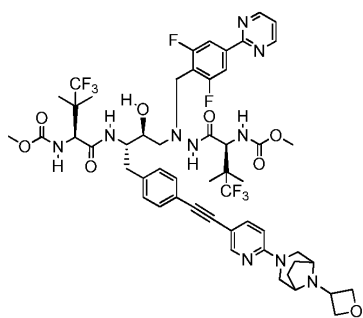
[0171]



[0172] 또는 그의 계약상 허용되는 엄.

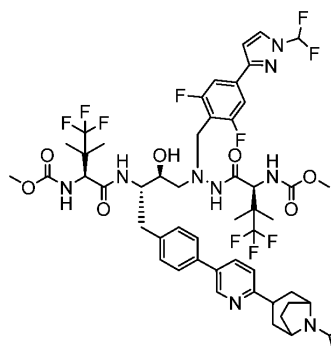
[0173] 특정 실시양태에서, 화합물은 실시예 1-245 중 임의의 것의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0174] 특정 실시양태에서, 화합물은



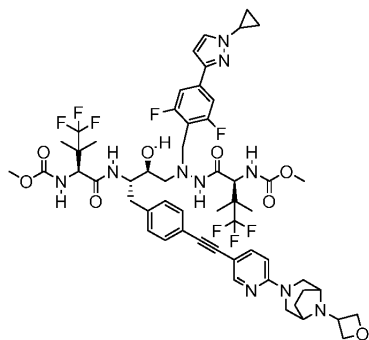
[0175] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0176] 특정 실시양태에서, 화합물은



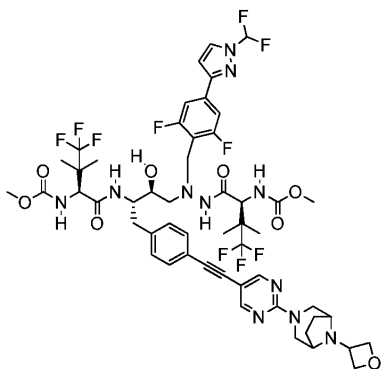
[0178] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0179] 특정 실시양태에서, 화합물은



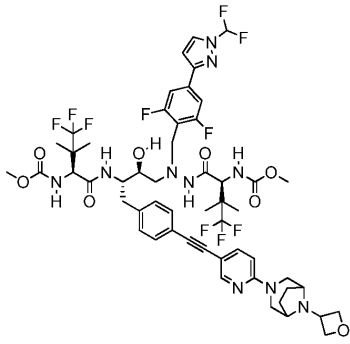
[0181] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0182] 특정 실시양태에서, 화합물은



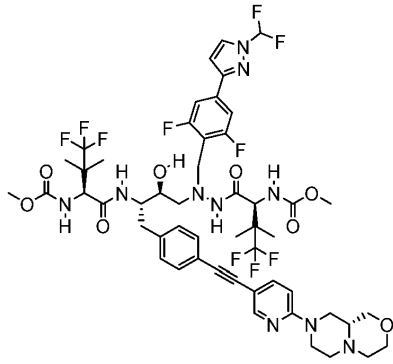
[0184] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0185] 특정 실시양태에서, 화합물은



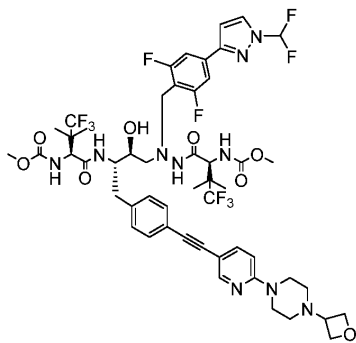
[0187] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0188] 특정 실시양태에서, 화합물은



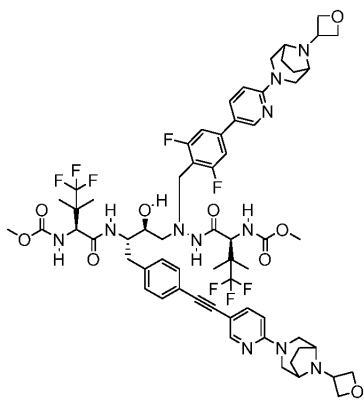
[0190] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0191] 특정 실시양태에서, 화합물은



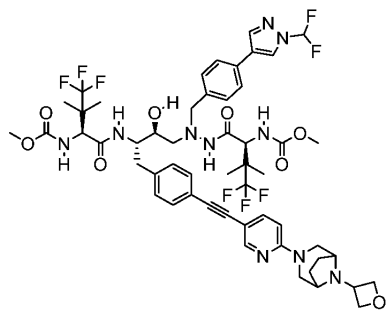
[0193] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0194] 특정 실시양태에서, 화합물은



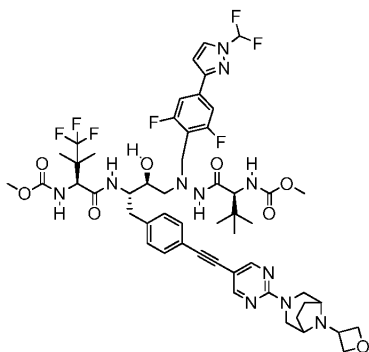
[0196] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0197] 특정 실시양태에서, 화합물은



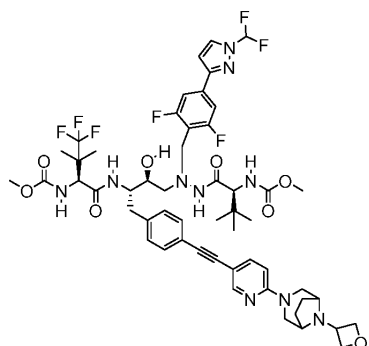
[0199] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0200] 특정 실시양태에서, 화합물은



[0202] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0203] 특정 실시양태에서, 화합물은



[0205] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0206] 치료 방법

[0207] 화학식 (I)의 화합물 (화학식 (Ia) - (Ie)의 화합물 포함)의 제약 조성물은, 예를 들어 참조로 포함된 이들 특허 및 특허 출원에 기재된 바와 같이, 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로, 동맥내 주사에 의해, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소로, 흡입체로서, 또는 함침 또는 코팅된 장치, 예컨대 스텐트, 예를 들어 또는 동맥-삼입 실린더형 중합체를 통해서를 포함한 유사한 유용성을 갖는 작용제의 허용된 투여 방식 중 임의의 것에 의해, 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

[0208] 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는, 예를 들어 캡슐 또는 장용 코팅 정제를 통할 수 있다. 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물, 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물의 제조에서, 이는 통상적으로 부형제에 의해 희석되고/거나 캡슐, 사쇄, 페이퍼 또는 다른 용기 형태일 수 있는 담체 내에 봉입된다. 부형제가 희석제로서 역할을 하는 경우에, 이는 활성 성분과 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반-고체 또는 액체 물질 (상기와 같음)의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사쇄, 카쇄, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들어 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사액 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

[0209] 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽, 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제제는 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산마그네슘, 및 미네랄 오일; 습윤제; 유

화제 및 현탁화제; 보존제 예컨대 메틸 및 프로필히드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[0210] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물, 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물은 관련 기술분야에 공지된 절차를 사용함으로써 대상체에게 투여 후 활성 성분의 급속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제어 방출 약물 전달 시스템은 중합체-코팅된 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 함유하는 삼투압 펌프 시스템 및 용해 시스템을 포함한다. 제어 방출 시스템의 예는 미국 특허 번호 3,845,770, 4,326,525, 4,902,514 및 5,616,345에 제공된다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 또 다른 제제는 경피 전달 장치 ("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 제어된 양으로의 본 발명의 화합물의 연속 또는 불연속 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 제약 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구축 및 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139를 참조한다. 이러한 패치는 제약 작용제의 연속, 펄스형 또는 요구 시 전달을 위해 구축될 수 있다.

[0211] 조성물은, 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태로 제제화될 수 있다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 제약 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다 (예를 들어, 정제, 캡슐, 앰플). 화합물은 일반적으로 제약 유효량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 경구 투여를 위해 각각의 투여 단위는 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 약 50 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 또는 약 500 mg을 함유한다. 다른 실시양태에서, 비경구 투여를 위해 각각의 투여 단위는 0.1 내지 700 mg의 본원에 기재된 화합물을 함유한다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 통상적으로, 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 및 그의 관련 활성, 개별 대상체의 연령, 체중, 및 반응, 및 대상체의 증상의 중증도를 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다.

[0212] 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 체중 킬로그램당 0.1 mg 내지 100 mg, 예를 들어 킬로그램당 약 1 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어 킬로그램당 약 5 mg 내지 약 30 mg일 수 있다. 이러한 투여량 수준은, 특정 경우에, 상기 나타난 상태의 치료에 유용할 수 있다. 다른 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 대상체당 약 10 mg 내지 약 2000 mg일 수 있다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 비히클과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 투여 단위 형태는 1 mg 내지 1000 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0213] 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 바람직한 시간 기간 또는 지속기간 동안, 예컨대 적어도 약 1일, 적어도 약 1주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 그 초과 동안 효과적인 투여 요법에 따라 대상체에게 투여될 수 있다. 한 변경에서, 화합물은 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 매일 스케줄로 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 2개월마다 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 3개월마다 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 4개월마다 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 5개월마다 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 6개월마다 투여된다.

[0214] 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량 또는 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다. 화합물은 대상체 (예를 들어, 인간)에게 유효량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 투여된다.

[0215] 정제와 같은 고체 조성물의 제조를 위해, 주요 활성 성분을 제약 부형제와 혼합하여 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제제 조성물을 형성할 수 있다. 이들 예비제제 조성물을 균질한 것으로 지칭한 경우에, 활성 성분은, 조성물이 동등하게 유효한 단위 투여 형태 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있도록 조성물 전반에 걸쳐 균등하게 분산될 수 있다.

[0216] 본원에 기재된 화합물의 정제 또는 환제는, 지속 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하기 위해, 또는 위의 산 조건으로부터 보호하기 위해, 코팅되거나 또는 달리 배합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 외부 투여 성분은 내부 투여 성분 위의 외피의 형태이다. 이들 2종의 성분은, 위 내 붕괴에 대해 저항하도록 기능하며 내부 성분이 십이지장 내로 무손상 통과하거나 또는 방출이 지연되도록 허용하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용 층 또는 코팅에 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 다수의 중합체 산, 및 중합체 산과 셀락, 세틸 알콜, 및 셀룰로스 아세테이트

와 같은 물질의 혼합물을 포함한다.

- [0217] 일부 실시양태에서, 비경구 투여 (예를 들어, 근육내 (IM) 및 피하 (SC) 투여)에 적합한 제제는 1종 이상의 부형제를 포함할 것이다. 부형제는 제제의 다른 성분과 상용성이고 그의 수용자에게 생리학상 무해하여야 한다. 적합한 부형제의 예는 비경구 제제 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6th edition 2009]에서 찾아볼 수 있다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 시린지로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시린지는 일회용이다. 일부 실시양태에서, 시린지는 재사용가능하다. 일부 실시양태에서, 시린지는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 사전충전된다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 시린지를 포함하는 자가-주사기로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시린지는 일회용이다. 일부 실시양태에서, 시린지는 재사용가능하다. 일부 실시양태에서, 시린지는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 사전충전된다.
- [0220] 특정 실시양태에서, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 방법은 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1, 2, 3 또는 4종의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는, 예컨대 HIV 바이러스에 걸리는 것과 연관된 것으로 알려져 있는 1종 이상의 위험 인자를 갖는 대상체이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 항바이러스 치료를 이전에 받지 않았을 수 있다 (치료 경험이 없음). 특정 실시양태에서, 대상체는 항바이러스 치료를 이전에 받았을 수 있다 (치료 경험이 있음). 특정 실시양태에서, 대상체는 항바이러스 치료를 이전에 받았을 수 있고 이전에 받은 항바이러스 치료에 대해 내성이 발생했을 수 있다.
- [0221] 특정 실시양태에서, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 억제제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스포티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조절제, 단백질 디설파이드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조절제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제가 HIV 프로테아제 억제제 화합물, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 인핸서 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 약동학적 인핸서를 포함하지 않는다.

- [0222] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 바이러스의 복제를 억제하거나, AIDS를 치료하거나, 또는 AIDS의 발병을 지연시키는 방법이 개시된다.
- [0223] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염 (예를 들어, HIV-1) 또는 HIV 바이러스 (예를 들어, HIV-1)의 복제 또는 AIDS의 의료 요법 또는 AIDS의 발병을 지연시키는 것에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.
- [0224] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염 또는 HIV 바이러스의 복제 또는 AIDS를 치료하거나 또는 AIDS의 발병을 지연시키기 위한 의학의 제조에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다. 한 실시양태는 HIV 감염 또는 AIDS의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한, 또는 AIDS의 치유적 치료 또는 그의 발병을 지연시키는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0225] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에서의 HIV 감염에 대한 의학의 제조를 위한, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 개시된다. 특정 실시양태에서 HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.
- [0226] 특정 실시양태에서, 사용 방법에서, 투여는 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에 대한 것이다. 특정 실시양태에서, 사용 방법에서, 투여는 AIDS로 발달될 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 인간)에 대한 것이다.
- [0227] 요법에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염 또는 HIV 바이러스의 복제 또는 AIDS를 치료하거나 또는 AIDS의 개시를 지연시키는 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0228] HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 HIV로 감염된 인간이다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 HIV로 감염되었으나 AIDS로 발달되지는 않은 인간이다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 AIDS로 발달될 위험이 있는 대상체이다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 HIV로 감염되었고 AIDS로 발달된 인간이다.
- [0229] 한 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합된 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스포티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티드-프롤린 시스-트랜스 이소머라제 A 조절제, 단백질 디설파이드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조절제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 억제 화합물, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 인핸서 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 그의 임

의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0230] 한 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정한 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 및 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0231] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 개체가 바이러스에 노출된 경우에 HIV 감염이 강해지는 것을 방지하고/거나 바이러스가 영구 감염되지 않도록 하고/거나 질환 증상의 출현을 방지하고/거나 바이러스가 혈액에서 검출가능한 수준에 도달하는 것을 방지하는 데, 예를 들어 노출전 예방 (PrEP) 또는 노출후 예방 (PEP)에 사용하기 위해 제공된다. 따라서, 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 예를 들어, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합된 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함한다.
- [0232] 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 보다 안전한 행위와 조합된 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 HIV를 획득할 위험이 있는 개체에 대한 투여를 포함한다. HIV를 획득할 높은 위험이 있는 개체의 예는 비제한적으로, HIV의 성적 전염의 위험이 있는 개체를 포함한다.
- [0233] 특정 실시양태에서, HIV를 획득할 위험은 적어도 약 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 감소한다. 특정 실시양태에서, HIV를 획득할 위험은 적어도 약 75% 감소한다. 특정 실시양태에서, HIV를 획득할 위험은 약 80%, 85% 또는 90% 감소한다.
- [0234] 또 다른 실시양태에서, HIV 감염에 걸리거나 또는 걸릴 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하기 위한 의학의 제조를 위한, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 개시된다.
- [0235] 또한 AIDS의 치유적 치료 또는 그의 발병을 지연시키는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다.
- [0236] 또한 HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다.
- [0237] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 연구 도구 (예를 들어 대상체에서 또는 시험관내에서 HIV 리버스 트랜스크립타제의 억제를 연구하기 위한 것)로서 사용될 수 있다.
- [0238] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적합한 패키징을 포함하는 키트가 제공된다. 한 실시양태에서, 키트는 사용에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 한 측면에서, 키트는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 본원에 기재된 질환 또는 상태의 치료에서의 화합물의 사용 지침서를 포함한다.
- [0239] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 적합한 용기 내에 포함하는 제조 물품이 제공된다. 용기는 바이알, 병, 앰플, 사전로딩된 시린지, 및 정맥주사용 백일 수 있다.
- [0240] HIV 조합 요법의 투여
- [0241] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 본원에 개시된 화합물과 1종 이상의 추가의 치료제와의 공-투여는 일반적으로, 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 둘 다 환자의 신체 내에 존재하도록 하는, 본원에 개시된 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수

있다.

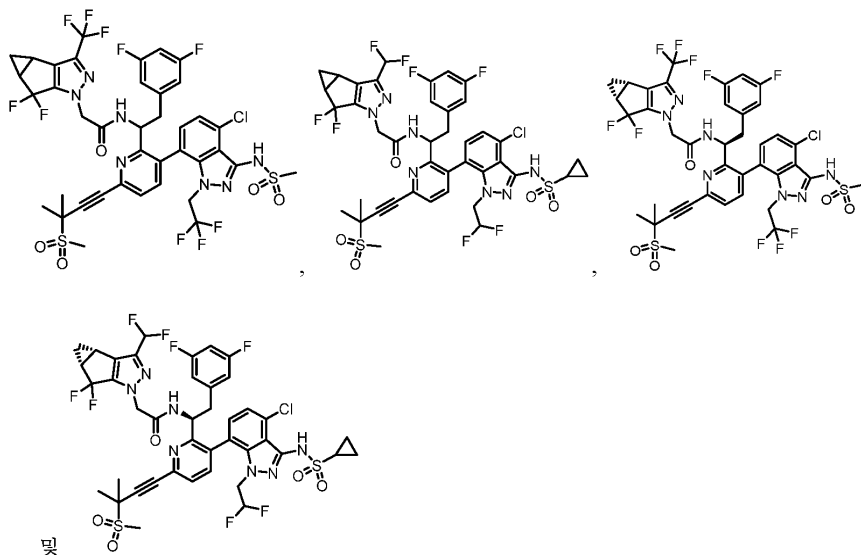
[0242] 공-투여는 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 투여량의 투여 전 또는 후의 본원에 개시된 화합물의 단위 투여량의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제의 투여 수초, 수분 또는 수시간 내에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다.

[0243] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와 환자에의 동시 투여를 위한 단일 투여 형태로, 예를 들어 경구 투여를 위한 고체 투여 형태로서 조합된다.

[0244] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 정제로서 제제화되며, 이는 임의로 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HIV를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0245] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 정제로서 제제화되며, 이는 임의로 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HIV를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0246] 일부 실시양태에서, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물은



[0247] 및 , 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0248] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0249] 특정 실시양태에서, 이러한 정제는 1일 1회 투여에 적합하다.

[0250] HIV 조합 요법

[0251] 상기 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-HIV 작용제일 수 있다. HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스파티딜이노시

톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 캅티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디설파이드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시타딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 및 그의 조합.

[0252] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역조정제, 면역요법제, 항체-약물 접합체, 유전자 변형제, 유전자 편집제 (예컨대 CRISPR/Cas9, 아연 핑거 뉴클레아제, 귀소 뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALEN), 및 세포 요법 예컨대 키메라 항원 수용체 T-세포, CAR-T (예를 들어, 예스카르타(YESCARTA)®) (악시캅타젠 실로류셀 (acicabtagene ciloleucel))), 및 조작된 T 세포 수용체, TCR-T로부터 선택된다.

[0253] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, HIV 리버스 트랜스크립타제 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 (융합) 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, 캡시드 억제제, 면역-기반 요법, PI3K 억제제, HIV 항체, 및 이중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0254] HIV 조합 약물

[0255] 조합 약물의 예는 아트리플라(ATRIPLA)® (에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 콤플레라(COMPLERA)® (에비프레라(EVIPLERA)®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 스트리빌드(STRIKID)® (엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 트루바다(TRUVADA)® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); 데스코비(DESCOBY)® (테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈); 오데프세이(ODEFSEY)® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린); 젠보야(GENVOYA)® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르); 다루나비르, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 코비시스타트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 및 라미부딘; 테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 릴피비린; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르; 콤비비르(COMBIVIR)® (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엠피콤(EPZICOM)® (리벡사(LIVEXA)®; 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 칼레트라(KALETRA)® (알루비아(ALUVIA)®; 로피나비르 및 리토나비르); 트리우메크(TRIUMEQ)® (돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 트리지비르(TRIZIVIR)® (아바카비르 술페이트, 지도부딘 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 아타자나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르 술페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 술페이트 및 리토나비르; 다루나비르 및 코비시스타트; 돌루테그라비르 및 릴피비린; 돌루테그라비르 및 릴피비린 히드로클로라이드; 돌루테그라비르, 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 랄테그라비르 및 라미부딘; 도라비린, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 도라비린, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실; 돌루테그라비르 + 라미부딘, 라미부딘 + 아바카비르 + 지도부딘, 라미부딘 + 아바카비르, 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘 + 지도부딘 + 네비라핀, 로피나비르 + 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르 + 아바카비르 + 라미부딘, 로피나비르 + 리토나비르 + 지도부딘 + 라미부딘, 테노포비르 + 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 릴피비린 히드로클로라이드, 로피나비르, 리토나비르, 지도부딘 및 라미부딘; Vacc-4x 및 로미덱신; 및 APH-0812를 포함한다.

[0256] 다른 HIV 약물

[0257] HIV를 치료하기 위한 다른 약물의 예는 아세만난, 알리스포리비르, 반렉, 디페리프론, 감이분, 메텐케팔린, 날트렉손, 프롤라스틴, REP9, RPI-MN, VSSP, H1바이럴, SB-728-T, 1,5-디카페오일렌산, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, AAV-eCD4-Ig 유전자 요법, MazF 유전자 요법, 블록에이드, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040),

PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, 이뮤글로 및 VIR-576을 포함한다.

[0258] HIV 프로테아제 억제제

[0259] HIV 프로테아제 억제제의 예는 암프레나비르, 아타자나비르, 브레카나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르 칼슘, 인디나비르, 인디나비르 술페이트, 로피나비르, 넬피나비르, 넬피나비르 메실레이트, 리토나비르, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 티프라나비르, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 및 TMC-310911을 포함한다.

[0260] HIV 리버스 트랜스크립타제 억제제

[0261] 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제의 예는 다피비린, 텔라비르딘, 텔라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, 네비라핀, 릴피비린, AIC-292, KM-023 및 VM-1500을 포함한다.

[0262] 일부 실시양태에서, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제의 예는 다피비린, 텔라비르딘, 텔라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, 네비라핀, 릴피비린, AIC-292, KM-023, PC-1005 및 VM-1500을 포함한다.

[0263] 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제의 예는 아테포비르, 아테포비르 디피복실, 아즈부딘, 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 비텍스(VIDEX)[®] 및 비텍스 EC[®] (디다노신, ddI), 아바카비르, 아바카비르 술페이트, 알로부딘, 아프리시타빈, 센사부딘, 디다노신, 엘부시타빈, 페스티나비르, 포살부딘 티독실, CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비르 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실, 라미부딘, 포스파지드, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, GS-9131, GS-9148 및 KP-1461을 포함한다.

[0264] HIV 인테그라제 억제제

[0265] HIV 인테그라제 억제제의 예는 엘비테그라비르, 쿠르쿠민, 쿠르쿠민의 유도체, 키코르산, 키코르산의 유도체, 3,5-디카페오일린산, 3,5-디카페오일린산의 유도체, 아우린트리카르복실산, 아우린트리카르복실산의 유도체, 카페인산 페네틸 에스테르, 카페인산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴의 유도체, 랄테그라비르, 돌루테그라비르, JTK-351, 빅테그라비르, AVX-15567, 카보테그라비르 (장기-작용 주사용), 디케토 퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 억제제, 레드진, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤디술포산, T-169 및 카보테그라비르를 포함한다.

[0266] HIV 비-촉매 부위, 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제 (NCINI)의 예는 CX-05045, CX-05168 및 CX-14442를 포함한다.

[0267] HIV 진입 억제제

[0268] HIV 진입 (융합) 억제제의 예는 세니크리비록, CCR5 억제제, gp41 억제제, CD4 부착 억제제, gp120 억제제 및 CXCR4 억제제를 포함한다.

[0269] CCR5 억제제의 예는 아플라비록, 비크리비록, 마라비록, 세니크리비록, PRO-140, 아답타비르 (RAP-101), 니페비록 (TD-0232), 항-GP120/CD4 또는 CCR5 이중특이적 항체, B-07, MB-66, 폴리펩티드 C25P, TD-0680 및 vMIP (하이미푸)를 포함한다.

[0270] gp41 억제제의 예는 알부비르티드, 엔푸비르티드, BMS-986197, 엔푸비르티드 바이오베터, 엔푸비르티드 바이오시밀러, HIV-1 융합 억제제 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 삼량체 및 시푸비르티드를 포함한다.

[0271] CD4 부착 억제제의 예는 이발리주맙 및 CADA 유사체를 포함한다.

[0272] gp120 억제제의 예는 Radha-108 (레셉톨) 3B3-PE38, 반렉, 벤토나이트-기반 나노의약, 포스탐사비르 트로메타민, IQP-0831 및 BMS-663068을 포함한다.

[0273] CXCR4 억제제의 예는 플렉릭사포르, ALT-1188, N15 펩티드 및 vMIP (하이미푸)를 포함한다.

[0274] HIV 성숙 억제제

[0275] HIV 성숙 억제제의 예는 BMS-955176 및 GSK-2838232를 포함한다.

[0276] 잠복기 역전제

[0277] 잠복기 역전제의 예는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 프로테아솜 억제제 예컨대 벨케이드, 단백질 키나제 C (PKC) 활성화제, BET-브로모도메인 4 (BRD4) 억제제, 이오노마이신, PMA, SAHA (수베라닐로히드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드 및 히드록삼산), IL-15, JQ1, 디술프람, 암포테리신 B, 및 유비퀴틴 억제제 예컨대 라르가 졸 유사체, 및 GSK-343을 포함한다.

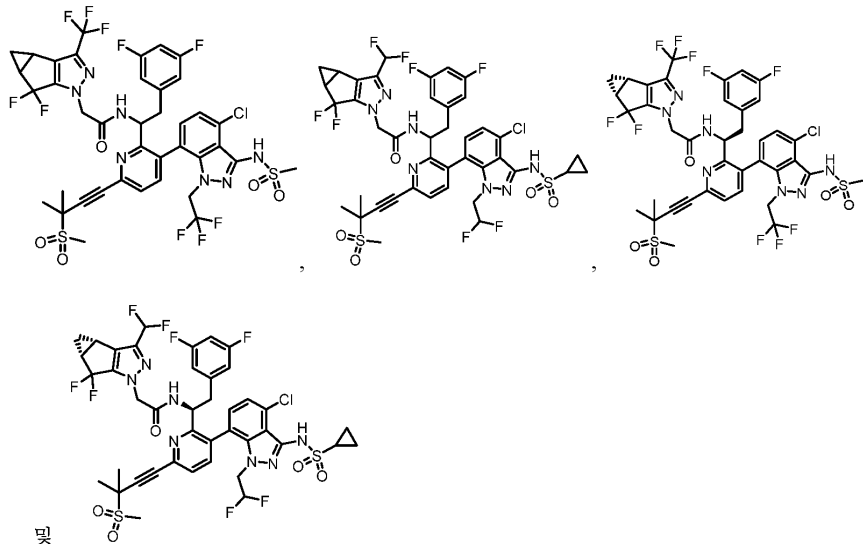
[0278] HDAC 억제제의 예는 로미텡신, 보리노스타트 및 파노비노스타트를 포함한다.

[0279] PKC 활성화제의 예는 인돌라탐, 프로스트라틴, 인게놀 B 및 DAG-락톤을 포함한다.

[0280] 캡시드 억제제

[0281] 캡시드 억제제의 예는 캡시드 중합 억제제 또는 캡시드 교란 화합물, HIV 뉴클레오캡시드 p7 (NCp7) 억제제 예컨대 아조디카본아미드, HIV p24 캡시드 단백질 억제제, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 및 AVI-CAN1-15 시리즈를 포함한다.

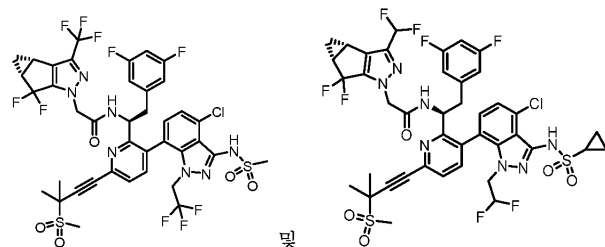
[0282] 일부 실시양태에서, 캡시드 억제제의 예는



[0283] , 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0284] 을 포함한다.

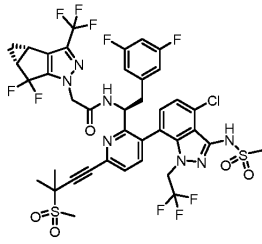
[0285] 일부 실시양태에서, 캡시드 억제제는



[0286] , 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0287] 으로부터 선택된다.

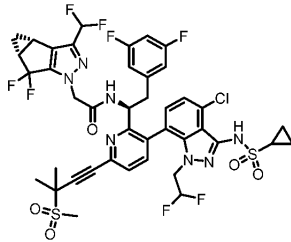
[0288] 일부 실시양태에서, 캡시드 억제제는



[0289] , 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0290] 이다.

[0291] 일부 실시양태에서, 캡시드 억제제는



[0292] , 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0293] 이다.

[0294] 면역-기반 요법

[0295] 면역-기반 요법의 예는 톨-유사 수용체 조정제 예컨대 tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 및 tlr13; 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (Pd-1) 조정제; 프로그램화된 사멸-리간드 1 (Pd-L1) 조정제; IL-15 효능제; 데르마비르; 인터류킨-7; 플라케닐 (히드록시클로로퀸); 프로류킨 (알데스류킨, IL-2); 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n3; PEG화 인터페론 알파; 인터페론 감마; 히드록시우레아; 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 그의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF); 리바비린; 린타톨리모드, 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI); 게폰; 린타톨리모드; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, 인터류킨-15/Fc 융합 단백질, 놀페론, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 재조합 인터류킨-15, RPI-MN, GS-9620 및 IR-103을 포함한다.

[0296] 일부 실시양태에서, 면역-기반 요법의 예는 톨-유사 수용체 조정제 예컨대 tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 및 tlr13; 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (Pd-1) 조정제; 프로그램화된 사멸-리간드 1 (Pd-L1) 조정제; IL-15 효능제; 데르마비르; 인터류킨-7; 플라케닐 (히드록시클로로퀸); 프로류킨 (알데스류킨, IL-2); 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n3; PEG화 인터페론 알파; 인터페론 감마; 히드록시우레아; 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 그의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF); 리바비린; 린타톨리모드, 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI); 게폰; 린타톨리모드; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, 인터류킨-15/Fc 융합 단백질, 놀페론, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 재조합 인터류킨-15, RPI-MN, GS-9620, STING 조정제, RIG-I 조정제, NOD2 조정제 및 IR-103을 포함한다.

[0297] 포스포타타르티코실 3-키나제 (PI3K) 억제제

[0298] PI3K 억제제의 예는 이텔라리십, 알펠리십, 부파를리십, CAI 오로테이트, 코판리십, 두벨리십, 게다톨리십, 네라티닙, 파눌리십, 페리포신, 픽틸리십, 필라랄리십, 푸퀴티닙 메실레이트, 리고세르티프, 리고세르티프 소듐, 소놀리십, 타셀리십, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 및 ZSTK-474를 포함한다.

[0299] 알파-4/베타-7 길항제

[0300] 인테그린 알파-4/베타-7 길항제의 예는 PTG-100, TRK-170, 아브릴루맙, 에트롤리주맙, 카로테그라스트 메틸 및 베돌리주맙을 포함한다.

[0301] HIV 항체, 이중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질

- [0302] HIV 항체, 이중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질의 예는 DART®, 듀오바디스®, 바이즈®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, bnAB (HIV-1 항체를 광범위하게 중화시킴), BMS-936559, TMB-360, 및 HIV gp120 또는 gp41을 표적화하는 것들, HIV를 표적화하는 항체-동원 분자, 항-CD63 모노클로날 항체, 항-GB 바이러스 C 항체, 항-GP120/CD4, CCR5 이중특이적 항체, 항-nef 단일 도메인 항체, 항-Rev 항체, 낙타류 유래 항-CD18 항체, 낙타류-유래 항-ICAM-1 항체, DCVax-001, gp140 표적화된 항체, gp41-기반 HIV 치료 항체, 인간 재조합 mAb (PGT-121), 이발리주맙, 이뮤글로, MB-66을 포함한다.
- [0303] 이러한 방식으로 HIV를 표적화하는 것들의 예는 바비투시맙, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (이필리무맙), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 및 VRC07을 포함한다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 이러한 방식으로 HIV를 표적화하는 것들의 예는 바비투시맙, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC60, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (이필리무맙), DH511, N6, VRC01 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, MGD-014 및 VRC07을 포함한다. HIV 이중특이적 항체의 예는 MGD014를 포함한다.
- [0305] 약동학적 인핸서
- [0306] 약동학적 인핸서의 예는 코비시스타트 및 리토나비르를 포함한다.
- [0307] 추가의 치료제
- [0308] 추가의 치료제의 예는 WO 2004/096286 (길리아드 사이언시스), WO 2006/015261 (길리아드 사이언시스), WO 2006/110157 (길리아드 사이언시스), WO 2012/003497 (길리아드 사이언시스), WO 2012/003498 (길리아드 사이언시스), WO 2012/145728 (길리아드 사이언시스), WO 2013/006738 (길리아드 사이언시스), WO 2013/159064 (길리아드 사이언시스), WO 2014/100323 (길리아드 사이언시스), 미국 2013/0165489 (펜실베이니아 대학교), 미국 2014/0221378 (제팰 토바코), 미국 2014/0221380 (제팰 토바코), WO 2009/062285 (베링거 잉겔하임), WO 2010/130034 (베링거 잉겔하임), WO 2013/006792 (파마 리소시스), 미국 20140221356 (길리아드 사이언시스), 미국 20100143301 (길리아드 사이언시스) 및 WO 2013/091096 (베링거 잉겔하임)에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0309] HIV 백신
- [0310] HIV 백신의 예는 펩티드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 생 백신, DNA 백신, CD4-유래 펩티드 백신, 백신 조합, rgp120 (에이즈박스(AIDSVAX)), 알백(ALVAC) HIV (vCP1521)/에이즈박스 B/E (gp120) (RV144), 단량체 gp120 HIV-1 하위유형 C 백신, 레문(Remune), ITV-1, 콘트레 비르(Contre Vir), Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 멀티클레이드 DNA 재조합 아데노바이러스-5 (rAd5), 펜박스(Pennvax)-G, 펜박스-GP, HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 보조 백신, 타트이문(TatImmune), GTU-멀티HIV (FIT-06), gp140[델타]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env 클레이드 C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, 프리박스타트(PreVaxTat), AE-H, MYM-V101, 콤비HIVvac, 애드박스(ADVAX), MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAd26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV 백신, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, 및 바이러스-유사 입자 백신 예컨대 슈도비리온 백신, 콤비VICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU-기반 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, 항-TAT HIV 백신, 접합체 폴리펩티드 백신, 수지상-세포 백신, gag-기반 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신 (PIKA 보조제), I i-주요/MHC 부류 II 에피토프 하이브리드 펩티드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, 멀티클레이드 Env 백신, MVA 백신, 펜박스-GP, pp71-결핍 HCMV 백신 HIV gag 백신, 재조합 펩티드 백신 (HIV 감염), NCI, rgp160 HIV 백신, RNaive HIV 백신, SCB-703, Tat Oyi 백신, TBC-M4, 치료 HIV 백신, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미덱신, 변이체 gp120 폴리펩티드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신을 포함한다.
- [0311] 일부 실시양태에서, HIV 백신의 예는 펩티드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 생 백신, DNA 백신, CD4-유래 펩티드 백신, 백신 조합, rgp120 (에이즈박스), 알백 HIV (vCP1521)/에이즈박스 B/E (gp120) (RV144), 단량체 gp120 HIV-1 하위유형 C 백신, 레문, ITV-1, 콘트레 비르, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 멀티클레이드 DNA 재조합 아데노바이러스-5 (rAd5), 펜박스-G, 펜박스-GP,

HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 보조 백신, 타트이문, GTU-멀티HIV (FIT-06), gp140[델타]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env 클레이드 C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, 프리박스타트, AE-H, MYM-V101, 콤비HIVvac, 애드박스, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV 백신, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, 및 바이러스-유사 입자 백신 예컨대 슈도비리온 백신, 콤비 VICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU-기반 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, 항-TAT HIV 백신, 접합체 폴리펩티드 백신, 수지상-세포 백신, gag-기반 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신 (PIKA 보조제), I i-주요/MHC 부류 II 에피토프 하이브리드 펩티드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, 멀티클레이드 Env 백신, MVA 백신, 펜박스-GP, pp71-결핍 HCMV 백터 HIV gag 백신, 재조합 펩티드 백신 (HIV 감염), NCI, rgp160 HIV 백신, RNActive HIV 백신, SCB-703, Tat Oyi 백신, TBC-M4, 치료 HIV 백신, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미렙신, 변이체 gp120 폴리펩티드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, DNA.HTI 및 MVA.HTI를 포함한다.

[0312] HIV 조합 요법

[0313] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아트리플라® (에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 콤플레라® (에비프레라®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 스트리빌드® (엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 트루바다® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF +FTC); 데스코비® (테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈); 오데프세이® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린); 젤보야® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르); 아데포비르; 아데포비르 디포복실; 코비시스타트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라페나미드; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; 트리우메크® (돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; 랄테그라비르; 랄테그라비르 및 라미부딘; 마라비록; 엔푸비르티드; 알루비아® (칼레트라®; 로피나비르 및 리토나비르); 콤비비르® (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엡지콤® (리백사®; 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 트리지비르® (아바카비르 술페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 히드로클로라이드; 아타자나비르 술페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 및 코비시스타트; 다루나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르; 아타자나비르 술페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 술페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프롤라스틴; 포삼프레나비르; 포삼프레나비르 칼슘 에파비렌즈; 에트라비린; 넬피나비르; 넬피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 술페이트; 테노포비르 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알데스류긴; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 델라비르딘; 델라비르딘 메실레이트; Radha-108 (레셈톨); 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 아바카비르; 및 아바카비르 술페이트로부터 선택되는 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과에 추가의 치료제와 조합된다.

[0314] 상기 열거된 추가의 치료제가 상기 열거된 부류 중 하나 초과에 포함될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 것이다. 특정한 부류는 이들 부류에 열거된 이들 화합물의 기능성을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0315] 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제 및 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 및 HIV 프로테아제 억제 화합물과 조합된다. 추가의 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적어도 1종의 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 인테그라제 억제제, 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2종의 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제와 조합된다.

[0316] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바카비르 술페이트, 빅테그라비르, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

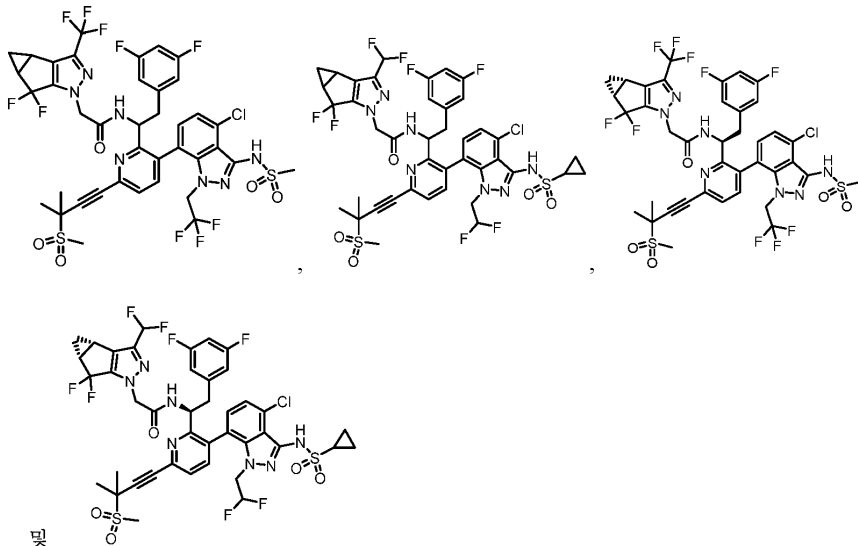
[0317] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

[0318] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바카비르 술페이트, 빅테그라비르, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 추가의 치료제와 조합된다.

[0319] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된다.

[0320] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 캡시드 억제제(들) (예를 들어, 캡시드 중합 억제제 및/또는 캡시드 교란 화합물)와 조합된다.

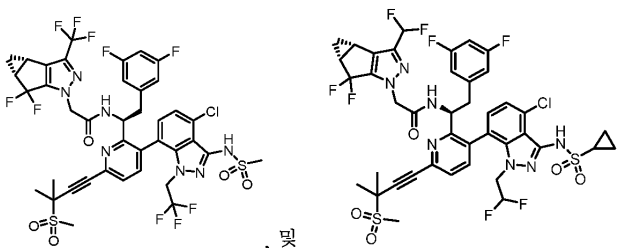
[0321] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은



[0322] 및 , 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0323] 으로부터 선택되는 (약 10 내지 약 1000 mg의) 캡시드 억제제와 조합된다.

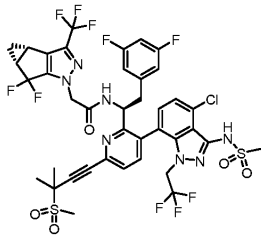
[0324] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은



[0325] , 및 , 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0326] 으로부터 선택되는 캡시드 억제제와 조합된다.

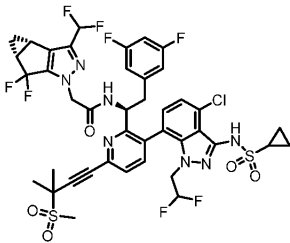
[0327] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은



[0328] , 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0329] 과 조합된다.

[0330] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은



[0331] , 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0332] 과 조합된다.

[0333] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식(I)의 임의의 화합물)은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합될 수 있다.

[0334] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-30 mg 테노포비르 알라페나미드와 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드의 형태로, 또는 테노포비르 알라페나미드의 용매화물 형태의 임의의 염과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 또는 10-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 10 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 25 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것처럼 화합물의 임의적인 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0335] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 또는 250-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실, 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것처럼 화합물의 임의적인 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0336] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제 및 인테그라제 억제제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 GS-9131 및 빅테그라비르와 조합된다.

[0337] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1

또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 키트가 제공된다.

[0339] 산아 제한 (피임제) 조합 요법

[0340] 산아 제한 (피임제)에 사용되는 치료제는 시프로테론 아세테이트, 데소게스트렐, 디에노게스트, 드로스피레논, 에스트라디올 발레레이트, 에티닐 에스트라디올, 에티노디올, 에토노게스트렐, 레보메플레이트, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메스트라놀, 미페프리스톤, 미소프로스톨, 노메게스트롤 아세테이트, 노렐게스트로민, 노르에틴드론, 노르에티노드렐, 노르게스티메이트, 오르멜록시펜, 세게스테르손 아세테이트, 울리프리스탈 아세테이트 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0341] 유전자 요법 및 세포 요법

[0342] 유전자 요법 및 세포 요법은 유전자를 침묵시키기 위한 유전자 변형; 감염된 세포를 직접적으로 사멸시키기 위한 유전자 접근법; 환자 자신의 면역계의 대부분을 대체하여 감염된 세포에 대한 면역 반응을 증진시키도록, 또는 환자 자신의 면역계를 활성화시켜 감염된 세포를 사멸시키거나 또는 감염된 세포를 찾고 사멸시키도록 설계된 면역 세포의 주입; 세포 활성을 변형시켜 감염에 대한 내인성 면역 반응성을 추가로 변경시키기 위한 유전자 접근법을 포함한다.

[0343] 수지상 세포 요법의 예는 AGS-004를 포함한다.

[0344] 유전자 편집제

[0345] 게놈 편집 시스템은 CRISPR/Cas9 시스템, 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 귀소 엔도뉴클레아제 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0346] CRISPR/Cas9 시스템을 표적화하는 HIV의 예는 EBT101을 포함한다.

[0347] CAR-T 세포 요법

[0348] 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포의 집단이며, 여기서 CAR은 HIV 항원-결합 도메인을 포함한다. HIV 항원은 HIV 외피 단백질 또는 그의 부분, gp120 또는 그의 부분, gp120 상의 CD4 결합 부위, gp120 상의 CD4-유도된 결합 부위, gp120 상의 N 글리칸, gp120의 V2, gp41 상의 막 근위 영역을 포함한다. 면역 이펙터 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 실시양태에서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 그의 조합이다.

[0349] HIV CAR-T의 예는 VC-CAR-T를 포함한다.

[0350] TCR-T 세포 요법

[0351] TCR-T 세포는 바이러스-감염된 세포의 표면 상에 존재하는 HIV 유래 펩티드를 표적화하도록 조작된다.

[0352] 본원에 개시된 방법의 특정 실시양태는 약동학적 인헨서의 투여를 제외한다. 예를 들어, 본원에 개시된 특정 방법에서, 대상체는 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료 동안, 약동학적 인헨서, 예컨대 코비시스타트 또는 리토나비르를 투여받지 않는다. 따라서, 특정 실시양태에서, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는 약동학적 인헨서의 투여를 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는 약동학적 인헨서의 투여를 포함하지 않는다.

[0353] 본 개시내용은 또한 하기 실시예 섹션에 기재된 모든 P, S, A 및 I 중간체를 제공한다.

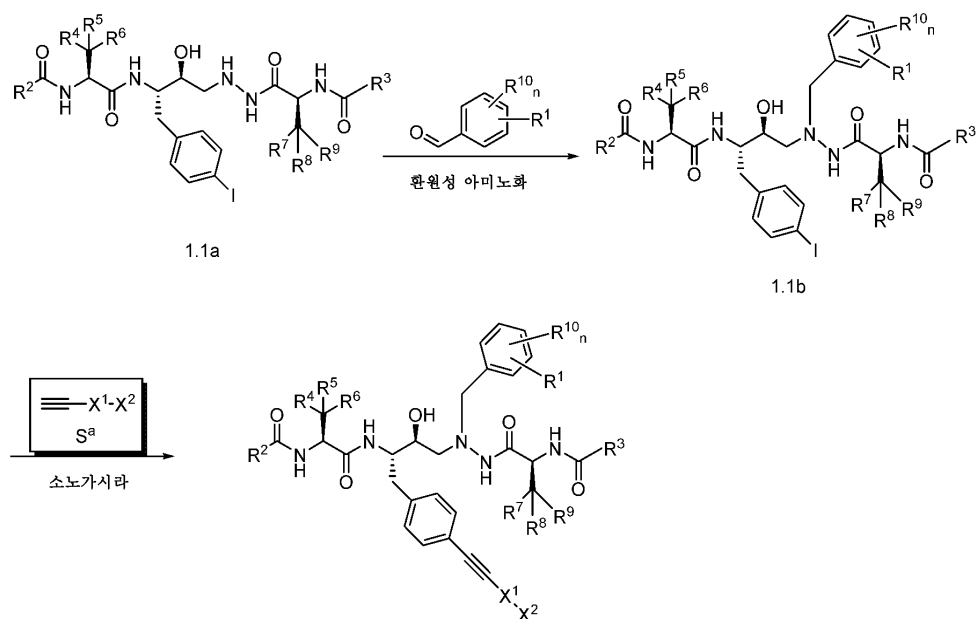
[0354] 실시예

[0355] 본원에 기재된 신규 화합물을 제조하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 적합한 절차가 예를 들어 하기 반응식 및 실시예에 기재되어 있다.

[0356] 섹션 1.1 - 1.8은 화학식 I의 화합물을 조립하기 위한 예시적인 합성 반응식을 제공한다. 섹션 2.1 - 2.4는 본원에 사용된 바와 같은, 중간체 I, 중간체 P, 중간체 S 및 중간체 A의 제조를 보여준다. 섹션 3은 실시예 합성 및 화합물을 제공한다. 섹션 4는 생물학적 활성을 보여준다.

[0357] 1. 반응식

[0358] 반응식 1.1

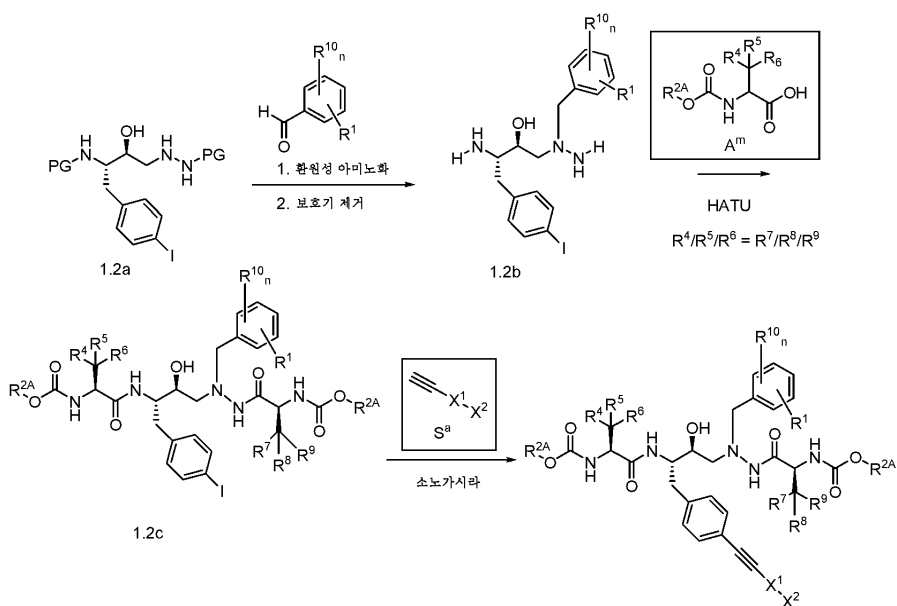


[0359]

[0360] 반응식 1.1은 치환된 벤즈알데히드 (중간체 P)에 의한 화합물 1.1a의 환원성 아미노화에서 시작하는, 화학식 I의 범주 내의 화합물의 일반적 합성을 보여준다. 환원성 아미노화는 예를 들어 시아노보로하이드라이드 시약 예컨대 소듐 시아노보로하이드라이드에 의해 달성될 수 있다. 후속적인 금속-촉매화 커플링은 예컨대 소노가시라-또는 스즈키-커플링이다. 알킬닐 중간체 S^a에 의한 화합물 1.1b의 소노가시라 커플링은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0361] 실시예 1-130, 219, 및 224-245는 이러한 일반적 전략에 의해 (적절한 중간체 P의 상응하는 유기할라이드 펩티드 중간체 I에 의한 환원성 아미노화에 이어서, 적절한 중간체 S에 의한 소노가시라 커플링에 의해) 제조되었다. 실시예 1은 반응식 1.1에 따라 화학식 I의 화합물을 제조하기에 적절한 예시적인 반응 조건 및 시약을 제공한다.

[0362] 반응식 1.2



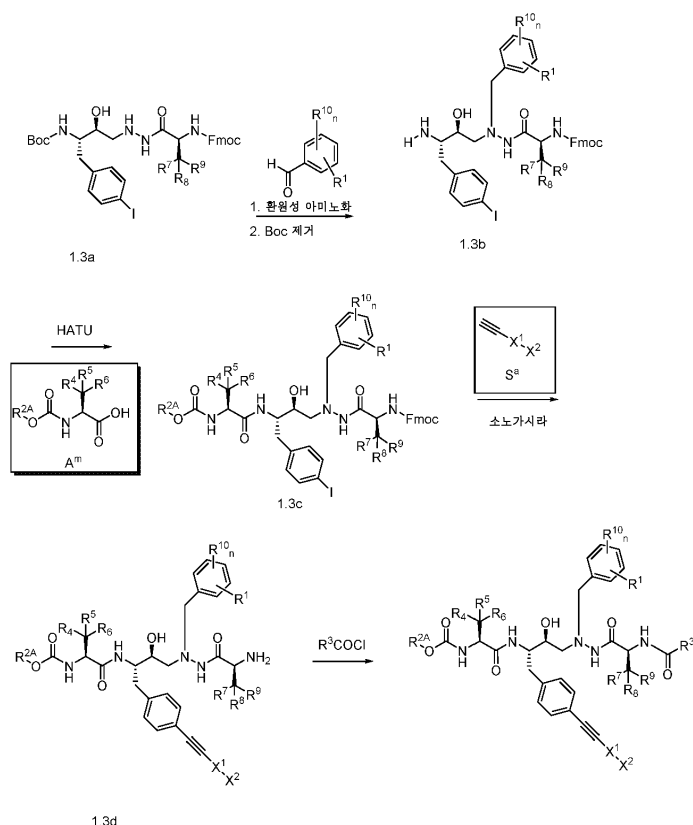
[0363]

[0364] 반응식 1.2는 보호된 아미노 히드라지닐 아이오도페닐 부탄올, 화합물 1.2a의 환원성 아미노화에 의한, 화학식 I의 범주 내의 화합물의 일반적 합성을 보여준다. 화합물 1.2a를 위한 예시적인 보호기 (PG)는 t-부틸카르보닐

(BOC) 보호기 및 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함한다. 치환된 벤즈알데히드 중간체 P에 의한 화합물 1.2a의 환원성 아미노화는 보호기의 제거 후에 화합물 1.2b를 제공한다. 환원성 아미노화는 비제한적 예로서 소듐 시아노보로하이드라이드에 의해 달성될 수 있다. 아미노산 중간체 A^m에 의한 화합물 1.2b의 HATU 커플링은 화합물 1.2c를 제공한다. 알킨 중간체 S^a에 의한 화합물 1.2c의 소노가시라 커플링은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0365] 실시예 133-180 및 220은 이러한 일반적 전략 (아미노 히드라지닐 아이오도페닐 부탄올에 의한 적절한 P의 환원성 아미노화에 이은 HATU 커플링 A^m, 그에 이어서 알킬닐 중간체 S^a에 의한 소노가시라 커플링)에 의해 제조되었다. 실시예 133은 반응식 1.2에 따라 화학식 I의 화합물을 제조하기에 적절한 예시적인 반응 조건 및 시약을 제공한다.

[0366] 반응식 1.3

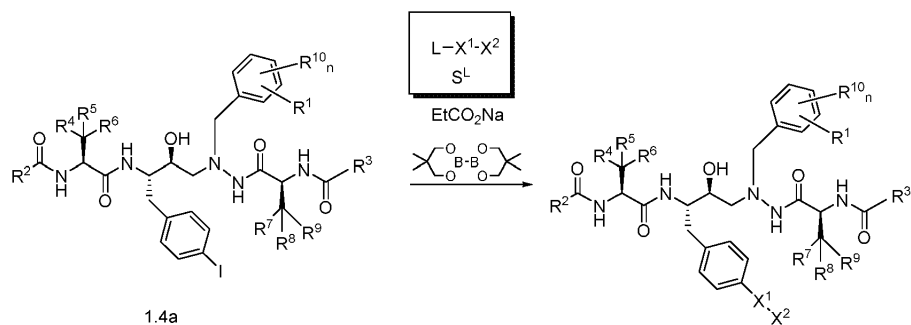


[0367]

[0368] 반응식 1.3은 벤즈알데히드 중간체 P에 의한 보호된 유기할라이드 화합물 1.3a의 환원성 아미노화 및 Boc 제거에서 시작하여 화합물 1.3b를 제공하는, 화학식 I의 범주 내의 화합물의 일반적 합성을 보여준다. 환원성 아미노화는 비제한적 예로서 소듐 시아노보로하이드라이드에 의해 달성될 수 있다. Boc 제거는 비제한적 예로서 트리플루오로아세트산 또는 염산에 의해 달성될 수 있다. 아미노산 중간체 A^m에 의한 화합물 1.3b의 HATU 커플링은 중간체 펩티드 1.3c를 제공한다. 중간체 펩티드 1.3c 및 알킬닐 중간체 S의 소노가시라 커플링은 중간체 1.3d를 제공한다. 아실 클로라이드에 의한 화합물 1.3d의 후속적인 반응은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0369] 실시예 183-186은 이러한 일반적 전략에 의해 제조되었다. 실시예 183은 반응식 1.3에 따라 본 발명의 화합물을 제조하기에 적절한 예시적인 반응 조건 및 시약을 제공한다.

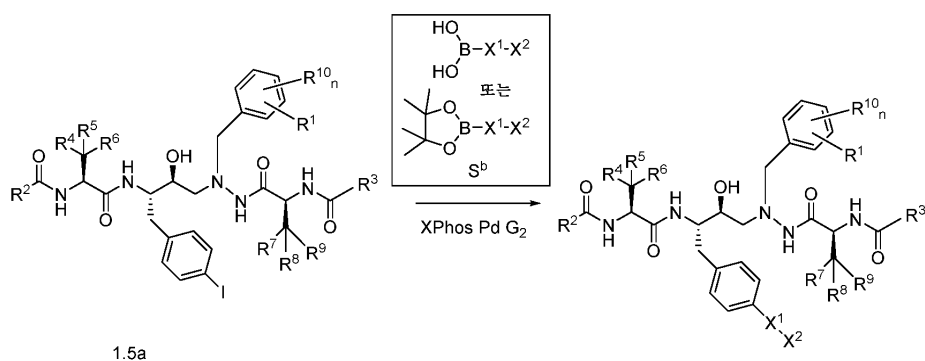
[0370] 반응식 1.4



[0371]

[0372] X^1 은 반응식 1.4에 예시된 바와 같은 할로페닐 상에 직접적으로 부착될 수 있다. 이 예에서, 유기할라이드 중간체 S^L (상기에 L은 아이오도, 브로모 또는 클로로인 것으로 제시됨)은 보릴화-스즈키 반응에 의해 화합물 1.4a와 커플링된다. 실시예 188-201은 반응식 1.4에 제시된 방법론을 사용하여 제조되었다. 예시적인 반응 조건은 실시예 188에서 발견된다.

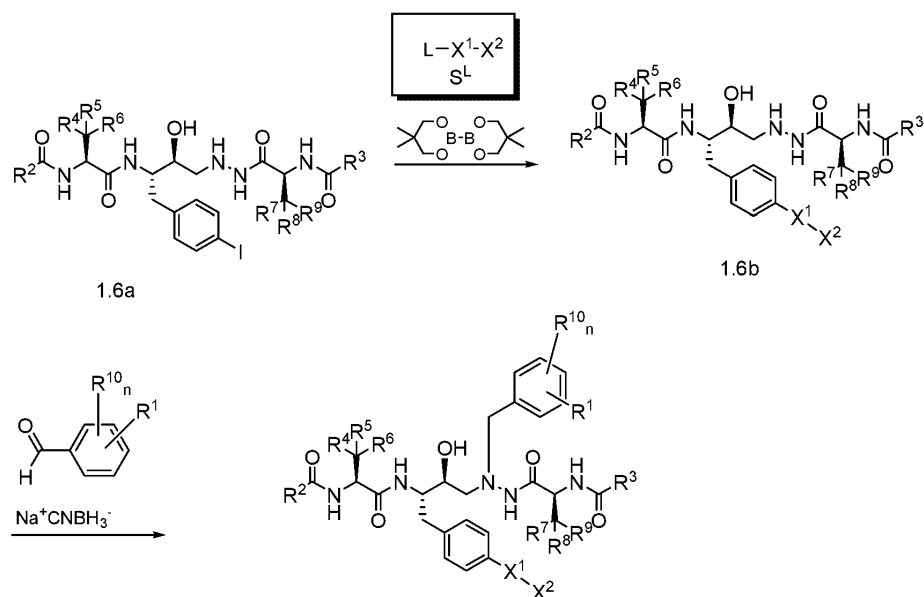
[0373] 반응식 1.5



[0374]

[0375] 대안적으로, X^1 은 보론산 또는 보론산 에스테르 (중간체 S^b)와 화합물 1.5a의 금속 촉매화 커플링에 의해 부착될 수 있다. 반응은 XPhos Pd G_2 에 의해 수행된다. Xphos는 또한 XPhos가 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐인 것으로 알려져 있다. Pd G_2 는 클로로 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)이다. 실시예 202-211 및 218은 반응식 1.5에 따라 제조되었다. 실시예 202는 이 변환에 대해 예시적인 반응 조건을 제공한다.

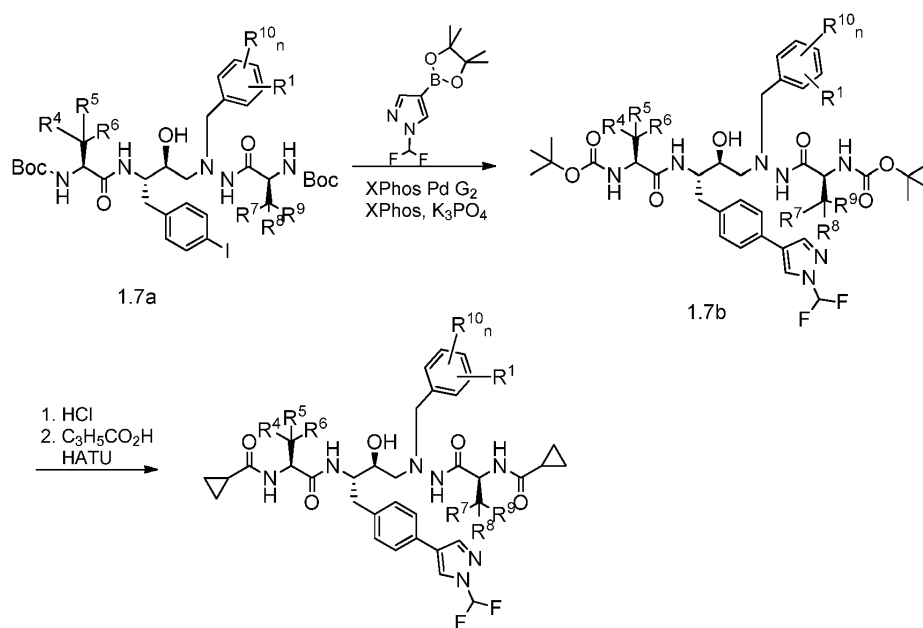
[0376] 반응식 1.6



[0377]

[0378] 실시예 212는 반응식 1.6에 따라 제조되었다. 실시예 212는 반응식 1.6에 따른 변환에 대해 예시적인 반응 조건을 제공한다.

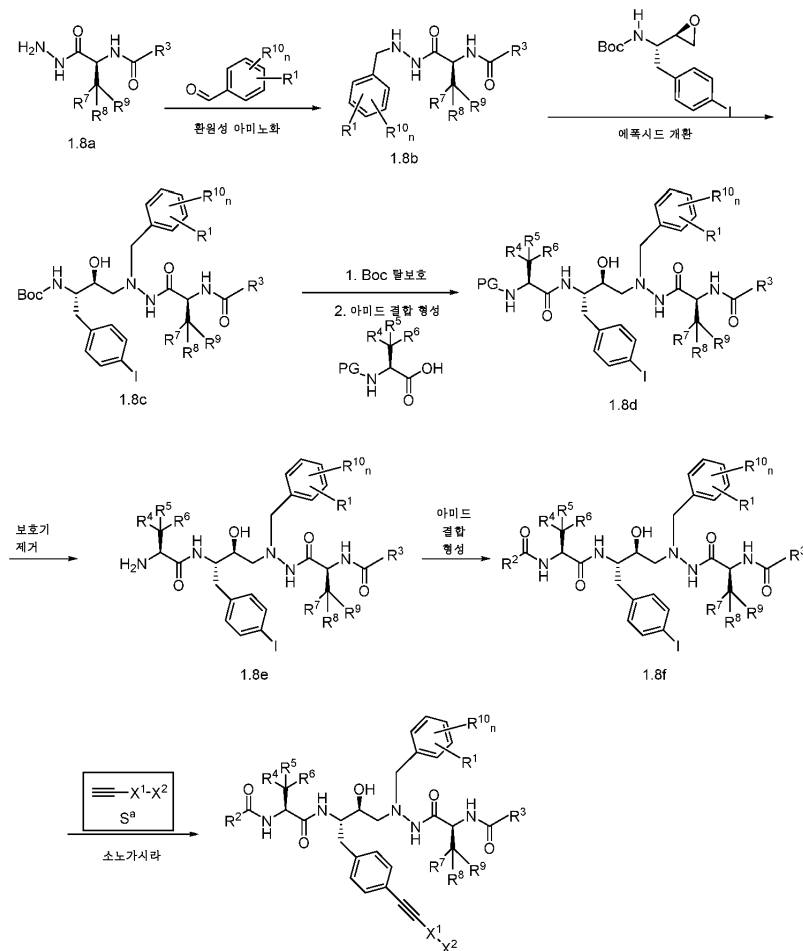
[0379] 반응식 1.7



[0380]

[0381] 반응식 1.7은 스즈키 교차 커플링에 이은 Boc-탈보호 및 아마이드 결합 형성의 예를 보여준다. 예시적인 반응 조건은 실시예 213에서 찾아볼 수 있다. 실시예 214-217은 동일한 일반적 전략 및 적절한 산 클로라이드를 사용한 상이한 R^2 및 R^3 기의 부착을 보여준다.

[0382] 반응식 1.8



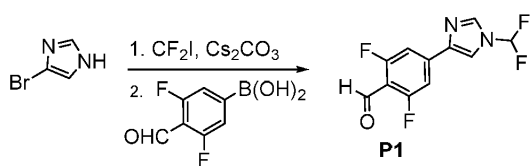
[0383]

[0384] 반응식 1.8은 치환된 벤즈알데히드 (중간체 P)에 의한 화합물 1.8a의 환원성 아미노화에서 시작하는, 화학식 I의 범주 내의 화합물의 일반적 합성을 보여준다. 치환된 벤즈알데히드 중간체 P에 의한 화합물 1.8a의 환원성 아미노화는 화합물 1.8b를 제공한다. 환원성 아미노화는 비제한적 예로서 소듐 시아노보로하이드라이드에 의해 달성될 수 있다. tert-부틸 ((S)-2-(4-아이오도페닐)-1-((R)-옥시란-2-일)에틸)카르바메이트의 후속적인 에폭사이드 개환은 화합물 1.8c를 제공한다. 후속적인 Boc 제거에 이은 후속적인 아마이드 결합 형성은 화합물 1.8d를 제공한다. Boc 제거는 비제한적 예로서 트리플루오로아세트산 또는 염산에 의해 달성될 수 있다. 아마이드 결합 형성은 비제한적 예로서 카르복실산 및 시약 예컨대 HATU에 의해 달성될 수 있다. 후속적인 보호기 제거는 화합물 1.8e를 제공한다. 후속적인 아마이드 결합 형성은 화합물 1.8f를 제공한다. 아마이드 결합 형성은 비제한적 예로서 카르복실산 및 시약 예컨대 HATU에 의해 달성될 수 있다. 후속적으로 금속-촉매화 커플링 예컨대 소노가시라- 또는 스즈키-커플링이 수행될 수 있다. 알킬닐 중간체 S^a에 의한 화합물 1.8d의 소노가시라 커플링은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0385] 실시예 221-223은 이러한 일반적 전략에 의해 제조되었다.

[0386] 2. 중간체의 합성

[0387] 2.1 P 중간체의 합성



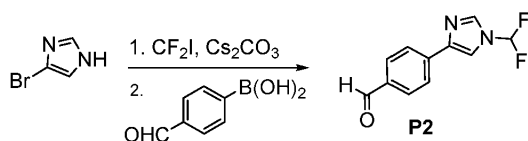
[0388]

[0389] 4-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P1). 75mL 밀봉된 용기에서 4-브로모-1H-이미다졸 (1 g, 6.8 mmol) 탄산세슘 (44430 mg, 136.36 mmol), 및 디플루오로아이오도메탄 (THF 중 10wt%,

20 ml, 10.62 mmol)의 현탁액을 50℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 조심스럽게 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (17%에서 47% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 위치이성질체의 혼합물 1.3g을 수득하였다. 이 혼합물을 디옥산 (11 ml) 중 3,5-디플루오로-4-포르밀페닐보론산 (1.6 g, 8.58 mmol), XPhos Pd G2 (0.4 g, 0.26 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (0.12 g, 0.26 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (2 M, 3.3 ml)과 합하고, 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 염수 2x로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (23%에서 92% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 목적 이성질체 P1을 수득하였다.

[0390] MS (ESI) m/z 259.2 [M+H]⁺.

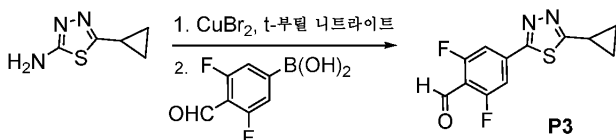
[0391] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.16 (t, J = 60.8 Hz, 1H).



[0393] 4-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)벤즈알데히드 (P2). 표제 화합물 P2를 중간체 P1의 합성에 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (4-포르밀페닐)보론산을 이용하여 제조하였다.

[0394] MS (ESI) m/z 223.2 [M+H]⁺.

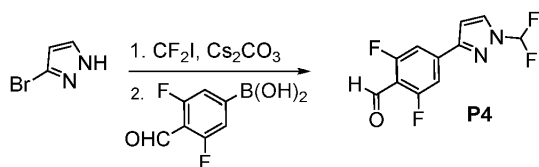
[0395] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.02 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 5H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 60.9 Hz, 1H).



[0397] 4-(5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P3). 아르곤 하에, 교반용 막대, 측면 아암 유입구가 장착된 3구 플라스크에 들은 MeCN (78 mL) 중 브로민화제2구리 (3.8 g, 17 mmol) 및 tert-부틸 니트라이트 (2.53 ml, 21.25 mmol)의 불균질 용액에 5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-아민 (2 g, 14.16 mmol)을 발열 반응으로 인해 천천히 첨가하고, 실온에서 아르곤 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (수성) 78 mL로 켄칭하고, 디에틸 에테르로 추출하고, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%에서 50% EtOAc/Hex)에 의해 정제하였다. 생성물 (0.28 g, 1.34 mmol)을 디옥산 (4.9 ml) 중 3,5-디플루오로-4-포르밀페닐보론산 (0.5 g, 2.69 mmol), XPhos Pd G2 (0.15 g, 0.09 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (45.06 mg, 0.09 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (2 M, 1.34 ml)과 합하고, 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 염수 2x로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (21%에서 100% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 목적 이성질체 P3을 수득하였다.

[0398] MS (ESI) m/z 267.1 [M+H]⁺.

[0399] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 0.7 Hz, OH), 2.47 (dt, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 1.55 (s, 5H), 1.33 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 0.92 - 0.79 (m, 2H).



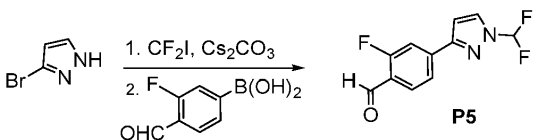
[0400]

[0401]

4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P4)의 합성 150 mL 압력 용기에서, 3-브로모-1H-피라졸 (8 g, 54.43 mmol) 탄산세슘 (53.2 g, 163.29 mmol), 및 디플루오로아이오도메탄 (THF 중 10wt%, 200 ml, 106.23 mmol)의 현탁액을 45℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 Et₂O (3 x 150 mL)로 세척하였다. 여과물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 조심스럽게 농축시켜 (20℃ 조, 100 mb 진공) ~17 g의 1.5:1 비의 위치이성질체 및 여전히 존재하는 용매를 수득하였다. 이 조 물질을 디옥산 (150 mL) 및 물 (50 mL) 중 3,5-디플루오로-4-포르밀페닐보론산 (12.65 g, 68.03 mmol), 아세트산팔라듐 (0.31 g, 1.381 mmol), 부틸디-1-아다만틸포스핀 (1.171 g, 3.265 mmol) 및 탄산칼륨 (22.80 g, 164.96 mmol)과 합하고, 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 염수 2x로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (5%에서 15% EtOAc/Hex)에 의해 정제하였다. 혼합된 분획을 재결정화하고 (5:1 Hex/EtOAc) 순수 생성물을 합하여 P4를 수득하였다.

[0402]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 60.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H).



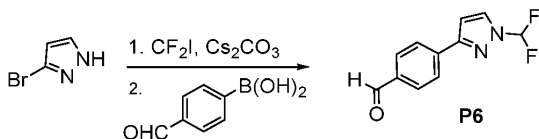
[0403]

[0404]

4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로벤즈알데히드 (P5)의 합성. 표제 화합물 P5를 중간체 P4의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (3-플루오로-4-포르밀페닐)보론산을 이용하여 제조하였다.

[0405]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 6.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H).



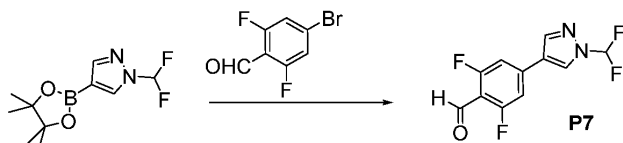
[0406]

[0407]

4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)벤즈알데히드 (P6)의 합성. 표제 화합물 P6을 중간체 P4의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (4-포르밀페닐)보론산을 이용하여 제조하였다.

[0408]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.05 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 4H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H).



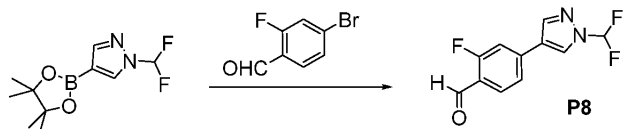
[0409]

[0410]

4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P7)의 합성. 튜브에 들은 물 (7 ml) 및 1,4-디옥산 (22 ml) 중 1-디플루오로메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.47 g, 6.03 mmol), 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (1.1 g, 4.98 mmol), 아세트산팔라듐 (0.03 g, 0.12 mmol), 부틸디-1-아다만틸포스핀 (0.11 g, 0.3 mmol), 및 탄산칼륨 (2.06 g, 14.93 mmol)의 현탁액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 튜브를 밀봉하고, 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키

고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 염수 2x로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%에서 25% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 P7을 수득하였다.

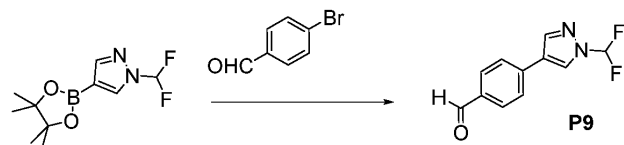
[0411] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.23 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 2H).



[0412]

[0413] 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤즈알데히드 (P8)의 합성. 표제 화합물 P8을 중간체 P7의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 4-브로모-2-플루오로벤즈알데히드를 이용하여 제조하였다.

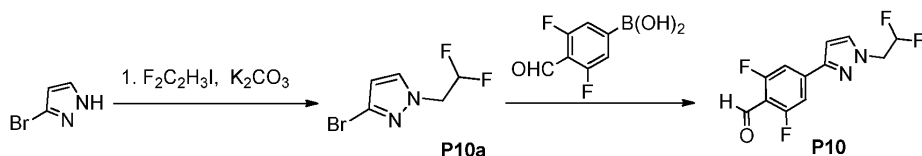
[0414] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.98 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.1, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H).



[0415]

[0416] 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드 (P9)의 합성. 표제 화합물 P9를 중간체 P7의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 4-브로모벤즈알데히드를 이용하여 제조하였다.

[0417] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.02 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.24 (t, J = 0.14 Hz, 1H).



[0418]

[0419] 3-브로모-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸 (P10a)의 합성 35°C에서 DMF (20 mL) 중 3-브로모-1H-피라졸 (6 g, 42.86 mmol) 및 탄산칼륨 (20.73 g, 150.03 mmol)의 용액에 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄의 용액 (24.68 g, 128.59 mmol)을 첨가 갈때기를 통해 적가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에테르/헥산으로 희석하고, 염수 및 NH₄Cl 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (7%에서 25% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 P10a (5.4 g 63.6%)를 수득하였다.

[0420] MS (ESI) m/z 211.0 [M+H]⁺.

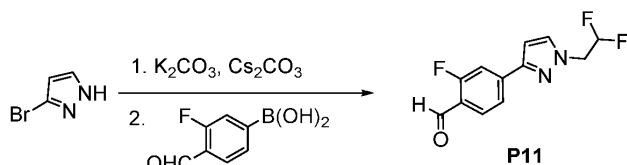
[0421] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.06 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 13.3, 4.3 Hz, 2H).

[0422] 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P10)의 합성 P10a (4.31 g, 0.02 mol)를 2-메틸테트라히드로푸란 (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 3,5-디플루오로-4-포르밀페닐보론산 (4.96 g, 24.49 mmol), PdCl₂(tBu₂PPh)₂ (570 mg, 0.92 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 1수화물 (1.0 M, 40.82 ml)과 합하고, 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 75°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 1M HCl에 이어서 염수로 세척하고, 필터를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 염수 2x로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고,

감압 하에 농축시키고, 재결정화하였다 (1:3 EtOAc/ 헥산). 분리된 고체는 목적 이성질체 및 미반응 보론산의 혼합물을 함유하였다. 이 혼합물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (70%에서 100% DCM/Hex)에 의해 정제하여 P10 (2.3 g, 41%)을 수득하였다.

[0423] MS (ESI) m/z 273.1 $[M+H]^+$.

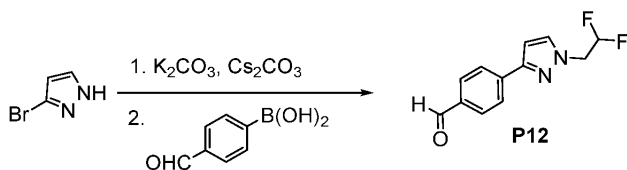
[0424] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.34 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.15 (tt, J = 55.3, 4.3 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 2H).



[0425]

[0426] 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로벤즈알데히드 (P11)의 합성. 표제 화합물 P11을 중간체 P10의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (3-플루오로-4-포르밀페닐)보론산을 이용하여 제조하였다.

[0427] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 0H), 7.26 (dd, J = 10.7, 1.5 Hz, 0H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.9 Hz, 0H), 6.15 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 2H).

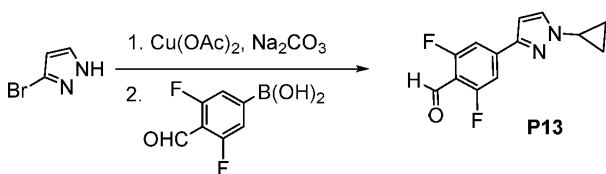


[0428]

[0429] 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)벤즈알데히드 (P12)의 합성. 표제 화합물 P12를 화합물 P10의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (4-포르밀페닐)보론산을 이용하여 제조하였다.

[0430] MS (ESI) m/z 273.1 $[M+H]^+$.

[0431] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.34 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.15 (tt, J = 55.3, 4.3 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 2H).



[0432]

[0433] 4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P13)의 합성 DCE (40 mL) 중 아세트산구리 (II) 무수 (3.7g, 20.41 mmol), 및 2,2'-비피리딘 (3.2g, 20.41 mmol)의 현탁액을 탈기시키고, 50°C로 가온하고, 10분 동안 교반한 후, DCE (60 mL) 중 3-브로모-1H- 피라졸 (3 g, 20.41 mmol), 시클로프로필보론산 (5.3 g, 20.41) 및 탄산나트륨 (4.8 g, 44.91 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 65°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 슬라이드 프릿을 통해 여과하고, EtOAc로 행구었다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc와 NH4Cl 용액 사이에 분배하고, 유기 층을 NH4Cl, Na2CO3 용액, 염수로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%에서 35% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 3-브로모-1-시클로프로필-1H-피라졸을 수득하였다.

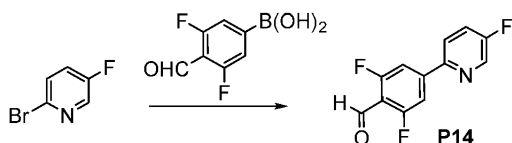
[0434] 3-브로모-1-시클로프로필-1H-피라졸 (1.5 g, 8.18 mmol)을 2-메틸테트라히드로푸란 (60 mL) 및 물 (60 mL) 중 3,5-디플루오로-4-포르밀페닐보론산 (1.8 g, 9.8 mmol), PdCl2(tBu2PPh)2 (0.29 g, 0.41 mmol), 및 삼염기성 인

산칼륨 1수화물 (4.71 g, 20.45 mmol)과 합하고, 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 1M HCl에 이어서 염수로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 염수 2x로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이 혼합물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (50%에서 100% DCM/Hex-10% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 P13 (1.2 g, 49%)을 수득하였다.

[0435] MS (ESI) m/z 249.2 [M+H]⁺.

[0436] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.33 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 2H), 1.09 (qd, J = 5.7, 2.4 Hz, 2H).

[0437]

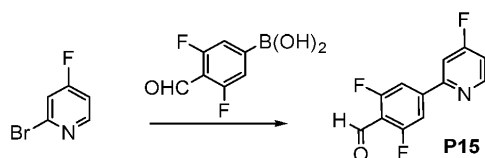


[0438] 2,6-디플루오로-4-(4-플루오로피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P14)의 합성. DME (10 ml) 및 물 (5 ml)의 혼합물 중 2-브로모-5-플루오로피리딘 (0.95 g, 5.39 mmol), 3,5-디플루오로-4-포르밀페닐보론산 (0.8 g, 4.3 mmol), 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 디클로라이드 (302 mg, 0.43 mmol), 및 탄산칼륨 (1.49 g, 10.76 mmol)의 현탁액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 85°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 염수 2x로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%에서 20% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 P14 (122 mg, 12%)를 수득하였다.

[0439] MS (ESI) m/z 238.1 [M+H]⁺.

[0440] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.8, 4.2, 0.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (ddd, J = 8.8, 7.8, 2.9 Hz, 1H).

[0441]

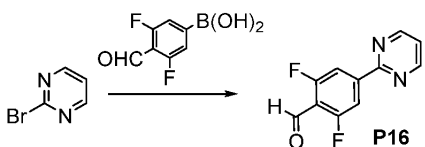


[0442] 2,6-디플루오로-4-(4-플루오로피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P15)의 합성. 표제 화합물 P15를 화합물 P14의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-브로모-4-플루오로피리딘을 이용하여 제조하였다.

[0443] MS (ESI) m/z 238.2 [M+H]⁺.

[0444] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 7.48 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 7.9, 5.5, 2.3 Hz, 1H).

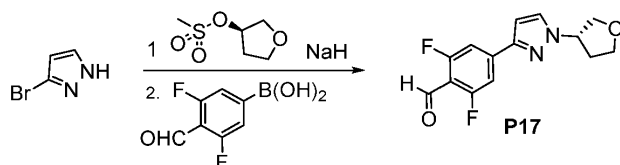
[0445]



[0446] 2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤즈알데히드 (P16)의 합성. 1,2-디메톡시에탄 (30 ml) 중 2-브로모피리미딘 (1g, 6.29 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (218.05 mg, 0.19 mmol)을 5분 동안 탈기시킨 다음, 물 (15 ml)을 첨가하고, 이어서 3,5-디플루오로-4-포르밀페닐보론산 (1.4 g, 7.55 mmol) 및 중탄산나트륨 (THF 중 1.0M, 1.59 g, 18.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감

압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%에서 40% EtOAc /Hex)에 의해 정제하여 P16을 수득하였다.

[0447] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.42 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H).

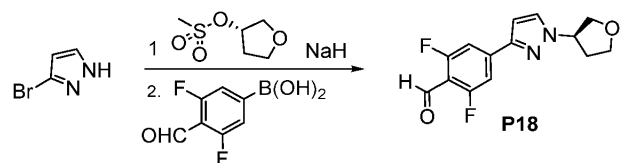


[0448]

[0449] (S)-2,6-디플루오로-4-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-3-일)벤즈알데히드 (P17) 빙조에서 냉각시킨 DMF (15 mL) 중 3-브로모-1H-피라졸 (583 mg, 3.97 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60% 오일 분산액, 241 mg, 6.03 mmol)을 첨가하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, DMF (5mL) 중 (R)-테트라히드로푸란-3-일 메탄술포네이트의 용액 (참조: PCT Int Appl 2013068458) (998 mg, 6.01 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%에서 40% EtOAc /Hex)에 의해 정제하여 (S)-3-브로모-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸 (0.17 g, 0.78 mmol)을 수득하였으며, 이 물질을 20 mL 마이크로웨이브 바이알에서 물 (2 mL) 및 1,4-디옥산 (6 mL)의 혼합물 중 3,5-디플루오로-4-포르밀페닐보론산 (0.19 g, 1 mmol), 아세트산팔라듐 (6.5 mg, 0.03 mmol), 부틸디-1-아다만틸포스핀 (21.4 mg, 0.06 mmol), 및 탄산칼륨 (0.33 g, 2.4 mmol)과 합하고, 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기시켰다. 반응물을 100°C에서 1.5시간 동안 마이크로웨이브조사한 다음, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이 혼합물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%에서 40% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 P17을 수득하였다.

[0450] MS (ESI) m/z 279.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0451] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (ddt, J = 8.2, 5.8, 3.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.03 (m, 4H), 3.98 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dtd, J = 13.4, 8.3, 7.1 Hz, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 1H).

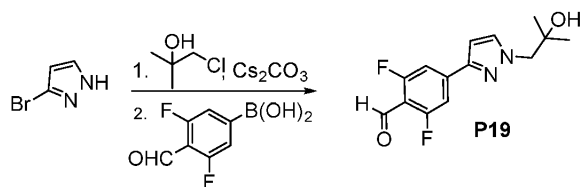


[0452]

[0453] (R)-2,6-디플루오로-4-(1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-3-일)벤즈알데히드 (P18). 표제 화합물 P18을 화합물 P17의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (S)-테트라히드로푸란-3-일 메탄술포네이트 (참조: PCT Int Appl 2013068458)를 이용하여 제조하였다.

[0454] MS (ESI) m/z 279.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0455] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.34 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (ddt, J = 9.0, 6.6, 3.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 4H), 3.99 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.52 (dtd, J = 13.3, 8.2, 7.1 Hz, 1H), 2.38 (dddd, J = 13.3, 8.0, 5.5, 3.4 Hz, 1H).

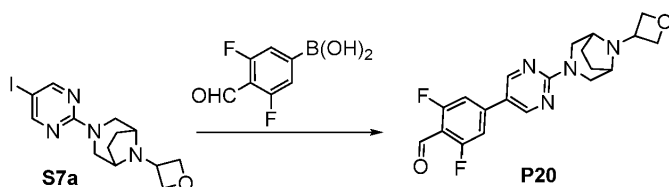


[0456]

[0457] 2,6-디플루오로-4-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-일)벤즈알데히드 (P19) 표제 화합물 P19를 화합물 P4의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 1-클로로-2-메틸프로판-2-올을 이용하여 제조하였다.

[0458] MS (ESI) m/z 281.0 $[M+H]^+$.

[0459] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.33 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.22 (s, 7H).

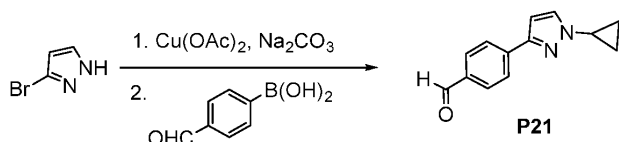


[0460]

[0461] 2,6-디플루오로-4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤즈알데히드 (P20)의 합성. 디옥산 (15 ml) 및 물 (15 ml)의 혼합물 중 S7a (0.14 g, 3.7 mmol), (3,5-디플루오로-4-포르밀페닐)보론산 (110.29 mg, 5.9 mmol), 탄산칼륨 (0.15 g, 1 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (20 mg, 0.19 mmol)의 현탁액을 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 85°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%에서 40% EtOAc /Hex)에 의해 정제하여 P20 (99 mg, 62%)을 수득하였다.

[0462] MS (ESI) m/z 387.2 $[M+H]^+$.

[0463] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.33 - 3.02 (m, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.55 (s, 2H).

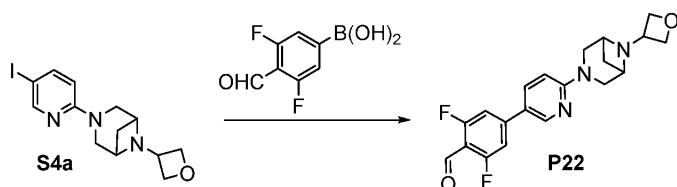


[0464]

[0465] 4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)벤즈알데히드 (P21)의 합성. 표제 화합물 P21을 화합물 P13의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (4-포르밀페닐)보론산을 이용하여 제조하였다.

[0466] MS (ESI) m/z 213.2 $[M+H]^+$.

[0467] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.01 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.66 (tt, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 2H).



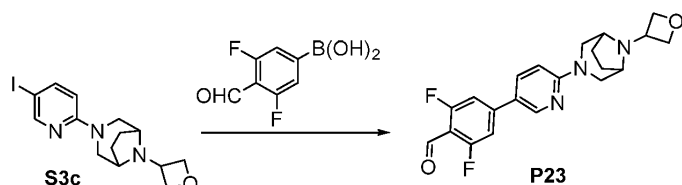
[0468]

[0469] 2,6-디플루오로-4-(6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)벤즈알데히드 (P22)의 합성 디옥산 (15 ml) 및 물 (15 ml)의 혼합물 중 S4a (0.53 g, 1 mmol), (3,5-디플루오로-4-포르밀페닐)보론산 (413.8 mg, 2.0 mmol), 및 탄산칼륨 (0.16 g, 4 mmol), 및 $Cl_2Pd(tBu_2PPh)_2$ (0.02 g, 0.37 mmol)의 현탁액을 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에

농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (1%에서 15% (MeOH/ (EtOAc 중 1% E₃N)에 의해 정제하여 P22 (470 mg, 85%)를 수득하였다.

[0470] MS (ESI) m/z 372.2 [M+H]⁺.

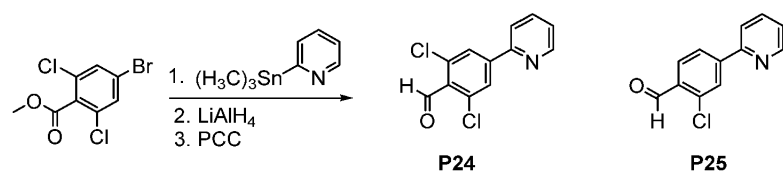
[0471] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.34 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 3.57 (s, 4H), 2.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H).



[0472]

[0473] 2,6-디플루오로-4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤즈알데히드 (P23)의 합성 표제 화합물 P23을 화합물 P20의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S3c를 이용하여 제조하였다.

[0474] MS (ESI) m/z 386.1 [M+H]⁺.



[0475]

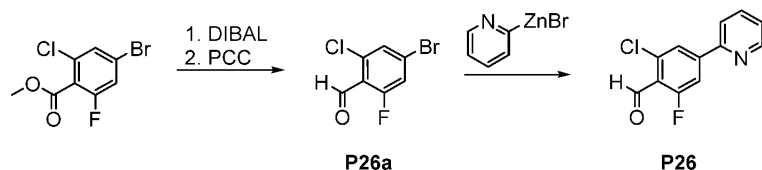
[0476] 2,6-디클로로-4-(피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P24) 및 2-클로로-4-(피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P25)의 합성. 밀봉된 튜브에서, 메틸 4-브로모-2,6-디클로로벤조에이트 (3.18 g, 11.2 mmol) 및 2-(트리메틸스테인)피리딘 (1.94 ml, 11.2 mmol) 및 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐 (647.1 mg, 0.56 mmol)을 DMF (25 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 아르곤 10분 동안 탈기시키고, 100℃로 18시간 동안 가열한 다음, 실온이 되게 하였다. 48시간 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, KF (50 mL 물 중 3 g) 및 염수 (3x)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%에서 20% EtOAc/ 헥산)에 의해 정제하여 메틸 2,6-디클로로-4-(피리딘-2-일)벤조에이트 (1.5 g, 47.5%)를 수득하였다. 이 물질을 THF (25mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, 수소화알루미늄리튬 (0.4 g, 10.63 mmol)을 천천히 첨가하고, 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 다시 냉각시키고, 물 (500 uL)을 천천히 첨가하고 (격렬한 기체 발생), 이어서 NaOH (2 M, 500 uL)에 이어서 물 (1500 uL)을 첨가하였다. 슬러리를 실온에서 교반하였다. 1시간 후, Na₂SO₄를 첨가한 다음, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 고체를 Et₂O (~200 mL)로 행구고, 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물 (1.5 g, 5.9 mmol)을 피리딘 클로로코크로메이트 (1.91 g, 8.85 mmol) 및 셀라이트 (700 mg, 7 mmol)와 합하고, DCM (10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 실리카의 작은 플러그를 갖는 셀라이트 프리트를 통해 여과하고, DCM/EtOAc로 수회 행군 다음, 여과물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 P24 (392 mg, 26.3%)를 수득하였다.

[0477] MS (ESI) m/z 252.0 [M+H]⁺.

[0478] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.74 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.83 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.2 Hz, 1H) 및 P25 (195 mg, 15.2%).

[0479] MS (ESI) m/z 218.1 [M+H]⁺.

[0480] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.74 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.6, 0.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 1H).



[0481]

[0482] 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P26a)의 합성 -78℃에서 DCM (100 mL) 중 메틸 4-브로모-2-클로로-6-플루오로벤조에이트 (5.6 g, 20.94 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (톨루엔 중 1.0M, 60 ml)를 적가하였다. 4.5시간 후, 반응 혼합물을 MeOH (2.4 mL)에 이어서 NaOH (6.0 M, 2.4 mL)에 이어서 물 (5 mL)로 킨칭하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, Na_2SO_4 를 첨가하고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물 (4.96 g, 20.71 mmol)을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 5℃로 냉각시킨 다음, 피리딘을 클로로크로메이트 (6.27 g, 0.03 mol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하여, 천천히 실온으로 가온되도록 하였다. 실리카 겔 (10 g)을 첨가하고, 혼합물을 실리카 겔의 1.5 인치 플러그를 통해 5:1 DCM/EtOAc로 용리시키면서 여과하여 P26a (4.67 g, 92%)를 수득하였다.

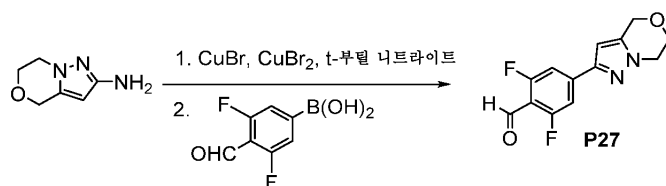
[0483] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.38 (s, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H).

^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -113.31 (d, J = 9.7 Hz).

[0484] 2-클로로-6-플루오로-4-(피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P26)의 합성 실온에서 메틸 테트라히드로푸란 (7 mL) 중 P26a (2.5 g, 10.53 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{tBu}_2\text{PPh})_2\text{Cl}_2$ (213 mg, 0.34 mmol)의 용액에 2-피리딜아연 브로마이드 (THF 중 0.5M, 28.43 mL)를 첨가하였다. 반응물을 Ar로 10분 동안 탈기시킨 다음, 60℃로 가온하였다. 3시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, NH_4Cl 의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (1:1 DCM/헥산 중 3% - 35% EtOAc)에 의해 정제하여 P26 (1.09 g, 41%)을 수득하였다.

[0485] MS (ESI) m/z 236.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0486] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.74 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.78 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -114.35 (d, J = 11.6 Hz).

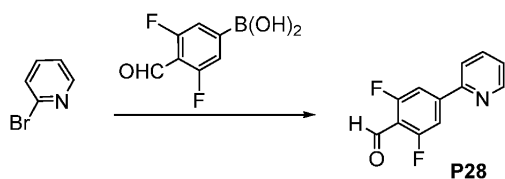


[0487]

[0488] 4-(6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P27)의 합성. 15℃에서 CH_3CN (5 mL) 중 6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민 (1 g, 0.01 mol)을 브로민화제1구리 (1.24 g, 0.01 mol) 및 브로민화제2구리 (16.05 mg, 0.07 mmol)와 합한 다음, tert-부틸 니트라이트 (1.11 mL, 0.01 mol)를 매우 천천히 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 수성 NH_4Cl 로 킨칭하고, DCM으로 희석하고, 층을 분리하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (7%-40% EtOAc/ 헥산)에 의해 정제하고, 생성물 (0.59 g, 2.91 mmol)을 2-메틸테트라히드로푸란 (25 mL) 및 물 (60 mL) 중 3,5-디플루오로-4-포르밀페닐보론산 (0.81 g, 4.36 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$ (0.08 g, 0.12 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 1수화물 (1.67 g, 7.27 mmol)과 합하고, 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로

회석하고, 물, 5% 시트르산 용액, 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/에테르로부터 결정화하여 P27 (486 mg, 63%)을 수득하였다.

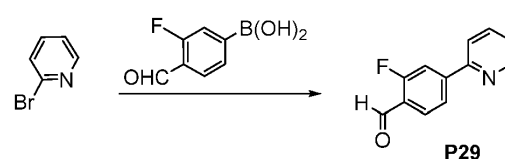
[0489] MS (ESI) m/z 265.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$



[0490]

[0491] 2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P28)의 합성. 표제 화합물 P28을 화합물 P20의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-브로모피리딘을 이용하여 제조하였다.

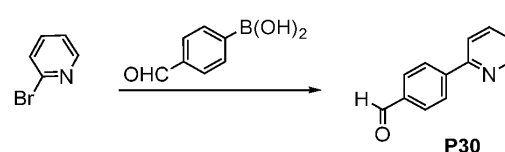
[0492] MS (ESI) m/z 202.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0493]

[0494] 2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P29)의 합성. 표제 화합물 P29를 화합물 P20의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-브로모피리딘 및 (3-플루오로-4-포르밀페닐)보론산을 이용하여 제조하였다.

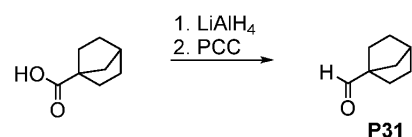
[0495] MS (ESI) m/z 220.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0496]

[0497] 4-(피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P30)의 합성. 표제 화합물 P30을 화합물 P20의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-브로모피리딘 및 (4-포르밀페닐)보론산을 이용하여 제조하였다.

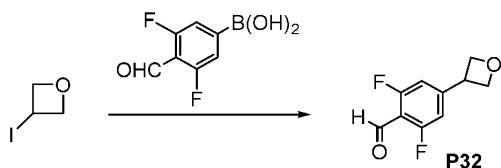
[0498] MS (ESI) m/z 184.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0499]

[0500] 비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르브알데히드 (P31)의 합성 비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실산 (1000 mg, 0.01 mol)을 메틸 테트라히드로푸란 (3 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시킨 다음, 수소화알루미늄리튬 (0.5 g, 14 mmol)을 천천히 첨가하고, 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, 혼합물을 다시 0°C로 냉각시키고, 물 (540 μL)을 천천히 첨가하고 (격렬한 기체 발생), 이어서 NaOH (2 M, 540 μL)에 이어서 물 (1500 μL)을 첨가하였다. 슬러리를 실온에서 교반하였다. 1시간 후, Na_2SO_4 를 첨가한 다음, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 고체를 DCM (~200 mL)으로 행구고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물 (900 mg, 7.13 mmol)을 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, 빙조에서 냉각시키고, 피리디늄 클로로크로메이트 (2.61 g, 12.12 mmol) 및 셀라이트 (700 mg, 7 mmol)와 합하고, 반응물을 천천히 실온으로 가온되도록 하고, 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 실리카의 작은 플러그를 갖는 셀라이트 프릿을 통해 여과하고, DCM으로 수회 행군 다음, 여과물을 감압 하에 5°C에서 농축시켜 P31 (1.7 g, 95%)을 수득하였다.

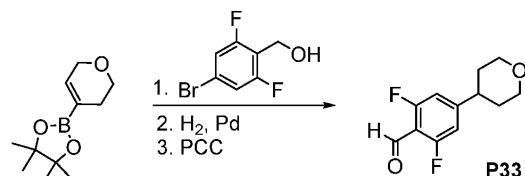
[0501] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.85 (s, 1H), 2.41 (td, J = 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.27 (m, 10H).



[0502]

[0503] 2,6-디플루오로-4-(옥세탄-3-일)벤즈알데히드 (P32)의 합성 밀봉된 튜브에서, 1,4-디옥산 (5 ml) 중 3-아이오도-옥세탄 (0.24 ml, 3 mmol), (3,5-디플루오로-4-포르밀페닐)보론산 (250 mg, 1.34 mmol), 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-디피리딜 (18.05 mg, 0.07 mmol) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (19.55 mg, 0.07 mmol) 및 탄산칼륨 (557.51 mg, 4.03 mmol)을 합하였다. 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 80°C로 12시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 48시간 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수 (2x)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%에서 30% EtOAc/ 헥산)에 의해 정제하여 P32 (49 mg, 18%)를 수득하였다.

[0504] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.14 (tt, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H).

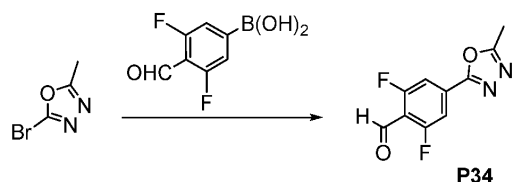


[0505]

[0506] 2,6-디플루오로-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤즈알데히드 (P33)의 합성 1,4-디옥산 (6 ml) 중 3,6-디히드로-2H-피란-4-보론산 피나콜 에스테르 (414.48 mg, 1.97 mmol), 4-브로모-2,6-디플루오로벤질 알콜 (0.4 g, 2 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (103.63 mg, 0.09 mmol), 및 탄산나트륨 (2M, 2.24 mL)을 합하였다. 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 80°C로 12시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수 (2x)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%에서 50% EtOAc/ 헥산)에 의해 정제하고, 생성물 (405 mg, 1.79 mmol)을 EtOAc (8 mL) 중에 용해시키고, 팔라듐 (C 상 10%, 38.1 mg, 0.36 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 수소 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 수회 행구고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다.

[0507] 조 잔류물 (450 mg, 1.97 mmol)을 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, 피리디늄 클로로크로메이트 (637.49 mg, 2.96 mmol)와 합하고, 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, DCM으로 수회 행구고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 P33을 수득하였다.

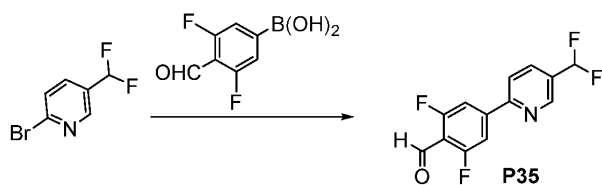
[0508] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.08 (dt, J = 11.5, 3.2 Hz, 2H), 3.60 - 3.33 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 4H).



[0509]

[0510] 2,6-디플루오로-4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤즈알데히드 (P34)의 합성. 표제 화합물 P34를 화합물 P1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-브로모-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸을 이용하여 제조하였다.

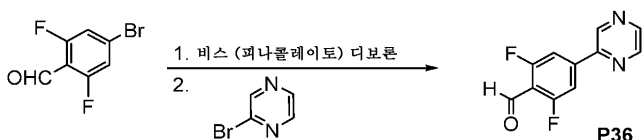
[0511] MS (ESI) m/z 225.1[M+H]⁺.



[0512]

[0513] 4-(5-(디플루오로메틸) 피리딘-2-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P35)의 합성. 표제 화합물 P35를 화합물 P1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-브로모-5-(디플루오로메틸)피리딘을 이용하여 제조하였다.

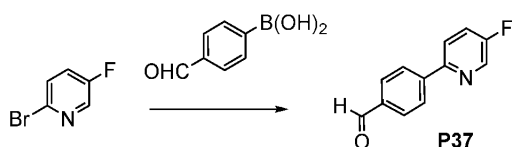
[0514] MS (ESI) m/z 270.1[M+H]⁺.



[0515]

[0516] 2,6-디플루오로-4-(피라진-2-일)벤즈알데히드 (P36)의 합성. 1,4-디옥산 (18 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (2 g, 9.05 mmol), 비스 (피나콜레이트) 디보론 (3.22 g, 12.67 mmol), 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 (II) 디클로로메탄 (739.04 mg, 0.9 mmol) 및 아세트산칼륨 (1776.34 mg, 18.1 mmol)의 혼합물을 90℃로 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 2-브로모피라진 (1.64 ml, 18.1 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (1.05g, 0.9 mmol) 및 탄산칼륨 (2 M, 11.31 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 진공으로 밀어내고 Ar (3x)로 재충전함으로써 탈기시킨 다음, 반응물을 90℃로 12시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0% - 100% EtOAc /DCM/)에 의해 정제하여 P36을 수득하였다.

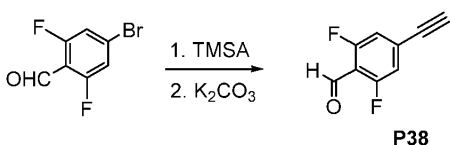
[0517] MS (ESI) m/z 221.1 [M+H]⁺.



[0518]

[0519] 4-(5-플루오로피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P37)의 합성. 표제 화합물 P37을 화합물 P14의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (4-포르밀페닐)보론산을 이용하여 제조하였다.

[0520] MS (ESI) m/z 202.14 [M+H]⁺.



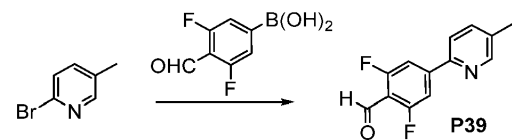
[0521]

[0522] 4-에티닐-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P38)의 합성. CH₃CN (50 mL)/ Et₃N (10 mL)의 3:1 혼합물 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 반응물 2 (6 g, 27.15 mmol), CuI (517.06 mg, 2.71 mmol) PdCl₂(tBu₂PPh)₂ (955.53 mg, 1.36 mmol) 트리메틸실릴아세틸렌 (7.67 ml, 54.3 mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 70℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 실리카를 통해 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (1% - 15% EtOAc /Hex)에 의해 정제하였다. 생성물을 MeOH (5 ml) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (1876.01 mg, 13.57 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 20분 후, 반응물을 농축 건조시킨 다음, DCM으로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄

상에서 건조시켜 p38 (2.99 g, 66%)을 수득하였다.

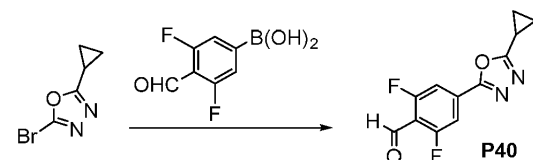
[0523] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 0.26 (s, 9H).

[0524]



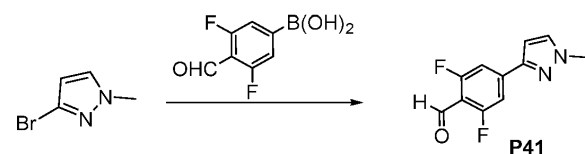
[0525] 2,6-디플루오로-4-(5-메틸피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P39)의 합성. 표제 화합물 P39를 화합물 P16의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-브로모-5-메틸피리딘을 이용하여 제조하였다.

[0526]



[0527] 4-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P40)의 합성. 표제 화합물 P40을 화합물 P1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-브로모-5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸을 이용하여 제조하였다.

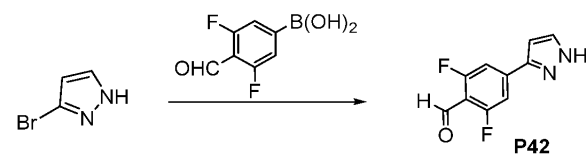
[0528] MS (ESI) m/z 251.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0529]

[0530] 2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤즈알데히드 (P41)의 합성 1,2-디메톡시에탄 (84 ml) 및 물 (36 ml)의 혼합물 중 3-브로모-1-메틸-1H-피라졸 (0.14 g, 3.7 mmol), (3,5-디플루오로-4-포르밀페닐)보론산 (9.19 g, 49.43 mmol), 탄산나트륨 (8.72 g, 82.27 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (1.9 g, 1.64 mmol)의 용액을 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 희석하고, 진공 하에 농축시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%에서 40% EtOAc /Hex)에 의해 정제하여 P41을 수득하였다.

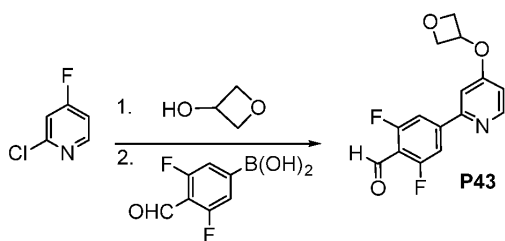
[0531] MS (ESI) m/z 223.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0532]

[0533] 2,6-디플루오로-4-(1H-피라졸-3-일)벤즈알데히드 (P42)의 합성. 표제 화합물 P42를 화합물 P1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 3-브로모-1H-피라졸을 이용하여 제조하였다.

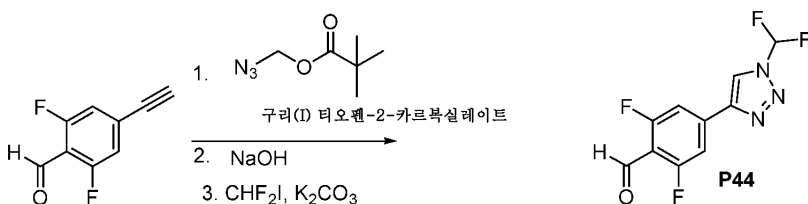
[0534] MS (ESI) m/z 209.1 $[M+H]^+$.



[0535]

[0536] 2,6-디플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일옥시)피리딘-2-일)벤즈알데히드 (P43)의 합성. THF (11 mL) 중 NaH (60%, 310.79 mg, 7.77 mmol)의 현탁액에 옥세탄-3-올 (0.42 mL, 6.66 mmol)을 적가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 2-클로로-4-플루오로피리딘 (0.5 mL, 5.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (30%에서 60% EtOAc /Hex)에 의해 정제하고, 생성물 (849 mg, 4.57 mmol)을 DME (23 mL) 중 (3,5-디플루오로-4-포르밀페닐)보론산 (1020.52 mg, 5.49 mmol) 탄산칼륨 (2M, 5.49 mL) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (279.29 mg, 0.46 mmol)와 합하고, 혼합물을 진공으로 밀어내고 Ar (5x)로 재충전함으로써 탈기시키고, 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (30%에서 60% EtOAc /Hex)에 의해 정제하여 P43 (1.22 g, 80%)을 수득하였다.

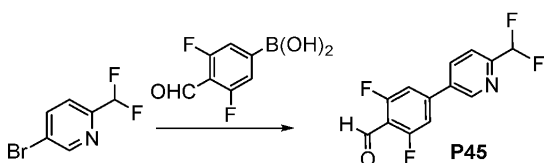
[0537] MS (ESI) m/z 292.1 $[M+H]^+$.



[0538]

[0539] 4-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P44)의 합성. 4-에티닐-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (1.5 g, 9.0 mmol)를 THF (10 mL) 중에 용해시켰다. 구리(I) 티오펜-2-카르복실레이트 (115.71 mg, 0.9 mmol)를 첨가하고, 이어서 아지도메틸 피발레이트 (2.1 mL, 13.5 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 15분 후, 완전한 전환을 LCMS 분석에 의해 관찰하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$ 으로 켄칭하고, 중간체 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 40 mL 1:1 MeOH:EtOH로 슬러리로 만들고, 수성 NaOH 용액을 첨가하였다 (2M, 9.9 mL, 19.9 mmol). 30분 후, 수성 $NaHCO_3$ 을 첨가하고, 중간체 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 THF (20 mL)를 사용하여 탄산칼륨 (4.4 g, 32 mmol) 및 교반용 자석 막대를 함유하는 500 mL 압력 용기로 옮겼다. 디플루오로아이오도메탄의 용액 (THF 중 10%, 68 mL, 36 mmol)을 첨가하고, 용기를 밀봉하였다. 혼합물을 밤새 50°C에서 밤새 교반하였다. 조 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (1:1 헥산:DCM 중 0 → 25% EtOAc)에 의해 정제하였다. 목적 위치이성질체는 주요 위치이성질체였고 중간 분획에서 단리되었다.

[0540] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -95.78 (d, J = 58.9 Hz), -113.68 (d, J = 9.2 Hz).



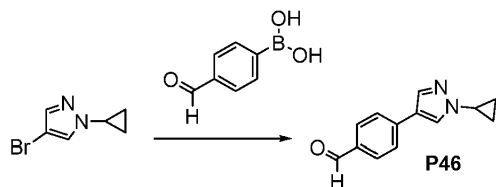
[0541]

[0542] 4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (P45)의 합성. 표제 화합물 P45를 화합물 P16

의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 5-브로모-2-(디플루오로메틸)피리딘을 이용하여 제조하였다.

[0543] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.40 (s, 1H), 8.94 - 8.79 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 55.2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -113.37 (d, J = 9.3 Hz), -116.56 (d, J = 55.5 Hz).

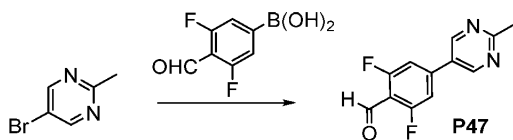
[0544]



[0545] 4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드 (P46)의 합성. 표제 화합물 P46을 화합물 P7의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (4-포름일페닐)보론산 및 4-브로모-1-시클로프로필-1H-피라졸을 이용하여 제조하였다.

[0546] MS (ESI) m/z 213.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0547]

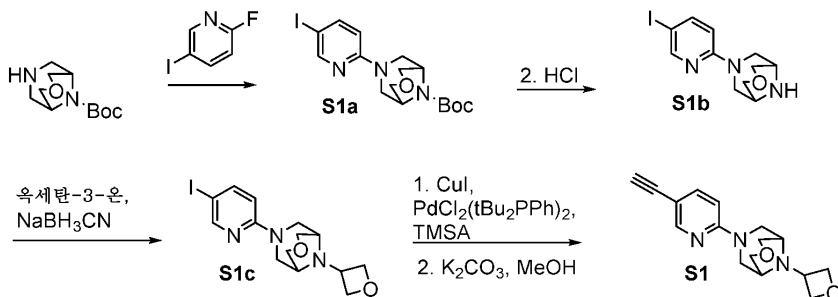


[0548] 2,6-디플루오로-4-(2-메틸피리미딘-5-일)벤즈알데히드 (P47)의 합성. 표제 화합물 P47을 화합물 P16의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 5-브로모-2-메틸피리미딘을 이용하여 제조하였다.

[0550] MS (ESI) m/z 235.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0551] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.38 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 3H), 2.82 (s, 3H).

[0552] 2.2 S 중간체의 합성



[0553]

[0554] tert-부틸 7-(5-아이오도피리딘-2-일)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실레이트 (S1a)의 합성. 1-메틸-2-피롤리디논 (4 ml) 중 tert-부틸 3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실레이트 (1 g, 4.38 mmol) 2-플루오로-5-아이오도피리딘 (1.12 g, 5.04 mmol), 및 탄산나트륨 (0.84 g, 7.88 mmol)의 용액을 85°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 S1a (1.57 g, 62.3%)를 수득하였다.

[0555] MS (ESI) m/z 431.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0556] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.30 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (t, J =

11.9 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 15.1 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0557] 7-(5-아이오도피리딘-2-일)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 (S1b)의 합성. 실온에서 수조에서 DCM (15 mL) 중 S1a (1.57 g, 0.004 mol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4.0M, 4.6 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켰다.

[0558] MS (ESI) m/z 332.0 [M+H]⁺.

[0559] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.26 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 9.5, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.21 (dt, J = 13.5, 0.9 Hz, 2H), 4.08 (dt, J = 13.3, 2.4 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H).

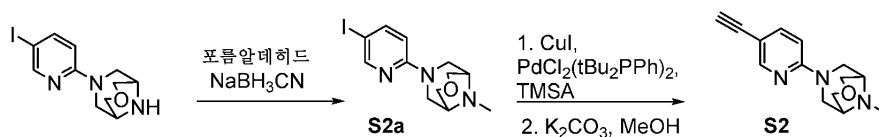
[0560] 7-(5-아이오도피리딘-2-일)-9-(옥세탄-3-일)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 (S1c)의 합성. NMP (6 mL) 중에 현탁된 S1b (0.62 g, 8.62 mmol)에, Et₃N (0.12 mL, 0.8 mmol), 옥세탄-3-온 (0.51 mL, 8.5 mmol), 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (2.62 g, 41.72 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 더 많은 Et₃N (0.18 mL, 0.1 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 30℃로 가온하였다. 2시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 S1c (0.84 g, 95%)를 수득하였다.

[0561] MS (ESI) m/z 388.1 [M+H]⁺.

[0562] 7-(5-에티닐피리딘-2-일)-9-(옥세탄-3-일)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 (S1)의 합성 CH₃CN (9 mL)/Et₃N (3 mL)의 3:1 혼합물 중 S1c (0.84 g, 0 mmol), CuI (24.73 mg, 0.13 mmol) PdCl₂(tBu₂PPh)₂ (45.7 mg, 0.06 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (0.92 mL, 0.01 mol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 40℃로 90분 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.45 g, 3.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 15분 후, 반응물을 농축 건조시킨 다음, DCM으로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜 S1 (300 mg 48%)을 수득하였다.

[0563] MS (ESI) m/z 286.2 [M+H]⁺.

[0564] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.17 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.25 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 11.3, 2.2 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.71 (dt, J = 11.5, 0.9 Hz, 2H), 3.24 (ddd, J = 12.9, 4.9, 2.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H).

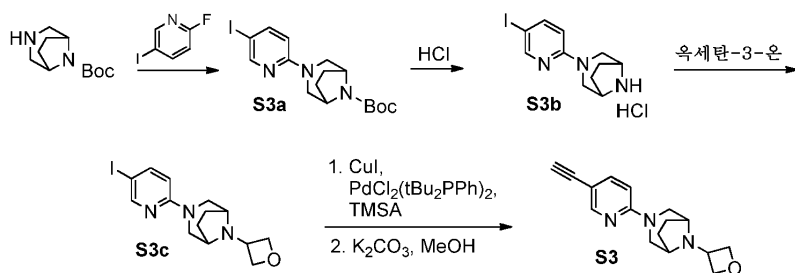


[0565]

[0566] 7-(5-에티닐피리딘-2-일)-9-메틸-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난의 합성. 표제 화합물 S2를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 포름알데히드를 이용하여 제조하였다.

[0567] MS (ESI) m/z 244.2 [M+H]⁺.

[0568] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.53 (ddd, J = 13.0, 4.8, 2.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).



[0569]

[0570]

tert-부틸 3-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (S3a)의 합성 표제 화합물 S3a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0571]

MS (ESI) m/z 415.8 [M+H]⁺.

[0572]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.36 - 8.26 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.82 (d, J = 40.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.94 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0573]

3-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드 (S3b)의 합성 표제 화합물 S3b를 화합물 S1b의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S3a를 이용하여 제조하였다.

[0574]

MS (ESI) m/z 316.1 [M+H]⁺.

[0575]

3-(5-아이오도피리딘-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S3c)의 합성 표제 화합물 S3c를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S3b를 이용하여 제조하였다.

[0576]

MS (ESI) m/z 372.1 [M+H]⁺.

[0577]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 11.8, 2.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

[0578]

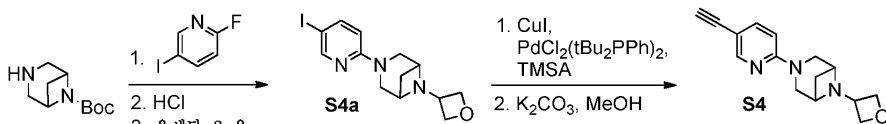
3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S3)의 합성 표제 화합물 S3을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S3c를 이용하여 제조하였다.

[0579]

MS (ESI) m/z 244.0 [M+H]⁺.

[0580]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.57 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.88 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 3H), 3.78 (ddd, J = 11.9, 6.5, 5.4 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.29 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 4H), 3.10 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 3H), 1.93 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 6.9 Hz, 2H).



[0581]

[0582]

3-(5-아이오도피리딘-2-일)-6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄 (S4a)의 합성 표제 화합물 S4a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0583]

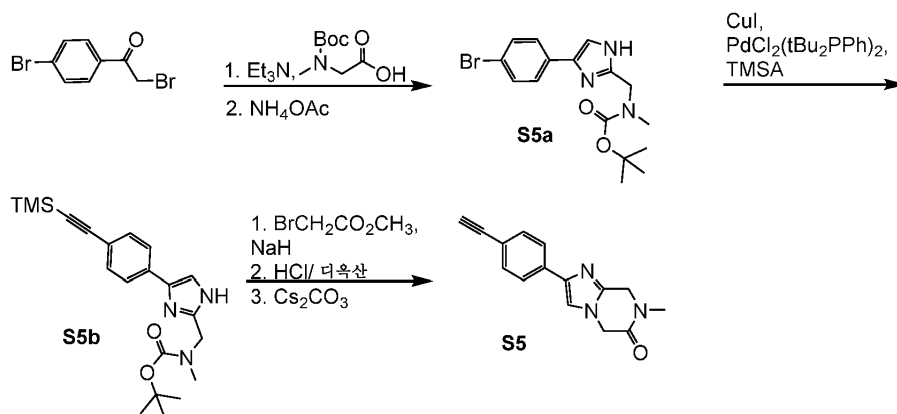
MS (ESI) m/z 358.0 [M+H]⁺.

[0584]

3-(5-에티닐피리딘-2-일)-6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄 (S4)의 합성 표제 화합물 S4를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S4a를 이용하여 제조하였다.

[0585] MS (ESI) m/z 256.2 $[M+H]^+$.

[0586] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 6.3, 4.7 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 19.2, 5.7 Hz, 3H), 3.44 (s, 4H), 3.37 (s, 1H), 2.61 (dt, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H).



[0587]

[0588] tert-부틸 ((4-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (S5a)의 합성 MeCN (50 ml) 중 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸글리신 (4.81 g, 25.41 mmol) 및 2,4'-디브로모아세트페논 (6.42 g, 23.1 mmol)의 용액에 Et_3N 9 (3.84 ml, 0.03 mol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반한 다음 (작은 발열), 30℃로 가온하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 NH_4Cl , 포화 $NaHCO_3$, 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 이소프로판올 (10 ml) 및 톨루엔 (100ml)의 혼합물 중에 현탁시키고, 아세트산암모늄 (37g, 0.48 mol)을 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시키고, 이소프로필 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (50%에서 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 S5a (8.0 g, 90%)를 수득하였다.

[0589] MS (ESI) m/z 368 $[M+H]^+$.

[0590] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.45 (d, J = 21.0 Hz, 9H).

[0591] tert-부틸 메틸((4-(4-((트리메틸실릴)에틸닐)페닐)-1H-이미다졸-2-일)메틸)카르바메이트 (S5b)의 합성 CH_3CN/Et_3N 3:1의 혼합물 (50 mL) 중 S5a (8 g, 0.02 mol), CuI (0.249 g, 1.0 mmol), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0.408 g, 0.655 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (12.44 ml, 0.09 mol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 65℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다 (5.85 g, 70%).

[0592] MS (ESI) m/z 384.3 $[M+H]^+$.

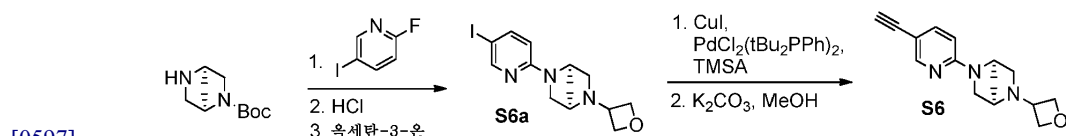
[0593] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 2.91 (s, 4H), 1.46 (s, 9H), 0.23 (s, 9H).

[0594] 2-(4-에틸닐페닐)-7-메틸-7,8-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-6(5H)-온 (S5)의 합성 2-메틸 테트라히드로푸란 (3ml) 중 S5b (1450 mg, 0 mol)의 빙냉 용액에 수소화나트륨 (60%, 0.21 g, 0.01 mol)을 첨가하였다. 10분 후, 메틸 브로모아세테이트 (0.72 ml, 0.01 mol)를 첨가하고; 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 30분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 행구고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (20%에서 55% EtOAc/헥산)에 의해 정제하였다. 생성물을 DCE (10ml) 및 HCl (디옥산 중 4.0M, 11.69 ml) 중에 용해시키고, 25℃로 가온하였다. 2시간 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF (10ml) 중에 용해시키고, 탄산세슘 (3.05 g, 0.01 mol)을 첨가하고, 65℃로

45분 동안 가운하고, 실온으로 냉각시키고, MeOH (10 mL)를 첨가하고, 25분 동안 교반하였다. 천천히 ~40 mL 물로 희석하고, 20분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물 중 30% MeOH로 행구었다. 감압 하에 농축시키고, 조 물질을 추가 정제 없이 사용하였다 (0.479 g, 62%).

[0595] MS (ESI) m/z 252.1 $[M+H]^+$.

[0596] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.95 (s, 3H).



[0598] (1R,4R)-2-(5-아이오도피리딘-2-일)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄 (S6a)의 합성 표제 화합물 S6a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 (1R,4R)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

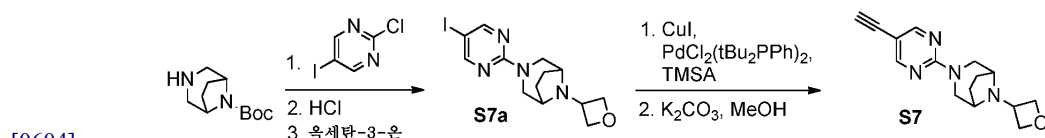
[0599] MS (ESI) m/z 358.0 $[M+H]^+$.

[0600] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.25 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.8, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 3H), 4.52 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 1H), 3.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.18 (m, 2H), 2.94 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

[0601] (1R,4R)-2-(5-에티닐피리딘-2-일)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄 (S6)의 합성 표제 화합물 S6을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S6a를 이용하여 제조하였다.

[0602] MS (ESI) m/z 256.1 $[M+H]^+$.

[0603] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.13 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.23 - 5.98 (m, 1H), 4.54 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 3H), 4.39 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.82 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 1.82 (ddt, J = 9.7, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 1.73 (ddt, J = 9.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H).



[0605] 3-(5-아이오도피리미딘-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S7a)의 합성 표제 화합물 S7a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-클로로-5-아이오도피리미딘을 이용하여 제조하였다.

[0606] MS (ESI) m/z 373.0 $[M+H]^+$.

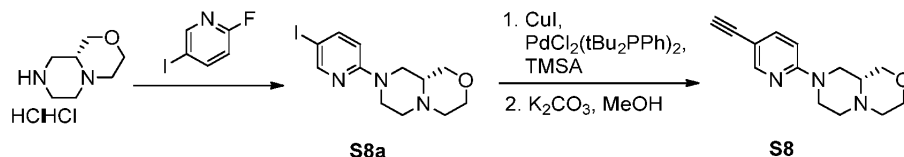
[0607] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.37 (s, 2H), 4.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.15 (s, 4H), 1.83 (s, 2H), 1.62 (s, 2H).

[0608] 3-(5-에티닐피리미딘-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S7)의 합성 표제 화합물 S7을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S7a를 이용하여 제조하였다.

[0609] MS (ESI) m/z 271.1 $[M+H]^+$.

[0610] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.38 (s, 1H), 4.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.67 - 4.46 (m, 2H), 4.40 -

4.24 (m, 2H), 3.69 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 4H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.74 - 1.47 (m, 2H).



[0611]

[0612]

(R)-8-(5-아이오도피리딘-2-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 (S8a)의 합성. 표제 화합물 S8a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (R)-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 디히드로 클로라이드를 이용하여 제조하였다.

[0613]

MS (ESI) m/z 346.1 [M+H]⁺.

[0614]

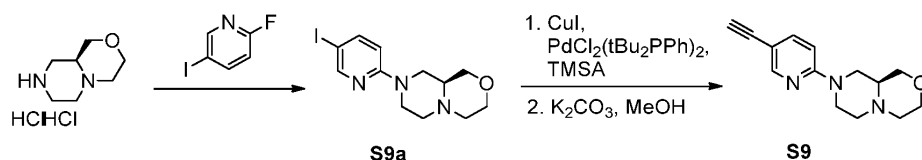
(R)-8-(5-에티닐피리딘-2-일) 옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 (S8)의 합성. 표제 화합물 S8을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S8a를 이용하여 제조하였다.

[0615]

MS (ESI) m/z 244.2 [M+H]⁺.

[0617]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.30 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.25 (m, 2H).



[0618]

[0619]

(S)-8-(5-아이오도피리딘-2-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 (S9a)의 합성. 표제 화합물 S9a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (R)-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 디히드로 클로라이드를 이용하여 제조하였다.

[0620]

MS (ESI) m/z 346.1 [M+H]⁺.

[0621]

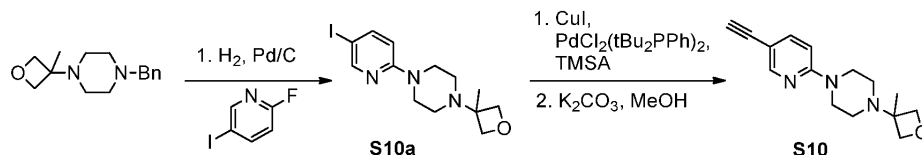
(S)-8-(5-에티닐피리딘-2-일) 옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 (S9)의 합성. 표제 화합물 S9를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S9a를 이용하여 제조하였다.

[0622]

MS (ESI) m/z 244.2 [M+H]⁺.

[0623]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.30 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.25 (m, 2H).



[0624]

[0625]

1-(5-아이오도피리딘-2-일)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피페라진 (S10a). EtOH (55 ml) 중 1-벤질-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피페라진 (6.75 g, 27.4 mmol), 팔라듐 (탄소 상 10%, 1.46 g, 1.37 mmol)을 파르 플라스크에서 합하고, 수소화기 상에서 밤새 45 PSI에서 진탕시켰다. 반응물을 셀라이트로 여과하고, 필터 케이크를 25% MeOH/DCM으로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 2-플루오로-5-아이오도피리딘과 합하여 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라 표제 화합물 S10a를 제조하였다.

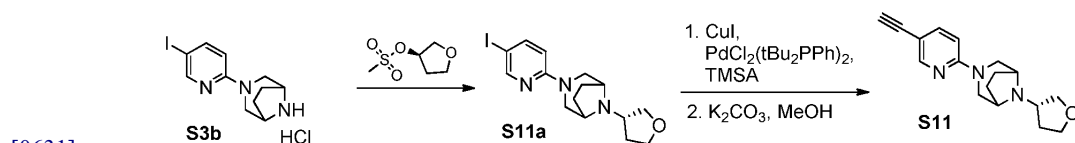
[0626] MS (ESI) m/z 360.0 [M+H]⁺.

[0627] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 2.44 (s, 5H), 1.37 (s, 3H).

[0628] 1-(5-에티닐피리딘-2-일)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피페라진 (S10). 표제 화합물 S10을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S10a를 이용하여 제조하였다.

[0629] MS (ESI) m/z 258.0 [M+H]⁺.

[0630] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.18 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.52 (m, 2H), 4.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.59 - 2.39 (m, 4H), 1.38 (d, J = 0.7 Hz, 3H).



[0632] 3-(5-아이오도피리딘-2-일)-8-((S)-테트라히드로푸란-3-일)-3,8-디아자비시클로 [3.2.1]옥탄 (S11a)의 합성. CH₃CN (15 mL) 중 S3b (1.0 g, 3.173 mmol), (R)-테트라히드로푸란-3-일 메탄술포네이트 (965mg, 5.807 mmol), 및 탄산칼륨 (1754 mg, 12.69 mmol)의 용액을 환류 하에 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0%에서 5% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 S11a (355.2 mg, 29%)를 수득하였다.

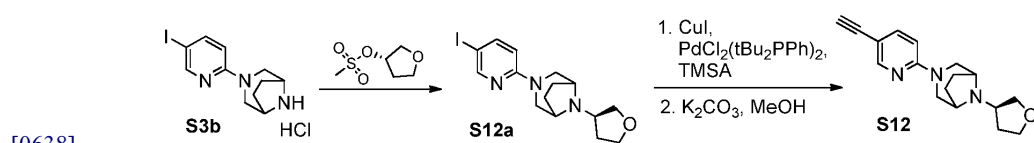
[0633] MS (ESI) m/z 386.1 [M+H]⁺.

[0634] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.76 (dt, J = 8.6, 7.6 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J = 11.5, 8.9, 2.5 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 3H), 2.02 (dtd, J = 12.1, 7.4, 4.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H).

[0635] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-((S)-테트라히드로푸란-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S11)의 합성. 표제 화합물 S11을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S11a를 이용하여 제조하였다.

[0636] MS (ESI) m/z 284.1 [M+H]⁺.

[0637] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 3.97 (td, J = 8.1, 4.5 Hz, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (dt, J = 12.2, 3.5 Hz, 2H), 2.15 (ddd, J = 11.8, 8.2, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 12.0, 7.8 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 9.1 Hz, 2H).



[0639] 3-(5-아이오도피리딘-2-일)-8-((R)-테트라히드로푸란-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1] 옥탄 (S12a)의 합성. 표제 화합물 S12a를 화합물 S11a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (S)-테트라히드로푸란-3-일 메탄술포네이트를 이용하여 제조하였다.

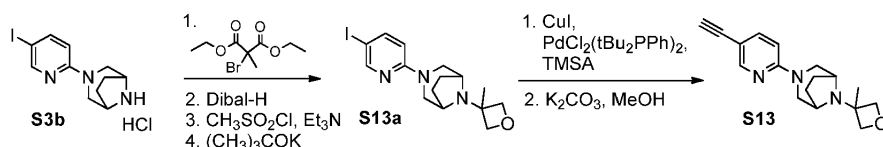
[0640] MS (ESI) m/z 386.1 $[M+H]^+$.

[0641] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.68 (ddd, J = 11.6, 8.8, 2.5 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dt, J = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 2H).

[0642] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-((R)-테트라히드로푸란-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S12)의 합성. 표제 화합물 S12를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S12a를 이용하여 제조하였다.

[0643] MS (ESI) m/z 284.1 $[M+H]^+$.

[0644] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.22 - 8.07 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 3.96 (td, J = 8.1, 4.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.12 (dt, J = 12.1, 3.4 Hz, 2H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 9.1 Hz, 2H).



[0645]

[0646] 3-(5-아이오도피리딘-2-일)-8-(3-메틸옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S13a)의 합성 100 ml 밀 봉된 튜브에 들은 NMP (30 mL) 중 S3b (3 g, 9.519 mmol), 디에틸 2-브로모-2-메틸말로네이트 (2.25 ml, 11.78 mmol), 및 탄산나트륨 (1.19 g, 19.19 mmol)의 현탁액을 70°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실 온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수 2x로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 하고, 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10% -20% EtOAc/ 헥산)에 의해 정제하여 디에틸 2-(3-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸말로네이트 (2.32 g, 50%)를 수득하였다.

[0647] MS (ESI) m/z 488.0 $[M+H]^+$.

[0648] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.27 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.27 (m, 1H), 4.37 - 4.07 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.29 - 3.07 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[0649] -78°C에서 DCM (40 mL) 중 디에틸 2-(3-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸 말로네이트 (907.9 mg, 1.863 mmol)의 용액에 Dibal-H (톨루엔 중 1.0 M, 93 ml)를 첨가하였다. 반응물을 실 온으로 서서히 가온하고, 밤새 교반하였다. Dibal-H (DCM 중 1.0 M, 16 ml)를 첨가하고, 1시간 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시키고, Et_2O 로 희석하였다. 천천히 물 (4.4 mL), 15% NaOH (4.4 mL)에 이어서 물 (10.9 mL)을 첨가하고, 실온으로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. Na_2SO_4 를 첨가하고, 15분 동안 교반한 다음, 염을 여과하여 2-(3-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로판-1,3-디올 (2.059 g, 65%)을 수득하였다.

[0650] MS (ESI) m/z 404.0 $[M+H]^+$.

[0651] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.66 (m, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.10 - 2.88 (m, 2H), 1.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H).

[0652] 0°C에서 THF (25 mL) 중 2-(3-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로판-1,3-디올 (2.06 g, 5.106 mmol) 및 트리에틸아민 (1.5 ml, 10.76 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.40 ml, 5.169 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc

로 회석하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (25% -50% EtOAc/ 헥산)에 의해 정제하여 3-클로로-2-(3-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로판-1-올 (441.6 mg, 20.5%)을 수득하였다.

[0653] MS (ESI) m/z 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0654] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.27 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.90 - 3.63 (m, 4H), 3.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.06 (dt, J = 11.8, 3.0 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 9.9, 4.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

[0655] 0°C에서 THF (10 mL) 중 3-클로로-2-(3-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로판-1-올 (418.5 mg, 0.992 mmol)의 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (1.0 M THF, 3 mL)를 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 회석하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (50% -100% EtOAc/ 헥산)에 의해 정제하여 S13a (222.8 mg, 58% 수율)를 수득하였다.

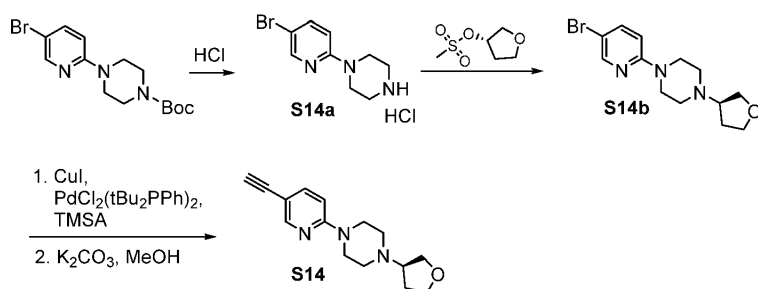
[0656] MS (ESI) m/z 386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0657] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.27 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 3.68 (ddd, J = 11.5, 4.4, 2.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 3.30 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.42 (d, J = 0.6 Hz, 3H).

[0658] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-(3-메틸옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S13)의 합성. 표제 화합물 S13을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S13a를 이용하여 제조하였다.

[0659] MS (ESI) m/z 284.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0660] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.15 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.08 (dt, J = 11.7, 1.9 Hz, 3H), 2.72 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 9.4, 5.5 Hz, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.42 (d, J = 0.6 Hz, 4H).



[0661]

[0662] 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진 히드로클로라이드 (S14a)의 합성 DCM (60 mL) 및 MeOH (18 mL) 중 *tert*-부틸 4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 14.61 mmol)의 용액에 HCl (디옥산, 18 mL 중 4.0 M, 72 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 회석하고, 2N NaOH로 세척하였다. 수성 층을 DCM 2x로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 S14a (3.2 g, 90.4%)를 수득하였다.

[0663] MS (ESI) m/z 242.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0664] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.18 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.53

(dd, $J = 9.1, 0.7$ Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 4H), 3.09 - 2.87 (m, 4H).

[0665] (R)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진 (S14b)의 합성. 표제 화합물 S14a를 화합물 S11a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S14a 및 (S)-테트라히드로푸란-3-일 메탄술포네이트를 이용하여 제조하였다.

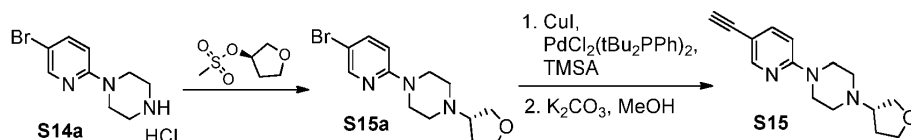
[0666] MS (ESI) m/z 312.1 $[M+H]^+$.

[0667] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.19 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 9.0, 0.7$ Hz, 1H), 3.96 (td, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.80 (td, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.07 (ddd, $J = 9.9, 7.1, 3.3$ Hz, 1H), 1.90 (q, $J = 11.1, 9.5$ Hz, 1H).

[0668] (R)-1-(5-에티닐피리딘-2-일)-4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진 (S14)의 합성. 표제 화합물 S14를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S14b를 이용하여 제조하였다.

[0669] MS (ESI) m/z 258.1 $[M+H]^+$.

[0670] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.95 (dt, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 2H), 3.76 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.43 (s, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.65 (dt, $J = 10.6, 5.2$ Hz, 2H), 2.54 (dt, $J = 11.2, 5.2$ Hz, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H).



[0671]

[0672] (S)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진 (S15a)의 합성. 표제 화합물 S15a를 화합물 S11a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S14a를 이용하여 제조하였다.

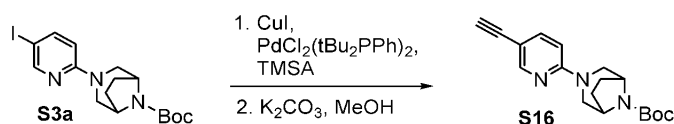
[0673] MS (ESI) m/z 312.2 $[M+H]^+$.

[0674] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.18 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 9.1, 0.7$ Hz, 1H), 3.96 (td, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.80 (td, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 5.9, 4.5$ Hz, 4H), 3.00 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 10.7, 5.2$ Hz, 2H), 2.50 (dt, $J = 10.8, 5.1$ Hz, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 1H).

[0675] (S)-1-(5-에티닐피리딘-2-일)-4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진 (S15)의 합성. 표제 화합물 S15를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S15a를 이용하여 제조하였다.

[0676] MS (ESI) m/z 258.1 $[M+H]^+$.

[0677] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.09 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 3.86 (dt, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 8.9, 7.0$ Hz, 2H), 3.67 (td, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.55 (dt, $J = 10.7, 5.2$ Hz, 2H), 2.44 (dt, $J = 11.1, 5.2$ Hz, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 2H).

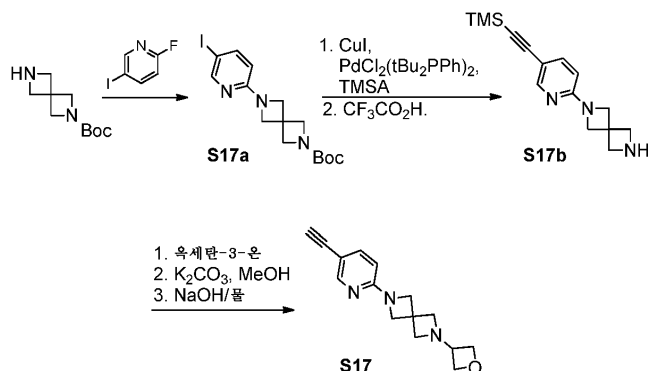


[0678]

[0679] tert-부틸 3-(5-에틸닐피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (S16)의 합성. 표제 화합물 S16을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S3a를 이용하여 제조하였다.

[0680] MS (ESI) m/z 313.9 [M+H]⁺.

[0681] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.18 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.02 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.94 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).



[0682]

[0683] tert-부틸 6-(5-아이오도피리딘-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (S17a)의 합성.

[0684] 표제 화합물 S17a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0685] MS (ESI) m/z 401.9 [M+H]⁺.

[0686] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 1.44 (s, 9H).

[0687] 6-(5-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 (S17b)의 합성. 0°C에서 CH₃CN (20 mL) 중 S17a (1.048 mg, 2.612 mmol), CuI (0.111 g, 0.583 mmol), PdCl₂(tBu₂PPh)₂ (0.163 g, 0.261 mmol), TMSA (2.1 ml, 14.75 mmol), Et₃N (2.7 ml, 19.48 mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20%에서 40% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 목적 생성물 (760 mg, 78%)을 수득하였다. 이 생성물 (0.4 g, 1076.58 μmol)을 DCM (5mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (1000 μl, 13.07 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 톨루엔 (5mL)으로 희석하고, 농축시켜 S17b (0.54 g, 100.1%)를 수득하였다.

[0688] MS (ESI) m/z 272.1 [M+H]⁺.

[0689] 6-(5-에틸닐피리딘-2-일)-2-(옥세탄-3-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 (S17)의 합성

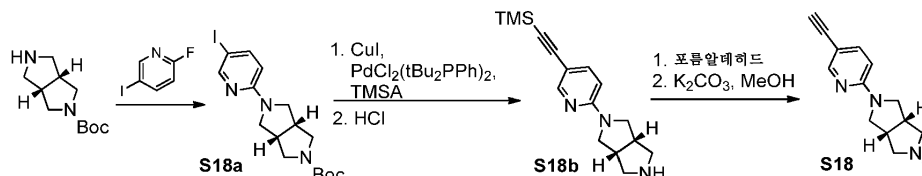
[0690] 2-Me THF (4 mL) 및 AcOH (0.2 mL) 중 S17b (538 mg, 1.08 mmol)와 트리에틸아민 (0.3 mL, 2.154 mmol)의 현탁액을 2-Me-THF (1 mL) 중 옥세탄-3-온 (234 mg, 3.247 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (209 mg, 3.326 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, EtOAc를 사용하여 분배하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (50%에서 75% EtOAc/Hex)에 의해 정제하였다. 생성물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.28 g, 2.05 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 48시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 수산화나트륨 용액 (2M, 2 mL)을 첨가하고, 70°C로 18시간 동안 가온하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고; 잔류물을 EtOAc로 희

석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 S17을 수득하였다.

[0691] MS (ESI) m/z 256.1 [M+H]⁺.

[0692] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.09 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 6.7, 0.5 Hz, 3H), 4.45 (ddd, J = 6.8, 4.9, 0.6 Hz, 3H), 4.13 (s, 5H), 3.76 (tt, J = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 5H), 3.44 (s, 1H).

[0693]



[0694] tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(5-아이오도피리딘-2-일)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (S18a)의 합성 표제 화합물 S18a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 (3aR,6aS)-헥사히드로피롤로 [3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0695] MS (ESI) m/z 415.8 [M+H]⁺.

[0696] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.7, 7.0 Hz, 4H), 3.51 - 3.17 (m, 4H), 2.99 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0697] (3aR,6aS)-2-(5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-2-일)옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤 (S18b)의 합성. CH₃CN (8 mL) 중 S18a (0.986 g, 2.374 mmol), CuI (0.099 g, 0.522 mmol), PdCl₂(tBu₂PPh)₂ (0.148 g, 0.237 mmol), TMSA (1.9 ml, 13.35 mmol), Et₃N (2.5 ml, 18.04 mmol)의 용액을 아르콘으로 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10%에서 30% EtOAc/Hex)에 의해 정제하고, 생성물 (0.68 g, 1.75 mmol)을 DCM (8 mL) 및 MeOH (2 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, HCl (디옥산 중 4.0 M, 2 ml)을 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 2N NaOH 용액으로 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 재추출하고, 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 S18b (0.56 g, 112.7%)를 수득하였다.

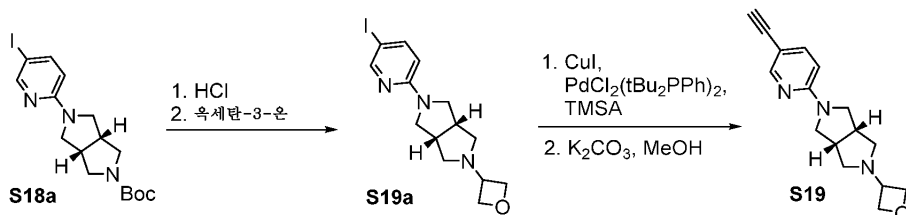
[0698] MS (ESI) m/z 286.2 [M+H]⁺.

[0699] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.82 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 3H), -0.00 (s, 9H).

[0700] (3aR,6aS)-2-(5-에티닐피리딘-2-일)-5-메틸옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤 (S18)의 합성. DCE (6 mL) 중 S18b (0.25 g, 0.701 mmol)의 용액에 포름알데히드 용액 (0.30 ml, 8.143 mmol) 및 아세트산 (0.025 ml, 4.367 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (165.1 mg, 2.63 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 45분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 수성 층을 EtOAc로 재추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.29 g, 2.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 S18 (0.15 g, 87%)을 수득하였다.

[0701] MS (ESI) m/z 228.1 [M+H]⁺.

[0702] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.19 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 9.7, 4.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).



[0703]

[0704] (3aR,6aS)-2-(5-아이오도피리딘-2-일)-5-(옥세탄-3-일)옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤 (S19a)의 합성 표제 화합물 S19a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S18a를 이용하여 제조하였다.

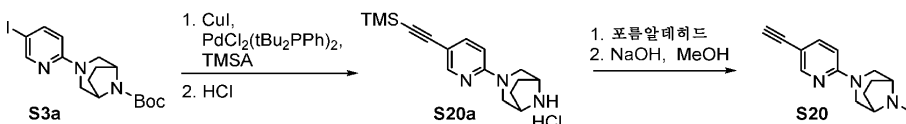
[0705] MS (ESI) m/z 372.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0706] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.9, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 2H), 3.02 (td, J = 7.3, 3.7 Hz, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 2.42 (dd, J = 9.4, 4.0 Hz, 2H).

[0707] (3aR,6aS)-2-(5-에티닐피리딘-2-일)-5-(옥세탄-3-일)옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤 (S19)의 합성. 표제 화합물 S19를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S19a를 이용하여 제조하였다.

[0708] MS (ESI) m/z 270.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0709] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.05 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 4H), 2.95 (dq, J = 7.5, 3.9 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 9.6, 7.1 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 2H).



[0710]

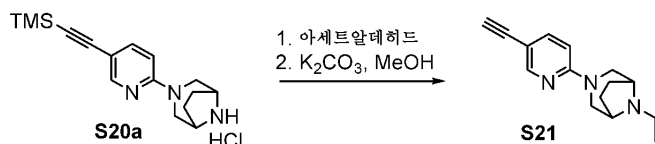
[0711] 3-(5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드록로라이드 (S20a)의 합성 표제 화합물 S20a를 화합물 S19a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S3a를 이용하여 제조하였다.

[0712] MS (ESI) m/z 286.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0713] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S20)의 합성 THF (6 mL) 중 S20a (0.2 g, 0.7 mmol)의 용액에 포름알데히드 용액 (0.13 mL, 3.5 mmol) 및 아세트산 (0.03 mL, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (132.09 mg, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 5시간 후, MeOH (2 mL) 및 NaOH (2 N, 2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 수성 층을 EtOAc로 재추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (100% EtOAc에서 5% - 10% MeOH / EtOAc)에 의해 정제하여 S20 (62.6 mg, 39.3%)을 수득하였다.

[0714] MS (ESI) m/z 228.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0715] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.16 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 12.5, 2.4 Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 3H), 2.36 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.07 (dt, J = 7.1, 3.2 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H).



[0716]

[0717]

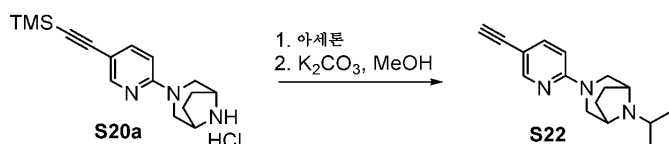
8-에틸-3-(5-에티닐피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S21)의 합성 THF (5 mL) 및 MeOH (2mL) 중 S20a (0.24 g, 0.83 mmol)의 용액에 아세트알데히드 (0.5 ml, 8.90 mmol) 및 아세트산 (0.04 ml, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 18시간 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (314 mg, 5.0 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반하고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 수성 층을 EtOAc로 재추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10% - 20% MeOH / EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 (0.12 g, 0.39 mmol)을 수득하였으며, 이를 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.16 g, 1.17 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 S21 (0.09 g, 44%)을 수득하였다.

[0718]

MS (ESI) m/z 242.2 [M+H]⁺.

[0719]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.16 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.5, 2.4 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.09 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 2H), 2.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00 (dt, J = 7.0, 3.1 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



[0720]

[0721]

3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-이소프로필-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S22)의 합성

[0722]

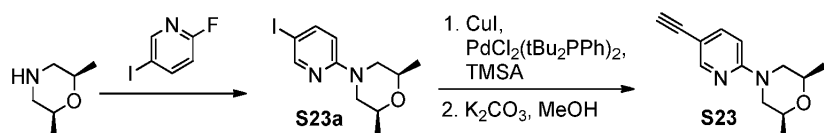
메탄올 (1.2 ml) 중 S20a (0.1 g, 0.35 mmol)의 용액에 아세트산나트륨 (28.74 mg, 0.35 mmol), 아세트산 (21.04 mg, 0.35 mmol) 및 아세톤 (20.35 mg, 0.35 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 교반하였다. 1시간 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (44.03 mg, 0.7 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40℃에서 교반하였다. 12시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (2% MeOH / EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성물을 메탄올 (1 ml) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.05 g, 0.35 mmol)을 첨가하고, 1시간 후, 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 S22 (28 mg, 31.3%)를 수득하였다.

[0723]

MS (ESI) m/z 256.2 [M+H]⁺.

[0724]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.68 (m, 6H), 3.43 (s, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.75 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 8H).



[0725]

[0726]

(2S,6R)-4-(5-아이오도피리딘-2-일)-2,6-디메틸모르폴린 (S23a)의 합성 표제 화합물 S23a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린을 이용하여 제조하였다.

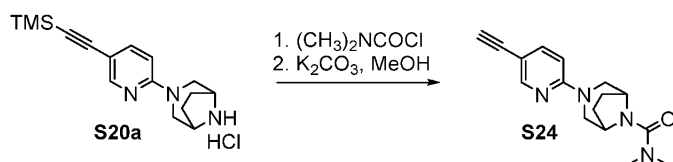
[0727]

MS (ESI) m/z 319.0 [M+H]⁺.

[0728] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.70 (ddd, J = 10.6, 6.3, 2.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

[0729] (2S,6R)-4-(5-에티닐피리딘-2-일)-2,6-디메틸모르폴린 (S23)의 합성 표제 화합물 S23을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S23a를 이용하여 제조하였다.

[0730] MS (ESI) m/z 217.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

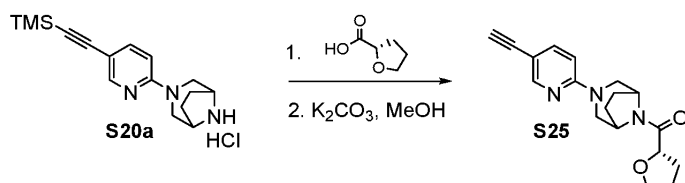


[0731]

[0732] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-N,N-디메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복스아미드 (S24)의 합성 0°C에서 DCM (5 mL) 중 S20a (200 mg, 0.558 mmol) 및 Et_3N (0.3 mL, 2.164 mmol)의 용액에 디메틸카르바모일 클로라이드 (0.055 mL, 0.601 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (313 mg, 2.236 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 48시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시킨 다음, EtOAc 로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켜 S24 (123.9 mg, 78%)를 수득하였다.

[0733] MS (ESI) m/z 276.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0734] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 4.5, 2.2 Hz, 3H), 3.98 (dd, J = 12.4, 2.5 Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.11 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 3H), 2.94 (s, 8H), 1.88 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 3H), 1.71 (q, J = 6.7 Hz, 2H).

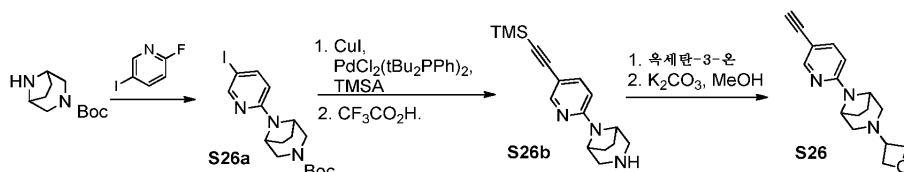


[0735]

[0736] (3-(5-에티닐피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)((S)-테트라히드로푸란-2-일)메탄올 (S25)의 합성 CH_2Cl_2 (10 mL) 중에 현탁된 S20a에 (S)-테트라히드로푸란-2-카르복실산 (0.12 mL, 1 mmol), Et_3N (0.68 mL, 5 mmol)에 이어서 HATU (0.48 g, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (20mL) 중에 용해시키고, 5°C로 냉각시키고, 탄산칼륨 (0.4 g, 3 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 물 및 염수로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (60% - 100% EtOAc /헥산에서 5% MeOH / EtOAc)에 의해 정제하여 S25 (0.23 g, 74.3%)를 수득하였다.

[0737] MS (ESI) m/z 312.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0738] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.29 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (ddd, J = 14.9, 7.4, 5.7 Hz, 2H), 4.12 (ddd, J = 20.9, 12.7, 2.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.73 (m, 4H), 3.21 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 4H), 2.41 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 1.70 (m, 5H).



[0739]

[0740]

tert-부틸 8-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트 (S26a)의 합성 표제 화합물 S26a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0741]

MS (ESI) m/z 415.8 [M+H]⁺.

[0742]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (d, J = 52.7 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 50.9, 12.9 Hz, 2H), 2.06 - 1.77 (m, 4H), 1.45 (s, 12H).

[0743]

8-(5-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S26b)의 합성. 표제 화합물 S26b를 화합물 S17b의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S26a를 이용하여 제조하였다.

[0744]

MS (ESI) m/z 286.2 [M+H]⁺.

[0745]

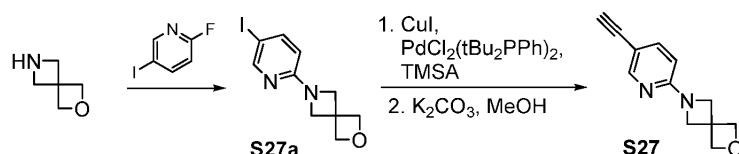
8-(5-에틸닐피리딘-2-일)-3-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S26)의 합성. 표제 화합물 S26을 화합물 S18의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 옥세탄-3-온을 이용하여 제조하였다.

[0746]

MS (ESI) m/z 270.2 [M+H]⁺.

[0747]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 11.1, 5.5 Hz, 7H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.64 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 3H), 2.23 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.99 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 2H).



[0748]

[0749]

5-아이오도-2-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)피리딘 (S27a)의 합성. 표제 화합물 S27a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄을 이용하여 제조하였다.

[0750]

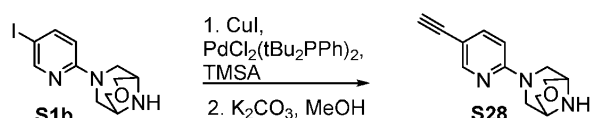
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.16 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.17 (s, 5H).

[0751]

5-에틸닐-2-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)피리딘 (S27)의 합성. 표제 화합물 S27을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S27a를 이용하여 제조하였다.

[0752]

MS (ESI) m/z 201.1 [M+H]⁺.



[0753]

[0754]

7-(5-에틸닐피리딘-2-일)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난 (S28)의 합성. 표제 화합물 S28을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S1b를 이용하여 제조하였다.

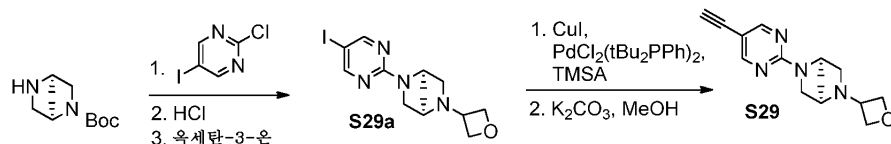
[0755]

MS (ESI) m/z 230.1 [M+H]⁺.

[0756]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 13.6 Hz, 2H),

3.36 (s, 2H), 3.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H).



[0757]

[0758] (1R,4R)-2-(5-아이오도피리미딘-2-일)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1] 헵탄 (S29a)의 합성 표제 화합물 S29a를 화합물 S7a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 (1R,4R)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0759]

MS (ESI) m/z 359.1 [M+H]⁺.

[0760]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.37 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (dt, J = 10.0, 6.5 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.98 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.46 (dd, J = 11.0, 1.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H).

[0761]

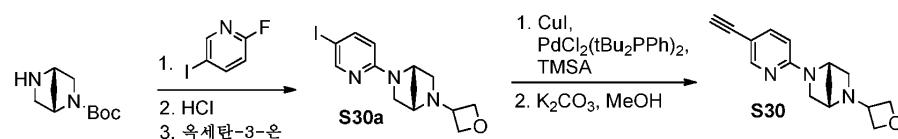
(1R,4R)-2-(5-에티닐피리딘-2-일)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄 (S29)의 합성 표제 화합물 S29를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S29a를 이용하여 제조하였다.

[0762]

MS (ESI) m/z 257.1 [M+H]⁺.

[0763]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.39 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.70 (dt, J = 9.5, 6.5 Hz, 2H), 4.52 (dt, J = 26.3, 6.0 Hz, 2H), 3.99 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.52 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 9.8 Hz, 1H).



[0764]

[0765] (1S,4S)-2-(5-아이오도피리미딘-2-일)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄 (S30a)의 합성 표제 화합물 S30a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 (1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0766]

MS (ESI) m/z 358.0 [M+H]⁺.

[0767]

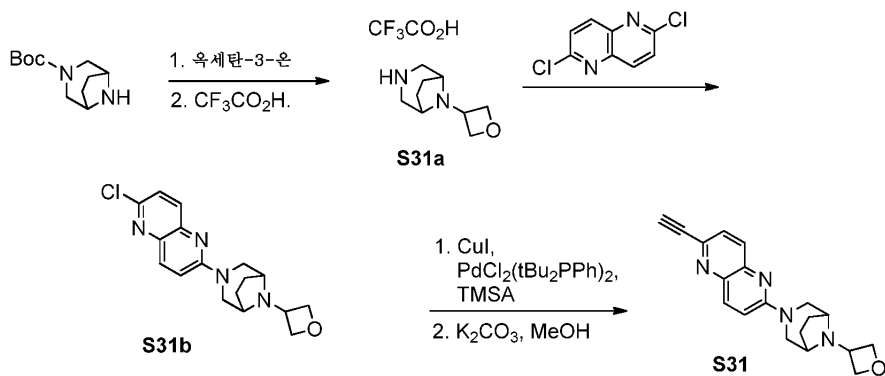
(1S,4S)-2-(5-에티닐피리딘-2-일)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄 (S30)의 합성 표제 화합물 S30을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S30a를 이용하여 제조하였다.

[0768]

MS (ESI) m/z 256.2 ([M+H]⁺).

[0769]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 4.36 (dt, J = 31.2, 5.3 Hz, 2H), 3.82 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H).



[0770]

[0771]

8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (S31a)의 합성. 표제 화합물 S31a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트를 이용하고 이어서 화합물 S17b의 합성과 동일한 방식으로 Boc 탈보호시킴으로써 제조하였다.

[0772]

MS (ESI) m/z 169.2 [M+H]⁺.

[0773]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 2H), 4.10 (tt, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 3.76 (dq, J = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 2H).

[0774]

2-클로로-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,5-나프티리딘 (S31b)의 합성. 표제 화합물 S31b를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2,6-디클로로-1,5-나프티리딘을 이용하여 제조하였다.

[0775]

MS (ESI) m/z 330.7 [M+H]⁺.

[0776]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.95 (dd, J = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 5H), 1.86 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 2H).

[0777]

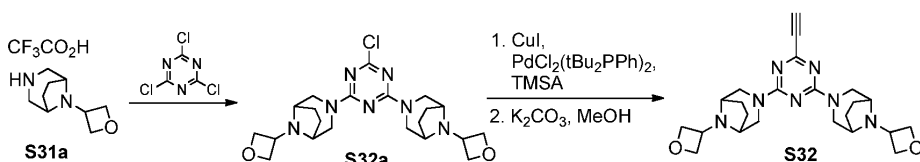
2-에티닐-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,5-나프티리딘 (S31)의 합성. 표제 화합물 S31을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S31b를 이용하여 제조하였다.

[0778]

MS (ESI) m/z 321.2 [M+H]⁺.

[0779]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.61 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.07 (m, 4H), 3.06 (s, 1H), 1.77 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 2H).



[0780]

[0781]

3,3'-(6-클로로-1,3,5-트리아진-2,4-디일)비스(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로 [3.2.1]옥탄) (S32a)의 합성 표제 화합물 S32a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S31a 및 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진을 이용하여 제조하였다.

[0782]

MS (ESI) m/z 448.3 [M+H]⁺.

[0783]

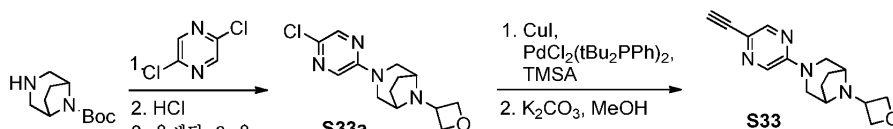
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.70 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 4.56 (s, 3H), 4.32 (d, J = 13.0 Hz, 2H),

4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.64 (h, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 - 3.04 (m, 8H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.51 (m, 5H).

[0784] 3,3'-(6-에티닐-1,3,5-트리아진-2,4-디일)비스(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로 [3.2.1]옥탄) (S32)의 합성. 표제 화합물 S32를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S32a를 이용하여 제조하였다.

[0785] MS (ESI) m/z 438.3 [M+H]⁺.

[0786] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.55 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 4.48 - 4.33 (m, 4H), 4.23 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.49 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.05 - 2.85 (m, 8H), 2.78 (s, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 1.52 - 1.34 (m, 4H).



[0787]

[0788] 3-(5-클로로피라진-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S33a)의 합성 표제 화합물 S33a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2,5-디클로로피라진을 이용하여 제조하였다.

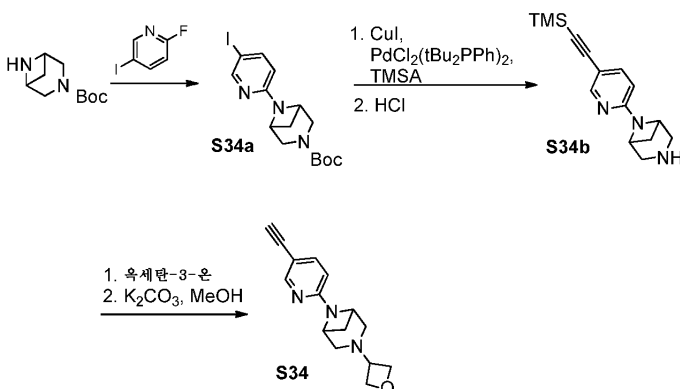
[0789] MS (ESI) m/z 281.3 [M+H]⁺.

[0790] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 2H), 3.69 (ddd, J = 11.9, 6.5, 5.5 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H).

[0791] 3-(5-에티닐피라진-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S33)의 합성 표제 화합물 S33을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S33a를 이용하여 제조하였다.

[0792] MS (ESI) m/z 271.2 [M+H]⁺.

[0793] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 6.3 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.70 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.57 (s, 1H).



[0794]

[0795] tert-부틸 6-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-카르복실레이트 (S34a)의 합성 표제 화합물 S34a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0796] MS (ESI) m/z 401.8 [M+H]⁺.

[0797] 6-(5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-2-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄 (S34b)의 합성. 표제 화합물 S34b를

화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S34a를 이용하여 제조하였다.

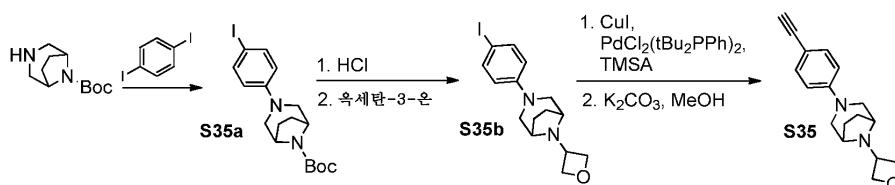
[0798] MS (ESI) m/z 272.2 $[M+H]^+$.

[0799] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.22 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 3H), 3.10 - 3.03 (m, 3H), 2.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 0.00 (s, 9H).

[0800] 6-(5-에티닐피리딘-2-일)-3-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄 (S34)의 합성. 표제 화합물 S34를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S34b를 이용하여 제조하였다.

[0801] MS (ESI) m/z 256.1 $[M+H]^+$.

[0802] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.51 - 4.32 (m, 4H), 3.73 (s, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 1H).



[0803]

[0804] tert-부틸 3-(4-아이오도페닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (S35a)의 합성. 표제 화합물 S35a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 1,4-디아아이오도벤젠을 이용하여 제조하였다.

[0805] MS (ESI) m/z 414.9 $[M+H]^+$.

[0806] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.56 - 7.43 (m, 2H), 6.68 - 6.55 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.35 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

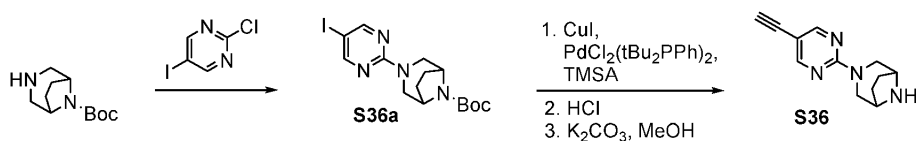
[0807] 3-(4-아이오도페닐)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S35b)의 합성. 표제 화합물 S35b를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S35a를 이용하여 제조하였다.

[0808] MS (ESI) m/z 371.2 $[M+H]^+$.

[0809] 3-(4-에티닐페닐)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S35)의 합성. 표제 화합물 S35를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S35b를 이용하여 제조하였다.

[0810] MS (ESI) m/z 269.2 $[M+H]^+$.

[0811] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.19 - 7.08 (m, 2H), 6.53 - 6.40 (m, 2H), 4.49 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.18 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.84 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 1.72 - 1.47 (m, 4H).



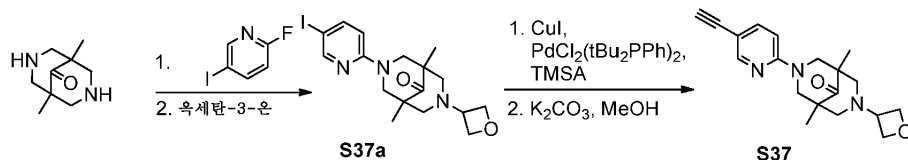
[0812]

[0813] tert-부틸 3-(5-아이오도피리미딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (S36a)의 합성. 표제 화합물 S36a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-클로로-5-아이오도피리미딘을 이용하여 제조하였다.

[0814] MS (ESI) m/z 416.8 $[M+H]^+$.

[0815] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S36)의 합성. 표제 화합물 S36을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S36a를 이용하여 제조하였다.

[0816] MS (ESI) m/z 215.2 $[M+H]^+$.



[0817]

[0818] 3-(5-아이오도피리딘-2-일)-1,5-디메틸-7-(옥세탄-3-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1] 노난-9-온 (S37a)의 합성. 표제 화합물 S37a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 1,5-디메틸-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-9-온을 이용하여 제조하였다.

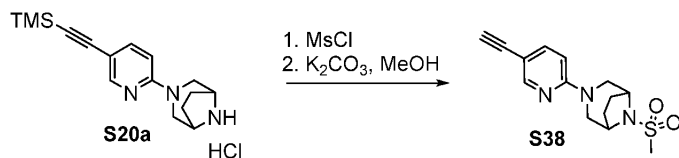
[0819] MS (ESI) m/z 428.1 $[M+H]^+$.

[0820] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.29 - 3.05 (m, 3H), 3.02 - 2.80 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.03 (s, 6H).

[0821] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-1,5-디메틸-7-(옥세탄-3-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1] 노난-9-온 (S37)의 합성 표제 화합물 S37을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S37a를 이용하여 제조하였다.

[0822] MS (ESI) m/z 326.3 $[M+H]^+$.

[0823] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 - 2.99 (m, 3H), 2.91 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.17 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.03 (s, 6H).

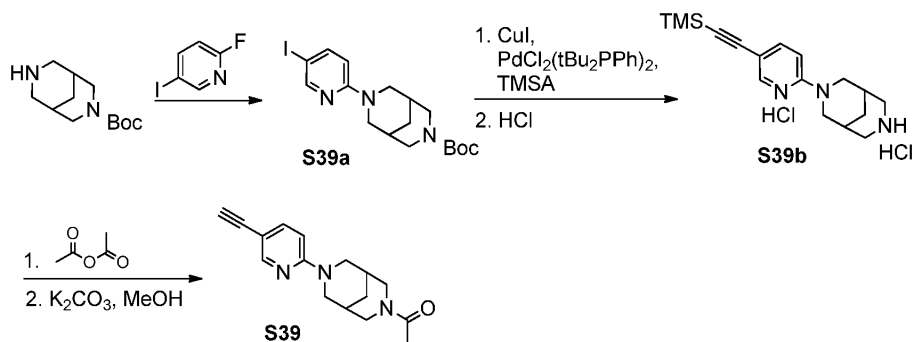


[0824]

[0825] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-(메틸술포닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S38)의 합성. DCM (10mL) 중 S20a (630 mg, 1.76 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.22 ml, 0.01 mol)을 첨가하고, 혼합물을 5°C로 냉각시킨 다음, 메탄술포닐 클로라이드 (0.2 ml, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 3분 후, 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 켄칭하고, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 MeOH (15 mL) 중 용해시키고, 용액을 10°C로 냉각시킨 다음, K_2CO_3 (0.44 g, 0.01 mol)을 첨가하였다. 15분 후, 침전물을 여과하고, 물 중 10% MeOH로 행구고, 진공 하에 건조시켜 S38 (477 mg, 93.1%)을 수득하였다.

[0826] MS (ESI) m/z 292.2 $[M+H]^+$.

[0827] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.7, 2.4 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 12.3, 2.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 12.1, 2.1 Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H).



[0828]

[0829]

tert-부틸 7-(5-아이오도피리딘-2-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실레이트 (S39a)의 합성. 표제 화합물 S39a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0830]

MS (ESI) m/z 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0831]

3-(5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-2-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난 디히드로클로라이드 (S39b)의 합성. 표제 화합물 S39b를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S39a를 이용하여 제조하였다.

[0832]

MS (ESI) m/z 300.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0833]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.87 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H).

[0834]

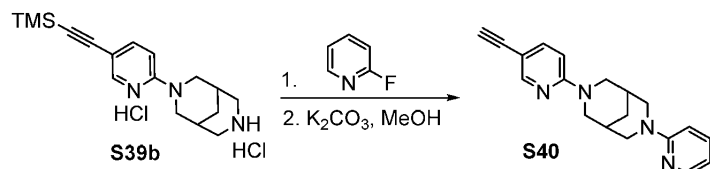
1-(7-(5-에티닐피리딘-2-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3-일)에탄-1-온 (S39)의 합성. DCM (10 mL) 중 S39b (0.39 g, 1 mmol) 및 Et_3N (0.73 mL, 0.01 mol)의 혼합물에, 아세트산 무수물 (0.14 mL, 1 mmol)을 첨가하였다. 5분 후, 반응물을 1M NaOH로 켄칭하고, 층을 분리하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 MeOH (20 mL) 중에 용해시킨 다음, K_2CO_3 (0.44 g, 3 mmol)을 첨가하였다. 20분 후, 반응물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (60% - 100% EtOAc/헥산에서 5% MeOH / EtOAc)에 의해 정제하여 S39 (111 mg, 39%)를 수득하였다.

[0835]

MS (ESI) m/z 270.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0836]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.12 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 4.04 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.42 (dt, J = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.11 (dddd, J = 11.1, 8.0, 3.2, 2.2 Hz, 2H), 2.87 (dt, J = 13.5, 2.6 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.84 (s, 3H).



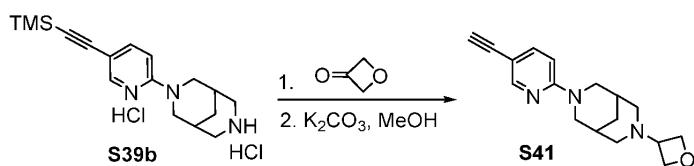
[0837]

[0838]

3-(5-에티닐피리딘-2-일)-7-(피리딘-2-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난 (S40)의 합성. 마이크로웨이브 튜브에서 NMP (1 mL) 중 S39b (0.21 g, 0.6 mmol), 2-플루오로피리딘 (0.1 mL, 1 mmol), 중탄산나트륨 (0.24 g, 3 mmol)의 혼합물을 130°C에서 20분 동안에 이어서 150°C에서 20분 동안 마이크로웨이브조사하고, 반응물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 S40 (9 mg, 5%)을 수득하였다.

[0839] MS (ESI) m/z 305.2 $[M+H]^+$.

[0841] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 2H), 4.39 - 4.17 (m, 4H), 3.15 - 3.02 (m, 5H), 2.93 (s, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.89 (d, J = 3.4 Hz, 2H).

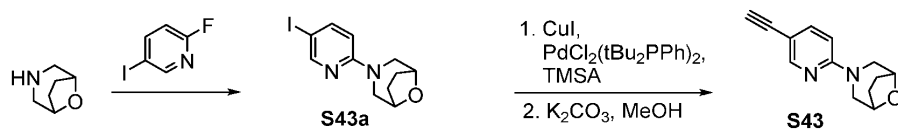


[0842]

[0843] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-7-(옥세탄-3-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난 (S41)의 합성. 표제 화합물 S41을 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S39b를 이용하여 제조하였다.

[0844] MS (ESI) m/z 284.3 $[M+H]^+$.

[0845] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 - 7.96 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.49 (m, 1H), 4.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H).z



[0846]

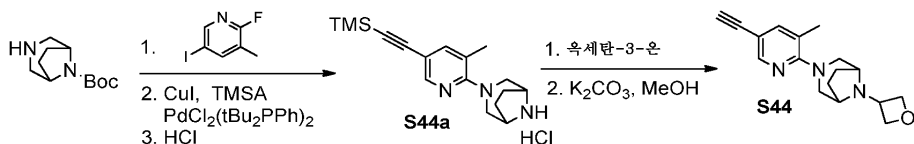
[0847] 3-(5-아이오도피리딘-2-일)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S43a)의 합성. 표제 화합물 S43a를 화합물 S1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄을 이용하여 제조하였다.

[0848] MS (ESI) m/z 317.1 $[M+H]^+$.

[0849] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S43b)의 합성. 표제 화합물 S43을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S43a를 이용하여 제조하였다.

[0850] MS (ESI) m/z 215.2 $[M+H]^+$.

[0851] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (dq, J = 4.4, 2.3 Hz, 2H), 3.86 (dt, J = 12.8, 1.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.74 (m, 4H).



[0852]

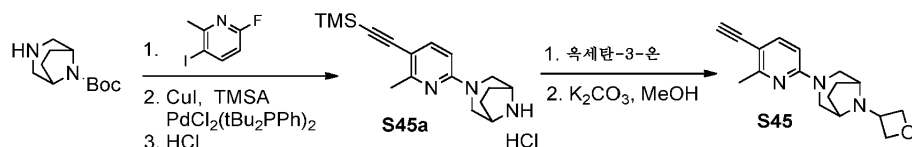
[0853] 3-(3-메틸-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1] 옥탄 (S44a)의 합성 표제 화합물 S44a를 화합물 S3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-플루오로-5-아이오도-3-메틸피리딘을 이용하여 제조하였다.

[0854] MS (ESI) m/z 300.3 $[M+H]^+$.

[0855] 3-(5-에티닐-3-메틸피리딘-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1] 옥탄 (S44)의 합성. 표제 화합물 S44를 화합물 S3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S44a를 이용하여 제조하였다.

[0856] MS (ESI) m/z 284.2 $[M+H]^+$.

[0857] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 0H), 7.43 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 0H), 7.19 (d, J = 15.2 Hz, 0H), 5.80 (d, J = 15.1 Hz, 0H), 5.30 (s, 0H), 4.70 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.18 (d, J = 30.6 Hz, 5H), 3.09 (s, 1H), 2.27 (s, 0H), 2.24 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 5H), 0.24 (d, J = 7.3 Hz, 0H), 0.15 (d, J = 6.0 Hz, 0H), 0.08 (s, 0H).



[0858]

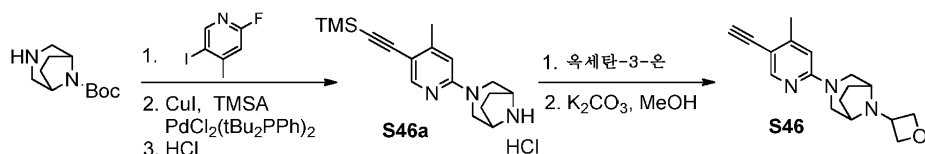
[0859] 3-(6-메틸-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S45a)의 합성 표제 화합물 S45a를 화합물 S3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 6-플루오로-3-아이오도-2-메틸피리딘을 이용하여 제조하였다.

[0860] MS (ESI) m/z 300.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0861] 3-(5-에티닐-6-메틸피리딘-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S45)의 합성. 표제 화합물 S45를 화합물 S3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S45a를 이용하여 제조하였다.

[0862] MS (ESI) m/z 284.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0863] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 0H), 4.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 12.6 Hz, 0H), 3.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.71 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 0H), 3.23 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.85 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 2H), 1.70 (t, J = 6.7 Hz, 1H).



[0864]

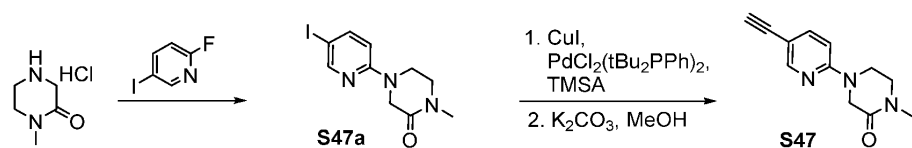
[0865] 3-(4-메틸-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S46a)의 합성 표제 화합물 S46a를 화합물 S3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-플루오로-5-아이오도-4-메틸피리딘을 이용하여 제조하였다.

[0866] MS (ESI) m/z 300.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0867] 3-(5-에티닐-4-메틸피리딘-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S46)의 합성. 표제 화합물 S46을 화합물 S3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S46a를 이용하여 제조하였다.

[0868] MS (ESI) m/z 284.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0869] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.30 (s, 0H), 4.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.8, 2.4 Hz, 2H), 3.70 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 0H), 3.23 (s, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 4H), 2.34 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.85 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H).



[0870]

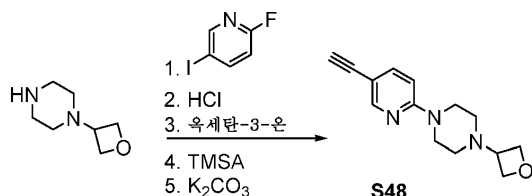
[0871] 4-(5-아이오도피리딘-2-일)-1-메틸피페라진-2-온 (S47a)의 합성. 표제 화합물 S47a를 화합물 S1a의 합성에 대

해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 1-메틸피페라진-2-온 히드로클로라이드를 이용하여 제조하였다.

[0872] MS (ESI) m/z 318.0 $[M+H]^+$.

[0873] 3-(5-에티닐-4-메틸피리딘-2-일)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1] 옥탄 4-(5-에티닐피리딘-2-일)-1-메틸피페라진-2-온 (S47)의 합성. 표제 화합물 S47을 화합물 S3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S47a를 이용하여 제조하였다.

[0874] MS (ESI) m/z 216.1 $[M+H]^+$.

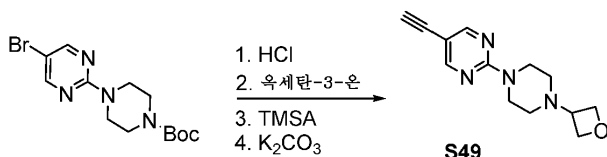


[0875]

[0876] 1-(5-에티닐피리딘-2-일)-4-(옥세탄-3-일)피페라진 (S48)의 합성. 표제 화합물 S48을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 1-(옥세탄-3-일) 피페라진을 이용하여 제조하였다.

[0877] MS (ESI) m/z 244.16 $[M+H]^+$.

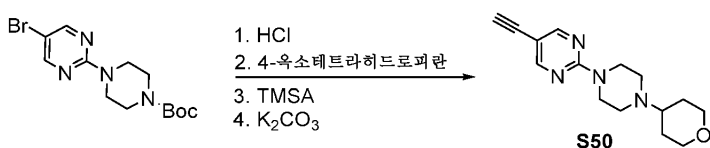
[0878] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 4.63 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 6H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 6H), 1.27 (d, J = 13.9 Hz, 0H).



[0879]

[0880] 5-에티닐-2-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리미딘 (S49)의 합성. 표제 화합물 S49를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 4-(5-브로모피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

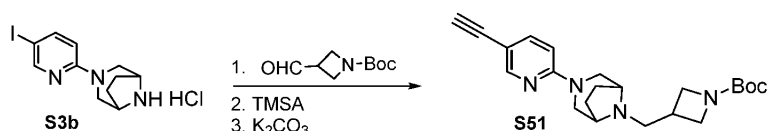
[0881] MS (ESI) m/z 245.2 $[M+H]^+$.



[0882]

[0883] 5-에티닐-2-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)피리미딘 (S50)의 합성. 표제 화합물 S50을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 4-(5-브로모피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 및 4-옥소테트라히드로피란을 이용하여 제조하였다.

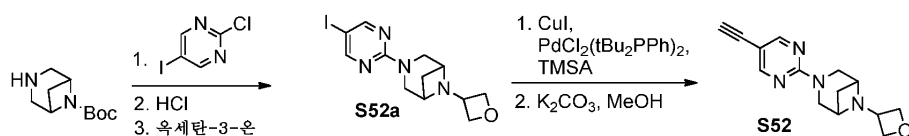
[0884] MS (ESI) m/z 272.70 $[M+H]^+$.



[0885]

[0886] tert-부틸 3-((3-(5-에티닐피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)메틸)아세트산-1-카르복실레이트 (S51)의 합성. 표제 화합물 S51을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S3b 및 tert-부틸 3-포르밀아세트산-1-카르복실레이트를 이용하여 제조하였다.

[0887] MS (ESI) m/z 383.05 $[M+H]^+$.



[0888]

[0889] 3-(5-아이오도피리미딘-2-일)-6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄 (S52a)의 합성 표제 화합물 S52a를 화합물 S1c의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 tert-부틸 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 및 2-클로로-5-아이오도피리미딘을 이용하여 제조하였다.

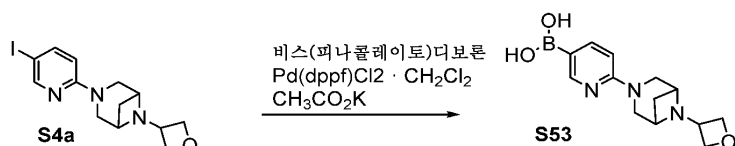
[0890] MS (ESI) m/z 359.1 $[M+H]^+$.

[0891] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.47 (s, 2H), 4.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 13.2 Hz, 4H), 2.74 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

[0892] 3-(5-에티닐피리미딘-2-일)-6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄 (S52)의 합성 표제 화합물 S52를 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S52a를 이용하여 제조하였다.

[0893] MS (ESI) m/z 257.1 $[M+H]^+$.

[0894] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.32 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 6.0, 4.8 Hz, 2H), 3.72 (ddd, J = 11.1, 6.2, 4.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.58 (dt, J = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

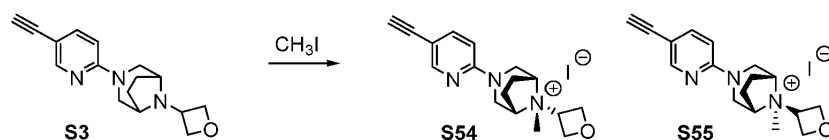


[0895]

[0896] (6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)보론산 (S53)의 합성 DMF (4.5 mL) 중 S4a (0.17 g, 0.47 mmol) 비스 (피나콜레이트) 디보론 (0.18 g, 0.72 mmol), 아세트산칼륨 (0.17 g, 1.68 mmol) 및 [1,1' 비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) (0.04 g, 0.05 mmol)의 현탁액을 아르곤으로 5분 동안 탈기시킨 다음, 90°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 5% LiCl 용액 2x로 세척하였다. 분리된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하고, 생성물을 동결건조시켜 S53을 수득하였다.

[0897] MS (ESI) m/z 276.2 $[M+H]^+$.

[0898] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 4H), 4.27 - 3.99 (m, 4H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H).

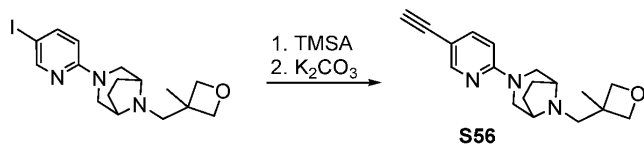


[0899]

[0900] 3-(5-에티닐피리미딘-2-일)-8-메틸-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-움 아이오다이드 (S54 및 S55)의 합성. 30°C에서 바이알에서 아세톤 (1mL) 중 S3의 용액에 아이오도메탄 (0.06 mL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 70°C로 가온하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 에테르로 희석하고, 5분 동안 교반하고, 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 이성질체의 3:1 혼합물 (S54: S55)을 수득하였으며 여기서 주요 생성물 (S4)은 가교에 대해 신(syn)인 메틸을 갖는다.

[0901] MS (ESI) m/z 284.0 $[M+H]^+$.

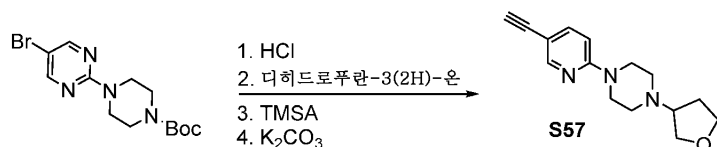
[0902] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 0H), 6.54 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.86 - 4.70 (m, 5H), 4.05 - 3.94 (m, 3H), 3.88 (d, J = 14.3 Hz, 3H), 3.54 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 4H), 3.30 (s, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.94 (s, 1H).



[0903]

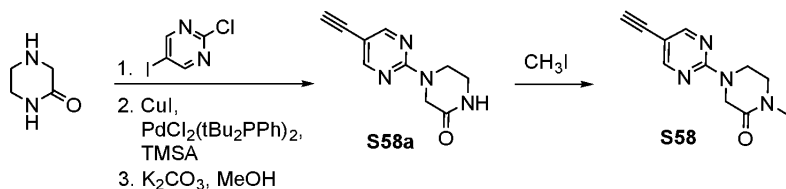
[0904] 3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S56)의 합성. 표제 화합물 S56을 화합물 S1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 3-(5-아이오도피리딘-2-일)-8-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄을 이용하여 제조하였다.

[0905] MS (ESI) m/z 298.19 $[M+H]^+$.



[0906]

[0907] 1-(5-에티닐피리딘-2-일)-4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진 (S57)의 합성. 표제 화합물 S57을 화합물 S50의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 디히드로푸란-3(2H)-온을 이용하여 제조하였다. ^1H NMR 및 MS 데이터는 S14와 동일하다.



[0908]

[0909] 4-(5-에티닐피리미딘-2-일)피페라진-2-온 (S58a)의 합성. 표제 화합물 S58a를 화합물 S47의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 피페라진-2-온 및 2-클로로-5-아이오도피리미딘을 이용하여 제조하였다.

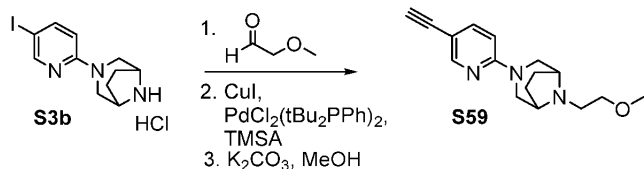
[0910] MS (ESI) m/z 303.0 $[M+H]^+$.

[0911] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.44 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 - 3.91 (m, 2H), 3.47 (td, J = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 3.19 (s, 1H).

[0912] 4-(5-에티닐피리미딘-2-일)-1-메틸피페라진-2-온 (S58)의 합성. 0°C에서 THF (5 mL) 및 DMF (1 mL) 중 S58a (115 mg, 0.57 mmol)의 용액에 수소화나트륨, (60% 오일 분산액, 59 mg, 1.475 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 아이오도메탄 (0.15 mL, 2.409 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반한 다음, 물로 키텅하고, EtOAc로 분배하였다. 분리된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 S58 (124.9 mg, 100%)을 수득하였다.

[0913] MS (ESI) m/z 217.1 $[M+H]^+$.

[0914] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.45 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.01 (s, 3H).



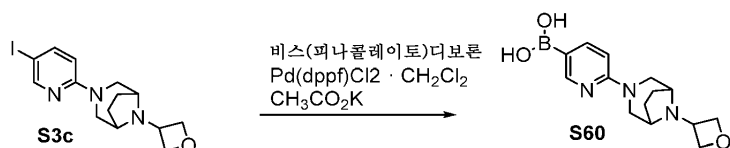
[0915]

[0916]

3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-(2-메톡시에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S59)의 합성. 표제 화합물 S59를 화합물 S3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2-메톡시아세트알데히드를 이용하여 제조하였다.

[0917]

MS (ESI) m/z 303.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0918]

[0919]

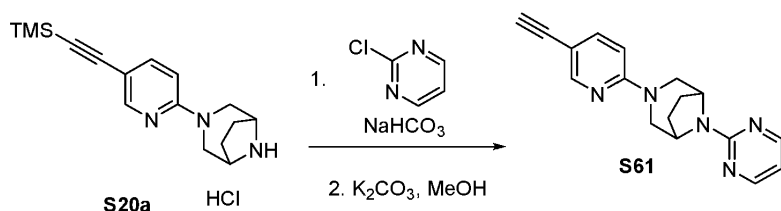
(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)보론산 (S60)의 합성. 표제 화합물 S60을 화합물 S53의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 S3c를 이용하여 제조하였다.

[0920]

MS (ESI) m/z 290.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0921]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.76 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.17 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.46 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.28 – 2.10 (m, 2H), 2.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H).



[0922]

[0923]

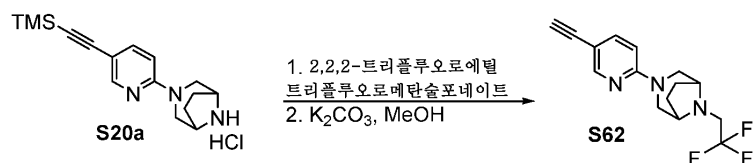
3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-(피리미딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S61)의 합성. 이소프로판올 (1.5 mL) 중 S20a (0.15 g, 0.42 mmol), 중탄산나트륨 (250 mg, 2.9 mmol), 및 2-클로로피리미딘 (0.17 g, 1.5 mmol)의 현탁액을 65°C에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (5 mL) 중에 재용해시켰다. 탄산칼륨 (0.29 g, 2.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 조 생성물을 DCM으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (30% → 70% EtOAc → 헥산)에 의해 정제하였다.

[0924]

MS (ESI) m/z 292.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0925]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.17 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.89 (dq, J = 4.6, 2.3 Hz, 3H), 4.02 (dd, J = 12.4, 2.3 Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.13 (dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 3H), 1.96 – 1.82 (m, 3H).



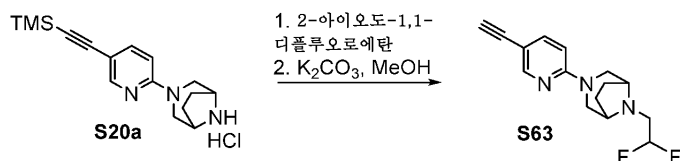
[0926]

[0927]

3-(5-에티닐피리딘-2-일)-8-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S62). 표제 화합물 S62를 화합물 S63의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄

술포네이트를 이용하여 제조하였다.

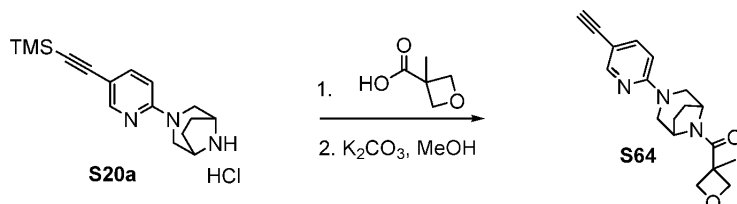
[0928] MS (ESI) m/z 296.20 $[M+H]^+$.



[0929]

[0930] 8-(2,2-디플루오로에틸)-3-(5-에티닐피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (S63)의 합성. 1,4-디옥산 (3 ml) 중 반응물 1 (0.2 g, 0.56 mmol) 및 2-아이오도-1,1-디플루오로에탄 (0.15 g, 0.78 mmol)의 현탁액에 탄산세슘 99.95% (0.21 g, 3.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄 술포네이트(98%분) (0.17 g, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 8시간 동안 가온하였다. 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10% EtOAc / Hex)에 의해 정제하였다. 생성물을 메탄올 (3 ml) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.11 g, 0.82 mmol)을 첨가하고, 1시간 후, 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 S63 (76 mg, 99.7%)을 수득하였다.

[0931] MS (ESI) m/z 278.2 $[M+H]^+$

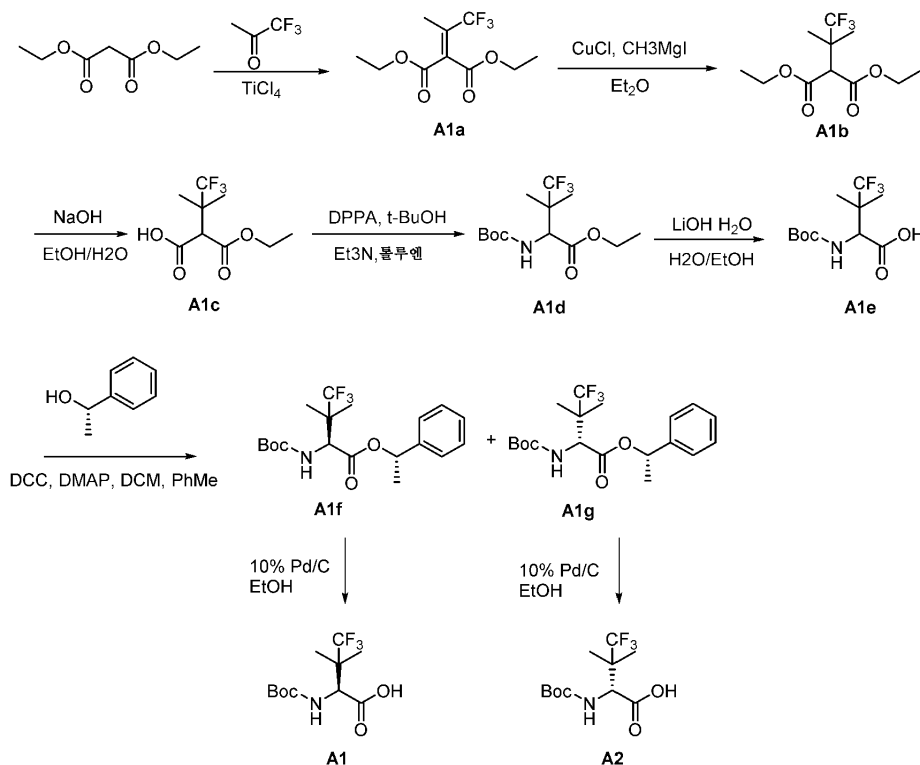


[0932]

[0933] (3-(5-에티닐피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온 (S64)의 합성 CH_2Cl_2 (10 mL) 중에 현탁된 S20a에 3-메틸옥세탄-3-카르복실산 (0.12g, 1 mmol), Et_3N (0.68 ml, 5 mmol)에 이어서 HATU (0.48 g, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (20mL) 중에 용해시키고, 5℃로 냉각시키고, 탄산칼륨 (0.4 g, 3 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 물 및 염수로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (60% - 100% EtOAc/헥산에서 5% MeOH / EtOAc)에 의해 정제하여 S64를 수득하였다.

[0934] MS (ESI) m/z 312.22 $[M+H]^+$.

[0935] 2.3 A 중간체의 합성



[0936]

[0937]

에틸 2-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일리덴)말로네이트 (A1a)의 합성 건조 THF (5000 mL) 및 건조 CCl₄ (600 mL)의 혼합물을 0℃로 냉각시키고, TiCl₄ (275 mL, 2.50 mol)로 처리하였다. 생성된 황색 현탁액을 0℃에서 5 분 동안 교반하고, 순차적으로 1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 (140 g, 1.25 mol) 및 새로 증류된 디에틸 말로 네이트 (200 g, 1.25 mol)로 처리한 다음, 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 건조 THF (500 mL) 중 건조 피리딘 (400 mL)의 용액으로 처리하고, 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반 하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc (1 L x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 및 포화 NaHCO₃으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상 칼럼 크로 마토그래피 (EtOAc:PE = 1:50)에 의해 정제하여 표제 화합물 A1a (298 g, 94%)를 수득하였다.

[0938]

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.32-4.23 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.33-1.24 (m, 6H).

[0939]

디에틸 2-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)말로네이트 (A1b)의 합성 메틸마그네슘 아이오다이드 (에테 르 중 3.0 mol/L, 10 L, 30 mol) 및 염화제1구리 (3.5 g, 35 mmol)의 혼합물을 0℃에서 교반하고, 건조 Et₂O (1000 mL) 중 화합물 A1a (178 g, 700 mmol)의 용액으로 30분에 걸쳐 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반한 다 음, 빙수 (1.5 L)에 이어서 HCl 수성 (3 mol/L, 350 mL)의 적가에 의해 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 Et₂O (1 L x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaOH 수성 (1 N), 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여 과하고, 증발시켰다. 잔류 조 화합물 A1b (90 g, 47%)를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0940]

MS (ESI) m/z 271 [M+H]⁺.

[0941]

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.22-4.15 (m, 4H), 3.64 (s, 1H), 1.38 (s, 6H), 1.30-1.24 (m, 6H).

[0942]

2-(에톡시카르보닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄산 (A1c)의 합성 EtOH (500 mL) 및 물 (500 mL)의 혼 합물 중 화합물 A1b (144 g, 0.53 mol)의 용액을 0℃에서 NaOH (19 g, 0.48 mmol)로 여러 부분으로 처리하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시럽으로 증발시키고, 물 (1 L) 중에 용해시키고, Et₂O (2 L)로 추출하였다. 수성 상을 1 M HCl을 사용하여 pH = 2.0으로 산성화시키고, EtOAc (1 L x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 A1c (107 g, 84%)

를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0943] MS (ESI) m/z 241 $[M+H]^+$.

[0944] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 4.23 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.27 (t, J = 5.1 Hz, 3H).

[0945] 에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부타노에이트 (A1d)의 합성 건조 톨루엔 (600 mL) 중 화합물 A1c (110 g, 454 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (45.4 g, 454 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드 (125 g, 454 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 다음, t-BuOH (46.7 g, 630 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (1 L) 중 에 용해시키고, 5% $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켰다. 나머지를 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:PE = 1:9)에 의해 정제하여 조 화합물 A1d (60 g, 46%)를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0946] MS (ESI) m/z 313 $[M+H]^+$.

[0947] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5.20 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.26 (m, 6H), 1.19 (m, 3H).

[0948] 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄산 (A1e)의 합성 물 (2000 mL) 및 에탄올 (2000 mL) 중 화합물 A1d (380 g, 1214 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (134 g, 3166 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. EtOAc로 희석하고, pH = 2로 산성화시키고, EtOAc (2000 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 A1e (300 g, 86%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0949] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5.20 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

[0950] (S)-(S)-1-페닐에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부타노에이트 (A1g)의 합성 산 A1e (300 g, 1052 mmol) 및 (N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (325 g, 1578 mmol)를 DCM (250 mL) 및 PhMe (4000 mL) 중에서 합하였다. 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, 4-(디메틸아미노)피리딘 (128 g, 1052 mmol) 및 (S)-(-)-1-페닐에탄올 (128 g, 1052 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 EtOAc/물에 녹이고, EtOAc (2000 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피 (0-8% EtOAc/PE)에 의해 정제하여 2종의 화합물을 수득하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 키랄 칼럼 (IA; 헵탄:IPA (70:30))에 의해 분리하였다. 제1 피크를 수집하여 화합물 A1f (105 g, 25%)를 수득하고, 제2 피크를 수집하여 화합물 A1g (80 g, 19%)를 수득하였다.

[0951] 화합물 A1f의 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.38-7.31 (m, 5H), 5.90 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

[0952] 화합물 A1g의 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.34-7.30 (m, 5H), 5.92 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

[0953] (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄산 (A1)의 합성 화합물 A1f (83 g, 214 mmol)를 에탄올 (1000 mL)로 희석하였다. Pd/C (10%, 습윤, 17 g)를 첨가하고, 분위기를 수소로 대체하였다. 5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc로 세척하고, 여과물을 농축시켜 생성물 A1 (50 g, 82%)를 수득하였다.

[0954] MS (ESI) m/z 186 $[M-Boc + 1]^+$.

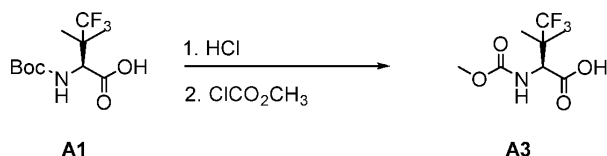
[0955] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.98 (br s, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.9 Hz, 1H),

1.36 (s, 9H), 1.14 (s, 6H).

[0956] (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄산 (A2)의 합성 화합물 A1g (80 g, 205 mmol)를 에탄올 (800 mL)로 희석하였다. Pd/C (10%, 습윤, 15 g)를 첨가하고, 분위기를 수소로 대체하였다. 5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc로 세척하고, 여과물을 농축시켜 생성물 A2 (45 g, 77%)를 수득하였다.

[0957] MS (ESI) m/z 186 [M-Boc +1]⁺.

[0958] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.14 (s, 6H).

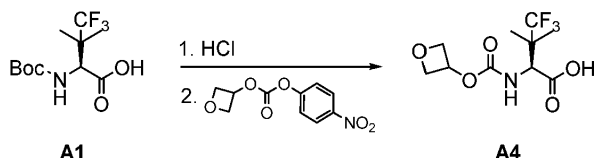


[0959]

[0960] (S)-4, 4, 4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐) 아미노)-3,3-디메틸부탄산 (A3)의 합성 DCM (160 mL) 및 MeOH (40 mL) 중 A1 (10 g, 35.06 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4.0M, 40 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켰다 (발포성). 잔류물을 디옥산 및 2M NaOH의 혼합물 (90 mL) 중에 용해시키고, 5분 동안 교반한 다음, 메틸 클로로포르메이트 (5.7 mL, 73.33 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응물을 2 x 100 mL DCM (유기부는 버림)으로 추출하고, 수성 층을 4M HCl (~50 mL)을 사용하여 pH ~2로 조정하였다. 수성 층을 2 x 150 mL EtOAc로 추출하고, 합한 EtOAc 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 A3 (8.54 g, 100%)을 수득하였다.

[0961] MS (ESI) m/z 244.0 [M+H]⁺.

[0962] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.57 - 4.41 (m, 1H), 3.66 (d, J = 2.1 Hz, 5H), 1.25 (d, J = 10.0 Hz, 7H).

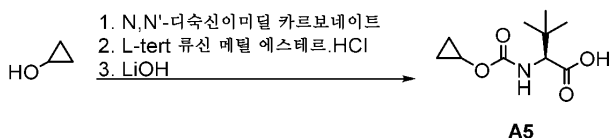


[0963]

[0964] (S)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-2-(((옥세탄-3-일옥시)카르보닐)아미노)부탄산 (A4)의 합성. 표제 화합물 A4를 화합물 A3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 4-니트로페닐 옥세탄-3-일 카르보네이트를 이용하여 제조하였다.

[0965] MS (ESI) m/z 285.5 [M+H]⁺.

[0966] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.66 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.37 (tt, J = 6.3, 5.1 Hz, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 2H), 4.62 (tdd, J = 7.5, 5.1, 0.9 Hz, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).



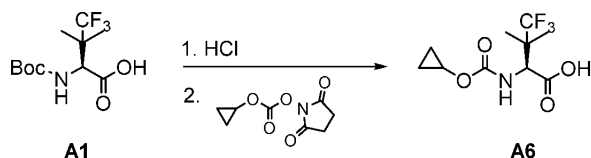
[0967]

[0968] (S)-2-((시클로프로포кси카르보닐) 아미노)-3,3-디메틸부탄산 (A5)의 합성 0℃에서 CH₃CN (18 mL) 중 시클로프로판올 (0.4 mL, 6.37 mmol)의 용액에 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (DSC) (3.26 g, 12.74 mmol)에 이어서 Et₃N (2.66 mL, 19.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM으로 연화처리하고, 고체를 여과하고, 여

과물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10% - 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하였다. 생성물 (663 mg, 3.33 mmol)을 THF (5 mL) 중에 용해시키고, L-tert-류신 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (0.91 g, 5 mmol) 및 Et₃N (1.39 mL, 0.01 mol)을 첨가하고, 반응물을 40℃에서 18시간 동안에 이어서 실온에서 48시간 동안 가운하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물 (760 mg, 3.31 mmol)을 메탄올 (4 mL) / 물 (2 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 수산화리튬, 1수화물 (0.56 g, 0.01 mol)을 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 A5를 수득하였다.

[0969] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 11H), 0.68 (d, J = 4.8 Hz, 5H).

[0970]

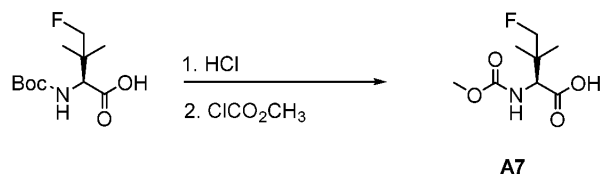


[0971]

(S)-2-((시클로프로폭시카르보닐)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄산 (A6)의 합성 표제 화합물 A6을 화합물 A3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 시클로프로필 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트를 이용하여 제조하였다.

[0972] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.33 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.81 - 0.52 (m, 4H).

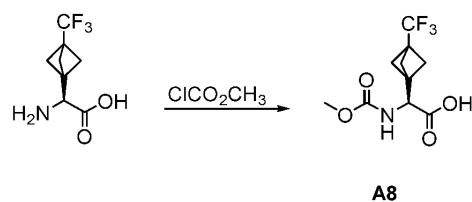
[0973]



[0974]

(S)-4-플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄산 (A7)의 합성 표제 화합물 A7을 화합물 A3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-플루오로-3,3-디메틸부탄산 (US 2013/0183629 A1 (pp. 178-179))을 이용하여 제조하였다.

[0975]



[0976]

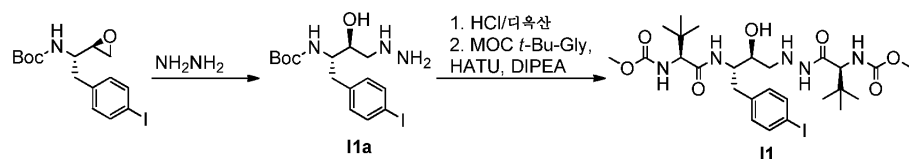
(S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-2-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트산 (A8)의 합성. 표제 화합물 A8을 화합물 A3의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 (S)-2-아미노-2-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세트산을 이용하여 제조하였다.

[0977] MS (ESI) m/z 267.0 [M+H]⁺.

[0978] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.35 - 4.26 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.97 (qd, J = 9.6, 1.7 Hz, 6H).

[0979] 2.4 I 중간체의 합성

[0980]



[0981] tert-부틸 ((2S,3S)-4-히드라지닐-3-히드록시-1-(4-아이오도페닐)부탄-2-일) 카르바메이트 (I1a)의 합성.

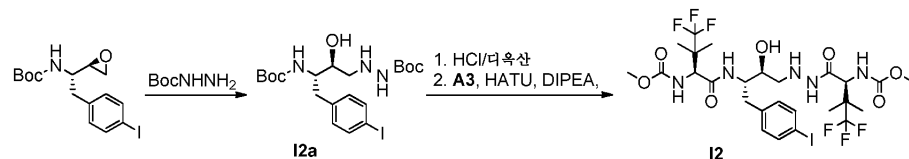
iPrOH (157 mL) 중 NH_2NH_2 (48.3 g, 0.82 mol)의 용액에 0℃에서 DCM (79 mL) 중에 용해된 tert-부틸 ((S)-2-(4-아이오도페닐)-1-((R)-옥시란-2-일)에틸)카르바메이트 (16.1 g, 41.4 mmol)를 1시간에 걸쳐 적가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 용매를 증발시키고, 물로 희석하고, 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 화합물 I1a (17.0 g, 97%)를 수득하였다.

[0982] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.03 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0983] ((S)-1-((1S,2S)-2-히드록시-1-(4-아이오도-벤질)-3-[N'-((S)-2-메톡시 카르보닐아미노-3,3-디메틸-부티릴)-히드라지노]-프로필카르바모일)-2,2-디메틸-프로필)-카르바산 메틸 에스테르 (I1)의 합성. 실온에서 CH_2Cl_2 (990 mL) 중 I1a (34.0 g, 80.7 mmol)의 용액에 4 M 염산 (198 mL)을 첨가하였다. 45℃에서 2시간 동안 교반한 후, LC/MS는 반응의 완료를 나타내었으며, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. CH_2Cl_2 (700 mL) 중에 현탁되고 -20℃로 냉각된 이 조 잔류물에 DIPEA (48.2 g, 373.9 mmol), Moc-tBu-Gly (25.53 g, 135.1 mmol)에 이어서 HATU (53.4 g, 140.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (1 L)으로 희석하고, 순서대로 수성 1N HCl 용액 (400 mL), 수성 포화 NaHCO_3 용액 (400 mL), 물 (600 mL x 2), 및 염수 (600 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc: 석유 에테르 = 2:1에서 EtOAc의 100%에서 EtOAc: MeOH = 50:1로 용리시키면서 정제하여 생성물 I1 (8.2 g, 19.4%)을 수득하였다.

[0984] MS (ESI) m/z 664.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0985] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.10-4.21 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 7H), 2.78-2.76 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.91 (s, 9H);



[0986]

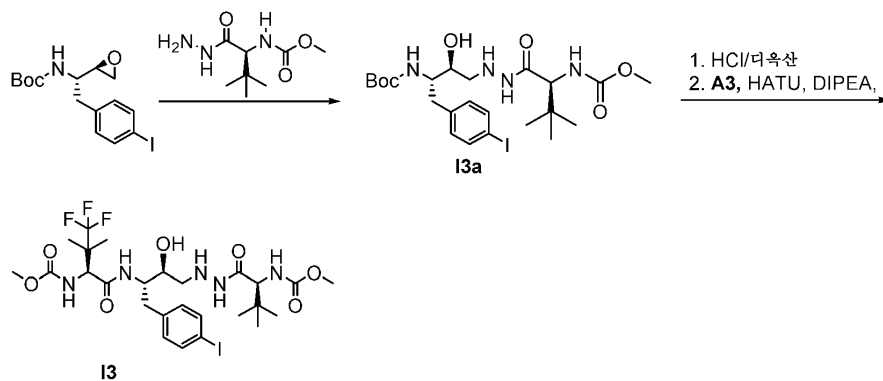
[0987] tert-부틸 2-((2S,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-4-(4 아이오도페닐)부틸) 히드라진-1-카르복실레이트 (I2a)의 합성 이소프로판올 (60 mL) 중 tert-부틸 ((S)-2-(4-아이오도페닐)-1-((R)-옥시란-2-일)에틸)카르바메이트 (5 g, 12.85 mmol) 및 tert-부틸히드라진카르복실레이트 (3.4 g, 25.69 mmol)의 혼합물을 80℃로 48시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (0%에서 40% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 12a (4.86 g, 72.6%)를 수득하였다.

[0988] MS (ESI) m/z 522.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0989] 메틸 ((5S,10S,11S,14S)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-11-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (I2)의 합성 12a (5.0 g, 10 mmol)를 DCM (15 mL) 및 HCl (디옥산 중 4.0M, 36 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 DCM (100 mL) 중 A3 (4.96 g, 20 mmol) 및 HATU (8.02 g, 21 mmol)에 이어서 N, N-디이소프로필에틸아민 (16.7 mL, 96 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 , 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (2%에서 5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 I2 (7.39g, 60%)를 수득하였다.

[0990] MS (ESI) m/z 773.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0991] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.71 (q, J = 6.9 Hz, 7H), 3.65 (s, 3H), 1.37 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 32H), 1.19 - 1.07 (m, 10H).



[0992]

[0993]

tert-부틸 ((2S,3S)-3-히드록시-1-(4-아이오도페닐)-4-(2-((S)-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄-2-일)히드라지닐)부탄-2-일)카르바메이트 (I3a)의 합성. 표제 화합물 I3a를 화합물 I1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 메틸 (S)-(1-히드라지닐-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트를 이용하여 제조하였다.

[0994]

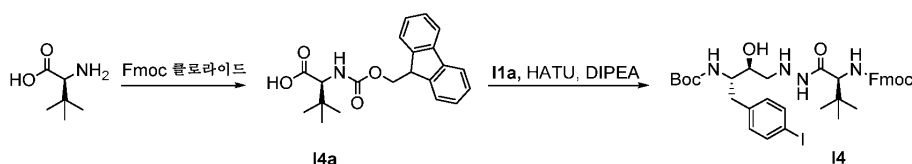
MS (ESI) m/z 593.1 [M+H]⁺.

[0995]

메틸 ((5S,10S,11S,14S)-5-(tert-부틸)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-11-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트의 합성 표제 화합물 I3을 화합물 I2의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 I3a 및 A3을 이용하여 제조하였다.

[0996]

MS (ESI) m/z 718.7 [M+H]⁺.



[0997]

[0998]

(S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄산 (I4a)의 합성 L-tert-류신 (2 g, 15.25 mmol)을 10% Na₂CO₃ 용액 (80 ml) 중에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, 디옥산 (31 mL) 중 9-플루오레닐메틸 클로로포르메이트 (4.77 g, 18.44 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에테르로 세척하고, 수성 층을 6N HCl을 사용하여 pH ~2로 조정하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 I4a를 수득하였다.

[0999]

MS (ESI) m/z 353.8 [M+H]⁺.

[1000]

(9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-4-(4-아이오도페닐)부틸)히드라지닐)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (I4)의 합성

[1001]

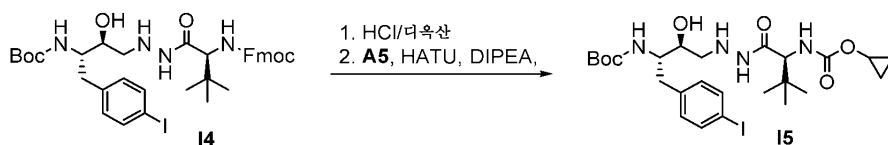
I4a (2.55 g, 7.22 mmol)에 I1a (3 g, 7.12 mmol), HATU (2.7 g, 7.1 mmol) 및 CH₂Cl₂/DMF (2:1)의 혼합물 (75 ml)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (3 ml, 17.22 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH₄Cl, 및 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (2%에서 5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 I4 (2.38 g, 44%)를 수득하였다.

[1002]

MS (ESI) m/z 757.1 [M+H]⁺.

[1003]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.5 Hz, 5H), 7.66 - 7.46 (m, 6H), 7.38 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 4H), 5.52 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 5.01 (dd, J = 19.2, 10.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 28.9, 9.8 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 45.4, 14.8 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 31.0 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 16.0 Hz, 13H).



[1004]

[1005]

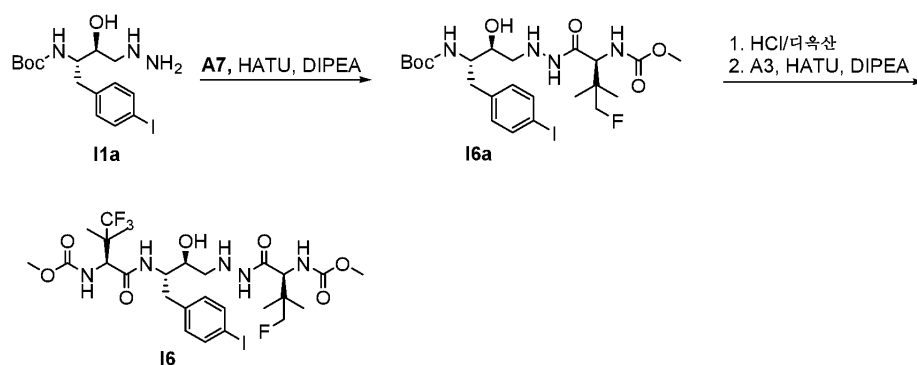
tert-부틸 ((2S,3S)-4-(2-((S)-2-((시클로프로폭시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-1-(4-아이오도페닐)부탄-2-일)카르바메이트 (15)의 합성 표제 화합물 15를 화합물 12의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 14 및 A5를 이용하여 제조하였다.

[1006]

MS (ESI) m/z 619.4 [M+H]⁺.

[1008]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.02 (s, OH), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.80 (s, 6H), 1.38 (s, 8H), 1.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 0.90 (s, 8H), 0.66 (d, J = 4.7 Hz, 4H).



[1009]

[1010]

tert-부틸 ((2S,3S)-4-(2-((S)-4-플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-1-(4-아이오도페닐)부탄-2-일)카르바메이트 (16a)의 합성. 표제 화합물 16a를 화합물 14의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 A7을 이용하여 제조하였다.

[1011]

MS (ESI) m/z 611.5 [M+H]⁺.

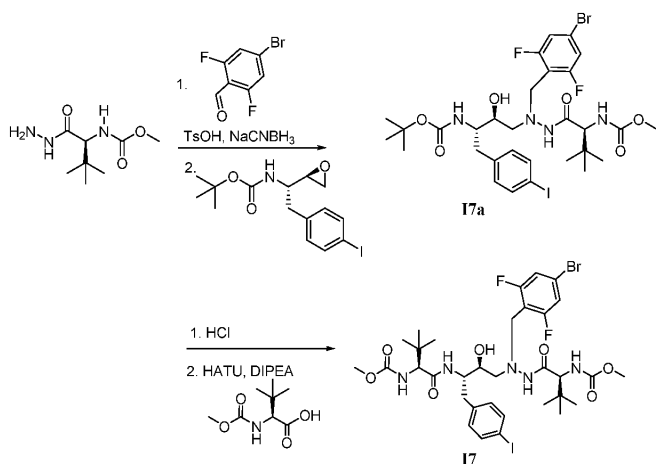
[1012]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.97 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.17 (m, 1H), 4.03 (td, J = 25.3, 23.8, 9.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.50 (s, OH), 3.17 (qd, J = 7.4, 4.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.82 (dt, J = 15.8, 5.5 Hz, 4H), 1.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.46 (dd, J = 17.4, 6.7 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.96 (s, 5H).

[1013]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-16-플루오로-9-히드록시-8-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (16)의 합성. 표제 화합물 16을 화합물 12의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 16a를 이용하여 제조하였다.

[1014] MS (ESI) m/z 736.1 $[M+H]^+$.



[1015]

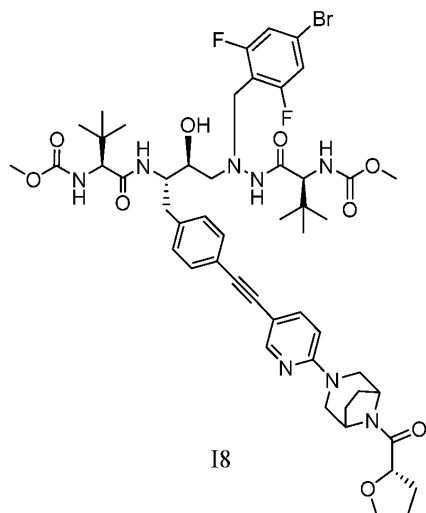
[1016] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-브로모-2,6-디플루오로벤질)-5-(tert-부틸)-9-히드록시-8-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (17)의 합성. 메틸 (S)-(1-히드라지닐-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (9.2g, 45 mmol) 및 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (10 g, 45 mmol)를 THF 중에서 실온에서 60분 동안 교반하였다. 4-메틸벤젠설포산 1수화물 (9.0 g, 48 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 첨가 75분 동안 교반하였다. 혼합물을 8℃로 냉각시키고, 이어서 NaCNBH₃ (3.8 g, 61 mmol)을 첨가하였다. 반응물은 30℃로 발열하는 것으로 관찰되었다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 DCM (200 mL)으로 희석하고, 1M K₃PO₄로 pH 12까지 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 이소프로판올 (30 mL) 및 헵탄 (40 mL) 중 tert-부틸 ((S)-2-(4-아이오도페닐)-1-((R)-옥시란-2-일)에틸)카르바메이트 (8.5 g, 22 mmol)와 합하였다. 혼합물을 환류 하에 40시간 동안 교반하였으며, 그 후 그것을 실온으로 냉각시키고, 15 mL 헥산으로 희석하였다. 생성물 (17a)을 여과에 의해 수집하고, 고체를 헥산 중 20% IPA로 행구었다.

[1017] MS (ESI) m/z 797.8 $[M+H]^+$.

[1018] 표제 화합물 17을 화합물 11의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 메틸 (S)-(1-(2-(4-브로모-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (17a)를 이용하여 제조하였다.

[1019] MS (ESI) m/z 869.72 $[M+H]^+$.

[1020] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.76 - 3.57 (m, 11H), 2.90 - 2.72 (m, 6H), 0.86 (d, J = 23.1 Hz, 18H).

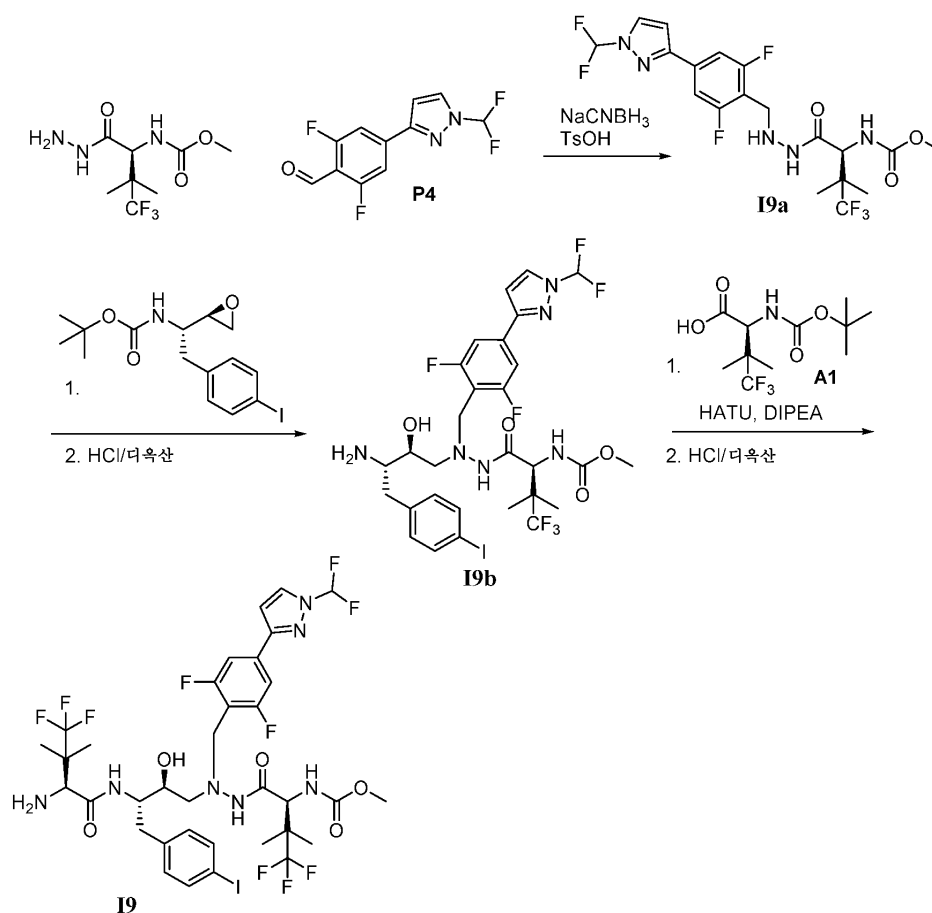


[1021]

[1022] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-브로모-2,6-디플루오로벤질)-5-(tert-부틸)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(8-((S)-테트라히드로푸란-2-카르보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (I8)의 합성. 중간체: I7, 및 S25.

[1023] MS (ESI) m/z 1052.92 [M+H].

[1024] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 - 4.00 (m, 4H), 3.98 - 3.81 (m, 5H), 3.80 - 3.62 (m, 9H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.72 (m, 6H), 0.87 (d, J = 21.7 Hz, 22H).



[1025]

[1026] 메틸 ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미도)-2-히드록시-4-(4-아이오도페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (I9). 에탄올 (5 mL) 및 아세트산 (0.5 mL) 중 메틸 (S)-(4,4,4-트리플루오로-1-히드라지닐-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 HCl 염 (200 mg, 0.68 mmol) 및 4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤잘데히드 (P4) (190 mg, 0.75 mmol)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 수성 NaHCO₃으로 행구고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 MeTHF (10 mL) 중에 재용해시키고, 5℃로 냉각시켰다. 소듐 시아노보로히드라이드 (64 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고, 이어서 4-메틸벤젠술포산 1수화물 (155 mg, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 추가의 소듐 시아노보로히드라이드 (64 mg, 1.0 mmol) 및 4-메틸벤젠술포산 1수화물 (155 mg, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 추가로 30분 후, 반응물을 2M NaOH로 pH 14까지 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 수성 층을 제거하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 30% → 70% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 (S)-(1-(2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (I9a)를 수득하였다.

[1027] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 60.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

[1028] MS (ESI) m/z 499.2 [M+H].

[1029] 메틸 ((S)-1-(2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (I9a) (0.25 g, 0.50 mmol)를 헵탄 (4 mL) 및 IPA (2 mL) 중 tert-부틸 ((S)-2-(4-아이오도페닐)-1-((R)-옥시란-2-일)에틸)카르바메이트 (0.21 g, 0.55 mmol)와 혼합하였다. 혼합물을 90°C에서 밀봉된 튜브에서 밤새 교반하였다. 조 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, DCM (10 mL) 중에 재용해시키고, 5°C로 냉각시켰다. 4M 염산 (디옥산 중 4.0M, 0.89 mL)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하여, 천천히 실온으로 가온되도록 하였다. 진공 하에 농축시켜 메틸 ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-(4-아이오도페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (I9b)를 HCl 염으로서 수득하였다.

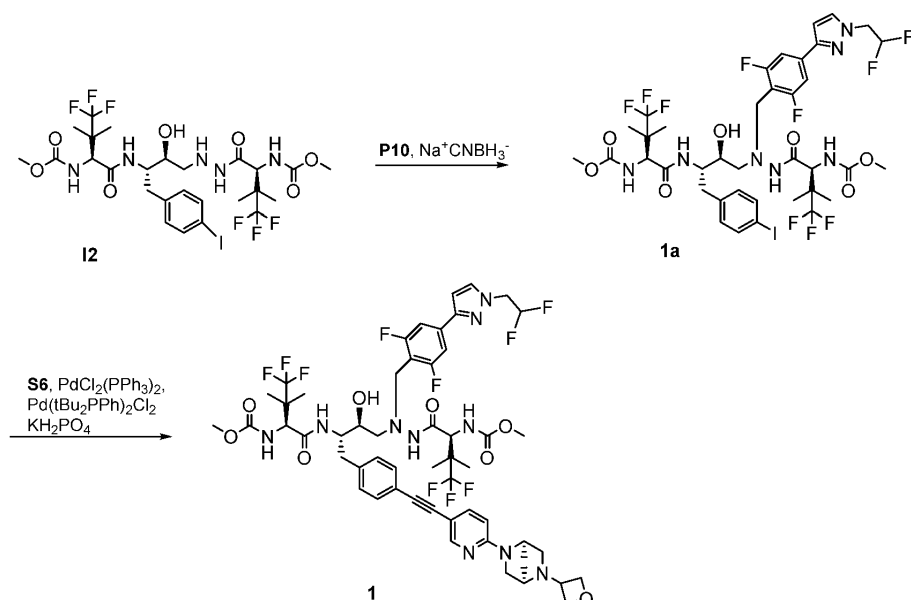
[1030] MS (ESI) m/z 787.9 [M+H].

[1031] 이 조 염 (I9b)을 DCM (5 mL) 중에서, (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄산 (A1) (0.11 g, 0.38 mmol) 및 DIPEA (0.27 mL, 2 mmol)와 혼합하였다. HATU (0.14 g, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 20분 후, 반응물을 수성 NaOH로 켄칭하고, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 혼합물을 DCM 중에 재용해시키고, 디옥산 중 4M HCl (0.76 mL)을 첨가하였다. 3.5 시간 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켜 메틸 ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미도)-2-히드록시-4-(4-아이오도페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트를 HCl 염으로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1032] MS (ESI) m/z 956.2 [M+H].

[1033] 3. 실시예 화합물, 합성, 및 특징화

[1034] 실시예 1



[1035]

[1036] 메틸 ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-11-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (1a)의 합성. 합한 P10 (289.23 mg, 0.88 mmol) 및 I2 (486 mg, 0.63 mmol)를 THF/AcOH의 3:1 혼합물 (7.0 mL) 중에서 55°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중합체 지지된 소듐 시아노보로히드라이드 (2.49mmol/g, 780.02 mg, 1.94 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 28°C에서 밤새 및 35°C에서 3시간 동안 교반

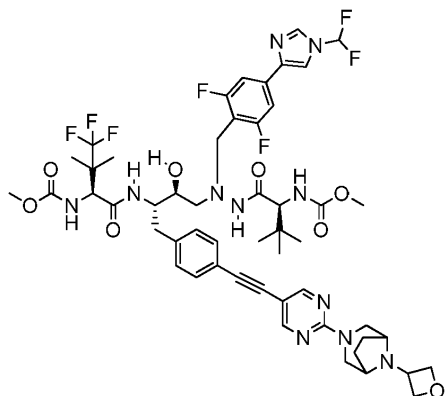
하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (45% 에서 75% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1a를 수득하였다.

[1037] MS (ESI) m/z 1028.3 $[M+H]^+$.

[1038] 메틸 ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-15,15-디메틸-11-(4-((6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (1)의 합성 바이알에서, MeCN : Et₃N 3:1(1mL)의 혼합물 중 1a (28 mg, 0.027 mmol), S6 (10.4 mg, 0.041 mmol), 아이오딘화구리 (I) (0.52 mg, 0.002 mmol), 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (99%, 0.87 mg, 0.004 mmol)의 용액을 탈기시킨 다음, 25℃로 25분 동안 가열하였다. 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하고, 동결건조시켜 1을 수득하였다.

[1039] MS (ESI) m/z 1131.2 $[M+H]^+$.

[1040] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.32 - 5.96 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 3H), 4.45 (dd, J = 14.2, 4.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.92 - 2.73 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.05 (d, J = 4.5 Hz, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).



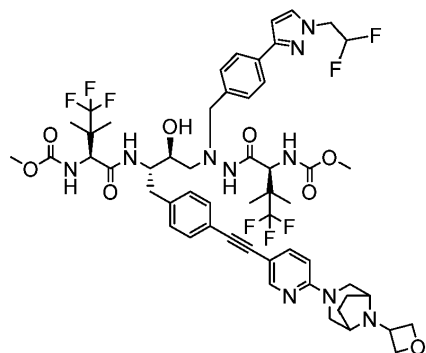
[1041]

[1042] 실시예 2

[1043] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (2) 중간체: I3, P1, 및 S7.

[1044] MS (ESI) m/z 1102.2 $[M+H]^+$.

[1045] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.53 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 19.9, 8.1 Hz, 5H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 6.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.81 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 3H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 19.4 Hz, 6H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 3.69 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 3.65 (s, 4H), 3.46 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 1.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.14 (s, 4H), 1.10 (s, 4H), 0.86 (s, 12H).



[1046]

[1047]

실시예 3

[1048]

메틸 ((5S, 10S, 11S, 14S)-8-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-15,15-디메틸-11-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (3).

[1049]

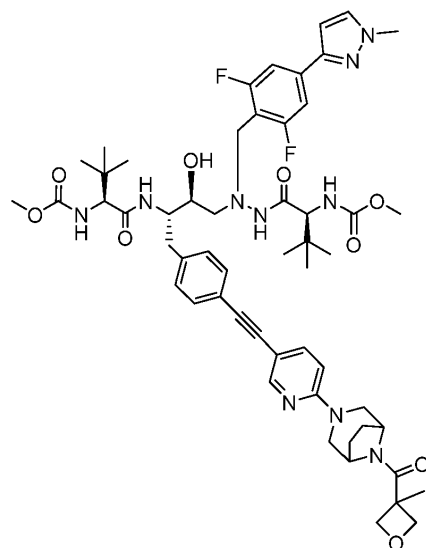
중간체: I2, P12, 및 S3.

[1050]

MS (ESI) m/z 1133.6 [M+H]⁺.

[1051]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 - 4.76 (m, 2H), 4.47 (td, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 19.3, 11.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.11 (s, 6H), 1.06 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).



[1052]

[1053]

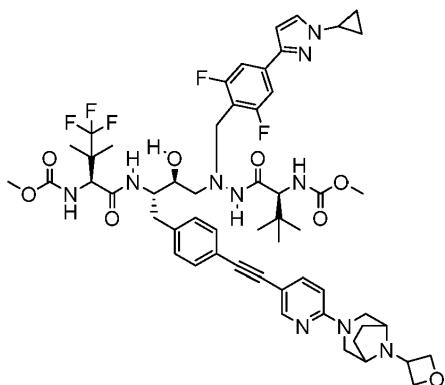
실시예 4

[1054]

메틸 ((5S, 8S, 9S, 14S)-5-(tert-부틸)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(3-메틸옥세탄-3-카르보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (4). 중간체: I1, P41, 및 S64.

[1055] MS (ESI) m/z 1053.33 $[M+H]^+$.

[1056] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.21 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 5H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.22 - 4.02 (m, 4H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 3.79 - 3.54 (m, 9H), 3.20 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.92 (h, J = 5.7, 4.9 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.80 (m, 6H), 1.69 (s, 3H), 0.87 (d, J = 20.1 Hz, 21H).



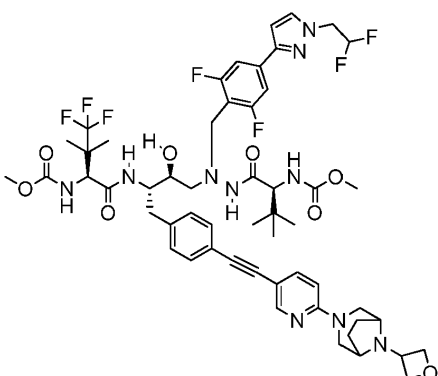
[1057]

[1058] 실시예 5

[1059] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (5) 중간체: I3, P13, 및 S3.

[1060] MS (ESI) m/z 1091.3 $[M+H]^+$.

[1061] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 5.5, 2.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 2H), 4.71 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 4H), 3.87 (s, 1H), 3.84 (s, 0H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.04 (s, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.99 - 0.94 (m, 1H), 0.77 (s, 9H).



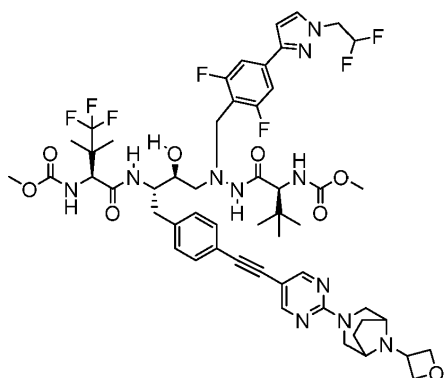
[1062]

[1063] 실시예 6

[1064] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (6) 중간체: I3, P10, 및 S3.

[1065] MS (ESI) m/z 1115.3 [M+H]⁺.

[1066] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 55.3, 4.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 4.71 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.26 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 4H), 3.85 (s, 0H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.81 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (s, 9H).



[1067]

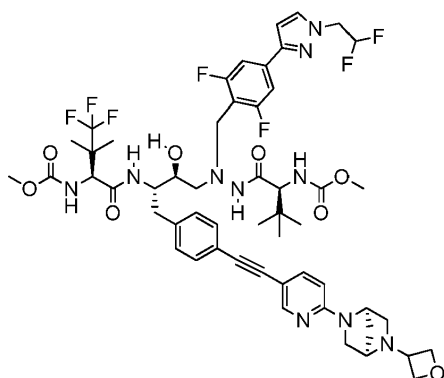
[1068] 실시예 7

[1069] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (7).

[1070] 중간체: I3, P10, 및 S7.

[1071] MS (ESI) m/z 1117.4 [M+H]⁺.

[1072] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.44 (s, 2H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 14.0, 8.2 Hz, 4H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 55.3, 4.0 Hz, 1H), 4.95 - 4.82 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 3H), 4.51 (td, J = 14.3, 4.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 19.0 Hz, 4H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.37 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.23 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (s, 9H).



[1073]

[1074] 실시예 8

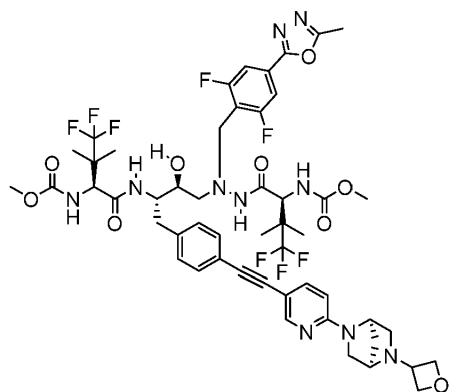
[1075] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티

닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (8).

[1076] 중간체: I3, P10, 및 S6.

[1077] MS (ESI) m/z 1101.6 $[M+H]^+$.

[1078] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 21.0, 8.1 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 55.2, 3.9 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (s, 8H).



[1079]

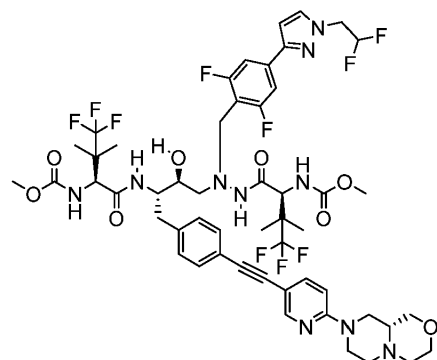
[1080] 실시예 9

[1081] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (9).

[1082] 중간체: I2, P34, 및 S6.

[1083] MS (ESI) m/z 1101.6 $[M+H]^+$.

[1084] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.55 (m, 8H), 2.82 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 2.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.05 (d, J = 7.7 Hz, 9H), 0.92 (s, 3H).



[1085]

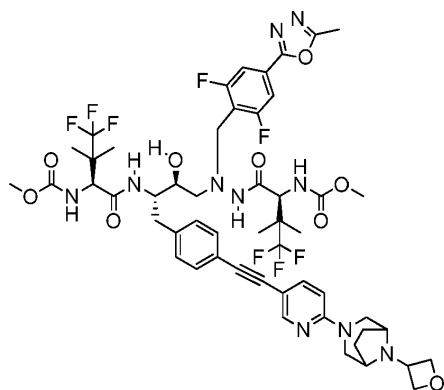
[1086] 실시예 10

[1087] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-8-(4-((6-((R)-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (10).

[1088] 중간체: I2, P10, 및 S8.

[1089] MS (ESI) m/z 1143.6 [M+H]⁺.

[1090] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 - 5.97 (m, 1H), 4.51 (td, J = 14.2, 3.9 Hz, 3H), 4.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.61 (m, 5H), 1.08 (s, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).



[1091]

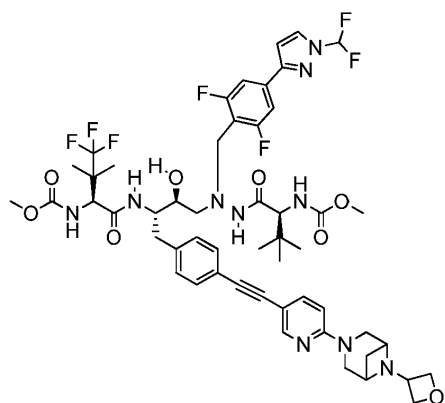
[1092] 실시예 11

[1093] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (11).

[1094] 중간체: I2, P34, 및 S3.

[1095] MS (ESI) m/z 1121.3 [M+H]⁺.

[1096] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 2H), 4.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 17.9 Hz, 4H), 3.88 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 3.28 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1097]

[1098]

실시예 12

[1099]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (12).

[1100]

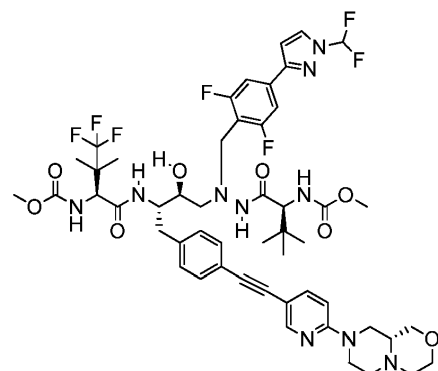
중간체: I3, P4, 및 S4.

[1101]

MS (ESI) m/z 1087.8 $[M+H]^+$.

[1102]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.52 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.70 - 4.57 (m, 2H), 4.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.15 (s, 4H), 1.11 (s, 4H), 0.86 (s, 11H).



[1103]

[1104]

실시예 13

[1105]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-8-(4-((6-((R)-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (13).

[1106]

중간체: I3, P4, 및 S8.

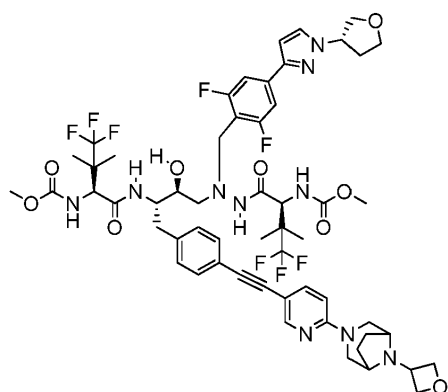
[1107]

MS (ESI) m/z 1073.9 $[M+H]^+$.

[1108]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.03 - 6.88 (m, 3H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 22.7, 13.0 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.2 Hz, 6H), 3.97

(d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.59 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.70 (m, 6H), 1.14 (s, 4H), 1.11 (s, 4H), 0.86 (s, 12H).



[1109]

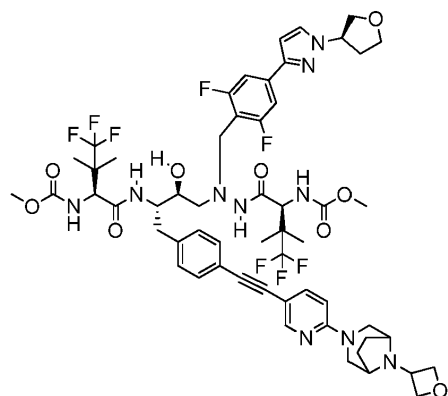
[1110] 실시예 14

[1111] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-((S)-테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (14).

[1112] 중간체: I2, P17, 및 S3.

[1113] MS (ESI) m/z 1176.1 [M+H]⁺.

[1114] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 13.9, 8.3 Hz, 4H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 17.1, 9.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.97 (dq, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.71 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 3H), 4.52 - 4.32 (m, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 3H), 4.17 - 3.99 (m, 6H), 3.97 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.84 (td, J = 8.3, 5.4 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 9.5 Hz, 8H), 3.27 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 2.80 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.13 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.07 (s, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).



[1115]

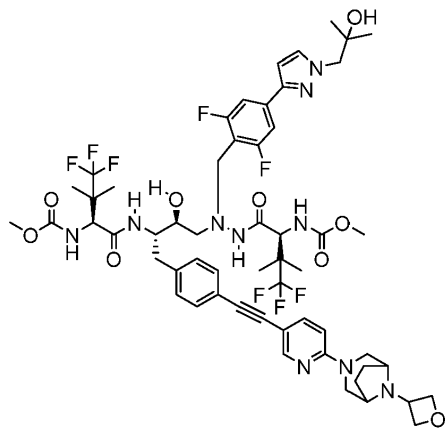
[1116] 실시예 15

[1117] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-((R)-테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (15).

[1118] 중간체: I2, P18, 및 S3.

[1119] MS (ESI) m/z 1176.1 [M+H]⁺.

[1120] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 4H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.58 (d, J = 9.2 Hz, 6H), 2.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.94 (s, 0H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).



[1121]

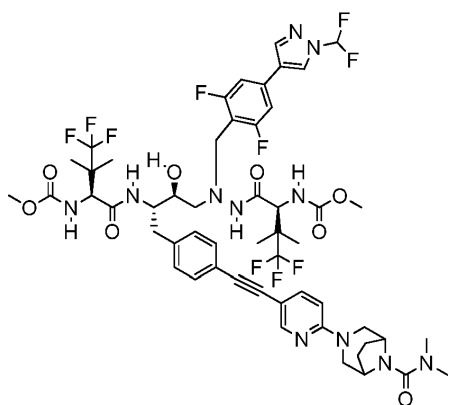
[1122] 실시예 16

[1123] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (16).

[1124] 중간체: I2, P19, 및 S3.

[1125] MS (ESI) m/z 1177.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1126] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 12.2, 8.1 Hz, 4H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.71 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 2H), 4.03 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 3.84 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 8.2 Hz, 5H), 3.28 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1127]

[1128] 실시예 17

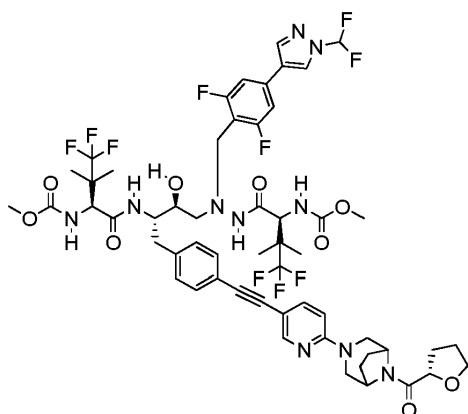
[1129] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-8-(4-((6-(8-(디메틸

카르바모일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (17).

[1130] 중간체: I2, P7, 및 S24.

[1131] MS (ESI) m/z 1177.2 $[M+H]^+$.

[1132] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.2, 5.7 Hz, 4H), 7.17 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 3H), 4.12 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 3.66 (d, J = 10.3 Hz, 7H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.94 - 2.69 (m, 2H), 1.96 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.26 - 1.07 (m, 9H), 1.02 (s, 3H).



[1133]

실시예 18

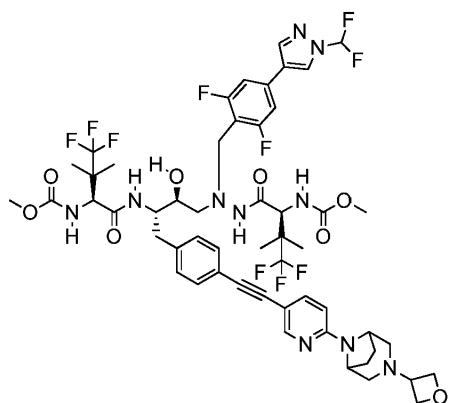
[1134]

[1135] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(8-((S)-테트라히드로푸란-2-카르보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (18).

[1136] 중간체: I2, P7, 및 S25.

[1137] MS (ESI) m/z 1177.2 $[M+H]^+$.

[1138] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.05 (m, 5H), 6.96 - 6.84 (m, 1H), 6.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 5H), 4.60 (dd, J = 7.6, 6.2 Hz, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 3.87 (m, 4H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.58 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 3.17 - 2.96 (m, 2H), 2.89 - 2.59 (m, 4H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 4H), 1.15 - 0.96 (m, 9H), 0.94 (s, 3H).



[1139]

[1140]

실시예 19

[1141]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(3-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (19).

[1142]

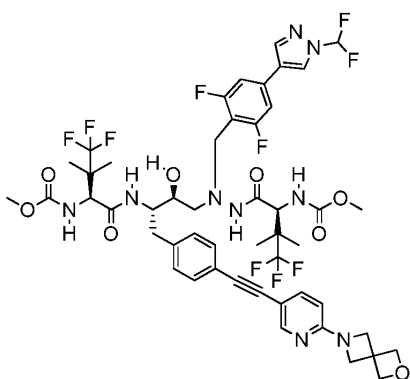
중간체: I2, P7, 및 S26.

[1143]

MS (ESI) m/z 1177.2 $[M+H]^+$.

[1144]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 7.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.80 (ddtd, J = 4.5, 2.0, 1.0, 0.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 4H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.13 (t, J = 10.7 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 2.97 - 2.66 (m, 6H), 2.33 - 2.10 (m, 3H), 1.26 - 1.08 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).



[1145]

[1146]

실시예 20

[1147]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (20).

[1148]

중간체: I2, P7, 및 S27.

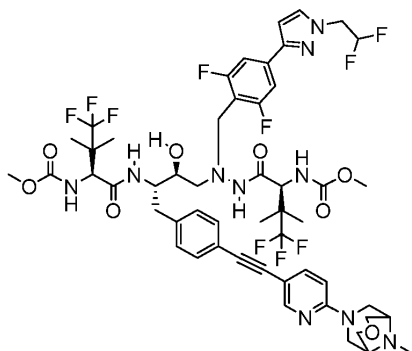
[1149]

MS (ESI) m/z 1086.3 $[M+H]^+$.

[1150]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 0H), 7.51 (s, 0H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.17 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.3 Hz,

1H), 4.86 (s, 4H), 4.49 (s, 4H), 4.43 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 7.6 Hz, 7H), 2.99 - 2.70 (m, 4H), 1.23 - 1.06 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).



[1151]

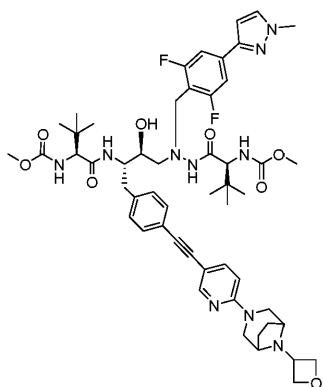
[1152] 실시예 21

[1153] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(9-메틸-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (21).

[1154] 중간체: I2, P10, 및 S2.

[1155] MS (ESI) m/z 1143.2 [M+H]⁺.

[1156] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 2H), 6.12 (tt, J = 55.4, 4.0 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.04 (d, J = 13.0 Hz, 6H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).



[1157]

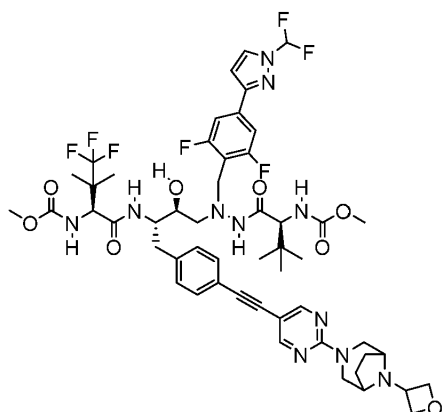
[1158] 실시예 22

[1159] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-부틸)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (22). 중간체 11, P41, 및 S3.

[1160] MS (ESI) m/z 1011.29 [M+H]⁺.

[1161] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 5H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J

= 2.3 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.77 (m, 2H), 4.35 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.67 (d, J = 6.4 Hz, 8H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.00 - 2.77 (m, 5H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 0.87 (d, J = 20.7 Hz, 21H).



[1162]

[1163]

실시예 23

[1164]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (23).

[1165]

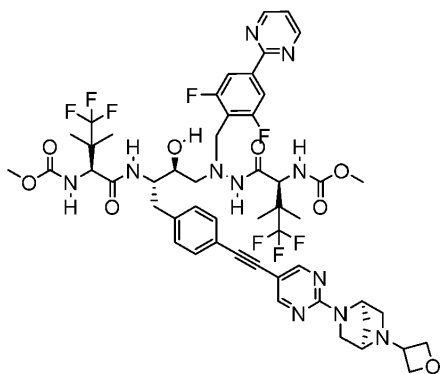
중간체: I3, P4, 및 S7.

[1166]

MS (ESI) m/z 1102.5 [M+H]⁺.

[1167]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 8.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.9, 59.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.03 - 4.92 (m, 2H), 4.83 - 4.76 (m, 2H), 4.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 2.96 - 2.72 (m, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H).



[1168]

[1169]

실시예 24

[1170]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (24).

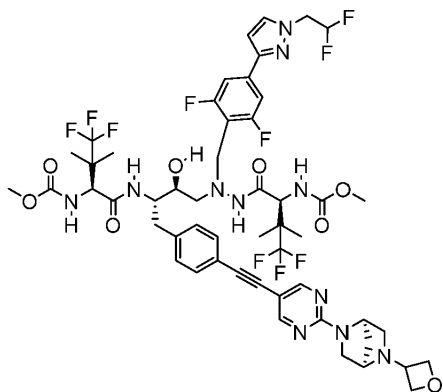
[1171]

중간체: I2, P16, 및 S29.

[1172]

MS (ESI) m/z 1104.3 [M+H]⁺.

- [1173] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.96 - 2.74 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).



[1174]

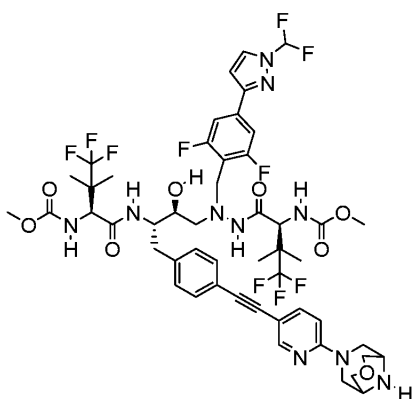
[1175] 실시예 25

[1176] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (25).

[1177] 중간체: I2, P10, 및 S29.

[1178] MS (ESI) m/z 1156.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1179] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.5, 4.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.60 (td, J = 14.1, 3.7 Hz, 4H), 4.52 (s, 0H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.81 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.00 - 2.71 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1180]

[1181] 실시예 26

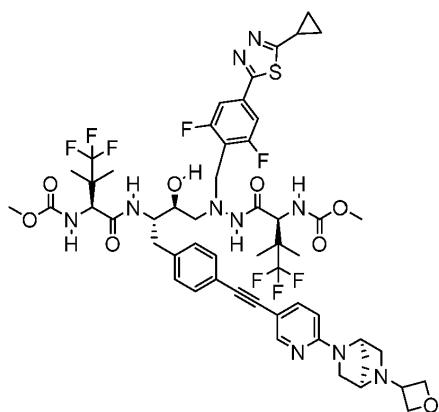
[1182] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카

르바메이트 (26).

[1183] 중간체: I2, P4, 및 S28.

[1184] MS (ESI) m/z 1115.4 $[M+H]^+$.

[1185] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.34 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 - 3.54 (m, 4H), 3.42 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.85 - 2.62 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).



[1186]

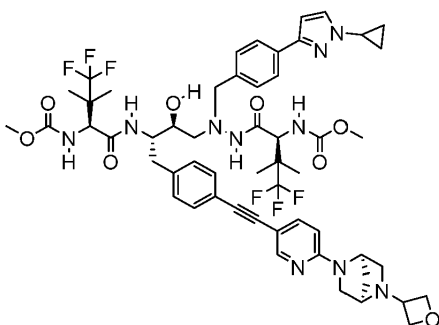
[1187] 실시예 27

[1188] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (27).

[1189] 중간체: I2, P₃, 및 S6.

[1190] MS (ESI) m/z 1149.3 $[M+H]^+$.

[1191] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.92 - 4.78 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.34 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.87 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.89 - 2.75 (m, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.43 (ddd, J = 13.1, 8.5, 4.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 11H), 0.93 (s, 3H).



[1192]

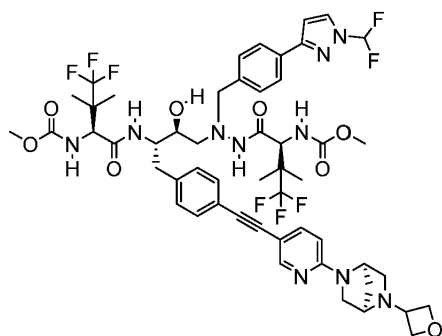
[1193] 실시예 28

[1194] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (28).

[1195] 중간체: I2, P21, 및 S6.

[1196] MS (ESI) m/z 1095.8 $[M+H]^+$.

[1197] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 3H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.07 - 0.94 (m, 10H), 0.92 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).



[1198]

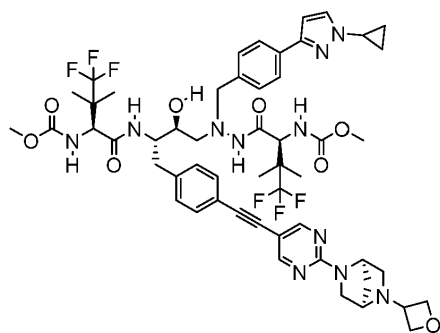
[1199] 실시예 29

[1200] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (29).

[1201] 중간체: I2, P6, 및 S6.

[1202] MS (ESI) m/z 1105.9 $[M+H]^+$.

[1203] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.95 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.40 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.96 - 2.66 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).



[1204]

[1205]

실시예 30

[1206]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (30).

[1207]

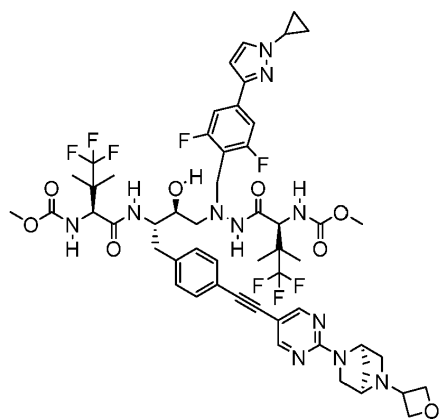
중간체: I2, P21, 및 S29.

[1208]

MS (ESI) m/z 1096.7 [M+H]⁺.

[1209]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 2H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.93 (dt, J = 20.6, 7.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.51 (s, 0H), 4.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94 - 2.67 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.15 - 1.04 (m, 10H), 1.01 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).



[1210]

[1211]

실시예 31

[1212]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (31).

[1213]

중간체: I2, P13, 및 S29.

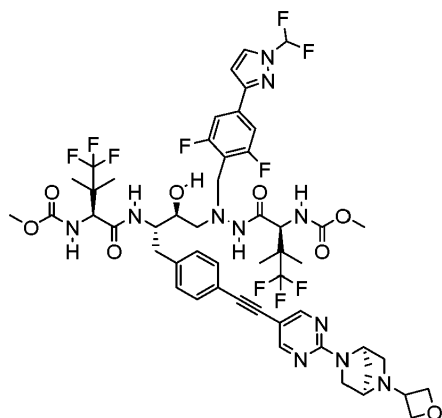
[1214]

MS (ESI) m/z 1132.3 [M+H]⁺.

[1215]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 2H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.93 (dt, J = 20.5, 7.3 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.60 (td, J = 12.1,

11.2, 5.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 3.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.80 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 5H), 3.66 (s, 2H), 2.96 - 2.70 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.22 - 1.04 (m, 12H), 1.02 (s, 3H).



[1216]

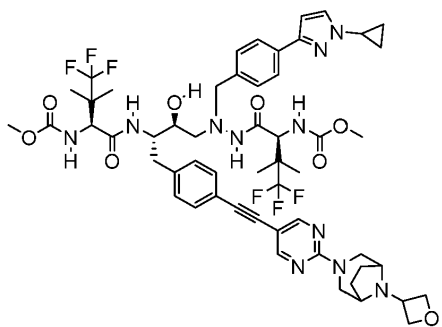
[1217] 실시예 32

[1218] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (32).

[1219] 중간체: I2, P4, 및 S29.

[1220] MS (ESI) m/z 1142.4 [M+H]⁺.

[1221] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 2H), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.93 (dt, J = 20.5, 7.3 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (dq, J = 11.6, 6.2, 5.6 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.96 - 2.72 (m, 4H), 2.44 - 2.24 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).



[1222]

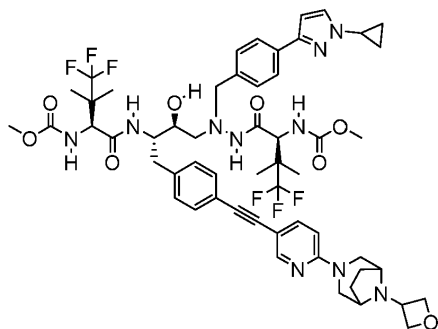
[1223] 실시예 33

[1224] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (33).

[1225] 중간체: I2, P21, 및 S7.

[1226] MS (ESI) m/z 1142.4 [M+H]⁺.

[1227] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.71 (m, 3H), 4.39 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 10H), 1.01 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).



[1228]

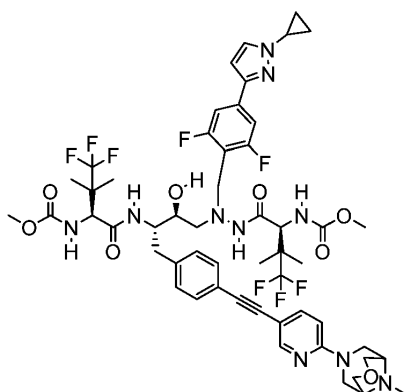
[1229] 실시예 34

[1230] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (34).

[1231] 중간체: I2, P21, 및 S3.

[1232] MS (ESI) m/z 1109.5 $[M+H]^+$.

[1233] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.34 - 4.21 (m, 3H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 3H), 3.88 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.28 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.07 - 0.89 (m, 13H), 0.72 (s, 3H).



[1234]

[1235] 실시예 35

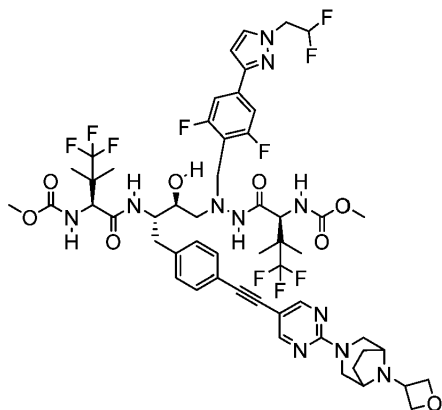
[1236] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(9-메틸-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-

일)카르바메이트 (35).

[1237] 중간체: I2, P13, 및 S2.

[1238] MS (ESI) m/z 1119.5 $[M+H]^+$.

[1239] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.27 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 7H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.78 (dt, J = 14.9, 3.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.94 - 2.72 (m, 4H), 1.21 - 0.99 (m, 16H).



[1240]

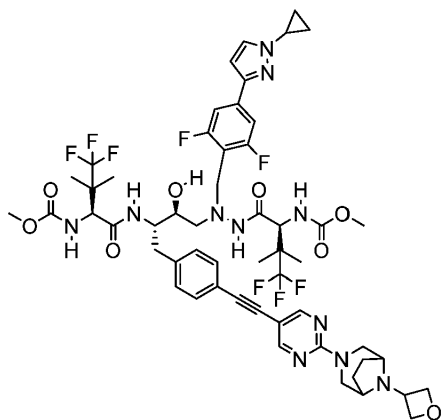
[1241] 실시예 36

[1242] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (36).

[1243] 중간체: I2, P10, 및 S7.

[1244] MS (ESI) m/z 1170.9 $[M+H]^+$.

[1245] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (s, 2H), 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.3, 4.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (td, J = 14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1246]

[1247]

실시예 37

[1248]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (37).

[1249]

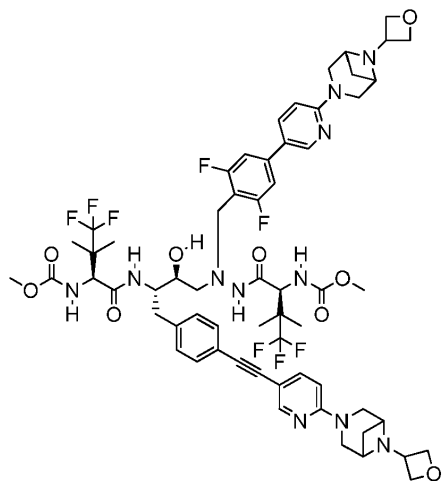
중간체: I2, P13, 및 S7.

[1250]

MS (ESI) m/z 1146.9 [M+H]⁺.

[1251]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.43 (s, 2H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 2H), 4.75 - 4.57 (m, 4H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 4.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 4H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 2.86 - 2.63 (m, 4H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 10H), 0.93 (s, 3H).



[1252]

[1253]

실시예 38

[1254]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (38).

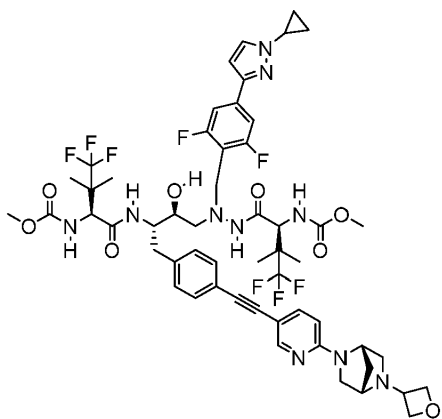
[1255]

중간체: I2, P22, 및 S4.

[1256]

MS (ESI) m/z 1254.4 [M+H]⁺.

- [1257] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 4.40 - 4.31 (m, 6H), 4.04 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.77 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.61 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, J = 13.4 Hz, 8H), 2.89 - 2.55 (m, 6H), 1.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).



[1258]

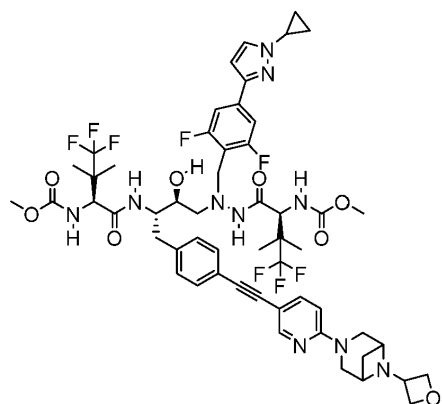
[1259] 실시예 39

[1260] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1S,4S)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (39).

[1261] 중간체: I2, P13, 및 S30.

[1262] MS (ESI) m/z 1131.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1263] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.52 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.86 - 2.60 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 13H), 0.93 (s, 3H).



[1264]

[1265] 실시예 40

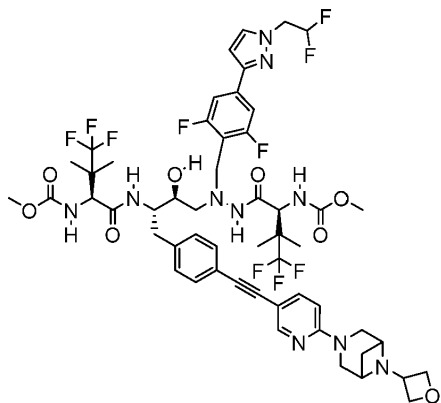
[1266] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1S,4S)-5-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-

일)카르바메이트 (40).

[1267] 중간체: I2, P13, 및 S4.

[1268] MS (ESI) m/z 1131.9 [M+H]⁺.

[1269] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 3.3 Hz, 4H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.83 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 4H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.85 - 2.62 (m, 4H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.10 - 0.94 (m, 13H), 0.92 (s, 3H).



[1270]

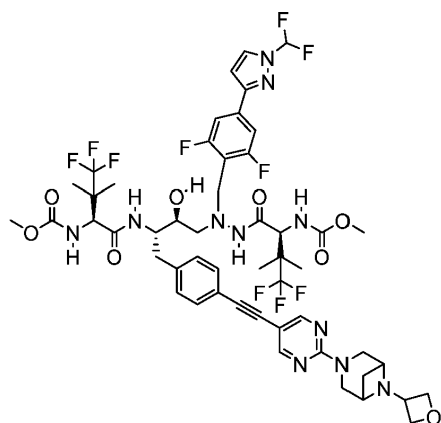
[1271] 실시예 41

[1272] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (41).

[1273] 중간체: I2, P10, 및 S4.

[1274] MS (ESI) m/z 1155.6 [M+H]⁺.

[1275] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.13 (tt, J = 55.3, 3.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 4H), 3.84 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1276]

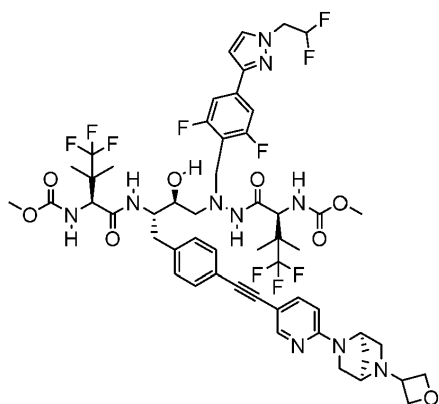
[1277] 실시예 42

[1278] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (42).

[1279] 중간체: I2, P4, 및 S52.

[1280] MS (ESI) m/z 1143.8 [M+H]⁺.

[1281] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.57 (s, 2H), 8.19 (d, J = 9.4 Hz, 0H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 4H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.27 - 4.11 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 25.4, 13.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.09 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).



[1282]

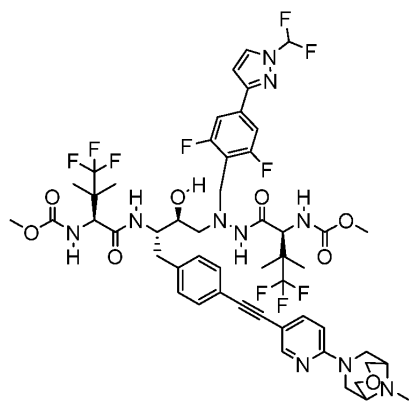
[1283] 실시예 43

[1284] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (43).

[1285] 중간체: I2, P10, 및 S6.

[1286] MS (ESI) m/z 1155.5 [M+H]⁺.

[1287] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 - 6.05 (m, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).



[1288]

[1289]

실시예 44

[1290]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(9-메틸-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (44).

[1291]

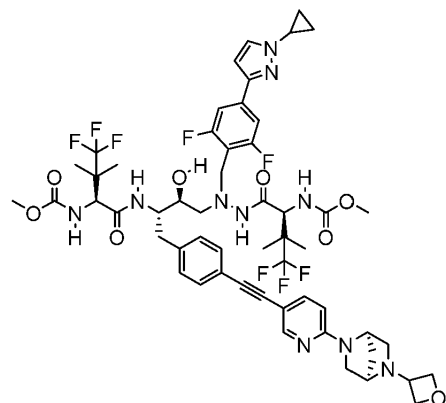
중간체: I2, P4, 및 S2.

[1292]

MS (ESI) m/z 1130.0 [M+H]⁺.

[1293]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.13 - 3.94 (m, 5H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.88 - 2.73 (m, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1294]

[1295]

실시예 45

[1296]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (45).

[1297]

중간체: I2, P13, 및 S6.

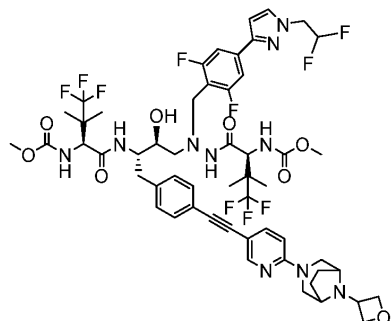
[1298]

MS (ESI) m/z 1130.0 [M+H]⁺.

[1299]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H),

7.30 - 7.19 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.86 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.06 - 0.94 (m, 10H), 0.93 (s, 3H).



[1300]

[1301]

실시예 46

[1302]

메틸 ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-15,15-디메틸-11-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (46).

[1303]

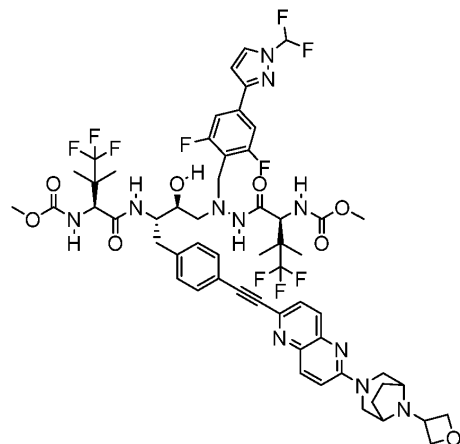
중간체: I2, P10, 및 S3.

[1304]

MS (ESI) m/z 1169.4 [M+H]⁺.

[1305]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.5, 4.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.80 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.60 (td, J = 14.2, 3.9 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.69 (m, 4H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1306]

[1307]

실시예 47

[1308]

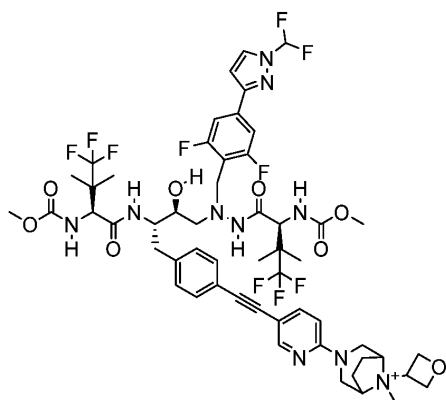
메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,5-나프티리딘-2-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아

자핵사데칸-14-일)카르바메이트 (47).

[1309] 중간체: I2, P4, 및 S31.

[1310] MS (ESI) m/z 1206.3 $[M+H]^+$.

[1311] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.23 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 59.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 4H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).



[1312]

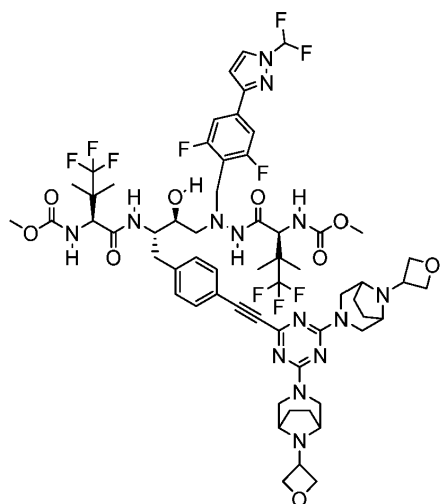
[1313] 실시예 48

[1314] 3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)부틸)페닐) 에틸닐)피리딘-2-일)-8-메틸-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-움 (48).

[1315] 중간체: I2, P4, 및 S54 및 S55.

[1316] MS (ESI) m/z 1169.4 $[M+H]^+$.

[1317] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.44 (t, J = 60.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.55 - 5.45 (m, 1H), 5.00 - 4.83 (m, 4H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.12 - 3.94 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.88 - 2.73 (m, 3H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1.5H), 2.28 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1318]

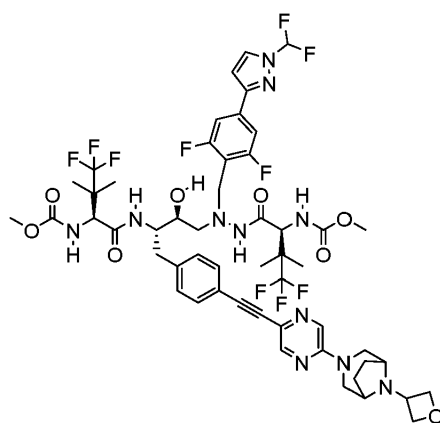
[1319] 실시예 49

[1320] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((4-((1R,5S)-8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (49).

[1321] 중간체: I2, P4, 및 S32.

[1322] MS (ESI) m/z 1323.4 [M+H]⁺.

[1323] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 4H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 4H), 4.83 - 4.68 (m, 4H), 4.54 - 4.39 (m, 3H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 6H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51 - 3.39 (m, 5H), 3.00 - 2.72 (m, 4H), 2.37 - 2.11 (m, 4H), 2.03 - 1.84 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1324]

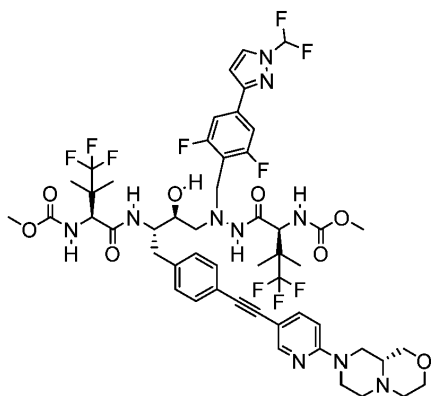
[1325] 실시예 50

[1326] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((5-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피라진-2-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (50).

[1327] 중간체: I2, P4, 및 S33.

[1328] MS (ESI) m/z 1156.5 [M+H]⁺.

[1329] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 3H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 4H), 3.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 2.96 - 2.71 (m, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1330]

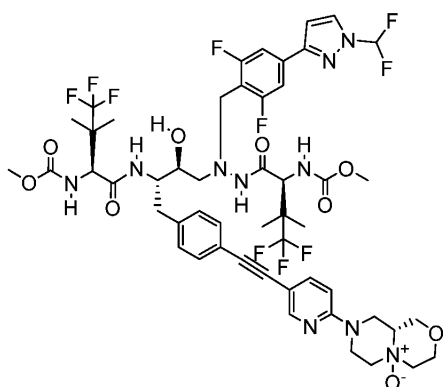
[1331] 실시예 51

[1332] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-8-(4-((6-((R)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (51).

[1333] 중간체: I2, P4, 및 S8.

[1334] MS (ESI) m/z 1129.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1335] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.24 - 8.15 (m, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 4.60 - 4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54 - 3.35 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1336]

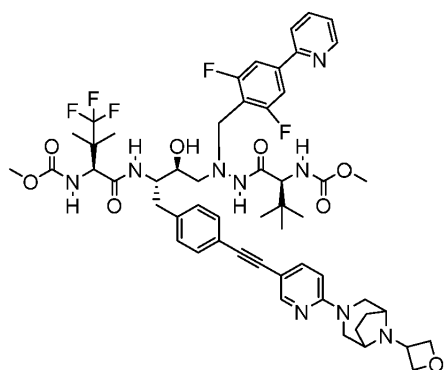
[1337] 실시예 52

[1338] (9aR)-8-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)부틸)페닐)에티닐)피리딘-2-일)옥타하이드로-5H-피라지

노[2,1-c][1,4]옥사진 5-옥시드 (52). CH_3CN (1 mL) 중 51 (17 mg, 0.02 mmol)의 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산 (77%, 3.9 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, HPLC에 의해 정제하여 52를 수득하였다.

[1339] MS (ESI) m/z 1146.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1340] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.38 - 8.23 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 7.99 - 7.88 (m, 0H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.77 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 21.3, 12.0 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 17.0, 11.1 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.10 - 3.87 (m, 6H), 3.67 (d, J = 10.5 Hz, 8H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.73 (m, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 10H), 1.02 (s, 3H).



[1341]

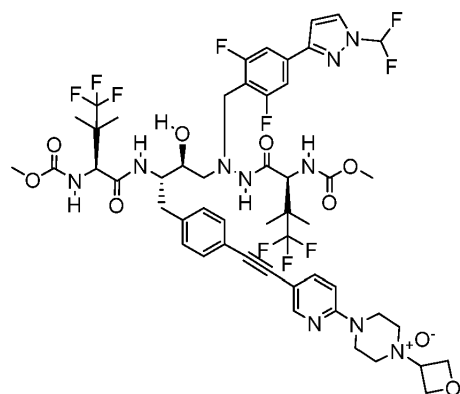
[1342] 실시예 53

[1343] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (53).

[1344] 중간체: I3, P28, 및 S3.

[1345] MS (ESI) m/z 1062.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1346] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.70 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 4H), 4.40 (dd, J = 33.8, 12.0 Hz, 3H), 4.16 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 4.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 9H), 3.37 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 2.95 - 2.77 (m, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 11.3 Hz, 6H), 0.86 (s, 10H).



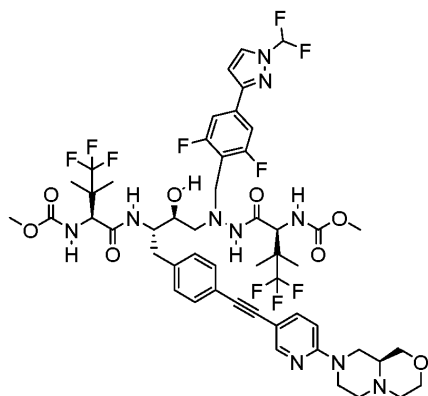
[1347]

[1348] 실시예 54

[1349] 4-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)부틸)페닐)에티닐)피리딘-2-일)-1-(옥세탄-3-일)피페라진 1-옥사이드 (54). 표제 화합물 54를 화합물 52의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 112를 이용하여 제조하였다.

[1350] MS (ESI) m/z 1145.9 $[M+H]^+$.

[1351] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 – 8.05 (m, 2H), 7.77 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.01 – 6.88 (m, 2H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.14 – 5.00 (m, 3H), 4.94 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 25.9, 10.4 Hz, 3H), 4.37 – 4.24 (m, 1H), 4.14 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.87 – 3.57 (m, 14H), 2.98 – 2.67 (m, 4H), 1.25 – 1.06 (m, 10H), 1.02 (s, 3H).



[1352]

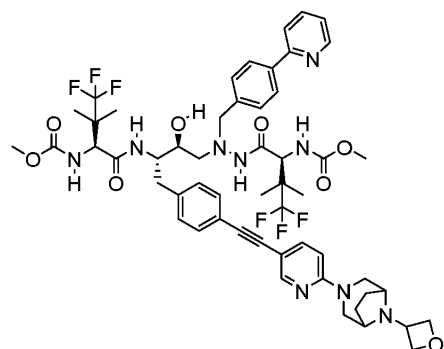
[1353] 실시예 55

[1354] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-8-(4-((6-((S)-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (55).

[1355] 중간체: I2, P4, 및 S9.

[1356] MS (ESI) m/z 1129.9 $[M+H]^+$.

[1357] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.21 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 4.60 – 4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.67 – 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54 – 3.35 (m, 2H), 2.88 – 2.73 (m, 4H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1358]

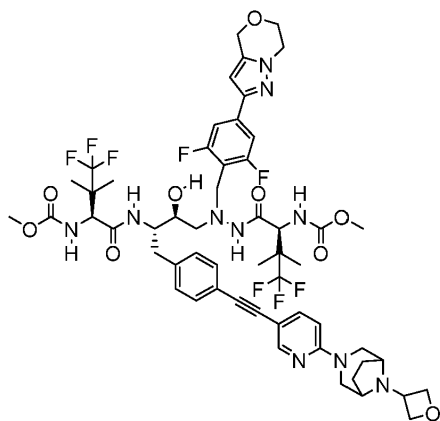
[1359] 실시예 56

[1360] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-11-(4-(피리딘-2-일)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (56).

[1361] 중간체: I2, P30, 및 S3.

[1362] MS (ESI) m/z 1081.3 [M+H]⁺.

[1363] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.1, 7.1 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.44 - 4.30 (m, 3H), 4.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.98 - 2.72 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.36, -77.68, -77.89.



[1364]

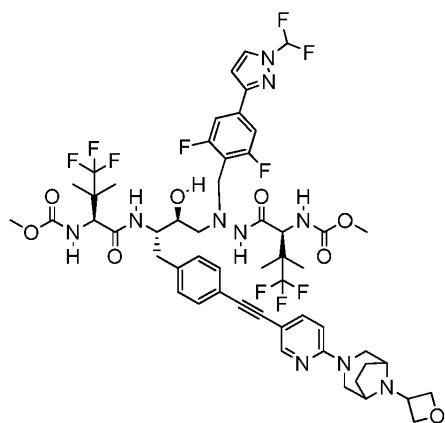
[1365] 실시예 57

[1366] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (57).

[1367] 중간체: I2, P27, 및 S3.

[1368] MS (ESI) m/z 1161.4 [M+H]⁺.

[1369] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.81 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.35 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 9H), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.96 - 2.71 (m, 4H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.40, -77.74, -77.92, -115.37.



[1370]

[1371]

실시예 58

[1372]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (58) (GS-PI1).

[1373]

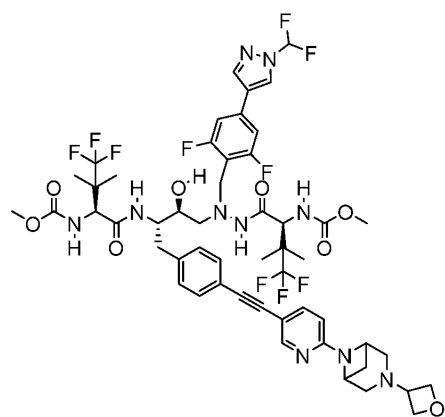
중간체: I2, P4, 및 S3.

[1374]

MS (ESI) m/z 1155.6 [M+H]⁺.

[1375]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.54 (d, J = 59.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 2H), 4.84 - 4.77 (m, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 3H), 4.22 - 4.09 (m, 4H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.95 - 2.70 (m, 4H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.40, -77.73, -77.90, -96.95 (dd, J = 59.9, 19.6 Hz), -114.92.



[1376]

[1377]

실시예 59

[1378]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(3-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (59).

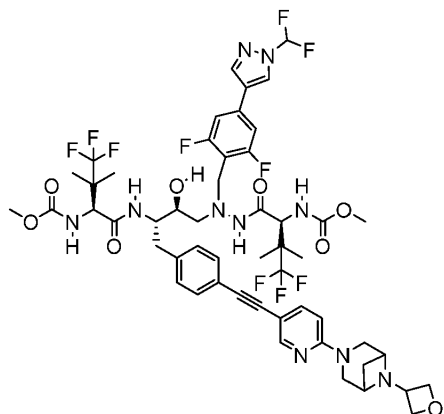
[1379]

중간체: I2, P7, 및 S34.

[1380]

MS (ESI) m/z 1141.6 [M+H]⁺.

[1381] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 7.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.53 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.07 (m, 3H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 3.00 (dt, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 4H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.39, -77.71, -77.96, -96.87 (d, J = 59.7 Hz), -115.01.



[1382]

[1383] 실시예 60

[1384]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (60).

[1385]

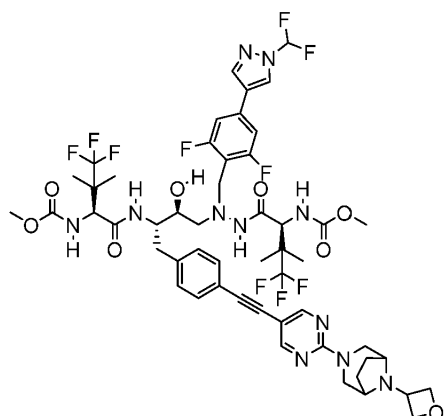
중간체: I2, P7, 및 S4.

[1386]

MS (ESI) m/z 1141.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1387]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 12.7, 8.2 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 5.08 - 4.93 (m, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 3H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.95 - 2.73 (m, 4H), 2.11 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.39, -77.72, -77.93, -96.87 (d, J = 59.7 Hz), -115.02



[1388]

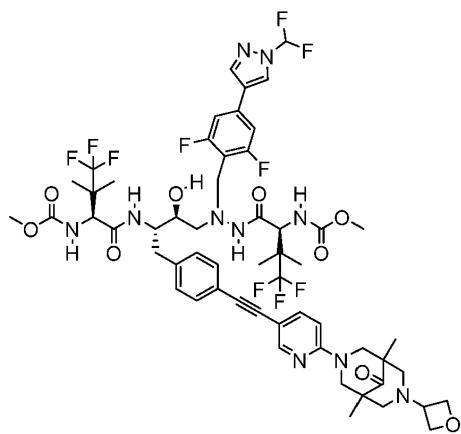
[1389] 실시예 61

[1390] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (61).

[1391] 중간체: I2, P7, 및 S7.

[1392] MS (ESI) m/z 1156.9 [M+H]⁺.

[1393] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 2H), 4.84 - 4.77 (m, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 2.96 - 2.66 (m, 4H), 2.21 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d4) δ -77.39, -77.72, -77.86, -96.87 (d, J = 59.7 Hz), -115.03.



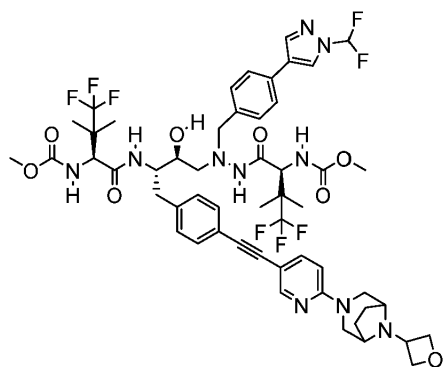
[1394]

[1395] 실시예 62

[1396] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-8-(4-((6-(1,5-디메틸-7-(옥세탄-3-일)-9-옥소-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (62) 중간체: I2, P7, 및 S37.

[1397] MS (ESI) m/z 1229.3 [M+H]⁺.

[1398] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.58 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.65 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 3H), 4.13 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 12.4 Hz, 0H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 2.99 - 2.71 (m, 4H), 2.47 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.17 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 4H), 1.07 (s, 5H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d4) δ -77.38, -77.71 (d, J = 5.6 Hz), -77.97, -96.87 (d, J = 59.7 Hz), -115.02.



[1399]

[1400]

실시예 63

[1401]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (63).

[1402]

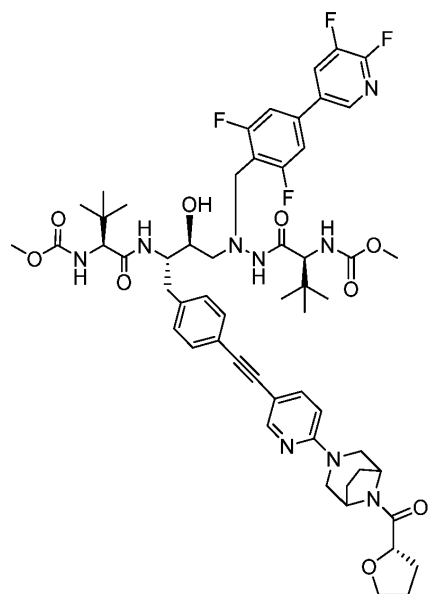
중간체: I2, P9, 및 S3.

[1403]

MS (ESI) m/z 1119.9 $[M+H]^+$.

[1404]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 3H), 4.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.37 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.95 - 2.67 (m, 4H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.41, -77.66, -77.73, -96.57 (d, J = 59.9 Hz).



[1405]

[1406]

실시예 64

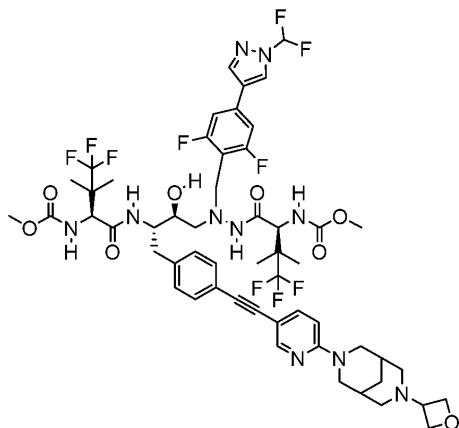
[1407]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-부틸)-11-(4-(5,6-디플루오로피리딘-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(8-((S)-테트라히드로푸란-2-카르보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (64). 중간

체: I8, 및 3-디플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘.

[1408] MS (ESI) m/z 1086.21 $[M+H]^+$.

[1409] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.28 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.24 – 8.06 (m, 2H), 7.79 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 – 7.14 (m, 7H), 6.99 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.80 – 4.65 (m, 3H), 4.25 – 3.84 (m, 10H), 3.77 – 3.58 (m, 9H), 3.19 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.02 – 2.75 (m, 6H), 2.31 – 1.76 (m, 4H), 0.87 (d, J = 27.6 Hz, 20H).



[1410]

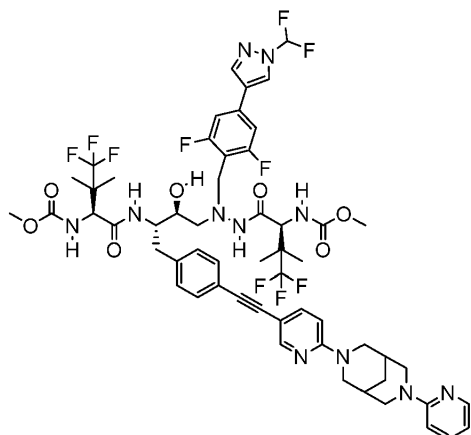
[1411] 실시예 65

[1412] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(7-(옥세탄-3-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (65).

[1413] 중간체: I2, P7, 및 S41.

[1414] MS (ESI) m/z 1169.8 $[M+H]^+$.

[1415] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.14 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.50 – 4.24 (m, 5H), 4.19 – 4.05 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 9H), 3.14 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.00 – 2.72 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.13 – 1.92 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.36, -77.70, -77.78, -96.88 (d, J = 59.8 Hz), -115.01.



[1416]

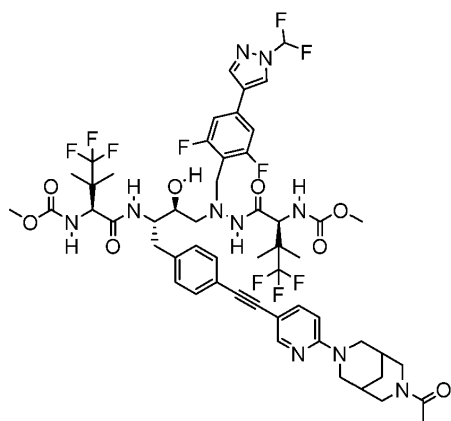
[1417] 실시예 66

[1418] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(7-(피리딘-2-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (66).

[1419] 중간체: I2, P7, 및 S40.

[1420] MS (ESI) m/z 1190.7 [M+H]⁺.

[1421] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.52 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 9.1, 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 6.4, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 5H), 7.13 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.24 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.38 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.96 - 2.71 (m, 4H), 2.35 (s, 2H), 2.14 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d4) δ -77.34, -77.66, -77.97, -96.87 (d, J = 59.6 Hz), -115.00 (d, J = 8.7 Hz).



[1422]

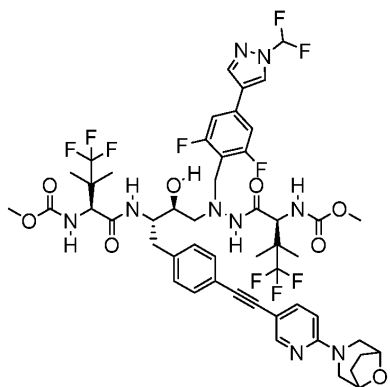
[1423] 실시예 67

[1424] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(7-아세틸-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (67).

[1425] 중간체: I2, P7, 및 S39.

[1426] MS (ESI) m/z 1155.9 [M+H]⁺.

[1427] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 - 7.03 (m, 5H), 6.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 3H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.04 (dt, J = 29.4, 13.9 Hz, 5H), 3.83 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.44 - 3.26 (m, 4H), 2.87 - 2.62 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d4) δ -77.38, -77.70, -77.88 (TFA 피크), -96.88 (d, J = 59.8 Hz), -115.02.



[1428]

[1429]

실시예 68

[1430]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (68).

[1431]

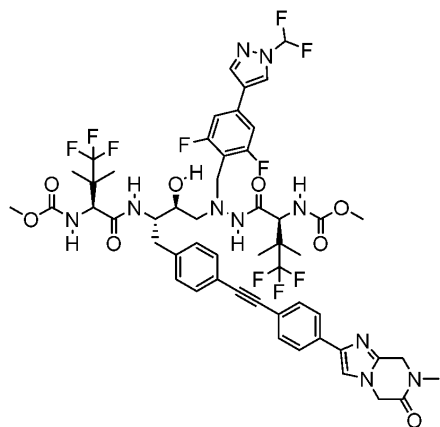
중간체: I2, P7, 및 S43.

[1432]

MS (ESI) m/z 1100.8[M+H]⁺.

[1433]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 5H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.84 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.86 - 2.63 (m, 5H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.38, -77.70, -77.94, -96.88 (d, J = 59.7 Hz), -115.02.



[1434]

[1435]

실시예 69

[1436]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((4-(7-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (69).

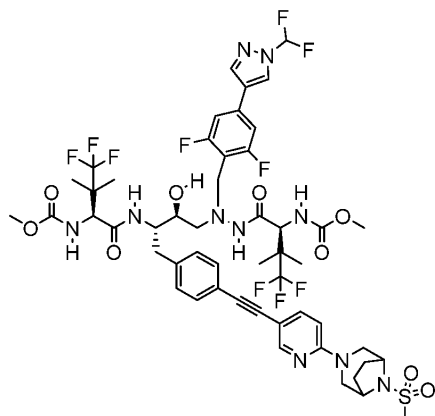
[1437]

중간체: I2, P7, 및 S5.

[1438]

MS (ESI) m/z 1137.9 [M+H]⁺.

[1439] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 59.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.3, 3.3 Hz, 4H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.39, -77.70, -77.82, -96.87 (d, J = 59.7 Hz), -115.00.



[1440]

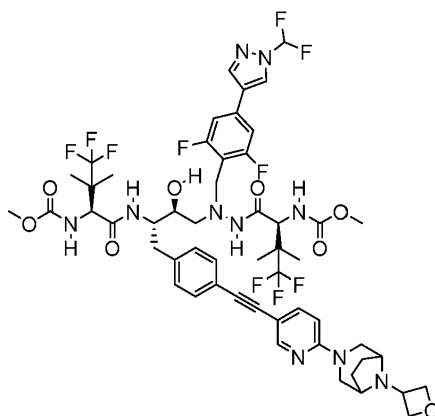
[1441] 실시예 70

[1442] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(메틸술포닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (70).

[1443] 중간체: I2, P7, 및 S38.

[1444] MS (ESI) m/z 1177.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1445] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 59.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.95 - 2.70 (m, 4H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.40 (d, J = 5.6 Hz), -77.71, -77.90, -96.88 (d, J = 59.7 Hz), -115.01.



[1446]

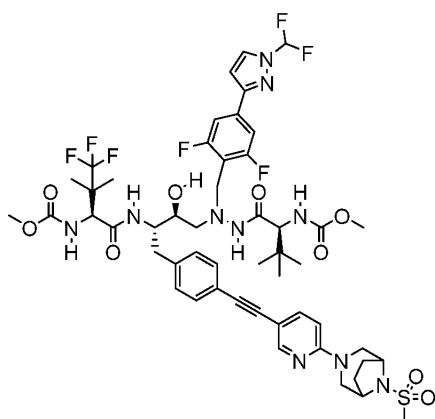
[1447] 실시예 71

[1448] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (71).

[1449] 중간체: I2, P7, 및 S3.

[1450] MS (ESI) m/z 1155.6 [M+H]⁺.

[1451] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 8.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J = 59.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.71 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 5H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.28 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.63 (m, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d4) δ -77.40, -77.72, -96.87 (d, J = 59.7 Hz), -115.02.



[1452]

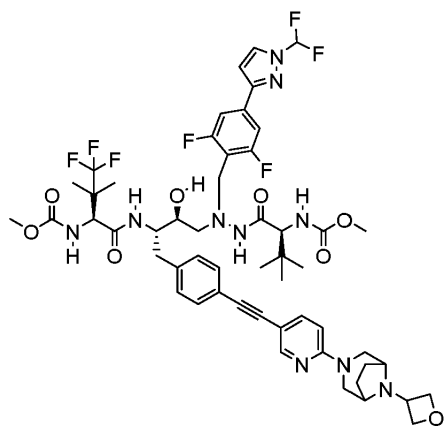
[1453] 실시예 72

[1454] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(메틸술폰닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (72).

[1455] 중간체: I3, P4, 및 S38.

[1456] MS (ESI) m/z 1123.8 [M+H]⁺.

[1457] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.24 - 8.14 (m, 2H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 3H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 4.04 (dd, J = 12.3, 2.4 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.97 - 2.71 (m, 4H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d4) δ -77.32, -77.93, -96.91 (dd, J = 59.9, 15.2 Hz), -114.77.



[1458]

[1459]

실시예 73

[1460]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (73).

[1461]

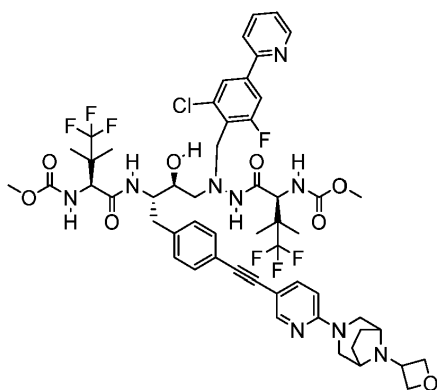
중간체: I3, P4, 및 S3.

[1462]

MS (ESI) m/z 1102.2 [M+H]⁺.

[1463]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 59.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 4H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 14.2, 1.7 Hz, 2H), 2.99 - 2.70 (m, 4H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.35, -78.05 (TFA 피크), -96.93 (dd, J = 59.7, 14.5 Hz), -114.79.



[1464]

[1465]

실시예 74

[1466]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-클로로-6-플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (74).

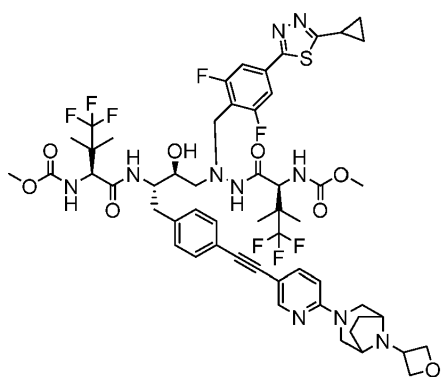
[1467]

중간체: I2, P26, 및 S3.

[1468]

MS (ESI) m/z 1133.4 [M+H]⁺.

- [1469] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 2H), 4.82 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 5H), 4.20 - 4.11 (m, 4H), 4.05 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.92 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 2.81 (dd, J = 12.6, 9.5 Hz, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.14 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.30, -77.68, -78.09 (TFA 피크), -112.80.



[1470]

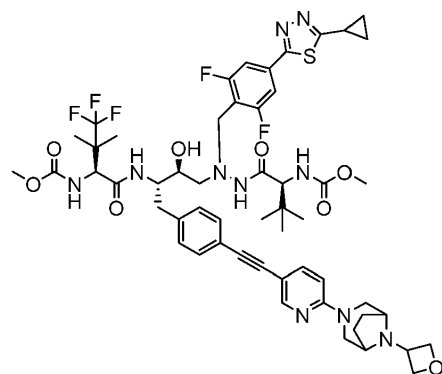
[1471] 실시예 75

[1472] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-((4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (75).

[1473] 중간체: I2, P₃, 및 S3.

[1474] MS (ESI) m/z 1163.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1475] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 5H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.02 - 2.84 (m, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.53 (td, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.35 - 1.30 (m, 2H), 1.27 (d, J = 16.2 Hz, 0H), 1.20 - 1.13 (m, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.31, -77.67, -77.82, -113.25.



[1476]

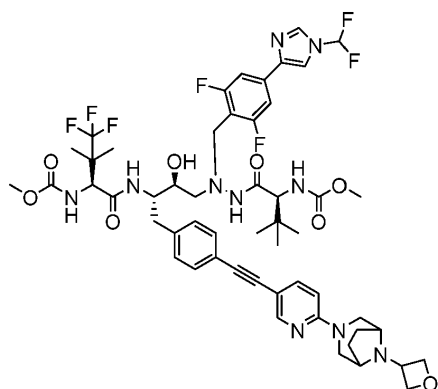
[1477] 실시예 76

[1478] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (76).

[1479] 중간체: I3, P₃, 및 S3.

[1480] MS (ESI) m/z 1110.1 [M+H]⁺.

[1481] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 0H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 5H), 3.99 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.00 - 2.75 (m, 2H), 2.51 (dq, J = 8.5, 4.9, 4.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.30 (m, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (s, 10H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.28, -77.92, -113.11.



[1482]

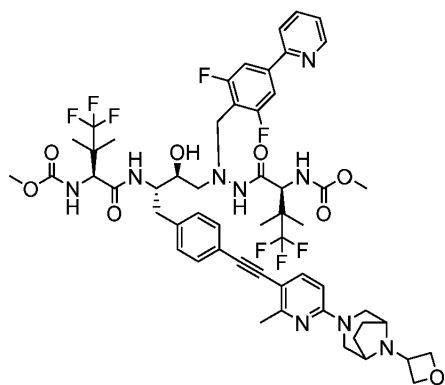
[1483] 실시예 77

[1484] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (77).

[1485] 중간체: I3, P1, 및 S3.

[1486] MS (ESI) m/z 1102.0 [M+H]⁺.

[1487] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 0H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 5H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 14.1 Hz, 8H), 0.86 (s, 12H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.36, -77.93, -94.99 (d, J = 60.0 Hz), -115.00



[1488]

[1489]

실시예 78

[1490]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-메틸-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (78).

[1491]

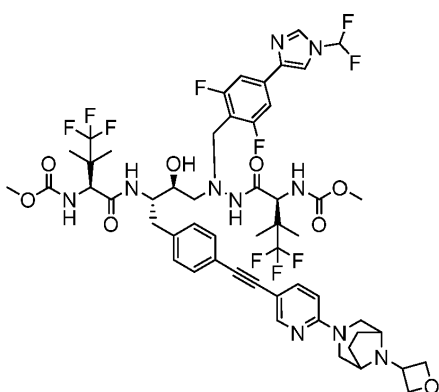
중간체: I2, P28, 및 S45.

[1492]

MS (ESI) m/z 1131.0 $[M+H]^+$.

[1493]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.42 (dd, J = 25.4, 11.7 Hz, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 4H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.56 (s, 4H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.28 (d, J = 8.8 Hz, 0H), 1.16 (d, J = 2.7 Hz, 7H), 1.13 (s, 4H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.35, -77.68, -114.72.



[1494]

[1495]

실시예 79

[1496]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (79).

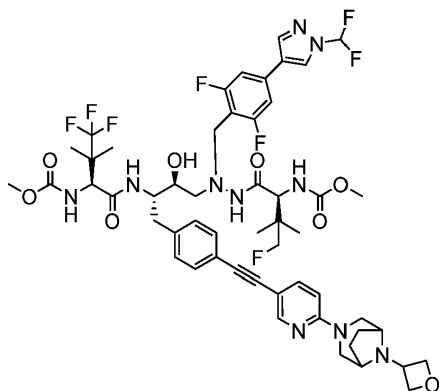
[1497]

중간체: I2, P1, 및 S3.

[1498]

MS (ESI) m/z 1156.0 $[M+H]^+$.

- [1499] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.32 - 8.28 (m, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 0H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 0H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 0H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 10.0 Hz, 0H), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.78 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 3H), 4.13 (d, J = 15.7 Hz, 4H), 3.94 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.97 - 2.72 (m, 6H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.16 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -74.51, -76.39, -77.39, -77.71, -77.89, -94.98 (d, J = 60.0 Hz), -97.37 (d, J = 59.1 Hz), -115.13



[1500]

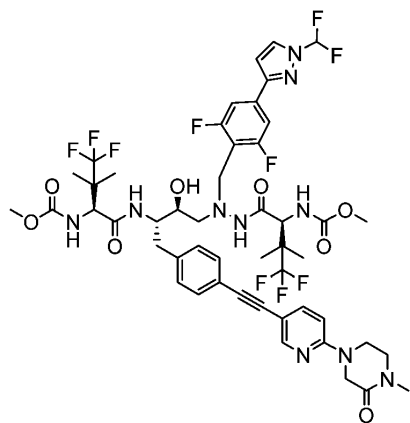
[1501] 실시예 80

[1502] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16-플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (80).

[1503] 중간체: I6, P7, 및 S3.

[1504] MS (ESI) m/z 1119.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1505] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 0H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 0H), 7.51 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 16.7, 8.2 Hz, 4H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 2H), 4.84 - 4.77 (m, 2H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.36 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 5H), 4.00 (s, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.71 (s, 0H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 0.5 Hz, 0H), 2.90 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 0H), 2.79 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 0H), 0.93 - 0.84 (m, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.38, -77.88, -96.88 (d, J = 59.7 Hz), -114.92



[1506]

[1507]

실시예 81

[1508]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (81).

[1509]

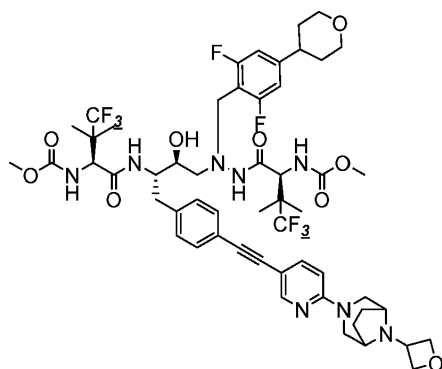
중간체: I2, P4, 및 S47.

[1510]

MS (ESI) m/z 1102.9 $[M+H]^+$.

[1511]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.14 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (d, J = 11.7 Hz, 6H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 9H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.38, -77.71, -96.96 (dd, J = 59.8, 19.5 Hz), -114.92.



[1512]

[1513]

실시예 82

[1514]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (82).

[1515]

중간체: I2, P33, 및 S3.

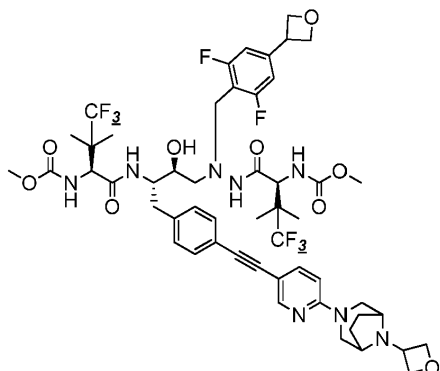
[1516]

MS (ESI) m/z 1123.1 $[M+H]^+$.

[1517]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.30 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.92 - 6.71 (m, 3H), 4.97 (dd, J

= 8.1, 7.2 Hz, 2H), 4.83 - 4.74 (m, 2H), 4.58 - 4.23 (m, 4H), 4.17 - 3.96 (m, 8H), 3.90 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 8H), 3.54 (td, J = 11.2, 3.9 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.03 - 2.60 (m, 5H), 2.36 - 2.17 (m, 2H), 2.20 - 2.03 (m, 4H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.48 (m, 5H), 1.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 11H), 0.95 (d, J = 41.7 Hz, 4H).



[1518]

[1519]

실시예 83

[1520]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(옥세탄-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (83).

[1521]

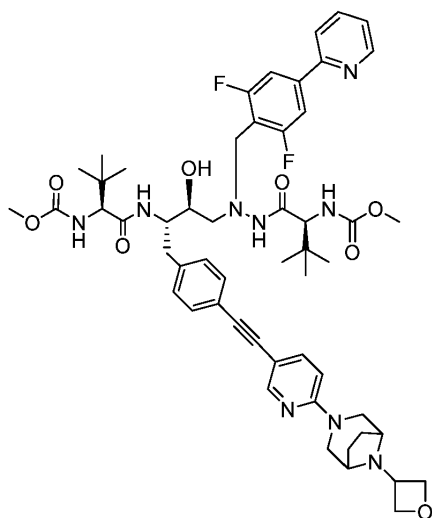
중간체: I2, P32, 및 S3.

[1522]

MS (ESI) m/z 1095.5 [M+H]⁺.

[1523]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.28 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.92 - 6.70 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 3H), 4.95 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 3H), 4.80 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 3H), 4.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.50 - 4.17 (m, 4H), 4.14 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.68 (d, J = 1.5 Hz, 7H), 3.38 (dd, J = 14.2, 1.7 Hz, 3H), 3.00 - 2.68 (m, 2H), 2.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 0H), 1.64 - 1.49 (m, 1H), 1.42 - 1.25 (m, 25H), 1.17 - 1.05 (m, 11H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.92 - 0.80 (m, 24H).



[1524]

[1525]

실시예 84

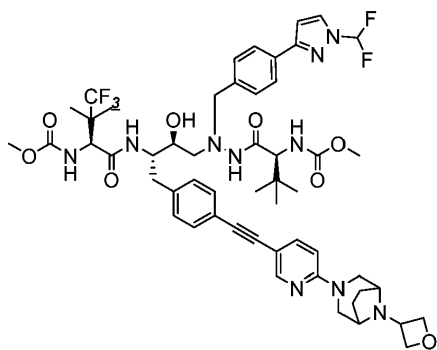
[1526]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-부틸)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-

2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (84). 중간체:11, P28, 및 S3.

[1527] MS (ESI) m/z 1009.35 $[M+H]^+$.

[1528] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 – 8.25 (m, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.35 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 6H), 4.00 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.80 – 3.58 (m, 9H), 3.40 (s, 1H), 3.03 – 2.80 (m, 5H), 2.34 – 2.20 (m, 3H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 24.4 Hz, 19H).



[1529]

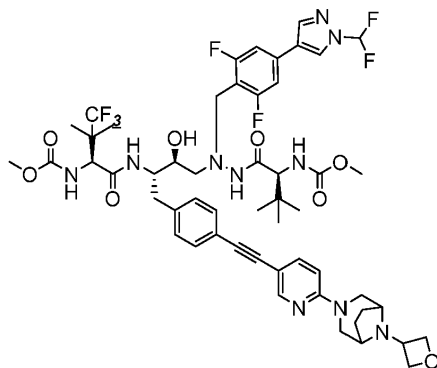
[1530] 실시예 85

[1531] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (85).

[1532] 중간체: I3, P6, 및 S3.

[1533] MS (ESI) m/z 1066.1 [M+H]⁺.

[1534] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.83 – 7.74 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.35 – 7.30 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 2H), 4.35 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 3H), 4.17 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 4.03 – 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.67 (s, 5H), 3.62 – 3.49 (m, 6H), 2.95 – 2.74 (m, 3H), 2.30 – 2.23 (m, 2H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.02 (d, J = 34.0 Hz, 6H), 0.74 (s, 10H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.58, -96.21 (d, J = 59.7 Hz).



[1535]

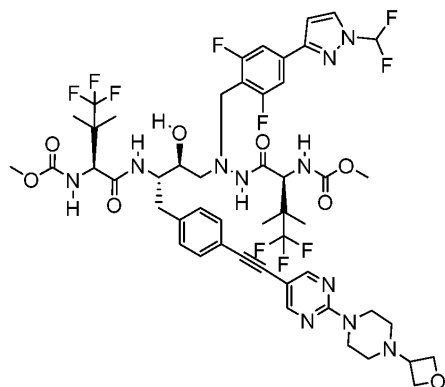
[1536] 실시예 86

[1537] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트

(86) 중간체: I3, P7, 및 S3.

[1538] MS (ESI) m/z 1066.1 $[M+H]^+$.

[1539] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 5H), 6.87 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 2H), 4.84 - 4.81 (m, 2H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 5H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.67 (d, J = 15.6 Hz, 7H), 3.40 (dd, J = 14.2, 1.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.13 (d, J = 11.9 Hz, 7H), 0.86 (s, 11H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -78.10, -96.87 (d, J = 59.7 Hz), -114.89.



[1540]

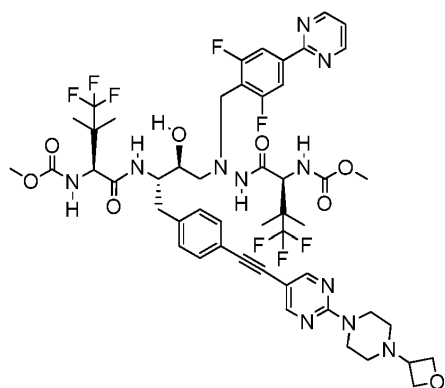
[1541] 실시예 87

[1542] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (87).

[1543] 중간체: I2, P4, 및 S49.

[1544] MS (ESI) m/z 1130.9 $[M+H]^+$.

[1545] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 - 8.01 (m, 1H), 7.67 (s, 0H), 7.52 (s, 0H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 4.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 2H), 4.14 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 10.3 Hz, 4H), 2.98 - 2.72 (m, 2H), 1.28 - 1.06 (m, 5H), 1.02 (s, 1H).



[1546]

[1547] 실시예 88

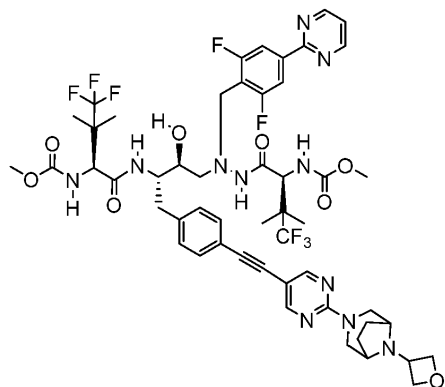
[1548] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-

15,15-디메틸-8-(4-((2-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (88).

[1549] 중간체: I2, P16, 및 S49.

[1550] MS (ESI) m/z 1092.9 $[M+H]^+$.

[1551] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 0H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 0H), 6.78 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 4.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 2H), 3.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.99 - 2.75 (m, 2H), 2.02 (s, 0H), 1.24 - 1.07 (m, 5H), 1.02 (s, 1H).



[1552]

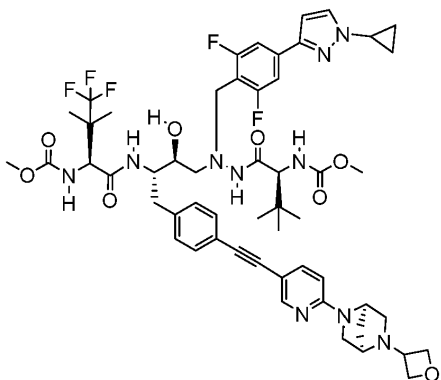
[1553] 실시예 89

[1554] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (89).

[1555] 중간체: I2, P16, 및 S7.

[1556] MS (ESI) m/z 1119.3 $[M+H]^+$.

[1557] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 6.78 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 2H), 4.43 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 2H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.46 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.99 - 2.70 (m, 2H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 1.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.19 - 1.05 (m, 5H), 1.02 (s, 2H).



[1558]

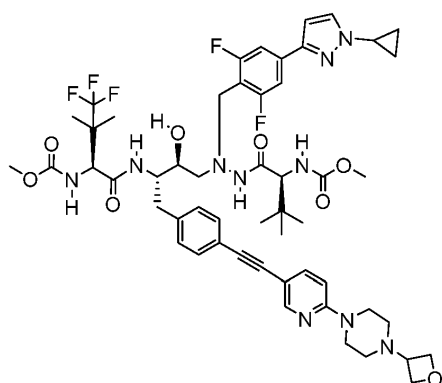
[1559] 실시예 90

[1560] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (90).

[1561] 중간체: I3, P13, 및 S6.

[1562] MS (ESI) m/z 1078.1 [M+H]⁺.

[1563] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 11.1, 2.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 6.73 - 6.58 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.00 - 4.88 (m, 2H), 4.71 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.47 (d, J = 31.7 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.56 (m, 13H), 3.33 (s, 1H), 2.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.21 - 0.99 (m, 11H), 0.86 (s, 10H).



[1564]

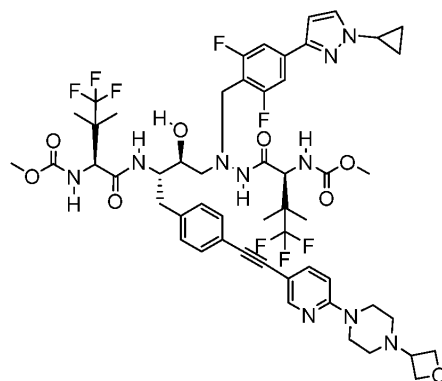
[1565] 실시예 91

[1566] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (91).

[1567] 중간체: I3, P13, 및 S48.

[1568] MS (ESI) m/z 1066.6 [M+H]⁺.

[1569] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 4H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.54 - 4.33 (m, 2H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 5H), 3.83 - 3.58 (m, 10H), 2.89 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.21 - 1.00 (m, 12H), 0.86 (s, 10H).



[1570]

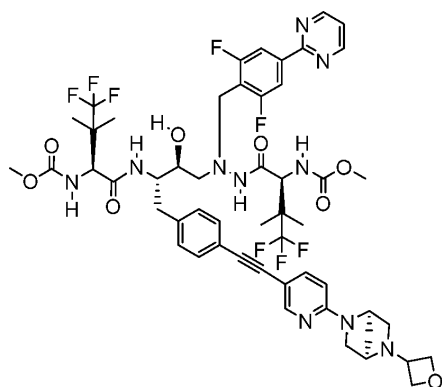
[1571] 실시예 92

[1572] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (92).

[1573] 중간체: I2, P13, 및 S48.

[1574] MS (ESI) m/z 1119.3 [M+H]⁺.

[1575] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 0H), 7.33 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 5H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 3H), 4.51 - 4.38 (m, 2H), 4.31 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 15.3, 11.1 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 10H), 3.58 - 3.43 (m, 0H), 2.99 - 2.66 (m, 5H), 1.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.21 - 0.97 (m, 19H).



[1576]

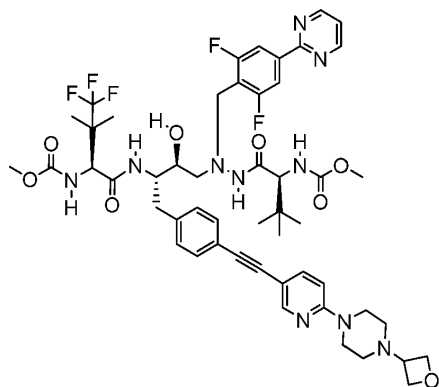
[1577] 실시예 93

[1578] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (93).

[1579] 중간체: I2, P16, 및 S6.

[1580] MS (ESI) m/z 1103.1 [M+H]⁺.

[1581] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 0H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 0H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 1H), 5.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.43 (t, J = 5.0 Hz, 0H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.63 (m, 5H), 3.34 (s, 0H), 3.03 - 2.75 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.13 (d, J = 14.3 Hz, 5H), 1.02 (s, 2H).



[1582]

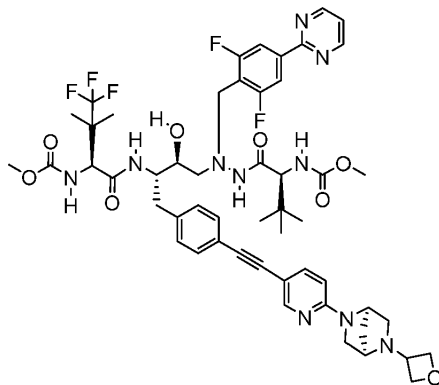
[1583] 실시예 94

[1584] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (94).

[1585] 중간체: I3, P16, 및 S48.

[1586] MS (ESI) m/z 1037.6 $[M+H]^+$.

[1587] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, OH), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, OH), 4.84 (s, 15H), 4.57 - 4.31 (m, 1H), 4.16 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 35.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 4H), 3.04 - 2.69 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 5H).



[1588]

[1589] 실시예 95

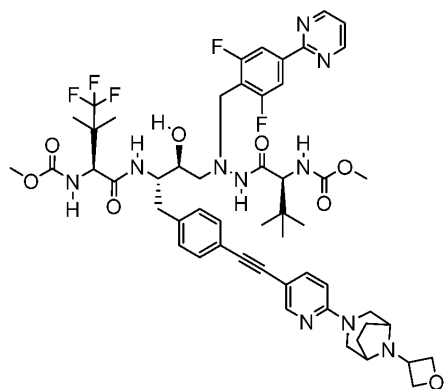
[1590] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (95).

[1591] 중간체: I3, P16, 및 S6.

[1592] MS (ESI) m/z 1050.0 $[M+H]^+$.

[1593] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, OH), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, OH), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.8 Hz, OH), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, OH), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.16 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.61 (m, 6H), 3.30 (p, J = 1.6 Hz, 4H),

3.00 - 2.74 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.12 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 5H).



[1594]

[1595]

실시예 96

[1596]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (96).

[1597]

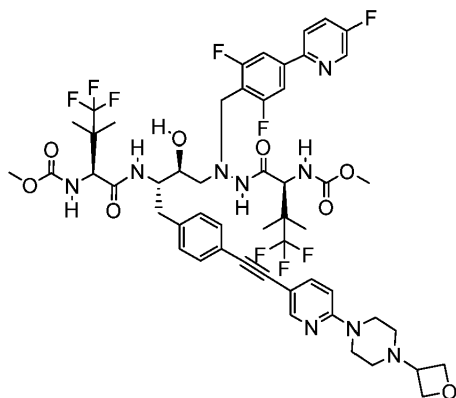
중간체: I3, P16, 및 S3.

[1598]

MS (ESI) m/z 1063.5 [M+H]⁺.

[1599]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.86 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, OH), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, OH), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 10.0 Hz, OH), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 20H), 4.39 (dd, J = 34.8, 11.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 4H), 3.37 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.73 (m, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 14.3 Hz, 3H), 0.85 (s, 5H).



[1600]

[1601]

실시예 97

[1602]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (97).

[1603]

중간체: I2, P14, 및 S48.

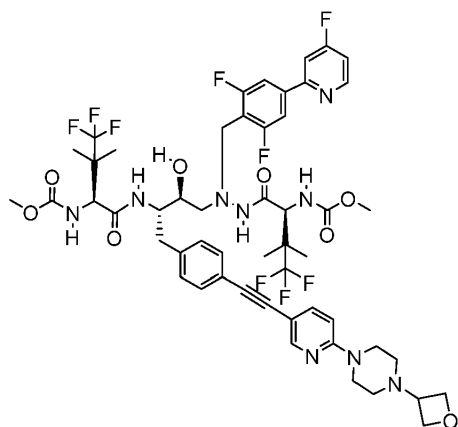
[1604]

MS (ESI) m/z 1108.4 [M+H]⁺.

[1605]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 4H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 46H),

4.52 - 4.25 (m, 3H), 4.16 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 15.7 Hz, 7H), 3.26 (s, 5H), 2.97 - 2.72 (m, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.28 - 1.08 (m, 10H), 1.02 (s, 3H).



[1606]

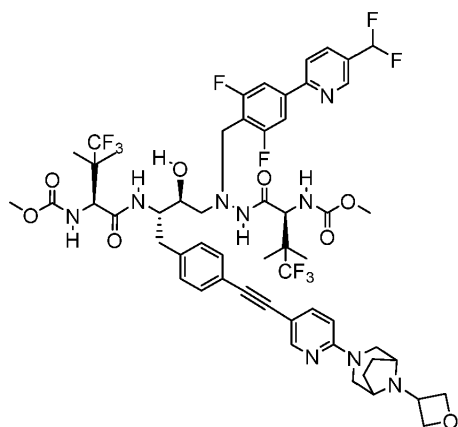
[1607] 실시예 98

[1608] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(4-플루오로피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (98).

[1609] 중간체: I2, P15, 및 S48.

[1610] MS (ESI) m/z 1109.1 [M+H]⁺.

[1611] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 4H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 7.14 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 32H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.17 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 17.4 Hz, 4H), 3.67 (d, J = 16.6 Hz, 7H), 2.98 - 2.73 (m, 4H), 1.28 (d, J = 13.9 Hz, 5H), 1.20 - 1.08 (m, 10H), 1.03 (s, 3H).



[1612]

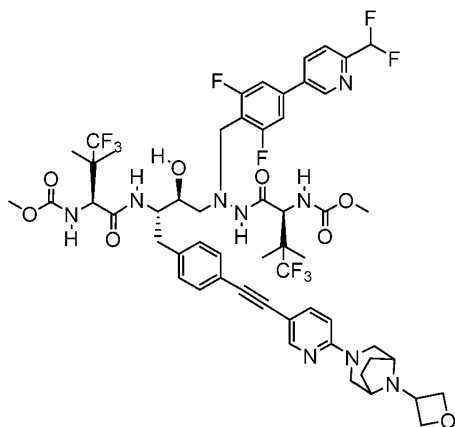
[1613] 실시예 99

[1614] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (99).

[1615] 중간체: I2, P35, 및 S3.

[1616] MS (ESI) m/z 1167.2 [M+H]⁺.

[1617] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 3H), 7.72 - 7.60 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.75 (m, 3H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 16.8, 11.9 Hz, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 4H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 17.6 Hz, 8H), 3.39 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.90 (dd, J = 10.5, 7.0 Hz, 3H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).



[1618]

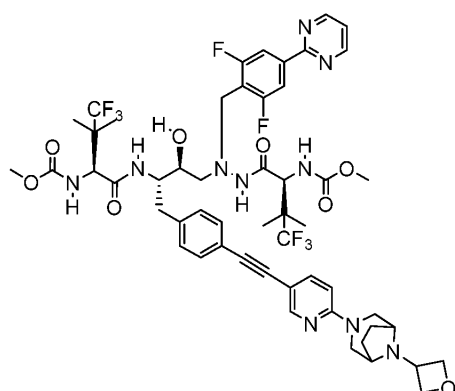
[1619] 실시예 100

[1620] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(6-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (100).

[1621] 중간체: I2, P45, 및 S3.

[1622] MS (ESI) m/z 1165.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1623] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 4H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.79 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 21.9 Hz, 7H), 3.39 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.76 (m, 5H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.23 - 1.12 (m, 9H), 1.04 (s, 3H).



[1624]

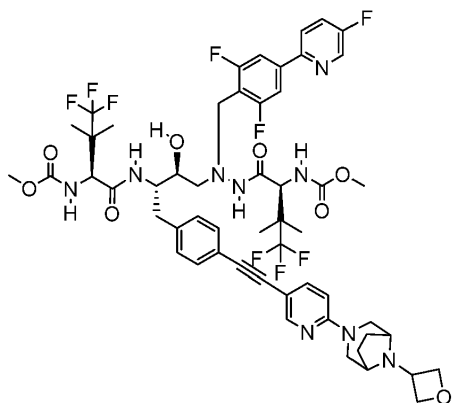
[1625] 실시예 101

[1626] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (101).

[1627] 중간체: I2, P16, 및 S3.

[1628] MS (ESI) m/z 1116.2 $[M+H]^+$.

[1629] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.87 (dd, J = 4.9, 4.1 Hz, 2H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.24 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 34.9, 9.4 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.78 (m, 2H), 4.61 - 4.41 (m, 3H), 4.33 (dd, J = 18.6, 12.0 Hz, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.99 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.15 (dd, J = 14.6, 11.3 Hz, 9H), 1.03 (s, 3H).



[1630]

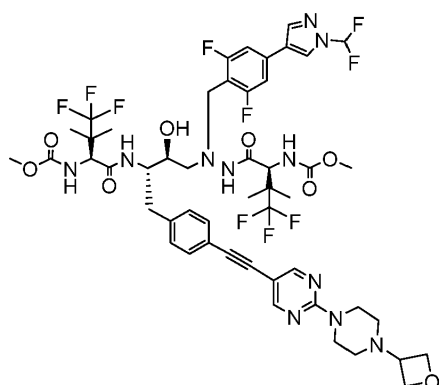
[1631] 실시예 102

[1632] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (102).

[1633] 중간체: I2, P14, 및 S3.

[1634] MS (ESI) m/z 1135.4 $[M+H]^+$.

[1635] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 12H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 3H), 4.15 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.67 (d, J = 15.3 Hz, 8H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 4H), 2.23 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 8H), 1.03 (s, 3H).



[1636]

[1637] 실시예 103

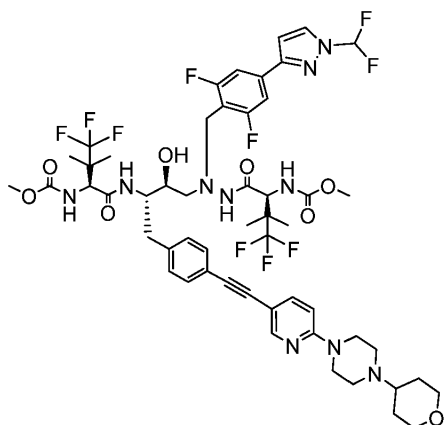
[1638] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오

로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (103).

[1639] 중간체: I2, P7, 및 S49.

[1640] MS (ESI) m/z 1130.9 $[M+H]^+$.

[1641] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 8.19 - 8.11 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 5H), 7.16 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 3H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 9.7 Hz, 9H), 2.93 - 2.72 (m, 6H), 1.19 - 1.09 (m, 11H), 1.03 (s, 3H).



[1642]

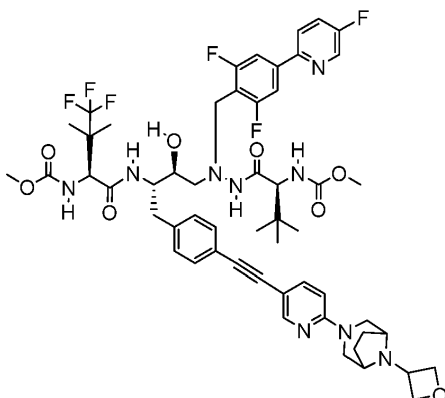
[1643] 실시예 104

[1644] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (104).

[1645] 중간체: I2, P4, 및 S50.

[1646] MS (ESI) m/z 1158.2 $[M+H]^+$.

[1647] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.31 - 8.29 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.94 (dd, J = 5.7, 3.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 5H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 11.0 Hz, 10H), 3.47 (ddd, J = 24.1, 12.1, 9.2 Hz, 5H), 2.93 - 2.74 (m, 5H), 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.77 (qd, J = 12.1, 4.6 Hz, 3H), 1.18 - 1.10 (m, 10H), 1.03 (s, 3H).



[1648]

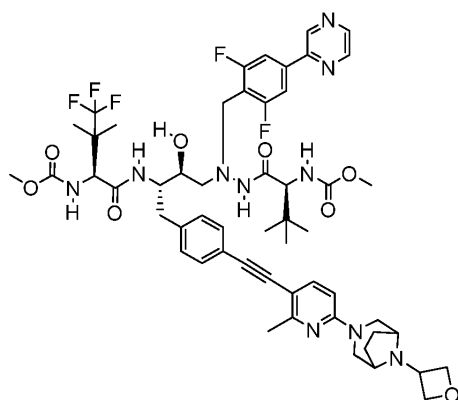
[1649] 실시예 105

[1650] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (105).

[1651] 중간체: I3, P14, 및 S3.

[1652] MS (ESI) m/z 1081.1 [M+H]⁺.

[1653] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94 - 6.80 (m, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.85 (s, 14H), 4.54 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 4H), 3.99 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 8H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.00 - 2.71 (m, 4H), 2.23 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.13 (d, J = 12.5 Hz, 6H), 0.86 (s, 9H).



[1654]

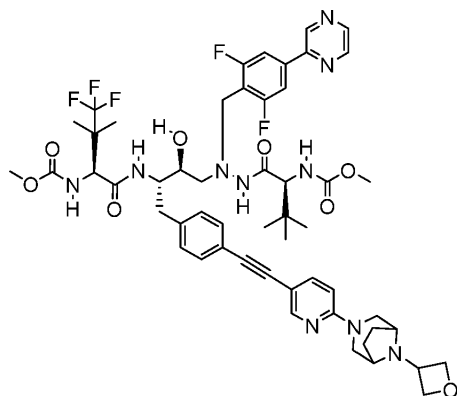
[1655] 실시예 106

[1656] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (106).

[1657] 중간체: I3, P36, 및 S45.

[1658] MS (ESI) m/z 1078.8 [M+H]⁺.

[1659] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 0H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 3H), 4.15 (t, J = 10.1 Hz, 4H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.55 (m, 7H), 3.37 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.74 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.14 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 0.85 (s, 9H).



[1660]

[1661]

실시예 107

[1662]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피라진-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (107).

[1663]

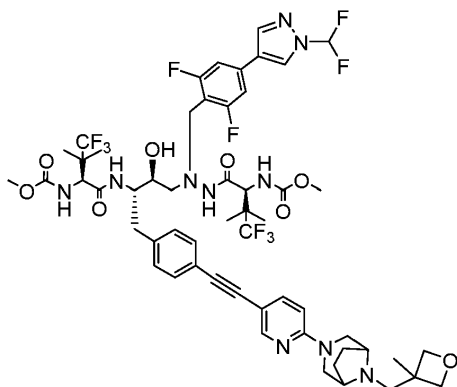
중간체: I3, P36, 및 S3.

[1664]

MS (ESI) m/z 1064.3 $[M+H]^+$.

[1665]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.15 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.79 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.84 - 4.79 (m, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.16 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 9H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 5H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.13 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 0.86 (s, 9H).



[1666]

[1667]

실시예 108

[1668]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (108).

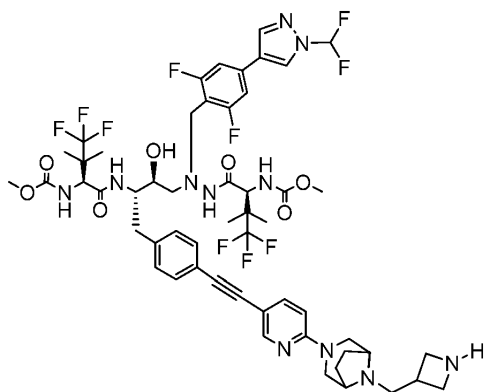
[1669]

중간체: I2, P7, 및 S56.

[1670]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 10.8, 8.2 Hz, 4H), 7.12 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 31.1, 9.4 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 3H), 4.30 - 4.23 (m, 3H), 4.12 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.0 Hz, 6H), 3.56 (s, 1H), 3.45 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.64 (m, 4H), 2.38 (d,

J = 11.2 Hz, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.22 - 1.08 (m, 9H), 1.00 (d, J = 26.6 Hz, 4H).



[1671]

[1672]

실시예 109

[1673]

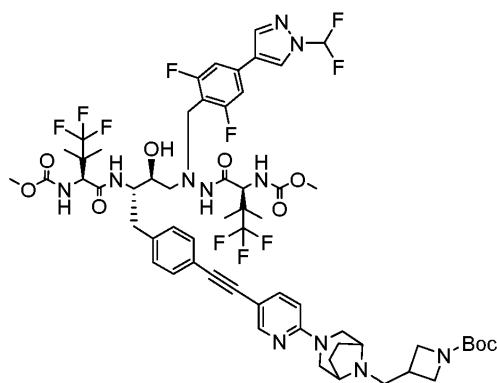
메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-(아제티딘-3-일메틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (109) 중간체: I2, P7, 및 S51 이어서 트리플루오로아세트산으로 처리하여 Boc-기를 제거하였다.

[1674]

MS (ESI) m/z 1169.0 [M+H]⁺.

[1675]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 4H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 6H), 4.19 - 4.04 (m, 7H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 9.4 Hz, 9H), 3.54 (s, 3H), 3.43 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 2.93 - 2.73 (m, 5H), 2.28 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 9H), 1.04 (s, 3H).



[1676]

[1677]

실시예 110

[1678]

tert-부틸 3-((3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)부틸)페닐)에티닐)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (110).

[1679]

중간체: I2, P7, 및 S51.

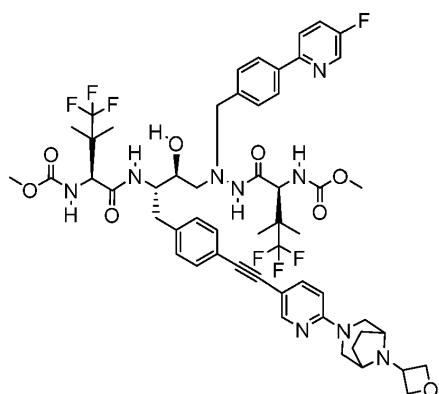
[1680]

MS (ESI) m/z 1268.3 [M+H]⁺.

[1681]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 6H), 4.19 - 4.05 (m, 7H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 9.4 Hz, 16H), 3.54 (s, 3H), 3.43

(d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 6H), 2.28 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 9H), 1.04 (s, 3H).



[1682]

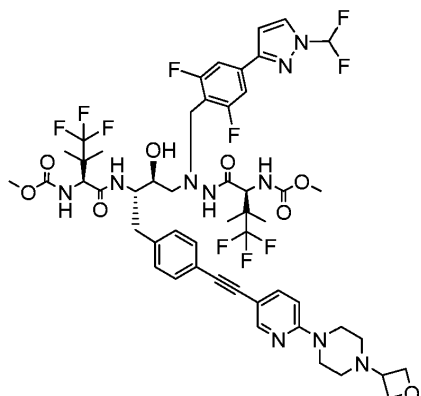
[1683] 실시예 111

[1684] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-트리플루오로-11-(4-(5-플루오로피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (111).

[1685] 중간체: I2, P37, 및 S3.

[1686] MS (ESI) m/z 1100.4 [M+H]⁺.

[1687] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 3H), 7.72 - 7.63 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.84 - 4.80 (m, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 4H), 4.25 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.92 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 2.93 - 2.71 (m, 5H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 8.0 Hz, 7H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).



[1688]

[1689] 실시예 112

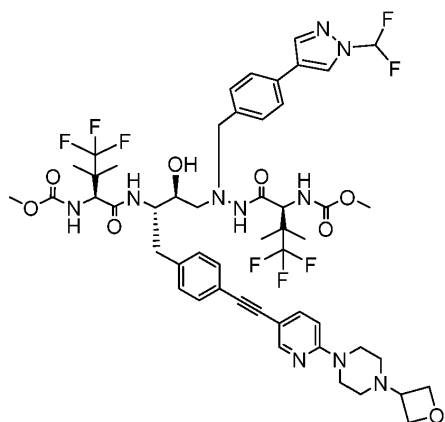
[1690] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (112).

[1691] 중간체: I2, P4, 및 S48.

[1692] MS (ESI) m/z 1129.9 [M+H]⁺.

[1693] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H),

7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 4.94 - 4.88 (m, 3H), 4.42 (td, J = 7.9, 7.2, 4.1 Hz, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 3.79 - 3.65 (m, 11H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 9H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H).



[1694]

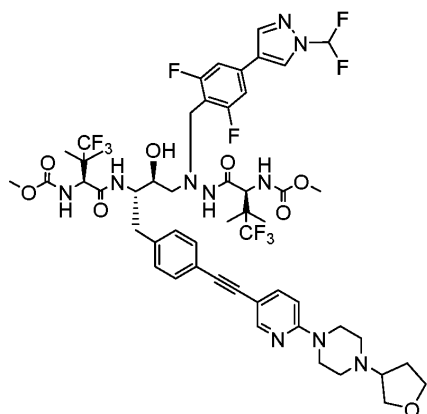
[1695] 실시예 113

[1696] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (113).

[1697] 중간체: I2, P9, 및 S48.

[1698] MS (ESI) m/z 1093.9 [M+H]⁺.

[1699] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 3H), 4.85 - 4.80 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 3H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.01 - 3.84 (m, 6H), 3.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 3H), 1.28 (d, J = 13.9 Hz, 5H), 1.11 (d, J = 12.5 Hz, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 3H).



[1700]

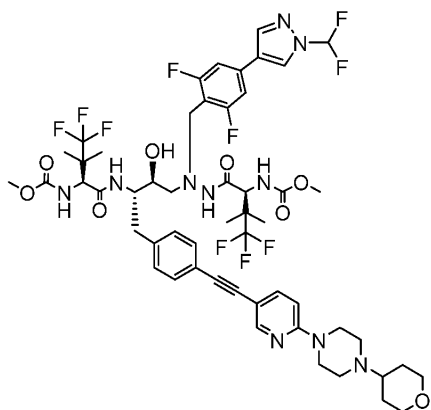
[1701] 실시예 114

[1702] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(4-(테트라히드로푸란-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (114).

[1703] 중간체: I2, P7, 및 S57.

[1704] MS (ESI) m/z 1144.4 [M+H]⁺.

[1705] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 4H), 7.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 7H), 3.97 - 3.85 (m, 3H), 3.78 - 3.65 (m, 9H), 3.42 (s, 5H), 2.94 - 2.74 (m, 5H), 2.43 (dtd, J = 12.8, 8.2, 4.3 Hz, 2H), 2.24 (ddd, J = 13.7, 9.2, 5.0 Hz, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).



[1706]

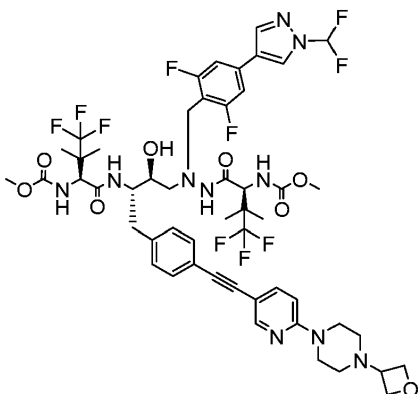
[1707] 실시예 115

[1708] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (115).

[1709] 중간체: I2, P7, 및 S50.

[1710] MS (ESI) m/z 1158.0 [M+H]⁺.

[1711] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 5H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.43 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.11 (dq, J = 11.3, 6.3, 4.7 Hz, 5H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 10.2 Hz, 9H), 3.56 - 3.40 (m, 5H), 2.93 - 2.73 (m, 5H), 2.14 - 2.06 (m, 3H), 1.77 (qd, J = 12.1, 4.7 Hz, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 10H), 1.03 (s, 3H).



[1712]

[1713] 실시예 116

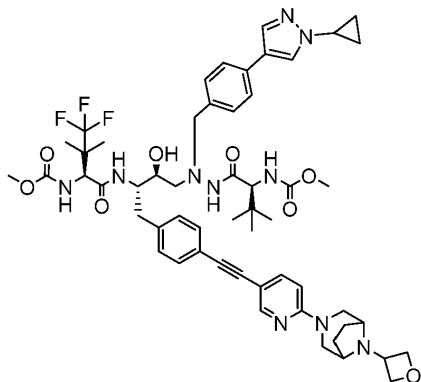
[1714] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트

(116).

[1715] 중간체: I2, P7, 및 S48.

[1716] MS (ESI) m/z 1130.4 $[M+H]^+$.

[1717] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.13 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 5H), 7.13 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (ddd, J = 9.9, 7.1, 3.6 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 3H), 3.93 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 3.68 (d, J = 10.1 Hz, 8H), 2.95 - 2.73 (m, 5H), 1.21 - 1.10 (m, 10H), 1.03 (s, 4H).



[1718]

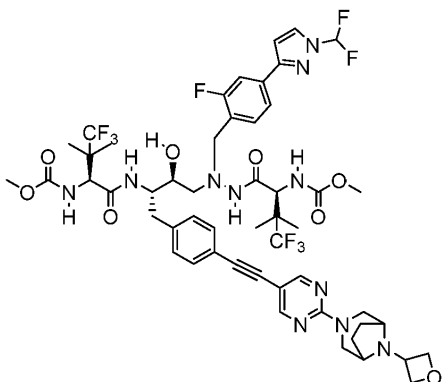
[1719] 실시예 117

[1720] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (117).

[1721] 중간체: I3, P46, 및 S3.

[1722] MS (ESI) m/z 1056.2 $[M+H]^+$.

[1723] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 4H), 4.18 - 4.09 (m, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 9H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 4H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.15 - 0.97 (m, 11H), 0.77 (s, 9H).



[1724]

[1725] 실시예 118

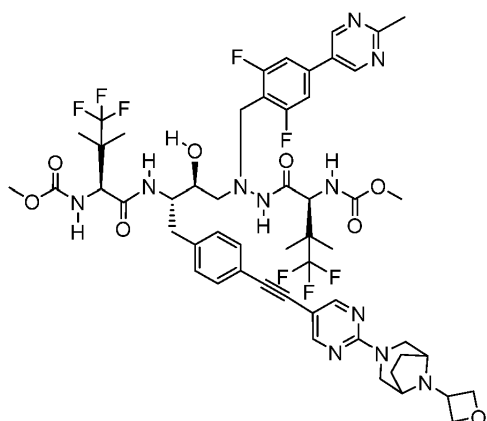
[1726] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에틸

닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (118).

[1727] 중간체: 12, P₅, 및 S7.

[1728] MS (ESI) m/z 1138.2 [M+H]⁺.

[1729] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 58.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.16 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 1.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).



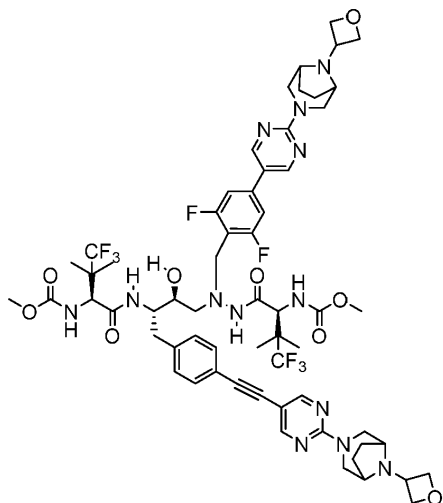
[1730]

[1731] 실시예 119

[1732] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(2-메틸피리미딘-5-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (119). 중간체:12, P47, 및 S7.

[1733] MS (ESI) m/z 1133.32 [M+H]⁺.

[1734] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 - 4.73 (m, 6H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 15.8 Hz, 10H), 3.46 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 14.5, 8.2 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.27 - 1.09 (m, 10H), 1.04 (s, 6H).



[1735]

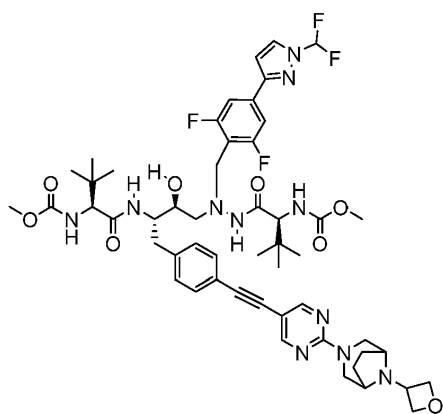
[1736] 실시예 120

[1737] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (120).

[1738] 중간체: I2, P20, 및 S7.

[1739] MS (ESI) m/z 1284.4 [M+H]⁺.

[1740] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.73 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 5H), 6.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 5H), 4.80 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 6H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 14.4, 9.6 Hz, 5H), 2.91 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 4H), 1.99 (t, J = 7.3 Hz, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1741]

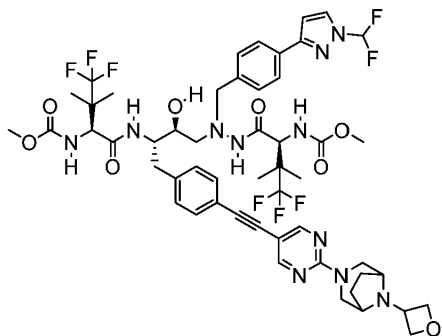
[1742] 실시예 121

[1743] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-부틸)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (121).

[1744] 중간체: I1, P4, 및 S7.

[1745] MS (ESI) m/z 1048.4 [M+H]⁺.

[1746] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.44 (s, 2H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 2H), 4.71 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 13.8 Hz, 4H), 3.87 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.83 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 0.79 (s, 8H), 0.74 (s, 8H).



[1747]

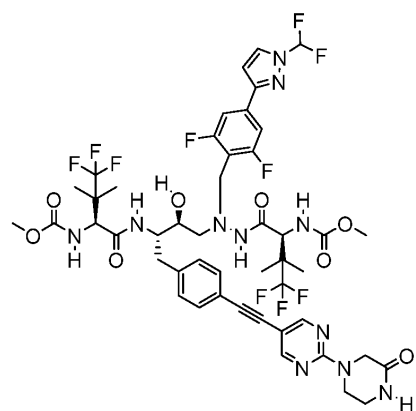
[1748] 실시예 122

[1749] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (122).

[1750] 중간체: I2, P6, 및 S7.

[1751] MS (ESI) m/z 1121.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1752] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 60.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.78 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.39 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 4.00 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.68 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).



[1753]

[1754] 실시예 123

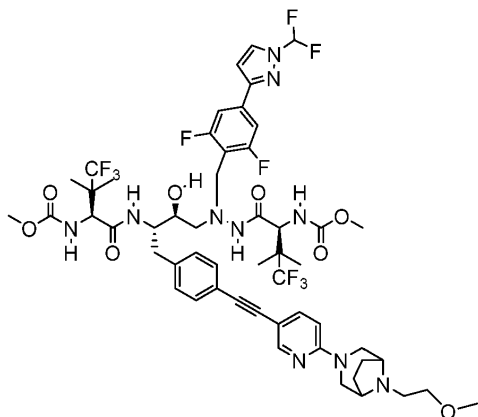
[1755] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((2-(3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-5-일)에틸닐)벤질)-5-

(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (123).

[1756] 중간체: I2, P4, 및 S58a.

[1757] MS (ESI) m/z 1088.2 [M+H]⁺.

[1758] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.49 (s, 2H), 7.53 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 3H).



[1759]

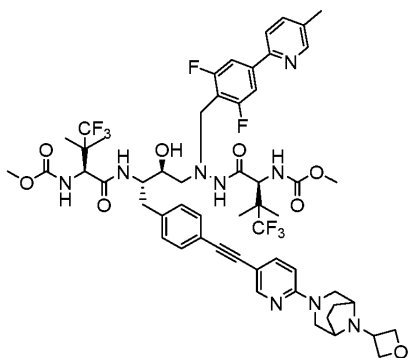
[1760] 실시예 124

[1761] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-8-(4-((6-(8-(2-메톡시에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (124).

[1762] 중간체: I2, P4, 및 S59.

[1763] MS (ESI) m/z 1157.3 [M+H]⁺.

[1764] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.14 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.68 (d, J = 12.0 Hz, 7H), 3.44 (s, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.78 (dd, J = 12.6, 9.1 Hz, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.24 - 1.09 (m, 8H), 1.03 (s, 2H).



[1765]

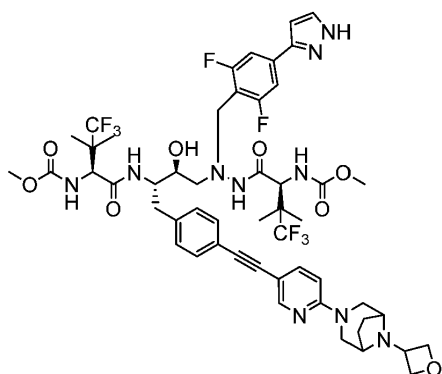
[1766] 실시예 125

[1767] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(5-메틸피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (125).

[1768] 중간체: I2, P39, 및 S3.

[1769] MS (ESI) m/z 1128.8 [M+H]⁺.

[1770] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 28.9, 9.4 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 3H), 4.22 - 4.12 (m, 4H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).



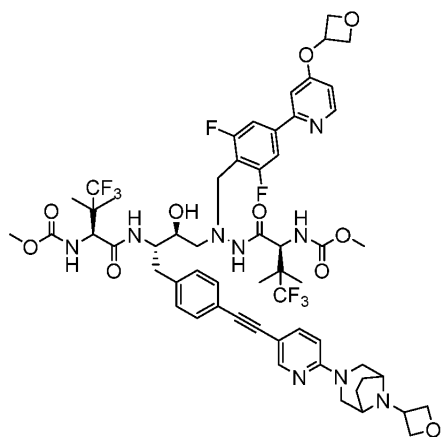
[1771]

[1772] 실시예 126

[1773] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (126) 중간체: I2, P42, 및 S3.

[1774] MS (ESI) m/z 1105.3 [M+H]⁺.

[1775] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 14.0, 8.3 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 12.5 Hz, 3H), 4.15 (s, 3H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.3 Hz, 10H), 3.39 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 4H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).



[1776]

[1777]

실시예 127

[1778]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일옥시)피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (127).

[1779]

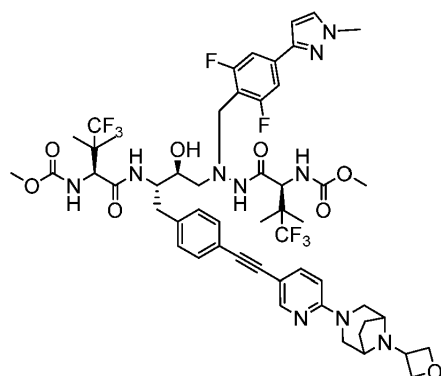
중간체: I2, P43, 및 S3.

[1780]

MS (ESI) m/z 1188.2 $[M+H]^+$.

[1781]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 21.8, 9.4 Hz, 1H), 5.76 - 5.64 (m, 1H), 5.11 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.90 - 4.73 (m, 3H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.32 (td, J = 14.6, 5.4 Hz, 3H), 4.25 - 4.12 (m, 4H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.68 (d, J = 17.7 Hz, 5H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 2.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.24 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 5.7 Hz, 8H), 1.04 (s, 2H).



[1782]

[1783]

실시예 128

[1784]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (128).

[1785]

중간체: I2, P41, 및 S3.

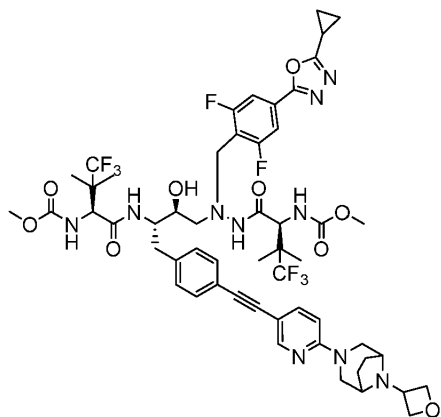
[1786]

MS (ESI) m/z 1119.9 $[M+H]^+$.

[1787]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H),

7.33 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.85 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.55 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.5, 2.5 Hz, 3H), 4.19 - 4.08 (m, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.68 (d, J = 9.4 Hz, 6H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.94 - 2.73 (m, 5H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.24 - 1.09 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).



[1788]

[1789]

[1790]

실시예 129

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (129).

[1791]

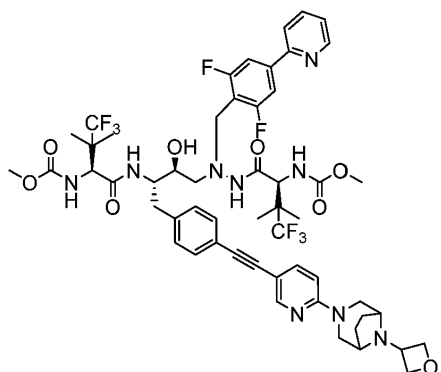
중간체: I2, P40, 및 S3.

[1792]

MS (ESI) m/z 1147.4 [M+H]⁺.

[1793]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.33 - 8.26 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 - 6.77 (m, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 3H), 4.22 - 4.13 (m, 4H), 3.96 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 6H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.32 - 1.16 (m, 6H), 1.15 (s, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 2H), 0.89 (s, 1H).



[1794]

[1795]

실시예 130

[1796]

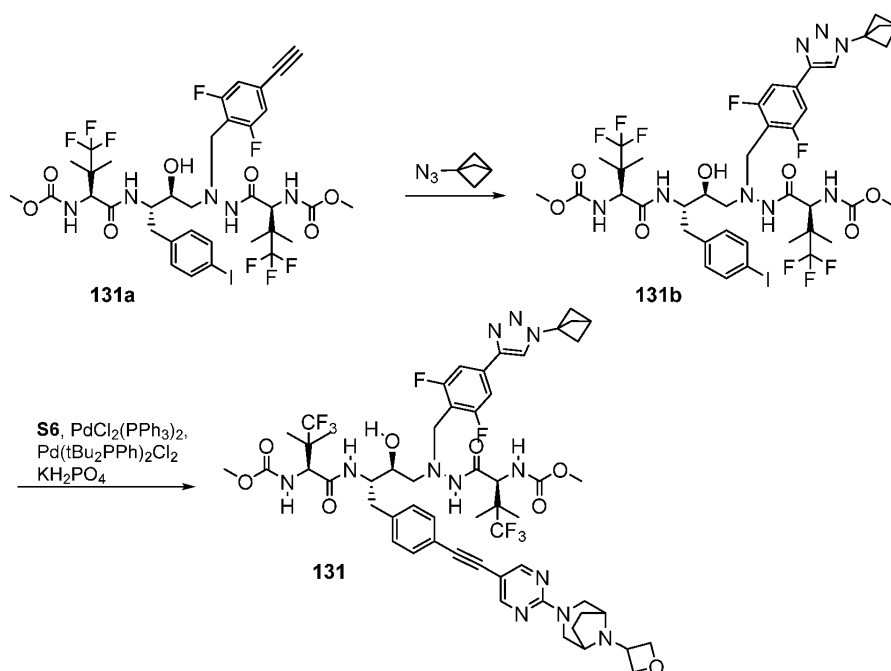
메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (130).

[1797] 중간체: I2, P28, 및 S3.

[1798] MS (ESI) m/z 1116.6 $[M+H]^+$.

[1799] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 25.9, 9.4 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 14.5, 2.5 Hz, 3H), 4.19 - 4.13 (m, 4H), 3.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.46 - 3.32 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.24 (dd, J = 9.6, 4.6 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).

[1800] 실시예 131



[1801]

[1802] 메틸 ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-에티닐-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-11-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (131a). 표제 화합물 131a를 화합물 1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 P38을 이용하여 제조하였다.

[1803] MS (ESI) m/z 924.2 $[M+H]^+$.

[1804] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 11.2, 7.8 Hz, 4H), 4.44 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 8H), 2.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

[1805] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(비시클로[1.1.1]헵탄-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-8-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (131b). THF (2 mL) 중 131a (62 mg, 0.07 mmol)에 구리 (52 mg, 0.818 mmol), 10% CuSO₄ (100 μ L), 및 CuSO₄ 중 1-아지도비시클로[1.1.1]헵탄 (0.300 ml, 0.082 mmol)의 용액을 첨가하였다. 2시간 후, 더 많은 CuSO₄ 중 1-아지도비시클로[1.1.1]헵탄 (0.300 ml, 0.082 mmol)을 첨가하였다. 추가로 2시간 동안 교반한 후, 더 많은 CuSO₄ 중 1-아지도비시클로[1.1.1]헵탄 (0.300 ml, 0.082 mmol)을 첨가한 다음, 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 염수를 사용하여 분배하였다. 유기 추출물을 NH₄Cl 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에

농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (25% - 75% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 131b를 수득하였다.

[1806] MS (ESI) m/z 1032.1 $[M+H]^+$.

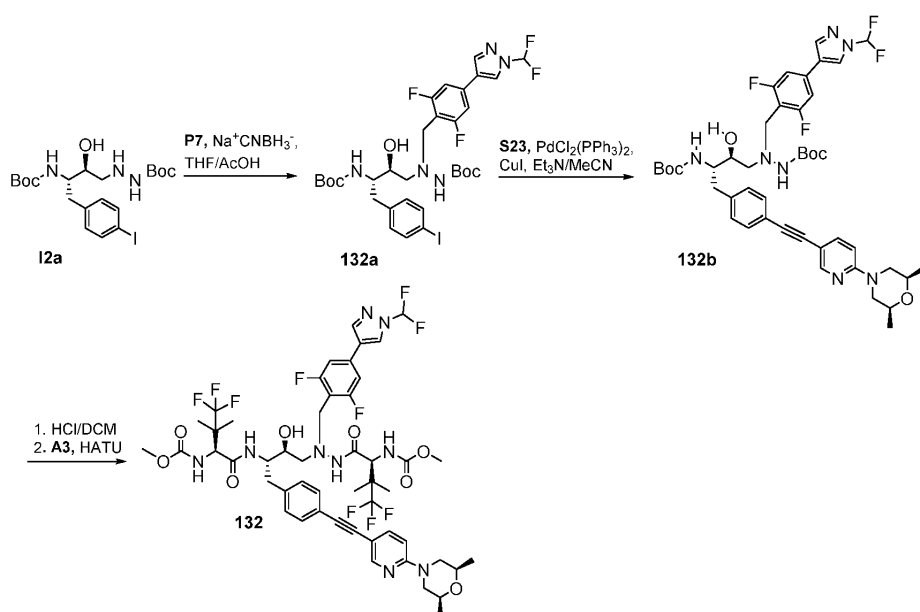
[1807] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 3H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.86 - 2.67 (m, 5H), 2.45 (s, 7H), 1.16 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H).

[1808] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (131) 표제 화합물 131을 화합물 1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 131b 및 S7을 이용하여 제조하였다.

[1809] MS (ESI) m/z 1174.1 $[M+H]^+$.

[1810] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (s, 3H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.80 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 4.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.5 Hz, 5H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.68 (d, J = 9.6 Hz, 8H), 3.48 (s, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 3H), 2.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.45 (s, 8H), 2.21 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 1.16 (s, 5H), 1.14 (s, 8H), 1.11 (s, 4H), 1.02 (s, 4H).

[1811] 실시예 132



[1812]

[1813] tert-부틸 2-((2S,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-4-(4-아이오도페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라진-1-카르복실레이트 (132a)의 합성. 표제 화합물 132a를 화합물 1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 12a 및 P7을 이용하여 제조하였다.

[1814] MS (ESI) m/z 764.0 $[M+H]^+$.

[1815] tert-부틸 2-((2S,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-(4-((6-((2S,6R)-2,6-디메틸 모르폴리노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)-2-히드록시부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라진-1-카르복실레이트 (132b)의 합성. 표제 화합물 132b를 화합물 1의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 132a 및 S23을 이용하여 제조하였다.

[1816] MS (ESI) m/z 852.0 $[M+H]^+$.

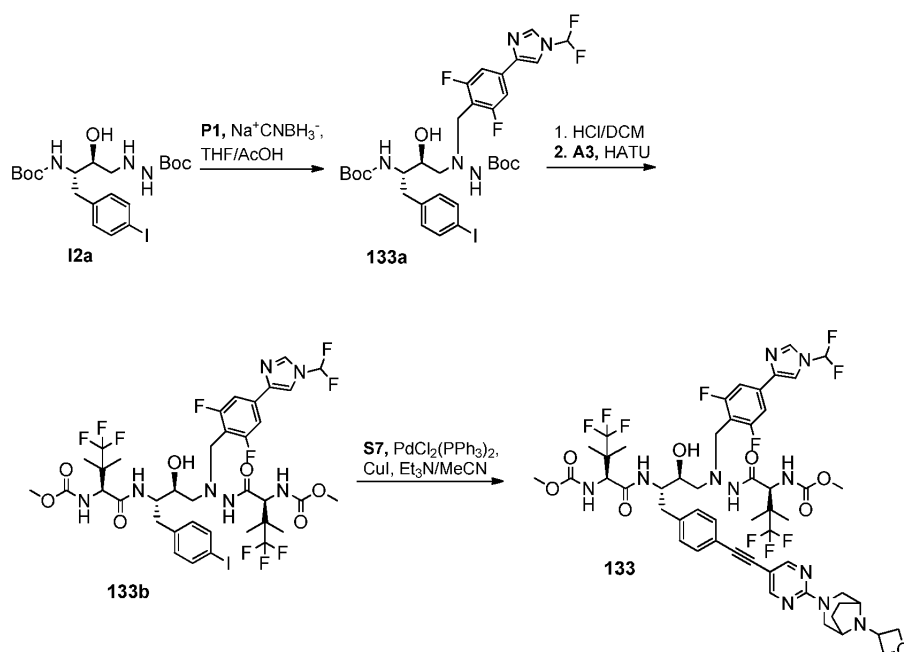
[1817] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.19 – 8.08 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 5H), 4.07 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.74 (ddd, J = 10.7, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.87 – 2.69 (m, 3H), 1.37 (s, 7H), 1.31 (s, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

[1818] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-8-(4-((6-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (132) 표제 화합물 132를 중간체 12의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 132b를 이용하여 제조하였다.

[1819] MS (ESI) m/z 1102.3 $[M+H]^+$.

[1820] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.25 – 8.10 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.15 (dd, J = 20.4, 9.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.21 – 4.03 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.81 – 3.61 (m, 6H), 2.97 – 2.80 (m, 2H), 2.80 – 2.66 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

[1821] 실시예 133



[1822]

[1823] tert-부틸 2-((2S,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-4-(4-아이오도페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라진-1-카르복실레이트 (133a)의 합성 12a (0.28 g, 0.53 mmol) 및 P1 (172 mg, 0.67 mmol)의 혼합물을 THF/AcOH (12 mL, 3:1)의 혼합물 중에 용해시켰다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (2.49 mmol/수지 상 gr, 0.44 g, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 여과하고, 여과된 수지를 EtOAc로 수회 행구었다. 합한 여과물을 감압하에 농축시키고; 잔류물을 EtOAc/헥산으로부터의 재결정화/침전시켜 133a (351.6 mg, 87.3%)를 수득하였다.

[1824] MS (ESI) m/z 764.09 $[M+H]^+$

[1825] 메틸 ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-11-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (133b)의 합성. 133a (75%, 0.3 g, 0.29

mmol)를 DCM (10 mL) 및 HCl (디옥산 중 4.0M, 2.6 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 3시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시키고, 조 물질을 DCM (10 mL) 및 HATU (0.24 g, 0.64 mmol) 중에 용해시키고, N, N-디이소프로필에틸아민 (0.6 mL, 0.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 A3 (0.21 g, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 5 mL로 희석하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 5% LiCl, 포화 NaHCO₃, 및 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (30%에서 70% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 133b (296 mg, 67%)를 수득하였다.

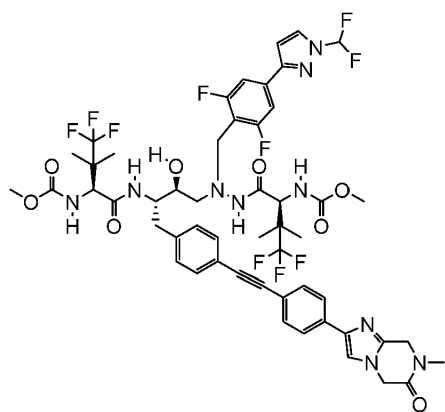
[1826] MS (ESI) m/z 1014.6 [M+H]⁺.

[1827] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (s, 0H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.92 - 2.67 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

[1828] 메틸 ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-15,15-디메틸-11-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (133) 바이알에서, MeCN: Et₃N 3:1(1mL)의 혼합물 중 133b (50 mg, 0.05 mmol), S7 (17 mg, 0.06 mmol), 아이오딘화구리 (I) (4.0 mg, 0.02 mmol), 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (99%, 11.1 mg, 0.02 mmol)의 용액을 탈기시킨 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 감압 하에 농축시켰다. HPLC에 의해 정제하고, 동결건조시켜 133을 수득하였다.

[1829] MS (ESI) m/z 1156.4 [M+H]⁺.

[1830] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.44 (s, 2H), 8.09 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (t, J = 60.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 18.4, 8.1 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 8.6 Hz, 5H), 3.37 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.62 (m, 4H), 2.56 (s, 1H), 2.12 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



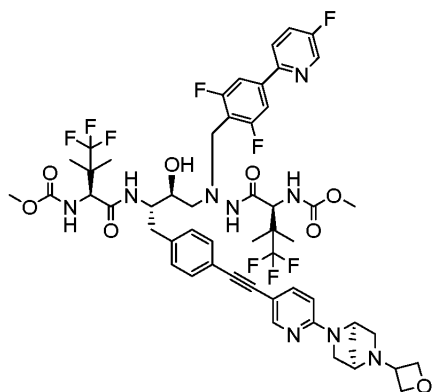
[1831]

[1832] 실시예 134

[1833] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((4-(7-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 중간체: P4, A3, 및 S5.

[1834] MS (ESI) m/z 1137.1 [M+H]⁺.

- [1835] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 6H), 7.46 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 5H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 2.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 1.07 (s, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 4H), 0.94 (s, 3H).



[1836]

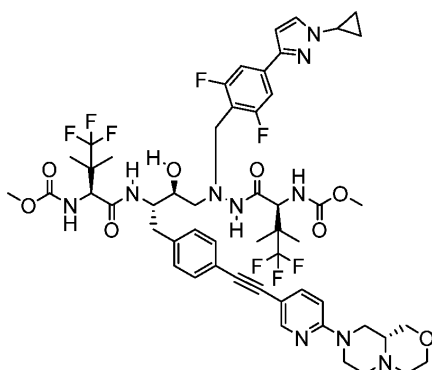
[1837] 실시예 135

[1838] 메틸 ((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-15,15-디메틸-11-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트(135).

[1839] 중간체: P14, A3, 및 S6.

[1840] MS (ESI) m/z 1120.2 $[M+H]^+$.

[1841] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.86 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.49 (dq, J = 11.2, 6.0, 5.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.06 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1842]

[1843] 실시예 136

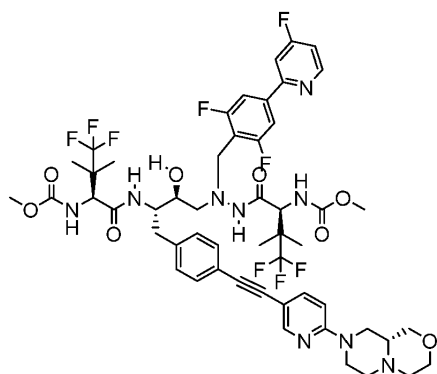
[1844] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-8-(4-((6-((R)-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-

일)카르바메이트 (136).

[1845] 중간체: P13, A3, 및 S8.

[1846] MS (ESI) m/z 1118.6 $[M+H]^+$.

[1847] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 5.4, 2.6 Hz, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.47 (dt, J = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (s, 0H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 22.7, 13.2 Hz, 2H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 9.3 Hz, 6H), 3.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 0H), 2.81 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 4H), 1.04 (d, J = 2.8 Hz, 0H), 1.02 (s, 2H), 1.00 – 0.95 (m, 1H), 0.94 (s, 3H).



[1848]

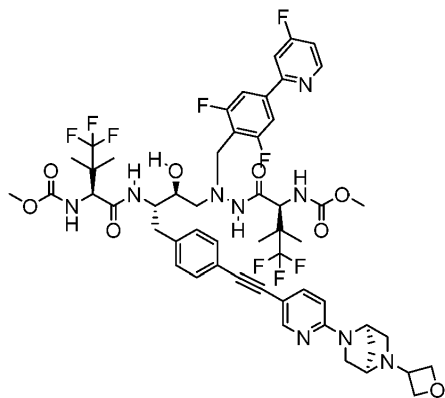
[1849] 실시예 137

[1850] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(4-플루오로피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-8-(4-((6-((R)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (137).

[1851] 중간체: P15, A3, 및 S8.

[1852] MS (ESI) m/z 1118.6 $[M+H]^+$.

[1853] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.56 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 23.4, 12.6 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 10.4 Hz, 4H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.48 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 4H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 1.06 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1854]

[1855]

실시예 138

[1856]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(4-플루오로피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (138).

[1857]

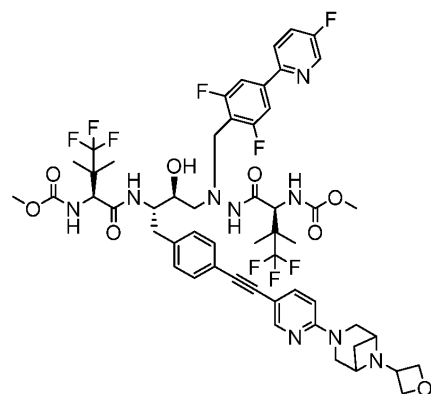
중간체: P15, A3, 및 S6.

[1858]

MS (ESI) m/z 1120.6 $[M+H]^+$.

[1859]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.56 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 14.3, 8.7 Hz, 3H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.74 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.49 (dd, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.06 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1860]

[1861]

실시예 139

[1862]

메틸 ((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-15,15-디메틸-11-(4-((6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (139).

[1863]

중간체: P14, A3, 및 S4.

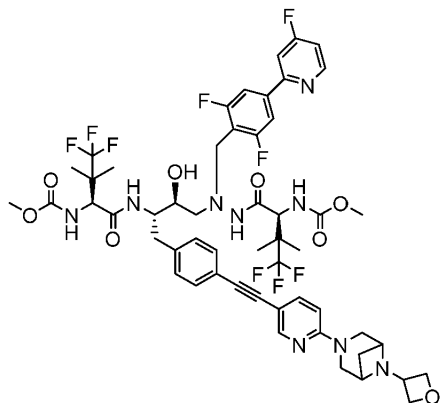
[1864]

MS (ESI) m/z 1120.2 $[M+H]^+$.

[1865]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz,

1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 4H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.07 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.07 (s, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1866]

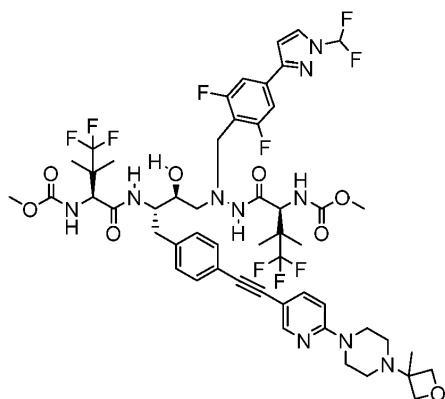
[1867] 실시예 140

[1868] 메틸 ((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-디플루오로-4-(4-플루오로피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-15,15-디메틸-11-(4-((6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (140).

[1869] 중간체: P15, A3, 및 S4.

[1870] MS (ESI) m/z 1120.2 [M+H]⁺.

[1871] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 6.84 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.16 (s, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 2H), 1.03 (s, 3H).



[1872]

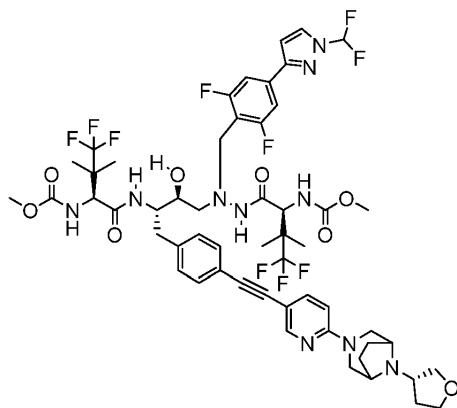
[1873] 실시예 141

[1874] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(4-(3-메틸옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (141).

[1875] 중간체: P4, A3, 및 S10.

[1876] MS (ESI) m/z 1143 [M+H]⁺.

[1877] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 3H), 4.05 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (d, J = 8.7 Hz, 7H), 2.75 (dd, J = 44.1, 8.8 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).



[1878]

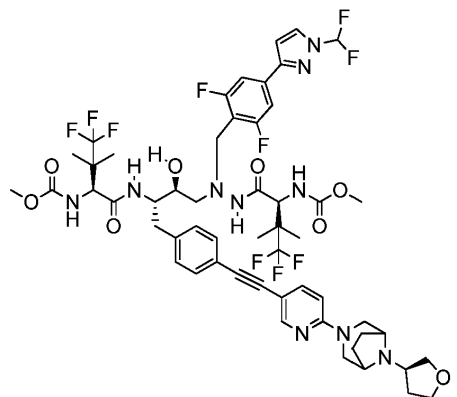
[1879] 실시예 142

[1880] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-(((6-(8-((S)-테트라히드로푸란-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헵사데칸-14-일)카르바메이트 (142).

[1881] 중간체: P4, A3, 및 S11.

[1882] MS (ESI) m/z 1170.2 $[M+H]^+$.

[1883] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.45 (s, OH), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 4.05 - 3.89 (m, 3H), 3.88 - 3.56 (m, 8H), 3.06 - 2.85 (m, 3H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 3H), 1.16 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1884]

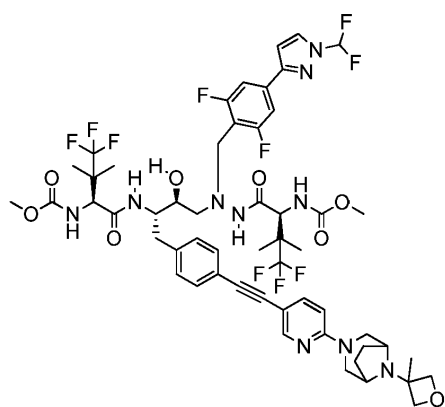
[1885] 실시예 143

[1886] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(8-((R)-테트라히드로푸란-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (143).

[1887] 중간체: P4, A3, 및 S12.

[1888] MS (ESI) m/z 1170.1 [M+H]⁺.

[1889] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.57 (m, 8H), 2.97 - 2.84 (m, 3H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 3H), 1.16 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1890]

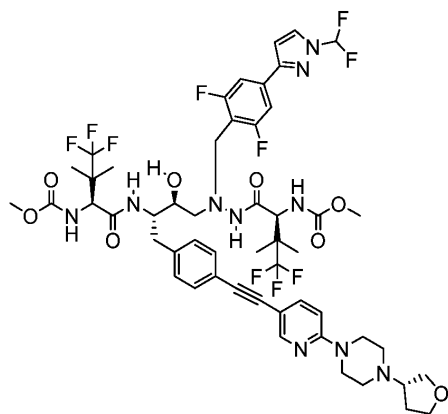
[1891] 실시예 144

[1892] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(3-메틸옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (144).

[1893] 중간체: P4, A3, 및 S13.

[1894] MS (ESI) m/z 1170.9 [M+H]⁺.

[1895] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 8.2, 4.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.11 (dt, J = 11.9, 2.1 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.69 (s, 0H), 2.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1896]

[1897]

실시예 145

[1898]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(4-((S)-테트라히드로푸란-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (145).

[1899]

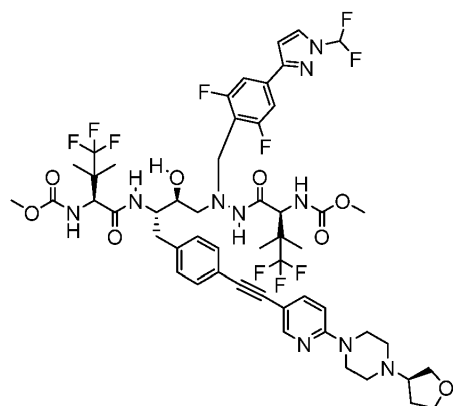
중간체: P4, A3, 및 S15.

[1900]

MS (ESI) m/z 1143.5 $[M+H]^+$.

[1901]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.36 - 8.26 (m, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 0H), 7.57 (dd, J = 7.3, 3.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 0H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 5H), 4.00 - 3.82 (m, 3H), 3.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.9 Hz, 6H), 2.97 - 2.85 (m, 3H), 2.55 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.16 (s, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1902]

[1903]

실시예 146

[1904]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(4-((R)-테트라히드로푸란-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (146).

[1905]

중간체: P4, A3, 및 S14.

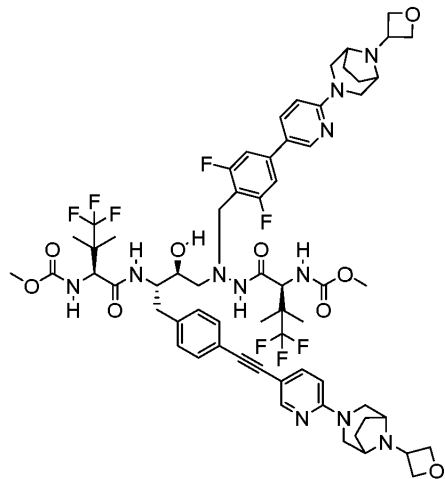
[1906]

MS (ESI) m/z 1143.5 $[M+H]^+$.

[1907]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz,

1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, OH), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.95 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.42 (s, OH), 2.21 (d, J = 8.5 Hz, OH), 1.16 (s, 5H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[1908]

[1909]

실시예 147

[1910]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (147).

[1911]

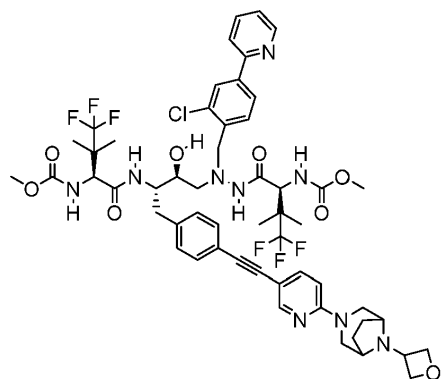
중간체: P22, A3, 및 S3.

[1912]

MS (ESI) m/z 1282.4 [M+H]⁺.

[1913]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.43 - 8.31 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 4H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 4.74 - 4.68 (m, 4H), 4.37 - 4.17 (m, 6H), 4.10 - 3.99 (m, 6H), 3.86 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.34 - 3.25 (m, 5H), 2.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1914]

[1915]

실시예 148

[1916]

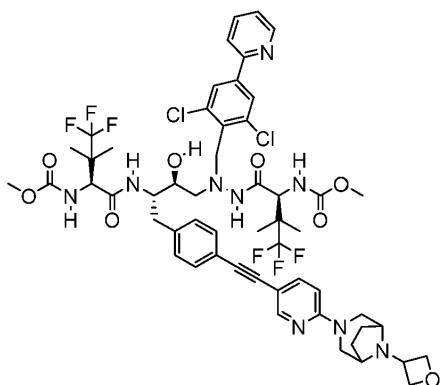
메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-클로로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-

(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (148).

[1917] 중간체: P25, A3, 및 S3.

[1918] MS (ESI) m/z 1114.7 $[M+H]^+$.

[1919] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 2H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 3H), 3.99 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.87 - 2.68 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).



[1920]

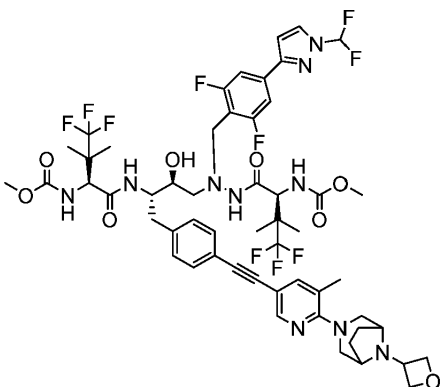
[1921] 실시예 149

[1922] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디클로로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (149).

[1923] 중간체: P24, A3, 및 S3.

[1924] MS (ESI) m/z 1148.5 $[M+H]^+$.

[1925] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.71 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 2H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 4H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.05 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).



[1926]

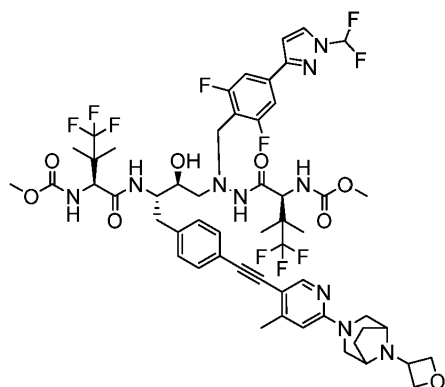
[1927] 실시예 150

[1928] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((5-메틸-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (150).

[1929] 중간체: P4, A3, 및 S44.

[1930] MS (ESI) m/z 1171.1 [M+H]⁺.

[1931] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 2H), 4.73 - 4.68 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.27 (s, 5H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.38, -77.71, -77.88, -96.97 (dd, J = 59.8, 18.8 Hz), -114.92.



[1932]

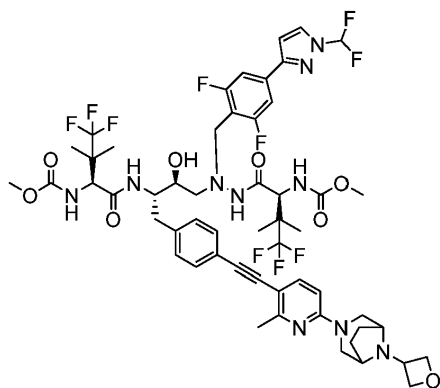
[1933] 실시예 151

[1934] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((4-메틸-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (151).

[1935] 중간체: P4, A3, 및 S46.

[1936] MS (ESI) m/z 1171.3 [M+H]⁺.

[1937] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 0H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 0H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0H), 6.79 (s, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.29 (s, 0H), 4.16 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.78 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.16 (s, 4H), 1.13 (d, J = 12.7 Hz, 7H), 1.02 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.38, -77.71, -77.82, -96.97 (dd, J = 59.8, 18.6 Hz), -114.92



[1938]

[1939]

실시예 152

[1940]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-메틸-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (152).

[1941]

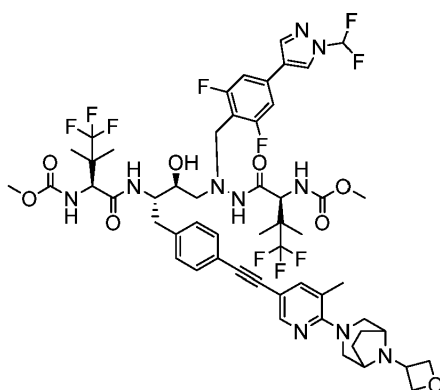
중간체: P4, A3, 및 S45.

[1942]

MS (ESI) m/z 1170.6 $[M+H]^+$.

[1943]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (s, OH), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (s, OH), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.38 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.2 Hz, 4H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 18.8, 5.2 Hz, 3H), 2.78 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 2.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.16 (s, 5H), 1.13 (d, J = 13.1 Hz, 7H), 1.02 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.39, -77.71, -77.86, -96.97 (dd, J = 59.9, 18.5 Hz), -114.92



[1944]

[1945]

실시예 153

[1946]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((5-메틸-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (153).

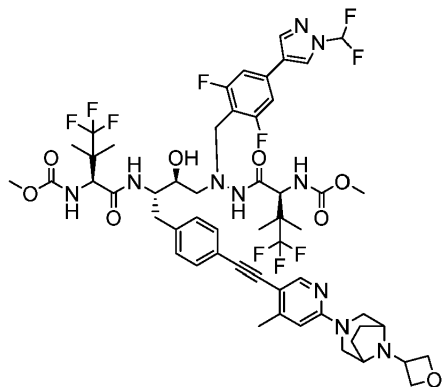
[1947]

중간체: P7, A3, 및 S44.

[1948]

MS (ESI) m/z 1170.6 $[M+H]^+$.

- [1949] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (td, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 4H), 7.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.79 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 0H), 3.47 (dt, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.99 (s, 0H), 2.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.34 (s, 0H), 2.24 (s, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 0H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.39, -77.51, -77.71, -96.88 (d, J = 59.6 Hz), -115.03, -130.01.



[1950]

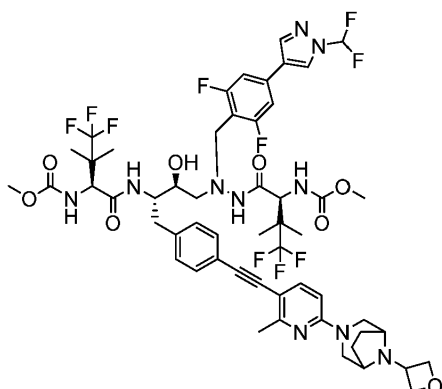
[1951] 실시예 154

[1952] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((4-메틸-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (154).

[1953] 중간체: P7, A3, 및 S46.

[1954] MS (ESI) m/z 1169.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1955] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (s, 0H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 0H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 3H), 4.12 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94 - 2.73 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.4 Hz, 0H), 1.20 - 1.10 (m, 10H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.35, -77.62, -77.67, -96.90 (d, J = 59.9 Hz), -115.01.



[1956]

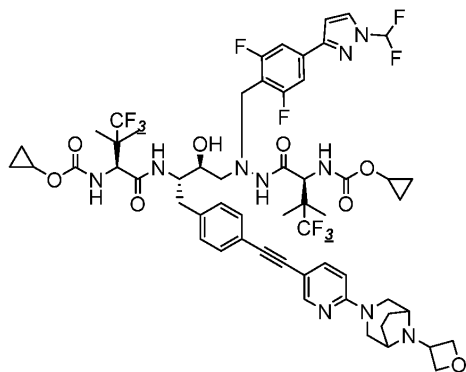
[1957] 실시예 155

[1958] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-메틸-6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (155).

[1959] 중간체: P7, A3, 및 S45.

[1960] MS (ESI) m/z 1169.7 [M+H]⁺.

[1961] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.64 (s, 0H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 5H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.66 (s, 4H), 2.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 4H), 2.03 (s, 0H), 1.98 (s, 1H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 5H), 1.15 (s, 4H), 1.12 (s, 4H), 1.03 (s, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.36, -77.48, -77.68, -96.91 (d, J = 59.7 Hz).



[1962]

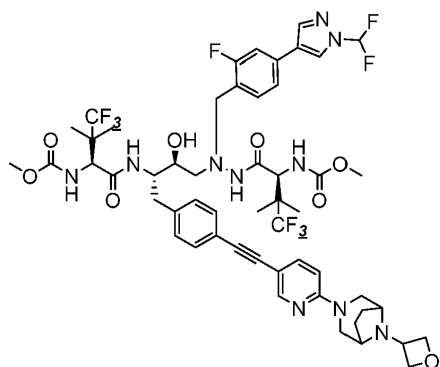
[1963] 실시예 156

[1964] 시클로프로필 ((2S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-((시클로프로폭시카르보닐)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미도)-2-히드록시-4-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (156).

[1965] 중간체: P4, A6, 및 S3.

[1966] MS (ESI) m/z 1208.0 [M+H]⁺.

[1967] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.30 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.05 - 4.90 (m, 3H), 4.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 4.24 - 3.84 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.01 - 2.66 (m, 5H), 2.22 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 2H), 2.03 (s, 32H), 1.29 (s, 1H), 1.19 - 1.07 (m, 10H), 1.03 (s, 3H), 1.00 - 0.50 (m, 8H).



[1968]

[1969]

실시예 157

[1970]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (157).

[1971]

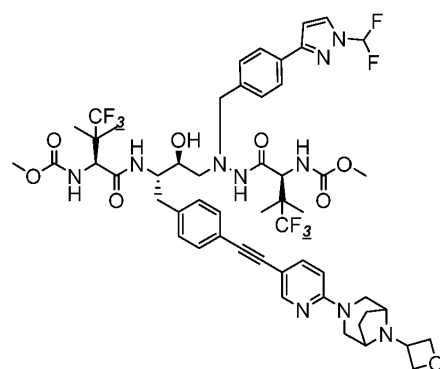
중간체: P8, A3, 및 S3.

[1972]

MS (ESI) m/z 1138.1 $[M+H]^+$.

[1973]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 6H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 3H), 4.81 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 3H), 4.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 5H), 4.14 (dd, J = 4.7, 2.4 Hz, 4H), 4.08 - 3.83 (m, 3H), 3.70 (d, J = 24.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 14.1, 1.7 Hz, 3H), 3.29 (p, J = 1.6 Hz, 6H), 2.93 - 2.66 (m, 5H), 2.28 - 2.02 (m, 3H), 1.11 (d, J = 14.3 Hz, 7H), 1.04 (s, 4H), 0.93 (s, 4H).



[1974]

[1975]

실시예 158

[1976]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (158).

[1977]

중간체: P6, A3, 및 S3.

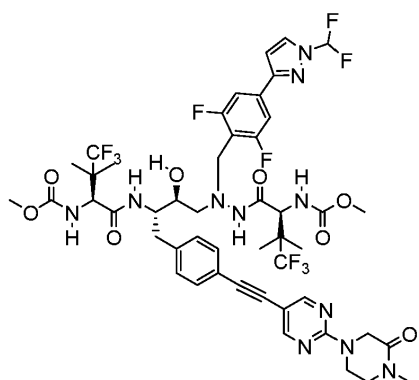
[1978]

MS (ESI) m/z 1120.2 $[M+H]^+$.

[1979]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.20 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.16 - 7.99 (m, 2H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.89 (dt, J = 13.1, 4.1 Hz, 4H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 3H),

3.12 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 3H), 2.98 - 2.60 (m, 4H), 1.96 - 1.86 (m, 3H), 1.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 9.3 Hz, 7H), 1.02 (s, 3H), 1.00 - 0.76 (m, 4H).



[1980]

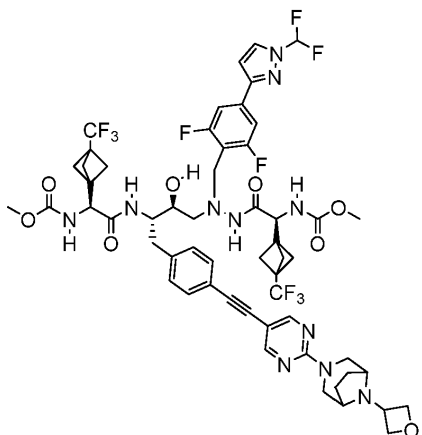
[1981] 실시예 159

[1982] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (159).

[1983] 중간체: P4, A3, 및 S58.

[1984] MS (ESI) m/z 1102.2 [M+H]⁺.

[1985] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 2H), 8.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (t, J = 61.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (d, J = 15.7 Hz, 4H), 3.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.03 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.90 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).



[1986]

[1987] 실시예 160

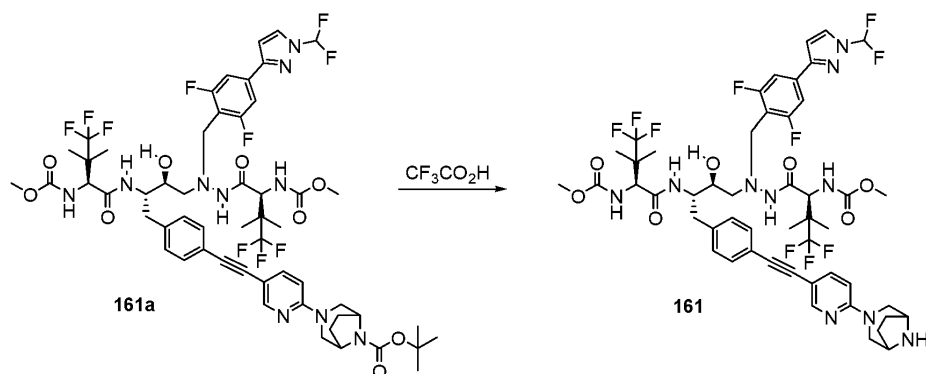
[1988] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5,14-비스(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자테트라데칸-14-일)카르바메이트 (160).

[1989] 중간체: P4, A8, 및 S7.

[1990] MS (ESI) m/z 1205.1 [M+H]⁺.

[1991] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.51 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 60.0, 59.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 3H), 4.08 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.04 - 2.85 (m, 3H), 2.79 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 8.9, 3.9 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 12.2, 6.9 Hz, 2H), 1.86 - 1.65 (m, 12H).

[1992] 실시예 161



[1993]

[1994] tert-부틸 3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일) 히드라지닐)-3-히드록시-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)부틸)페닐)에티닐)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (161a).

[1995] MS (ESI) m/z 1200.0 $[M+H]^+$.

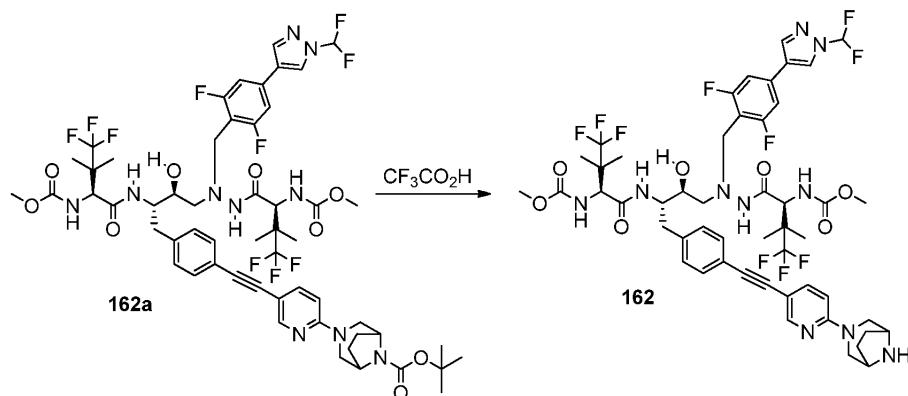
[1996] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.27 - 8.14 (m, 2H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 4.02 - 3.87 (m, 4H), 3.67 (d, J = 10.7 Hz, 10H), 3.28 - 3.18 (m, 3H), 3.03 - 2.85 (m, 4H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

[1997] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (161). DCM (2 mL) 중 161a (57.8 mg, 0.040 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.150 ml, 1.96 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하고, 생성물을 동결건조시켜 161을 수득하였다.

[1998] MS (ESI) m/z 1200.0 $[M+H]^+$.

[1999] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.71 - 7.36 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 4H), 4.16 (d, J = 28.1 Hz, 4H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.1 Hz, 8H), 3.26 - 3.17 (m, 3H), 2.99 - 2.69 (m, 5H), 2.19 - 1.96 (m, 5H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

[2000] 실시예 162



[2001]

[2002] tert-부틸 3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-2-((메톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)부틸)페닐)에틸닐)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (162a)의 합성.

[2003] 중간체: P7, A3, 및 S16.

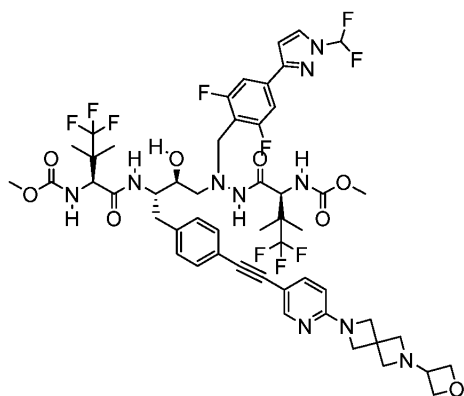
[2004] MS (ESI) m/z 1199.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2005] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.21 – 8.09 (m, 3H), 7.89 (dd, $J = 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.69 – 7.32 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 4H), 7.14 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.23 – 4.00 (m, 2H), 3.97 – 3.82 (m, 3H), 3.67 (d, $J = 9.7$ Hz, 5H), 3.28 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.00 – 2.70 (m, 4H), 2.08 – 1.91 (m, 2H), 1.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.23 – 1.08 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).

[2006] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트. 표제 화합물 162를 화합물 161의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 162a를 이용하여 제조하였다.

[2007] MS (ESI) m/z 1099.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2008] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 14.9, 8.2$ Hz, 4H), 6.73 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 4H), 4.13 – 3.91 (m, 4H), 3.83 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 10.5$ Hz, 7H), 3.14 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 47.8, 9.1$ Hz, 4H), 2.12 – 1.85 (m, 3H), 1.16 – 0.97 (m, 9H), 0.94 (s, 3H).



[2009]

[2010]

실시예 163

[2011]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(6-(옥세탄-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (163).

[2012]

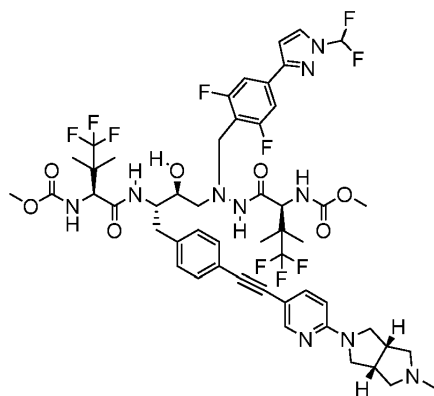
중간체: P4, A3, 및 S17.

[2013]

MS (ESI) m/z 1141.7 $[M+H]^+$.

[2014]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 - 8.03 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 6H), 4.28 (s, 4H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[2015]

[2016]

실시예 164

[2017]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((3aR,6aS)-5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (164).

[2018]

중간체: P4, A3, 및 S18.

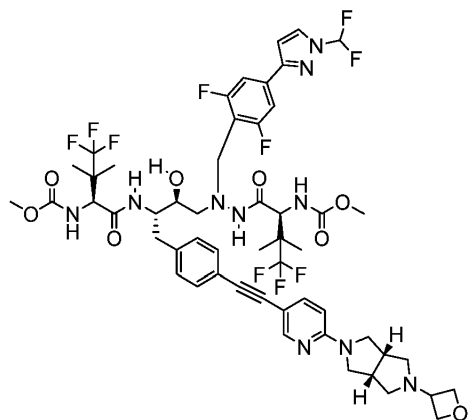
[2019]

MS (ESI) m/z 1114.3 $[M+H]^+$.

[2020]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.19 - 8.05 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J =

8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.58 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 3.36 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 2.84 (dd, J = 18.9, 9.2 Hz, 5H), 2.70 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[2021]

[2022]

실시예 165

[2023]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((3aR,6aS)-5-(옥세탄-3-일)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라자핵사데칸-14-일)카르바메이트 (165).

[2024]

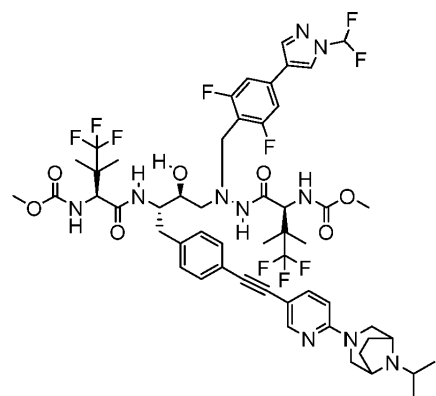
중간체: P4, A3, 및 S19.

[2025]

MS (ESI) m/z 1156.2 [M+H]⁺.

[2026]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 4.63 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 4.3 Hz, 6H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.87 - 2.62 (m, 4H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[2027]

[2028]

실시예 166

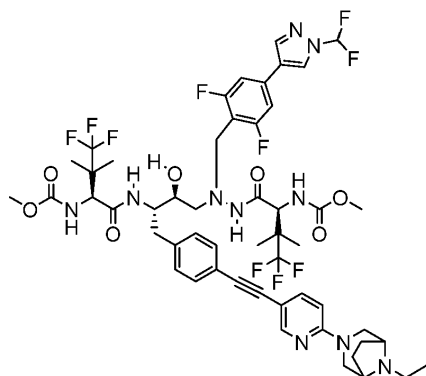
[2029]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-8-(4-((6-(8-이소프로필-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라자핵사데칸-14-일)카르바메이트 (166).

[2030] 중간체: P7, A3, 및 S22.

[2031] MS (ESI) m/z 1142.5 $[M+H]^+$.

[2032] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.44 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 0H), 7.41 (s, 0H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 13.7, 8.3 Hz, 3H), 6.73 (dd, J = 18.5, 9.6 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 4.30 - 4.15 (m, 3H), 4.13 - 3.94 (m, 3H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 3.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.91 - 2.64 (m, 3H), 2.14 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.12 - 0.97 (m, 9H), 0.94 (s, 3H).



[2033]

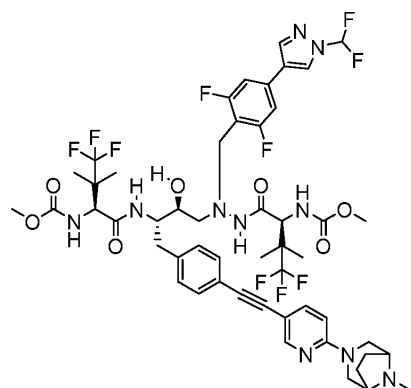
[2034] 실시예 167

[2035] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-8-(4-((6-(8-에틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (167).

[2036] 중간체: P7, A3, 및 S21.

[2037] MS (ESI) m/z 1128.6 $[M+H]^+$.

[2038] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.44 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 21.7 Hz, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 13.9, 8.2 Hz, 4H), 6.73 (dd, J = 18.8, 9.5 Hz, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 3H), 4.13 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.5 Hz, 7H), 3.09 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.72 (m, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 9H), 0.94 (s, 3H).



[2039]

[2040] 실시예 168

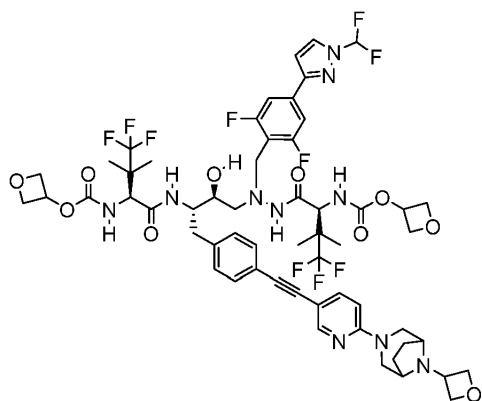
[2041] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오

로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (168).

[2042] 중간체: P7, A3, 및 S20.

[2043] MS (ESI) m/z 1113.4 $[M+H]^+$.

[2044] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.45 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 8.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 14.5, 8.2 Hz, 5H), 6.74 (dd, J = 15.5, 9.4 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 17.7, 11.9 Hz, 3H), 4.02 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.4 Hz, 7H), 3.16 (s, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 0H), 2.85 - 2.58 (m, 6H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.13 - 0.96 (m, 9H), 0.94 (s, 3H).



[2045]

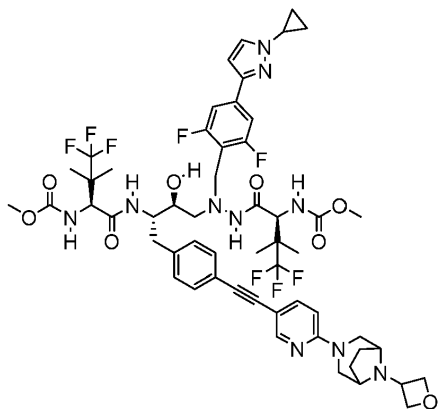
[2046] 실시예 169

[2047] 옥세탄-3-일 ((2S)-1-(2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((2S,3S)-2-히드록시-4-(4-((6-(8-옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)-3-((S)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-2-(((옥세탄-3-일옥시)카르보닐)아미노)부탄아미도)부틸)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (169).

[2048] 중간체: P4, A4, 및 S3.

[2049] MS (ESI) m/z 1239.3 $[M+H]^+$.

[2050] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.29 (dp, J = 17.2, 5.7 Hz, 2H), 4.76 - 4.73 (m, 4H), 4.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.56 (ddd, J = 10.3, 7.3, 5.4 Hz, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 3H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 3H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).



[2051]

[2052]

실시예 170

[2053]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (170).

[2054]

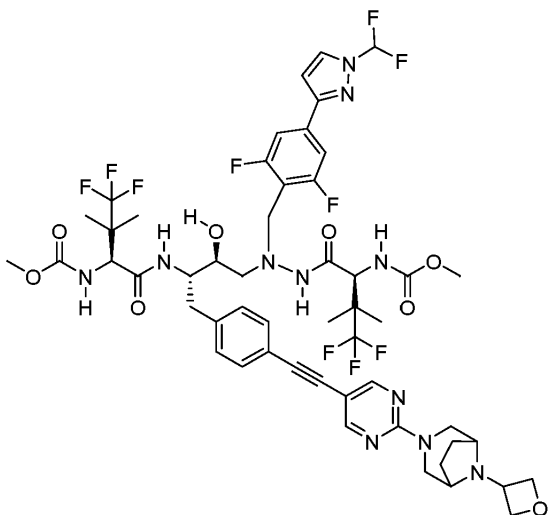
중간체: P13, A3, 및 S3.

[2055]

MS (ESI) m/z 1146.0 $[M+H]^+$.

[2056]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.29 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 4.9, 4.4, 2.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.95 - 2.70 (m, 4H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.22 - 1.04 (m, 13H), 1.02 (s, 3H).



[2057]

[2058]

실시예 171

[2059]

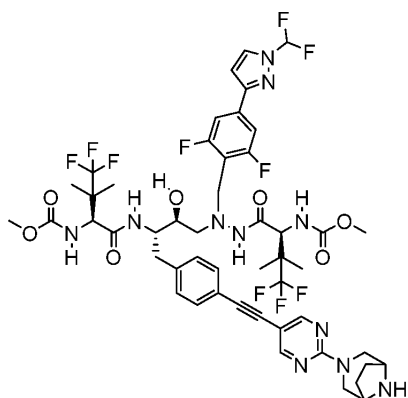
메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (171).

[2060]

중간체: P4, A3, 및 S7.

[2061] MS (ESI) m/z 1156.4 $[M+H]^+$.

[2062] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.43 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 59.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 3H), 2.68 (dd, J = 12.6, 9.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[2063]

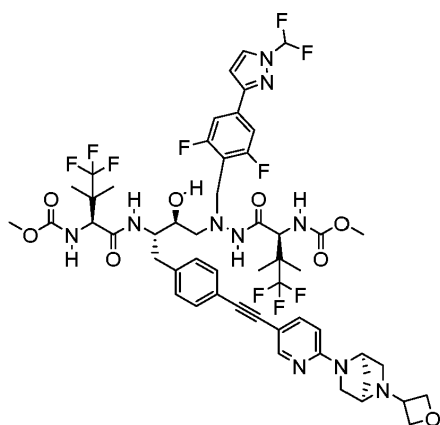
[2064] 실시예 172

[2065] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (172).

[2066] 중간체: P4, A3, 및 S36.

[2067] MS (ESI) m/z 1100.4 $[M+H]^+$.

[2068] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.41 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 59.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 5H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.87 - 2.61 (m, 4H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).



[2069]

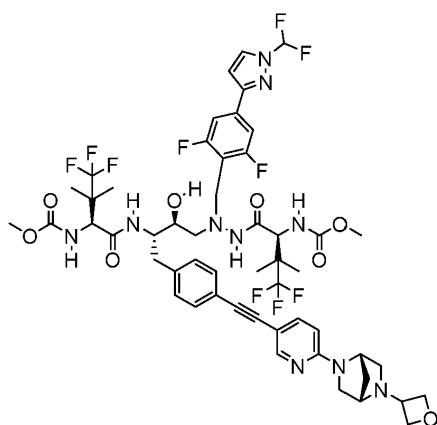
[2070] 실시예 173

[2071] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (173).

[2072] 중간체: P4, A3, 및 S6.

[2073] MS (ESI) m/z 1141.5 [M+H]⁺.

[2074] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.52 - 4.49 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).



[2075]

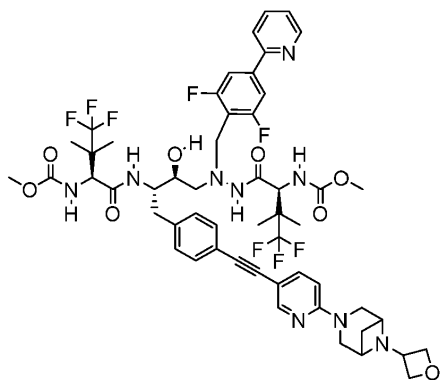
[2076] 실시예 174

[2077] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-((1S,4S)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (174).

[2078] 중간체: P4, A3, 및 S30.

[2079] MS (ESI) m/z 1141.6 [M+H]⁺.

[2080] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.25 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.53 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.94 - 2.73 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).



[2081]

[2082]

실시예 175

[2083]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (175).

[2084]

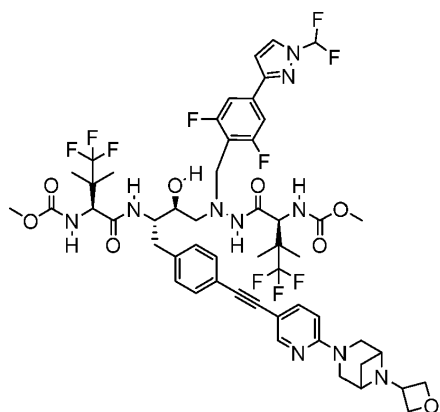
중간체: P28, A3, 및 S4.

[2085]

MS (ESI) m/z 1102.4 $[M+H]^+$.

[2086]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.88 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.97 (s, 3H), 4.62 (dd, J = 8.1, 4.1 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 4H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.11 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[2087]

[2088]

실시예 176

[2089]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (176).

[2090]

중간체: P4, A3, 및 S4.

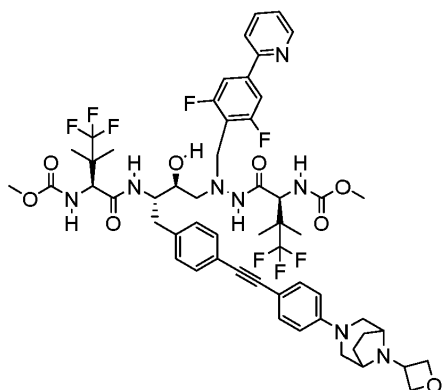
[2091]

MS (ESI) m/z 1141.8 $[M+H]^+$.

[2092]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz,

1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.07 - 4.91 (m, 3H), 4.61 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 3H), 3.95 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.95 - 2.70 (m, 4H), 2.10 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



[2093]

[2094]

실시예 177

[2095]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((4-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (177).

[2096]

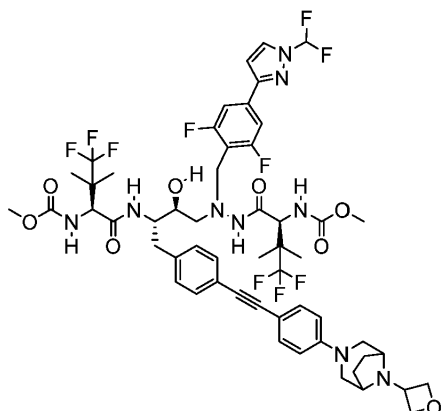
중간체: P28, A3, 및 S3.

[2097]

MS (ESI) m/z 1115.9 [M+H]⁺.

[2098]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.69 - 8.60 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.94 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 3H), 4.84 - 4.76 (m, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 4H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.21 (q, J = 11.1, 10.5 Hz, 4H), 1.27 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.39, -77.73, -77.85, -114.65.



[2099]

[2100]

실시예 178

[2101]

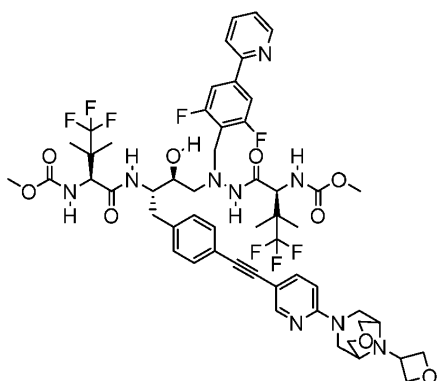
메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((4-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-

일)카르바메이트 (178).

[2102] 중간체: P4, A3, 및 S3.

[2103] MS (ESI) m/z 1154.4 [M+H]⁺.

[2104] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 3H), 4.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 3.85 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.85 - 2.63 (m, 4H), 2.18 - 1.99 (m, 4H), 1.22 - 1.18 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.40, -77.49, -77.73, -96.96 (dd, J = 60.0, 18.7 Hz), -114.92.



[2105]

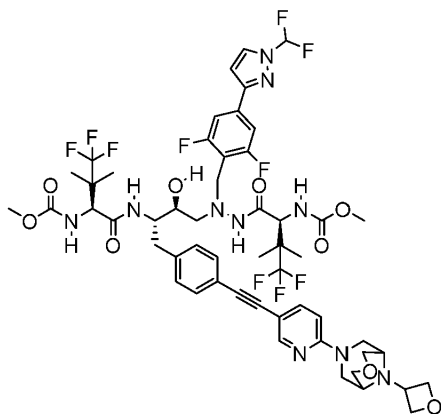
[2106] 실시예 179

[2107] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(9-(옥세탄-3-일)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (179).

[2108] 중간체: P28, A3, 및 S1.

[2109] MS (ESI) m/z 1133.1 [M+H]⁺.

[2110] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 8.02 - 7.82 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.13 - 3.89 (m, 7H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 - 3.65 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.37, -77.71, -77.99, -114.58.



[2111]

[2112]

실시예 180

[2113]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(9-(옥세탄-3-일)-3-옥사-7,9-디아자비시클로[3.3.1]노난-7-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (180).

[2114]

중간체: P4, A3, 및 S1.

[2115]

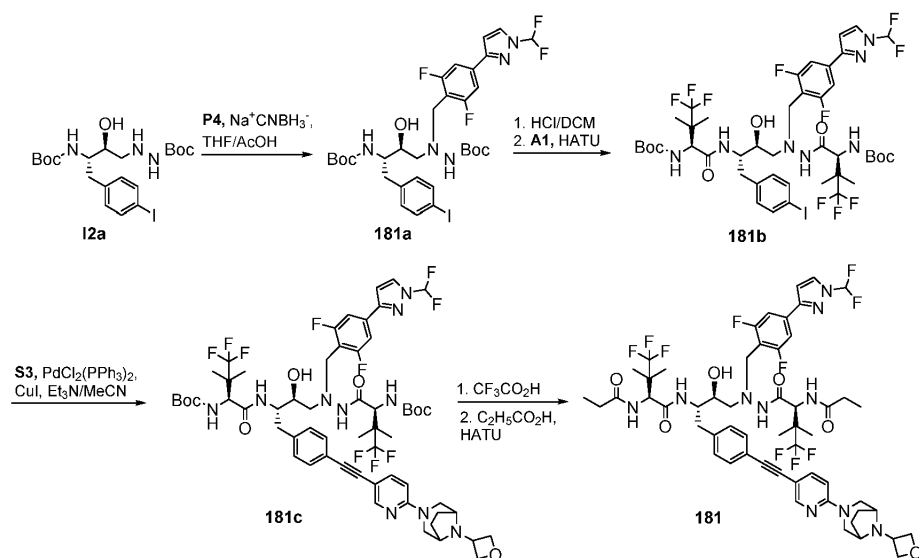
MS (ESI) m/z 1171.8 [M+H]⁺.

[2116]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 - 8.13 (m, 2H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 6H), 3.99 - 3.89 (m, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.72 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.38, -77.71, -77.85, -96.97 (dd, J = 59.7, 19.1 Hz), -114.93.

[2117]

실시예 181

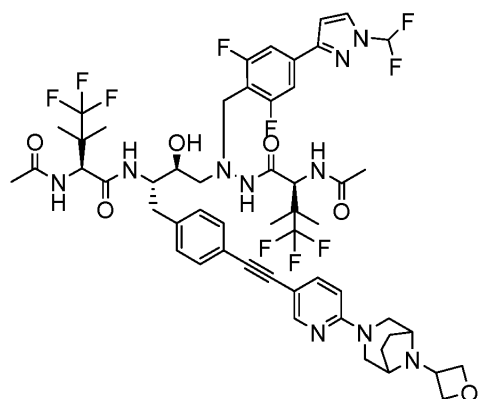


[2118]

[2119]

tert-부틸 2-((2S,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-4-(4-아이오도페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라진-1-카르복실레이트 (181a)의 합성. 표제 화합물 181a를 화합물 1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 12a 및 P4를 이용하여 제조하였다.

- [2120] MS (ESI) m/z 764.1 $[M+H]^+$.
- [2121] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 26.8 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.79 (tdd, J = 20.0, 11.2, 6.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 8H), 1.31 (s, 7H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -96.90 (d, J = 59.8 Hz), -115.32
- [2122] tert-부틸 ((6S,11S,12S,15S)-9-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-17,17,17-트리플루오로-11-히드록시-12-(4-아이오도벤질)-2,2,16,16-테트라메틸-4,7,14-트리옥소-6-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-3-옥사-5,8,9,13-테트라아자헵타데칸-15-일)카르바메이트 (181b)의 합성. 표제 화합물 181b를 중간체 12의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 181a 및 A1을 이용하여 제조하였다.
- [2123] MS (ESI) m/z 1098.6 $[M+H]^+$.
- [2124] tert-부틸 ((6S,11S,12S,15S)-9-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-17,17,17-트리플루오로-11-히드록시-2,2,16,16-테트라메틸-12-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4,7,14-트리옥소-6-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-3-옥사-5,8,9,13-테트라아자헵타데칸-15-일)카르바메이트 (181c) 표제 화합물 181c를 화합물 133의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 181b 및 S3을 이용하여 제조하였다.
- [2125] MS (ESI) m/z 1239.9 $[M+H]^+$.
- [2126] (2S)-N-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-2-프로피온아미도부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-1-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-5-일)에티닐)페닐)부탄-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-2-프로피온아미도부탄아미드 (181). DCM (10 mL) 중 181c (355 mg, 0.29 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 18시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 물질을 DMF (3 mL) 및 HATU (35.28 mg, 0.16 mmol) 중에 용해시키고, N, N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.74 mmol)을 첨가하고, 이어서 프로피온산 (0.01 mL, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 181을 수득하였다.
- [2127] MS (ESI) m/z 1152.1 $[M+H]^+$.
- [2128] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.20 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 3H), 4.66 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 6.3, 5.4 Hz, 3H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.00 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 3H), 2.95 - 2.71 (m, 4H), 2.21 (ttd, J = 7.5, 5.0, 2.3 Hz, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 9.3 Hz, 7H), 1.16 - 1.00 (m, 13H).



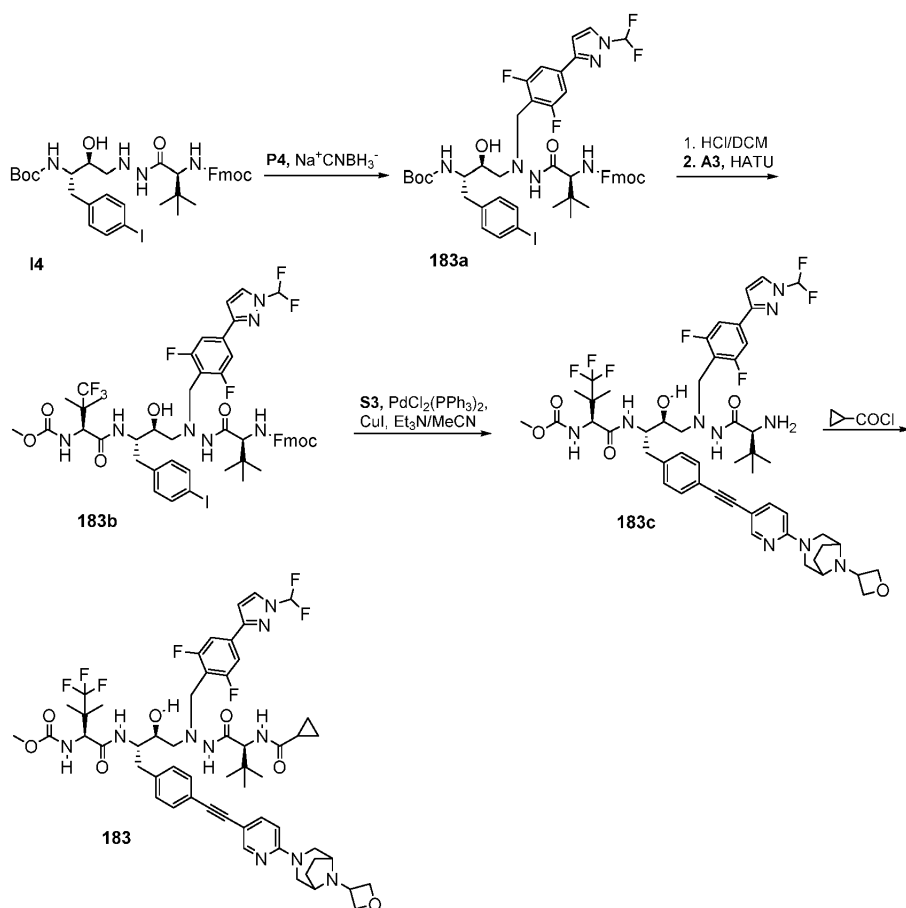
- [2129]
- [2130] 실시예 182

[2131] (2S)-2-아세트아미도-N-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-아세트아미도-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부타노일)-1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-3-히드록시-1-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)부탄-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드 (182). 표제 화합물 182를 화합물 181의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 중간체: P4, A1, S3 및 아세트산을 이용하여 제조하였다.

[2132] MS (ESI) m/z 1123.9 $[M+H]^+$.

[2133] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 3H), 4.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 6.3, 5.4 Hz, 3H), 4.15 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.98 - 3.65 (m, 5H), 3.11 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 3H), 2.98 - 2.67 (m, 4H), 2.13 (d, J = 10.3 Hz, 0H), 1.98 - 1.83 (m, 9H), 1.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 0H).

[2134] 실시예 183



[2135]

[2136] (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-4-(4-아이오도페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (183a) 표제 화합물 183a를 화합물 133a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 I4 및 P4를 이용하여 제조하였다.

[2137] MS (ESI) m/z 999.3 $[M+H]^+$.

[2138] (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-8-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (183b) 표제 화합물 183b를 화합물 133b의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 4a 및 A3을 이용하여 제조하였다.

[2139] MS (ESI) m/z 1124.6 [M+H]⁺.

[2140] 메틸 ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-3-히드록시-1-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)부탄-2-일)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (183c) 표제 화합물 183c를 화합물 133의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 183b 및 S3을 이용하여 제조하였다.

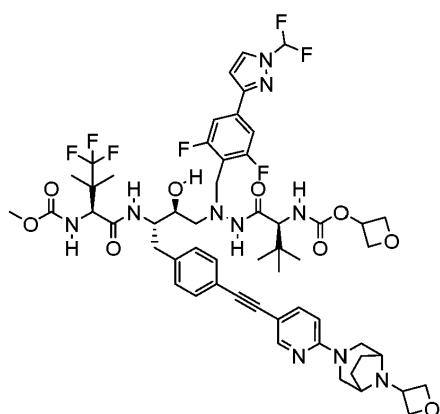
[2141] MS (ESI) m/z 1043.5 [M+H]⁺.

[2142] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.53 (d, J = 59.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 3H), 4.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 3H), 4.26 - 4.06 (m, 5H), 3.81 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 3H), 2.97 - 2.76 (m, 4H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

[2143] 메틸 ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-(시클로프로판카르복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-3-히드록시-1-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)부탄-2-일)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (183)의 합성 DCM (1 mL) 중 183c (45 mg, 0.33 mmol)의 용액에 5°C에서 Et₃N (0.03 ml, 0.23 mmol)을 첨가하고, 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (3.54 μl, 0.39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, MeOH로 희석하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 183을 수득하였다.

[2144] MS (ESI) m/z 1111.5 [M+H]⁺.

[2145] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 2H), 4.84 - 4.77 (m, 3H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 5H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 2.91 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.75 (dd, J = 8.2, 3.6 Hz, 2H).



[2146]

[2147] 실시예 184

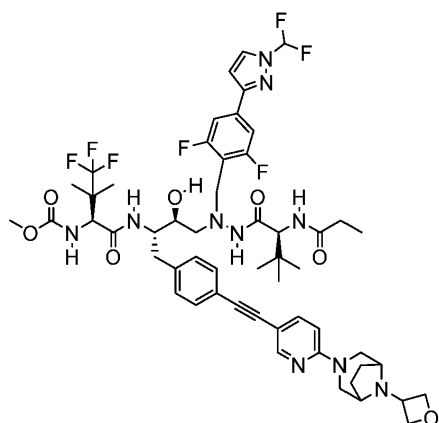
[2148] 메틸 ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-3,3-디메틸-2-((옥세탄-3-일옥시)카르보닐)아미노)부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-1-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)부탄-2-일)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-

1-옥소부탄-2-일)카르바메이트.

[2149] 중간체: P4, A3, S3 및 4-니트로페닐 옥세탄-3-일 카르보네이트.

[2150] MS (ESI) m/z 1143.6 $[M+H]^+$.

[2151] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.09 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.76 - 4.68 (m, 2H), 4.51 (dt, J = 23.0, 6.4 Hz, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 5H), 3.87 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.89 - 2.60 (m, 5H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.24 - 1.17 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.78 (s, 9H).



[2152]

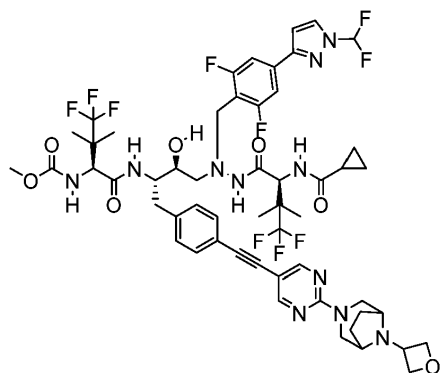
[2153] 실시예 185

[2154] 메틸 ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-3,3-디메틸-2-프로피온아미도부타노일)히드라지닐)-3-히드록시-1-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)페닐)부탄-2-일)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트.

[2155] 중간체: P4, A3, S3 및 프로피오닐 클로라이드

[2156] MS (ESI) m/z 1099.6 $[M+H]^+$.

[2157] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 59.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 2H), 4.73 - 4.69 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 3H), 4.09 - 4.02 (m, 4H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.84 - 2.64 (m, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.03 - 0.97 (m, 6H), 0.77 (s, 9H).



[2158]

[2159]

실시예 186

[2160]

메틸 ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-(시클로프로판카르복사미도)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부타노일)-1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질) 히드라지닐)-3-히드록시-1-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)부탄-2-일)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (186).

[2161]

중간체: P4, A3, S7 및 시클로프로판카르복실산.

[2162]

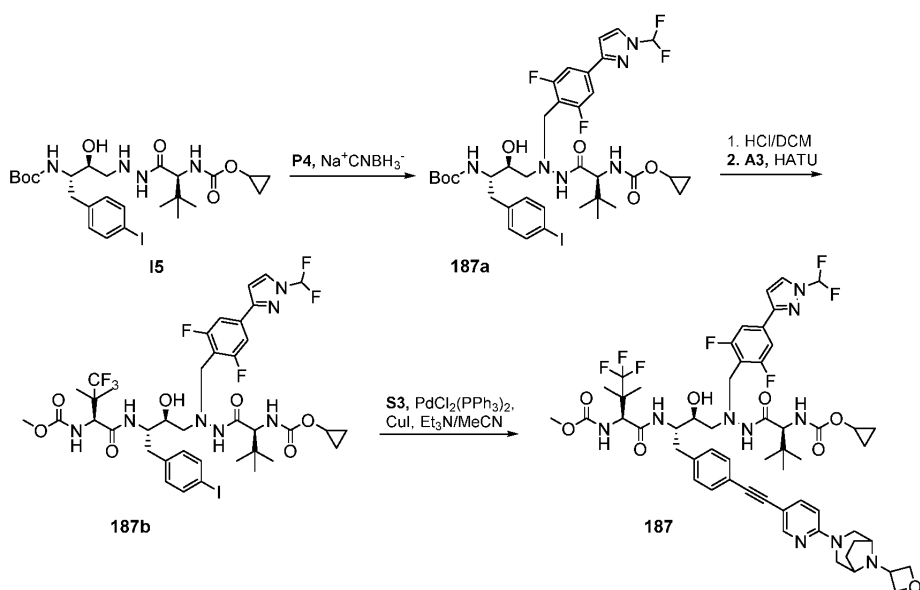
MS (ESI) m/z 1167.0 $M+H$ ⁺.

[2163]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 2H), 8.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.77 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.92 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.45 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 1H), 0.87 - 0.70 (m, 3H).

[2164]

실시예 187



[2165]

[2166]

시클로프로필 ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-4-(4-아이오도페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (187a)의 합성. 표제 화합물 187a를 화합물 133a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 15

및 P4를 이용하여 제조하였다.

[2167] MS (ESI) m/z 861.1 $[M+H]^+$.

[2168] 시클로프로필 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-8-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (187b)의 합성. 표제 화합물 187b를 화합물 133b의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 5a를 이용하여 제조하였다.

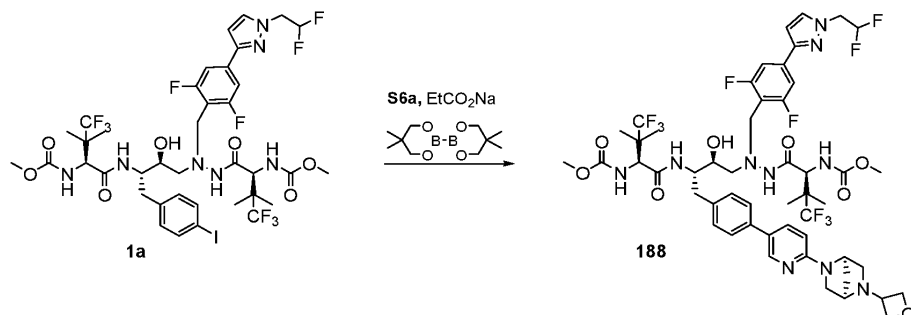
[2169] MS (ESI) m/z 986.5 $[M+H]^+$.

[2170] 시클로프로필 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (187)의 합성. 표제 화합물 187을 화합물 133의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 187b 및 S3을 이용하여 제조하였다.

[2171] MS (ESI) m/z 1127.4 $[M+H]^+$.

[2172] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.33 - 8.25 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, J = 59.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 4H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.97 - 2.73 (m, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.16 - 1.12 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.68 - 0.58 (m, 4H).

[2173] 실시예 188



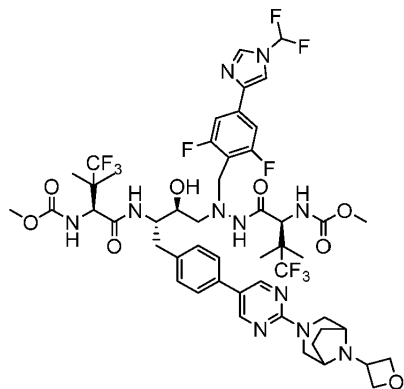
[2174]

[2175] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (188)의 합성 2-MeTHF (1 mL) 중 S6a (59.8 mg, 0.167 mmol), 비스(네오펜틸글리콜로에이트)디보론 (38 mg, 0.168 mmol), 프로피온산칼륨 (44.5 mg, 0.397 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2.8 mg, 0.004 mmol)의 현탁액을 아르곤으로 15분 동안 탈기시킨 다음, 90℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, H_2O 중 1M 인산칼륨 (0.39 mL)을 첨가하고, 5분 동안 탈기시켰다. 2-Me THF (1 mL) 중 $Pd(tBu_2PPh)_2Cl_2$ (4.5 mg, 0.007 mmol) 및 1a (100 mg, 0.1 mmol)를 첨가하고, 추가로 5분 동안 탈기시켰다. 65℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하고, 생성물을 동결건조시켜 188을 수득하였다.

[2176] MS (ESI) m/z 1131.2 $[M+H]^+$.

[2177] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64

(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.32 - 5.96 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 3H), 4.45 (dd, J = 14.2, 4.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.92 - 2.73 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.05 (d, J = 4.5 Hz, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).



[2178]

[2179]

실시예 189

[2180]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluoromethyl)-1H-이미다졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (189).

[2181]

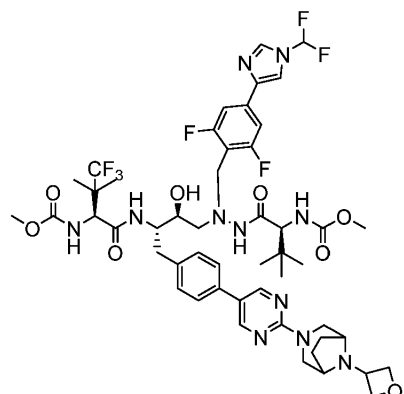
중간체: I2, P1 및 S7a.

[2182]

MS (ESI) m/z 1132.9 [M+H]⁺.

[2183]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (t, J = 60.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 4.13 (d, J = 13.3 Hz, 5H), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.73 (m, 4H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).



[2184]

[2185]

실시예 190

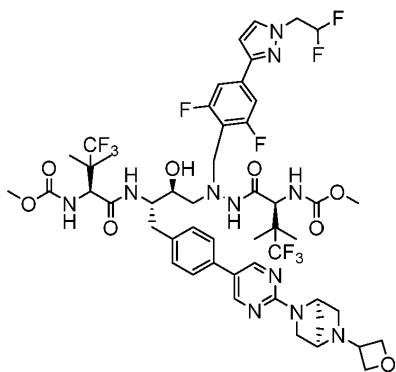
[2186]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(difluoromethyl)-1H-이미다졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (190).

[2187] 중간체: I3, P1 및 S7a.

[2188] MS (ESI) m/z 1079.3 $[M+H]^+$.

[2189] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.56 (s, 2H), 8.20 – 8.03 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.9, 8.2 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 0H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.75 – 4.63 (m, 2H), 4.54 – 4.34 (m, 1H), 4.11 – 3.95 (m, 3H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.37 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 1.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.75 (s, 8H).



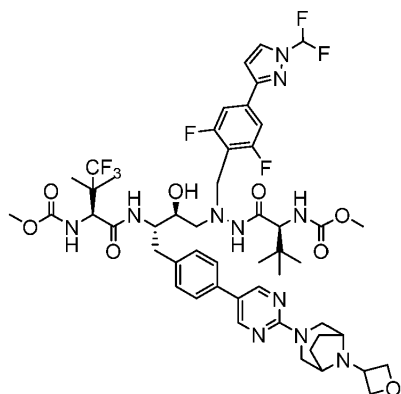
[2190]

[2191] 실시예 191

[2192] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(2-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (191). 중간체: I2, P10 및 S6a.

[2193] MS (ESI) m/z 1132.8 $[M+H]^+$.

[2194] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.64 (s, 2H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 0H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 15.4, 7.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.21 (m, 6H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.3, 3.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.02 – 4.89 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 14.1, 13.7, 6.4 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.87 – 3.69 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 3H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.44 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.14 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).



[2195]

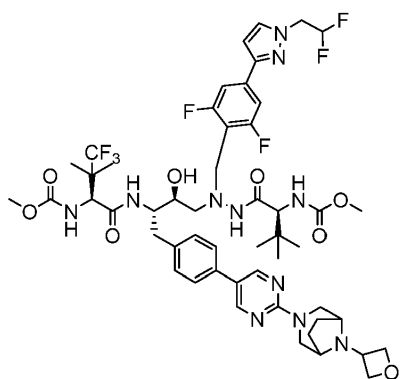
[2196] 실시예 192

[2197] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (192).

[2198] 중간체: I3, P4 및 S7a.

[2199] MS (ESI) m/z 1078.1 [M+H]⁺.

[2200] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (s, 3H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 59.8 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 6H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.46 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.6 Hz, 7H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (s, 5H), 3.56 (s, 4H), 3.46 (d, J = 14.3 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 2.21 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 2.01 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.13 (s, 6H), 1.10 (s, 5H), 0.84 (s, 14H).



[2201]

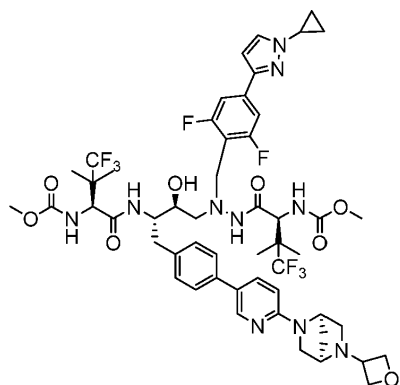
[2202] 실시예 193

[2203] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (193).

[2204] 중간체: I3, P10 및 S7a.

[2205] MS (ESI) m/z 1092.3 [M+H]⁺.

[2206] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 17.0, 8.2 Hz, 4H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.4, 3.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.59 (td, J = 14.3, 4.0 Hz, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.12 (d, J = 20.4 Hz, 4H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.85 (s, 9H).



[2207]

[2208]

실시예 194

[2209]

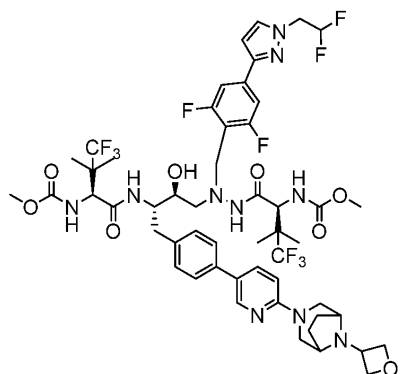
메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (194) 중간체: I2, P13 및 S6a.

[2210]

MS (ESI) m/z 1092.3 $[M+H]^+$.

[2211]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 4H), 6.76 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.82 (d, J = 7.2 Hz, 0H), 2.70 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.05 (d, J = 5.1 Hz, 8H), 0.98 (d, J = 16.3 Hz, 3H), 0.92 (s, 2H).



[2212]

[2213]

실시예 195

[2214]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (195).

[2215]

중간체: I2, P10 및 S3c.

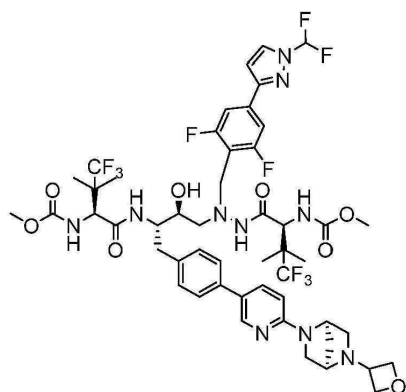
[2216]

MS (ESI) m/z 1146.1 $[M+H]^+$.

[2217]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 55.3, 3.9 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.51 (td, J =

14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 3H), 4.03 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 3.7 Hz, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 2H).



[2218]

실시예 196

[2219]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (196).

[2220]

중간체: I2, P4 및 S6a.

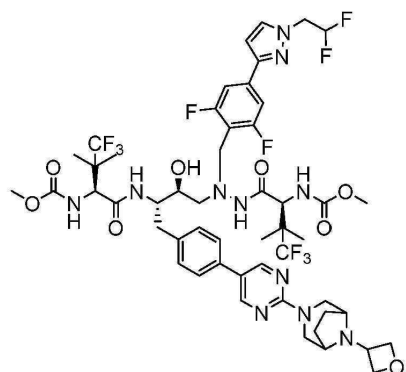
[2221]

MS (ESI) m/z 1117.2 [M+H]⁺.

[2222]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 3H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 19.9, 10.1 Hz, 3H), 4.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 2H), 3.56 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.05 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, ³H).

[2223]



[2224]

실시예 197

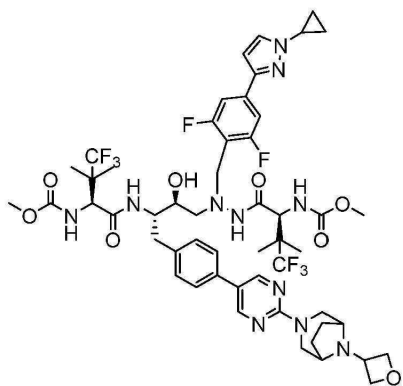
[2225]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (197).

[2226]

[2227] 중간체: I2, P10 및 S7a.

[2228] MS (ESI) m/z 1146.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.3, 4.0 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.84 - 4.73 (m, 4H), 4.60 (td, J = 14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.74 (m, 4H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.37, -77.69, -77.80, -115.42, -125.27 (dt, J = 55.2, 14.3 Hz).



[2229]

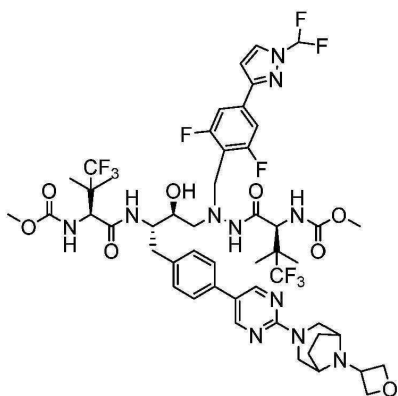
[2230] 실시예 198

[2231] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (198).

[2232] 중간체: I2, P13 및 S7a.

[2233] MS (ESI) m/z 1122.5 [M+H]⁺.

[2234] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.56 (s, 2H), 8.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 4H), 7.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.76 - 4.70 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.37 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 4H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.60 (tt, J = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.38 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.89 - 2.62 (m, 4H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.12 - 0.93 (m, 13H), 0.93 (s, 3H).



[2235]

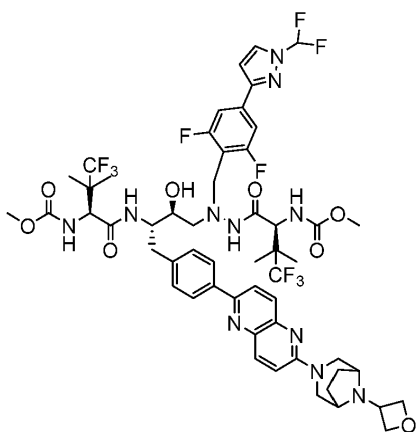
[2236] 실시예 199

[2237] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (199).

[2238] 중간체: I2, P4 및 S7a.

[2239] MS (ESI) m/z 1132.9 [M+H]⁺.

[2240] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.56 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.9, 59.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.37 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 1.92 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.05 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[2241]

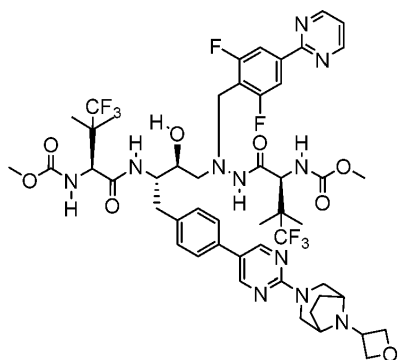
[2242] 실시예 200

[2243] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,5-나프티리딘-2-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (200).

[2244] 중간체: I2, P4 및 S31b.

[2245] MS (ESI) m/z 1182.3 [M+H]⁺.

[2246] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.22 - 8.04 (m, 3H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.74 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 4H), 3.86 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.44 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 3H), 2.95 - 2.63 (m, 5H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.05 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[2247]

[2248]

실시예 201

[2249]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (201).

[2250]

중간체: I2, P16 및 S7a.

[2251]

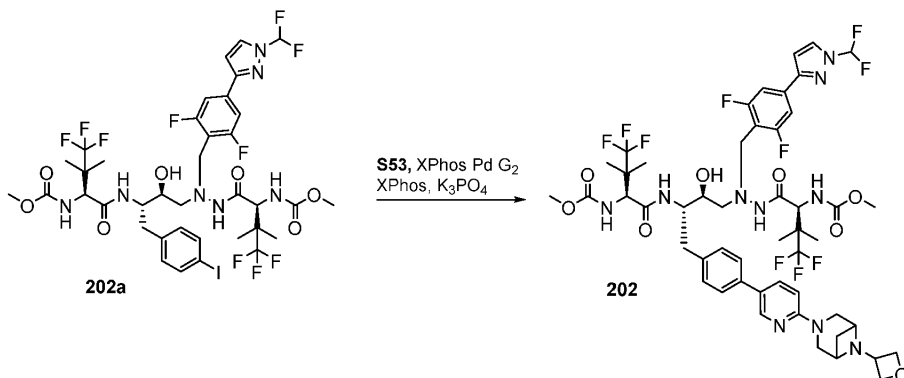
MS (ESI) m/z 1094.8 $[M+H]^+$.

[2252]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 8H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.00 - 2.75 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.02 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 13.2 Hz, 5H), 1.02 (s, 1H).

[2253]

실시예 202



[2254]

[2255]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-8-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (202a). 표제 화합물 202a를 화합물 1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 P4를 이용하여 제조하였다.

[2256]

MS (ESI) m/z 1014.4 $[M+H]^+$.

[2257]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (202)

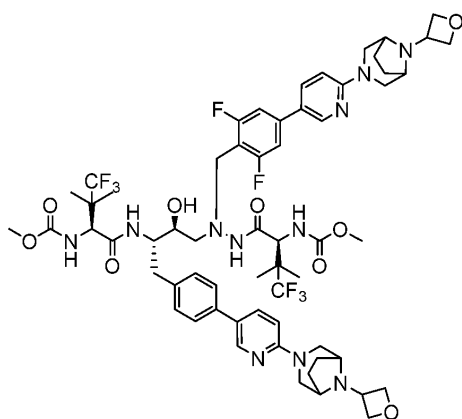
[2258]

20 mL 바이알에서, 디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 202a (50 mg, 0.05 mmol), S53 (38.1 mg, 0.08 mmol),

XPhos Pd G2 (16.4 mg, 0.01 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (5.6 mg, 0.01 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (106 mg, 0.5 mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 혼합물을 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, MeOH로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하고, 생성물을 동결건조시켜 202를 수득하였다.

[2259] MS (ESI) m/z 1117.5 [M+H]⁺.

[2260] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.8 Hz, 0H), 4.88 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.52 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 4H), 4.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 3.87 (t, J = 14.4 Hz, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.03 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.05 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).



[2261]

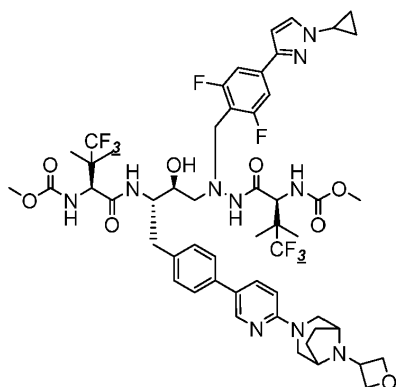
[2262] 실시예 203

[2263] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (203).

[2264] 중간체: I2, P22 및 S60.

[2265] MS (ESI) m/z 1259.4 [M+H]⁺.

[2266] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 19.7, 9.0 Hz, 2H), 4.95 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 4H), 4.85 - 4.72 (m, 5H), 4.61 - 4.24 (m, 7H), 4.16 (s, 6H), 3.73 - 3.44 (m, 6H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 2.99 - 2.73 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 1.29 (s, 18H), 1.19 - 0.96 (m, 10H).



[2267]

[2268]

실시예 204

[2269]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (204).

[2270]

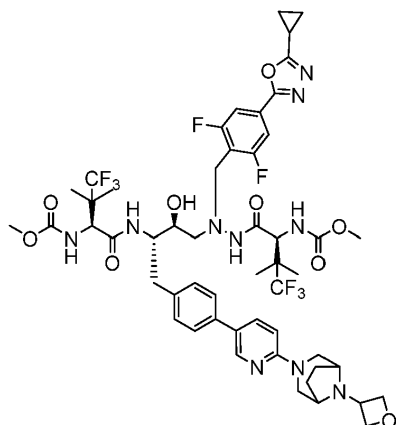
중간체: I2, P13 및 S60.

[2271]

MS (ESI) m/z 1121.2 $[M+H]^+$.

[2272]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 0H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.22 (m, 7H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 59.0 Hz, 0H), 4.38 - 4.24 (m, 4H), 4.24 - 3.93 (m, 6H), 3.64 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 3.56 - 3.39 (m, 6H), 2.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.42 - 0.62 (m, 16H).



[2273]

[2274]

실시예 205

[2275]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (205).

[2276]

중간체: I3, P40 및 S60.

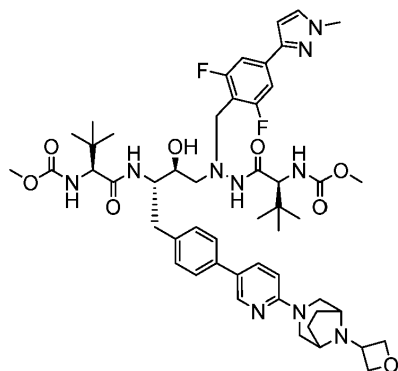
[2277]

MS (ESI) m/z 1123.3 $[M+H]^+$.

[2278]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 19.9, 9.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.13 (dd, J = 21.7, 9.5 Hz, 2H), 4.99 - 4.83 (m, 4H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 5H), 4.18 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 3.78 (s, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.59 (d, J = 13.0 Hz, 7H), 3.01 - 2.76 (m, 5H), 2.35 - 2.23 (m, 4H),

2.14 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 - 1.10 (m, 19H), 1.10 - 0.95 (m, 5H).



[2279]

[2280]

실시예 206

[2281]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-부틸)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (206).

[2282]

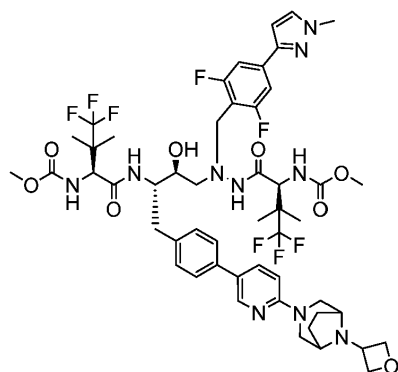
중간체: I1, P41 및 S60.

[2283]

MS (ESI) m/z 987.6 [M+H]⁺.

[2284]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 2H), 4.53 (dq, J = 12.1, 6.2, 5.7 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 14.1, 2.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 4H), 4.00 - 3.89 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.60 (d, J = 16.6 Hz, 6H), 3.49 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.95 (td, J = 12.3, 11.7, 7.2 Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 9H).



[2285]

[2286]

실시예 207

[2287]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (207).

[2288]

중간체: I2, P41 및 S60.

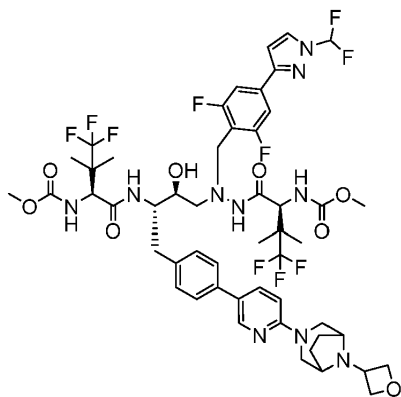
[2289]

MS (ESI) m/z 1095.3 [M+H]⁺.

[2290]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 4H), 7.12 (dd, J = 19.4, 9.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.85 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 4.58 - 4.44 (m, 2H),

4.35 - 4.23 (m, 3H), 4.22 - 4.09 (m, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 4H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.14 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 8H), 1.02 (s, 3H).



[2291]

[2292]

실시예 208

[2293]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-(6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (208).

[2294]

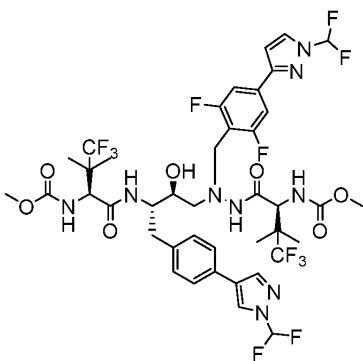
중간체: I2, P4 및 S60.

[2295]

MS (ESI) m/z 1131.4 [M+H]⁺.

[2296]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 7.44 (h, J = 4.1, 3.5 Hz, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.58 - 4.43 (m, 2H), 4.34 - 4.23 (m, 3H), 4.21 - 4.11 (m, 3H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 6H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.80 (dd, J = 12.6, 9.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.13 (d, J = 14.1 Hz, 7H), 1.03 (s, 2H).



[2297]

[2298]

실시예 209

[2299]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-8-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (209).

[2300]

중간체: I2, P4 및 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸.

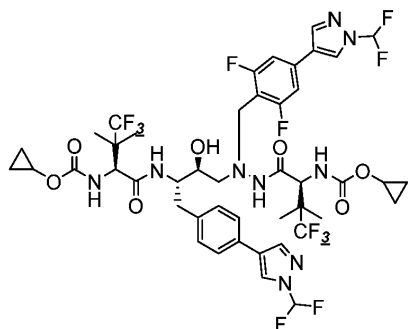
[2301]

MS (ESI) m/z 1004.5 [M+H]⁺.

[2302]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.32 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.66 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 13H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 5H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31

(s, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 5H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.56 (s, 6H), 3.35 (s, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 7H), 2.79 (dd, J = 12.6, 9.2 Hz, 3H), 1.24 - 1.09 (m, 28H), 1.02 (s, 6H).



[2303]

[2304]

실시예 210

[2305]

시클로프로필 ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-((시클로프로폭시카르보닐)아미노)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미도)-4-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2-히드록시부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (210).

[2306]

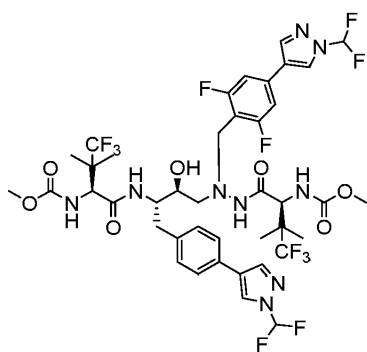
중간체: I2a, A4, P7 및 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[2307]

MS (ESI) m/z 1056.6 [M+H]⁺.

[2308]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 4.47 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.01 (td, J = 5.6, 3.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.94 - 2.73 (m, 5H), 2.01 (s, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 10H), 1.02 (s, 3H), 0.69 - 0.51 (m, 8H).



[2309]

[2310]

실시예 211

[2311]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-8-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (211).

[2312]

중간체: I2, P7 및 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[2313]

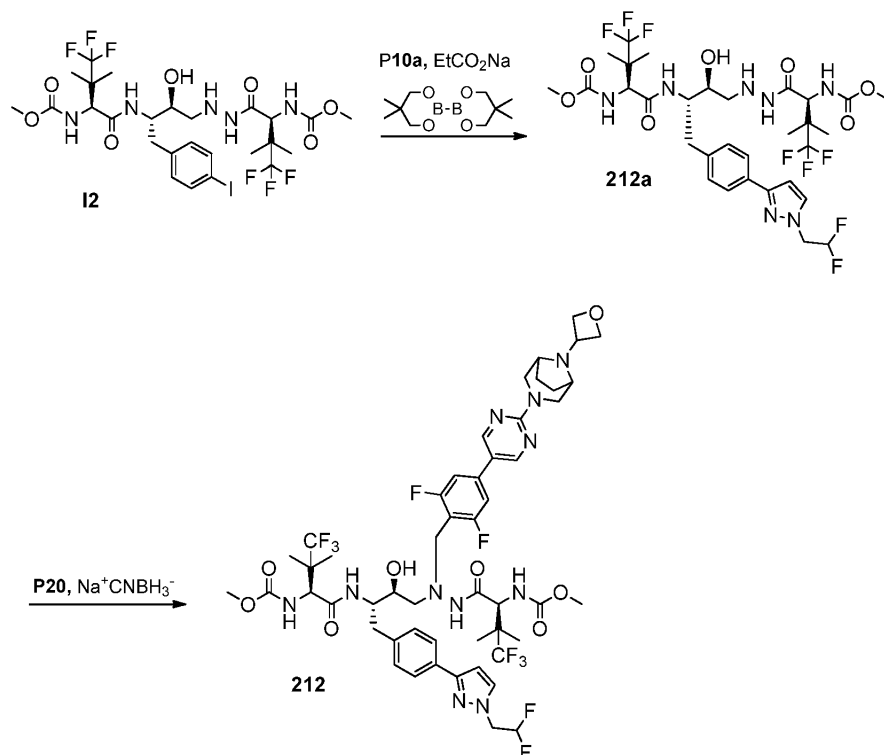
MS (ESI) m/z 1004.2 [M+H]⁺.

[2314]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.44 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.25 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.82 - 2.65 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 9H), 0.92 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -76.33 - -79.41 (m), -96.67

(dd, J = 145.1, 59.7 Hz).

[2315] 실시예 212



[2316]

[2317] 메틸 ((5S,10S,11S,14S)-11-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-10-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,8,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (212a)의 합성. 표제 화합물 212a를 화합물 188의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 12 및 P10a를 이용하여 제조하였다.

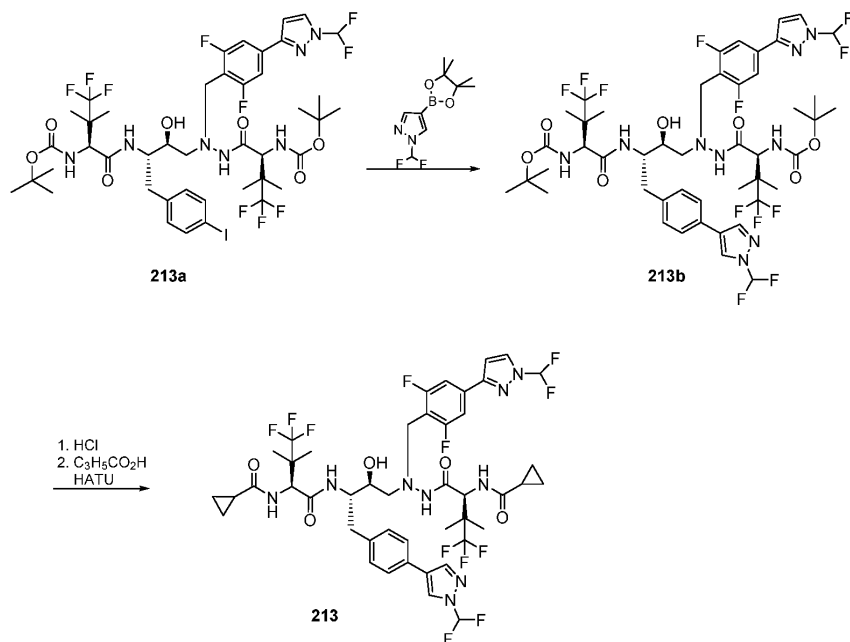
[2318] MS (ESI) m/z 776.3 [M+H]⁺.

[2319] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)벤질)-8-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (212) 표제 화합물 212를 화합물 1a의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 212a 및 P20을 이용하여 제조하였다.

[2320] MS (ESI) m/z 1146.3 [M+H]⁺.

[2321] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.71 (s, 2H), 8.11 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.6, 3.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.56 (td, J = 14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 4H), 3.95 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.15 - 1.12 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

[2322] 실시예 213



[2323]

[2324] tert-부틸 ((6S,9S,10S,15S)-12-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-17,17,17-트리플루오로-10-히드록시-9-(4-아이오도벤질)-2,2,16,16-테트라메틸-4,7,14-트리옥소-6-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-3-옥사-5,8,12,13-테트라아자헵타데칸-15-일)카르바메이트 (213a)의 합성. 표제 화합물 213a를 화합물 188의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 I2a, A1, 및 P4를 이용하여 제조하였다.

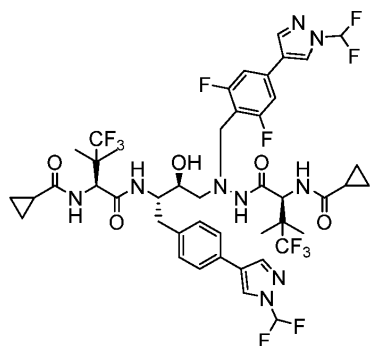
[2325] tert-부틸 ((6S,9S,10S,15S)-12-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-17,17,17-트리플루오로-10-히드록시-2,2,16,16-테트라메틸-4,7,14-트리옥소-6-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-3-옥사-5,8,12,13-테트라아자헵타데칸-15-일)카르바메이트 (213b)의 합성. 표제 화합물 213b를 화합물 218의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 213a 및 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용하여 제조하였다.

[2326] MS (ESI) m/z 1088.5 [M+H]⁺.

[2327] N-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(시클로프로판카르복사미도)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미도)-4-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2-히드록시부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)시클로프로판카르복사미드 (213)의 합성. 실온에서 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 213a (255 mg, 0.23 mmol)의 용액에 4 M 염산 (0.8 mL)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응물 및 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. DMF (3 mL) 중에 용해된 이 조 잔류물에 시클로프로판카르복실산 (29.97 μ l, 0.4 mmol), HATU (93.32 mg, 0.4 mmol) 및 DIPEA (0.34 ml, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 교반한 다음, HPLC에 의해 정제하고, 동결건조시켜 212를 수득하였다.

[2328] MS (ESI) m/z 1146.3 [M+H]⁺.

[2329] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.34 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.20 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 4H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.16 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.93 - 2.74 (m, 4H), 1.69 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 1.58 (tt, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 1H), 1.17 (d, J = 13.5 Hz, 9H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (q, J = 10.2, 9.5 Hz, 1H), 0.89 - 0.66 (m, 1H), 0.65 - 0.54 (m, 1H).



[2330]

[2331]

실시예 214

[2332]

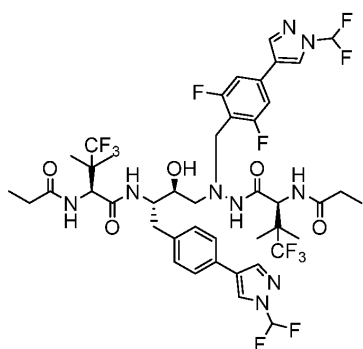
N-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(시클로프로판카르복사미도)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미도)-4-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2-히드록시부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)시클로프로판카르복사미드 (214). 표제 화합물 214를 화합물 213의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 P7을 이용하여 제조하였다.

[2333]

MS (ESI) m/z 1024.5 $[M+H]^+$.

[2334]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.5 Hz, 4H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.12 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.77 (dd, J = 12.5, 9.3 Hz, 1H), 1.69 (dt, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 1.57 (tt, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 9H), 1.06 (s, 2H), 0.94 - 0.68 (m, 7H), 0.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H).



[2335]

[2336]

실시예 215

[2337]

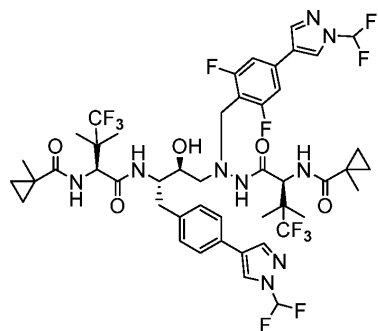
(S)-N-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((S)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-2-프로피온아미도부타노일)히드라지닐)-1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-히드록시부탄-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-2-프로피온아미도부탄아미드 (215). 표제 화합물 215를 화합물 213의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 P7 및 프로피온산을 이용하여 제조하였다.

[2338]

MS (ESI) m/z 1000.5 $[M+H]^+$.

[2339]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.14 - 8.00 (m, 5H), 7.71 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 7.25 (t, J = 8.6 Hz, 5H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.14 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 2.76 (dd, J = 12.7, 9.3 Hz, 1H), 2.25 - 1.99 (m, 6H), 1.25 - 0.95 (m, 24H).



[2340]

[2341]

실시예 216

[2342]

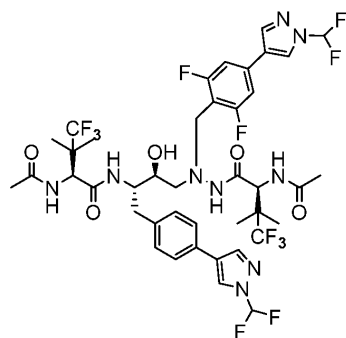
N-((S)-1-(2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((2S,3S)-4-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-2-히드록시-3-((S)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-2-(1-메틸시클로프로판-1-카르복스아미도)부탄아미도)부틸)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-메틸시클로프로판-1-카르복스아미드 (216). 표제 화합물 216을 화합물 213의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 P7 및 1-메틸시클로프로판카르복실산을 이용하여 제조하였다.

[2343]

MS (ESI) m/z 1052.7 $[M+H]^+$.

[2344]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 6.87 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.41 (dd, J = 12.6, 9.0 Hz, 1H), 0.95 - 0.54 (m, 25H), 0.22 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 0.13 (ddd, J = 9.8, 6.4, 3.6 Hz, 1H).



[2345]

[2346]

실시예 217

[2347]

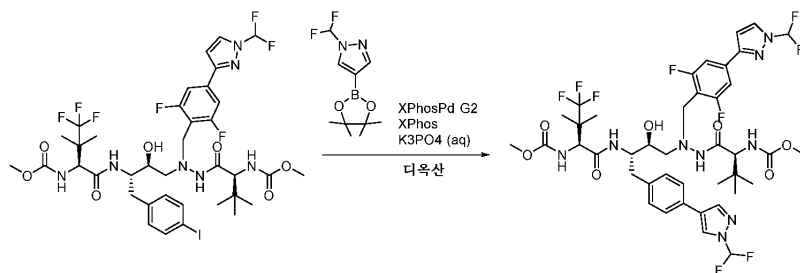
(S)-2-아세트아미도-N-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-아세트아미도-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부타노일)-1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-1-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-히드록시부탄-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드 (217). 표제 화합물 217을 화합물 213의 합성에 대해 제시된 방법에 따라, 그러나 대신에 P7 및 아세트산 무수물을 이용하여 제조하였다.

[2348]

MS (ESI) m/z 972.5 $[M+H]^+$.

[2349]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 20.2 Hz, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.25 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 5.48 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 3H), 2.77 (dd, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.03 (d, J = 0.5 Hz, 15H), 1.93 (s, 2H), 1.81 (s, 2H).
 ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -76.14 - -79.22 (m), -96.72 (dd, J = 133.4, 59.8 Hz).



[2350]

[2351]

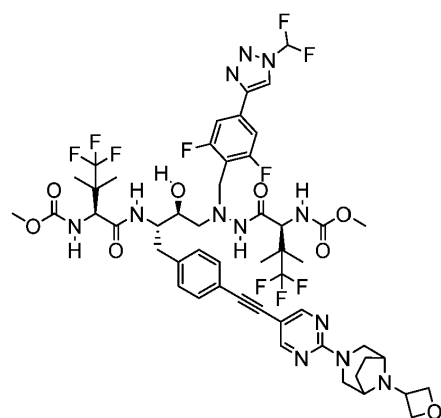
실시예 218

[2352]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-8-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (218). 1,4-디옥산 (0.3mL) 중 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-8-(4-아이오도벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (0.02g, 0.02mmol)의 용액에 물 (0.01mL) 중 수용액으로서의 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.01 g, 0.04 mmol), XPhos Pd G2 (0.005 g, 0.003 mmol), XPhos (0.001g, 0.003 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (0.01 ml)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 아르곤으로 5분 동안 폭기시키고, 후속적으로 100℃ 알루미늄 가열 블록에 두고, 가열하면서 밤새 아르곤의 분위기 하에 교반되도록 하였다. 완료된 후, 잔류물을 역상 고압 액체 크로마토그래피 (물 중 20-83% 아세토니트릴, 0.1% TFA 완충제)에 의해 정제하였다. 수집된 생성물 분획을 중탄산나트륨 (수성, 포화)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 추가로 정상 실리카 겔 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0-8% 메탄올)에 의해 정제하여 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-8-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트를 수득하였다.

[2353]

ES/MS m/z 950.542 [M+H]⁺.



[2354]

[2355]

실시예 219

[2356]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (219).

[2357]

중간체: P44, A3, 및 S7.

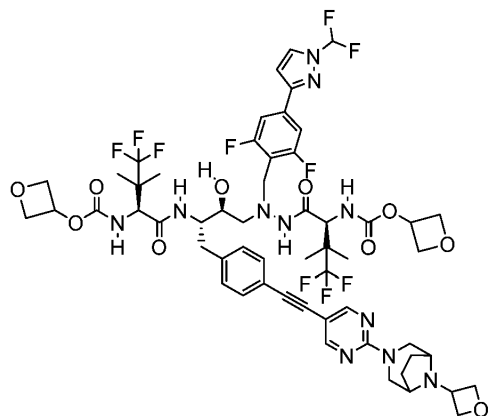
[2358]

MS (ESI) m/z 1157.9 [M+H]⁺.

[2359]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 58.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J =

9.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 3H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.37, -77.70, -77.82, -98.78 (d, J = 58.6 Hz), -114.26.



[2360]

[2361]

실시예 220

[2362]

옥세탄-3-일 ((2S)-1-(2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-2-((2S,3S)-2-히드록시-4-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에틸)페닐)-3-((S)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-2-(((옥세탄-3-일옥시)카르보닐)아미노)부탄아미도)부틸)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (220).

[2363]

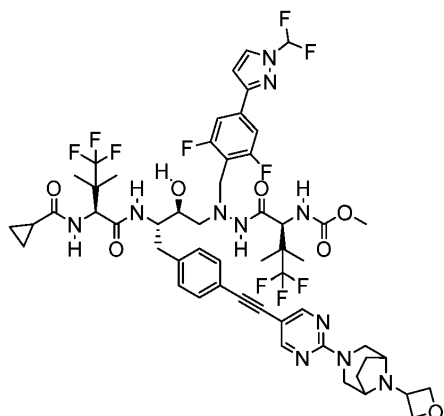
중간체: P4, A4, 및 S7.

[2364]

MS (ESI) m/z 1240.3 [M+H]⁺.

[2365]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.45 (s, 2H), 8.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.21 (m, 2H), 4.92 - 4.83 (m, 2H), 4.73 - 4.69 (m, 2H), 4.56 (ddd, J = 12.4, 7.3, 5.2 Hz, 2H), 4.50 - 4.44 (m, 2H), 4.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 3H), 2.68 (dd, J = 12.6, 8.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.46, -77.56, -77.78, -96.92 (d, J = 59.7 Hz), -114.94.



[2366]

[2367]

실시예 221

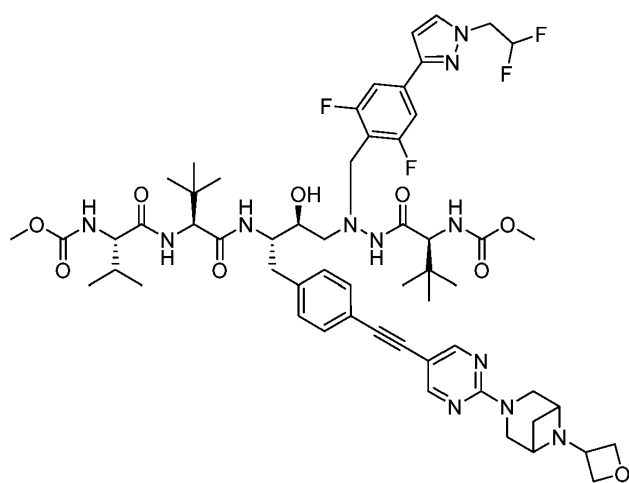
[2368]

메틸 ((2S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(시클로프로판카르복스아미도)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미

도)-2-히드록시-4-(4-((2-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)부틸)-2-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)히드라지닐)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (221). 중간체 19를 수성 2M NaOH의 존재 하에 시클로프로필 카르보닐 클로라이드로 아실화시키고, 이어서 실시예 1에 대해 제공된 절차와 유사하게 S7과 커플링시켰다.

[2369] MS (ESI) m/z 1166.9 [M+H]⁺.

[2370] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.42 (s, 2H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 3H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 1H), 0.79 - 0.62 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.41, -77.71, -77.73, -96.95 (dd, J = 59.9, 20.5 Hz), -114.88.



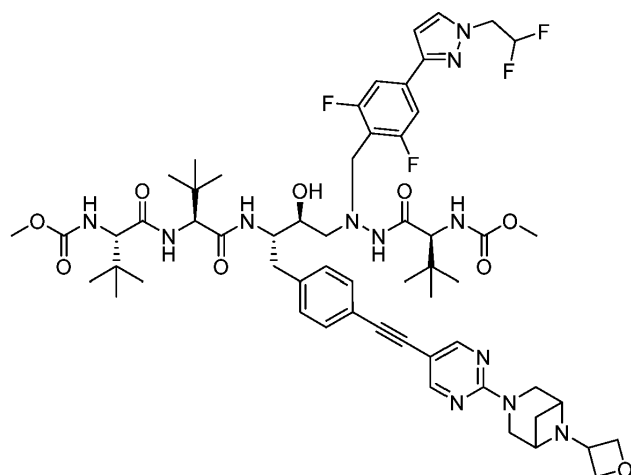
[2371]

[2372] 실시예 222

[2373] 메틸 ((5S,8S,11S,12S,17S)-8-(tert-부틸)-14-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-12-히드록시-5-이소프로필-18,18-디메틸-11-(4-((2-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-5-일)에티닐)벤질)-3,6,9,16-테트라옥소-2-옥사-4,7,10,14,15-펜타아자노나데칸-17-일)카르바메이트 (222).

[2374] MS (ESI) m/z 1147.4 [M+H]⁺.

[2375] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 2H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.13 (tt, J = 55.3, 3.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 4H), 4.39 (s, OH), 4.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.90 - 2.66 (m, 3H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (s, 9H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.64, -115.17, -125.29 (dt, J = 55.2, 14.2 Hz).



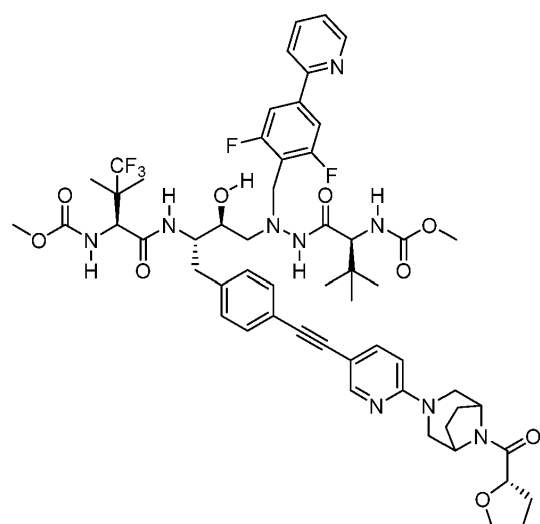
[2376]

[2377] 실시예 223

[2378] 메틸 ((5S,8S,11S,12S,17S)-5,8-디-tert-부틸-14-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-12-히드록시-18,18-디메틸-11-(4-((2-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-5-일)에틸닐)벤질)-3,6,9,16-테트라옥소-2-옥사-4,7,10,14,15-펜타아자노나데칸-17-일)카르바메이트 (223).

[2379] MS (ESI) m/z 1174.4 [M+H]⁺.

[2380] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.13 (tt, J = 55.3, 3.9 Hz, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 2H), 4.51 (td, J = 14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.28 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.89 - 2.66 (m, 4H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.75 (s, 9H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.71, -115.18, -125.29 (dt, J = 55.3, 14.2 Hz).



[2381]

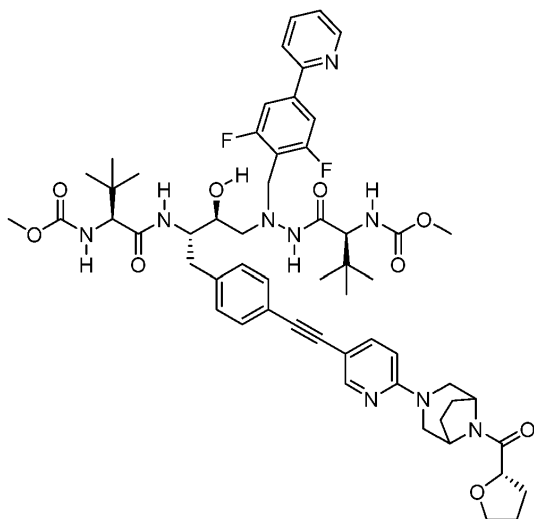
[2382] 실시예 224

[2383] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(8-((S)-테트라히드로푸란-2-카르보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (224).

[2384] 중간체: P28, I3, 및 S25.

[2385] MS (ESI) m/z 1104.4 [M+H]⁺.

[2386] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.11 - 3.73 (m, 8H), 3.66 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.13 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.64 (m, 4H), 2.20 - 1.67 (m, 10H), 1.05 (s, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.76 (s, 9H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.33, -78.06, -114.28.



[2387]

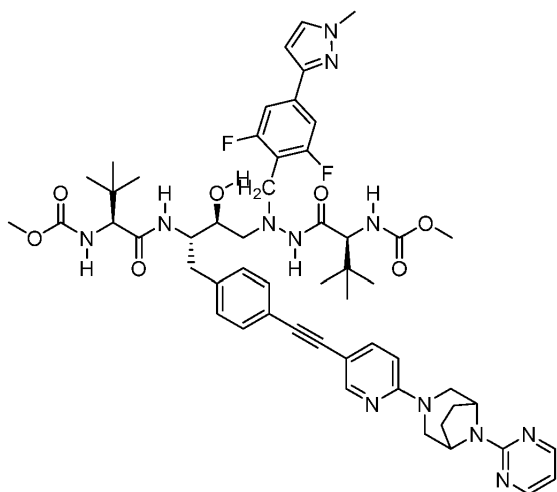
[2388] 실시예 225

[2389] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-부틸)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(8-((S)-테트라히드로푸란-2-카르보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (225).

[2390] 중간체: P28, I1, 및 S25.

[2391] MS (ESI) m/z 1050.4 [M+H]⁺.

[2392] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.67 (dt, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 - 6.89 (m, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.23 - 3.81 (m, 8H), 3.75 (s, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.79 (m, 4H), 2.32 - 1.75 (m, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.84 (s, 9H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -78.01, -114.33.



[2393]

[2394]

실시예 226

[2395]

메틸 ((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-부틸)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(8-(피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (226).

[2396]

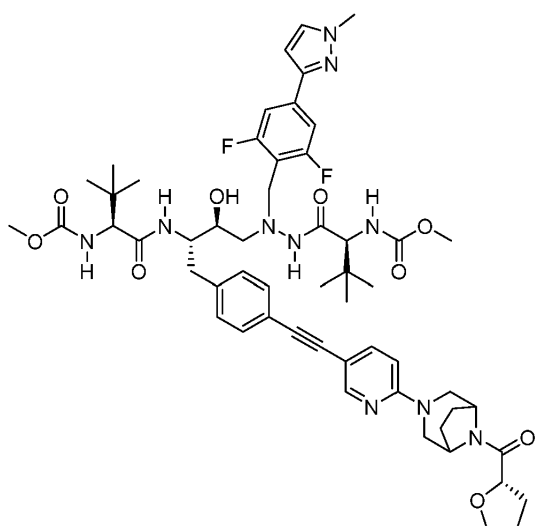
중간체: I1, P41 및 S61.

[2398]

MS (ESI) m/z 1033.4 [M+H]⁺.

[2399]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.89 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.87 - 2.62 (m, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.84 (q, J = 7.2, 6.6 Hz, 2H), 0.79 (s, 9H), 0.74 (s, 9H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.75, -115.32.



[2400]

[2401]

실시예 227

[2402]

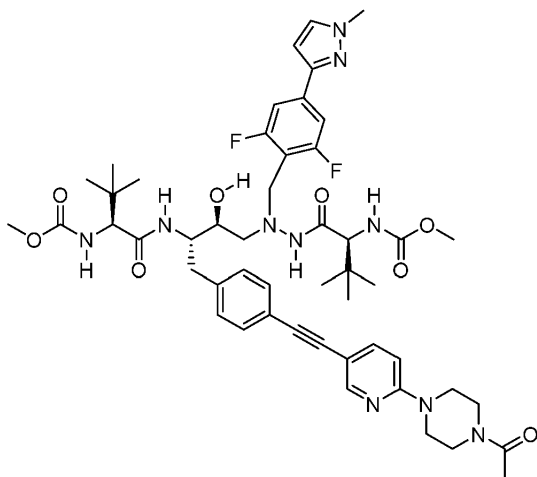
메틸 ((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-부틸)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(8-((S)-테트라히드로푸란-2-카르보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (227).

[2403]

중간체: I1, P41 및 S25.

[2404] MS (ESI) m/z 1053.3 $[M+H]^+$.

[2405] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.61 (m, 4H), 2.18 - 1.67 (m, 7H), 0.80 (s, 9H), 0.75 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.94, -115.33.



[2406]

[2407] 실시예 228

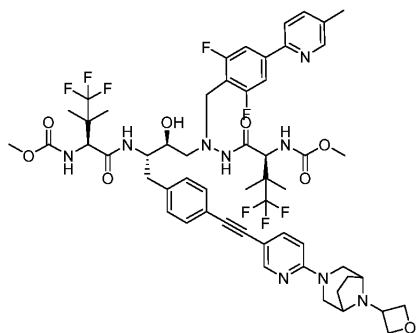
[2408] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(4-아세틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-5-(tert-부틸)-11-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (228).

[2409] 중간체: I1, 및 P41.

[2410] MS (ESI) m/z 971.3 $[M+H]^+$.

[2411] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.12 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 5H), 3.70 - 3.50 (m, 15H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.75 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.88, -115.32.

[2412] 실시예 229



[2413]

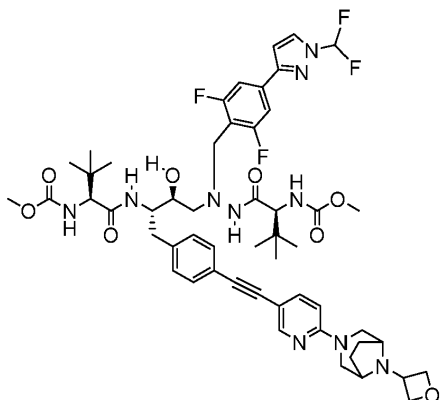
[2414] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(5-메틸피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르

[2426] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤질)-16-플루오로-5-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2427] 중간체: I1a, A7, P8, 및 S3.

[2428] MS (ESI) m/z 1083.8 $[M+H]^+$.

[2429] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.48 - 8.06 (m, 3H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.35 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.24 - 3.89 (m, 12H), 3.83 - 3.59 (m, 8H), 3.39 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.72 (m, 4H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 0.92 - 0.75 (m, 13H).



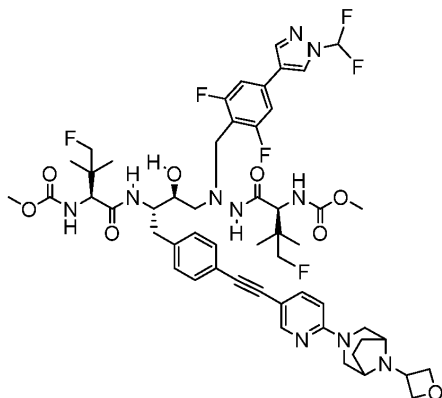
[2430]

[2431] 실시예 232

[2432] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-5-(tert-부틸)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2433] 중간체: I1, P4, 및 S3.

[2434] MS (ESI) m/z 1047.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.30 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.02 (m, 5H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.79 - 3.63 (m, 9H), 3.35 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.98 - 2.77 (m, 5H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 21.8 Hz, 19H).



[2435]

[2436] 실시예 233

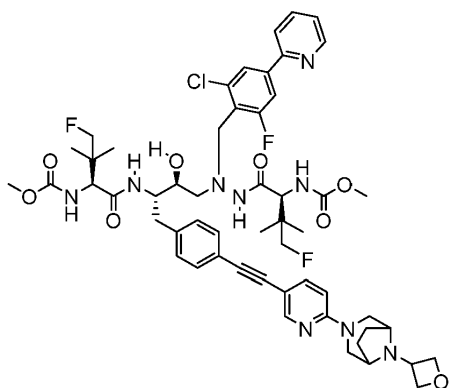
[2437] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로벤질)-16-플루오로-5-(1-플

루오로-2-메틸프로판-2-일)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2438] 중간체: I1a, A7, P7, 및 S3.

[2439] MS (ESI) m/z 1084.0 $[M+H]^+$.

[2440] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 7H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.35 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.25 - 3.89 (m, 13H), 3.67 (d, J = 8.3 Hz, 8H), 3.37 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 4H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.95 - 0.83 (m, 13H).



[2441]

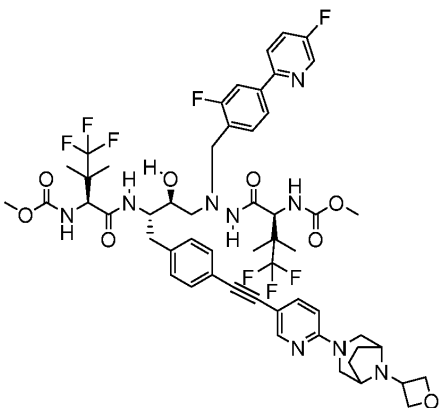
[2442] 실시예 234

[2443] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-클로로-6-플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16-플루오로-5-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2444] 중간체: I1a, A7, P26, 및 S3.

[2445] MS (ESI) m/z 1060.3 $[M+H]^+$.

[2446] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 7.91 (q, J = 13.2, 11.5 Hz, 4H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.35 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.30 - 3.96 (m, 12H), 3.73 (s, 1H), 3.66 (d, J = 16.2 Hz, 6H), 3.38 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.99 - 2.78 (m, 5H), 2.23 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 0.93 - 0.81 (m, 13H).



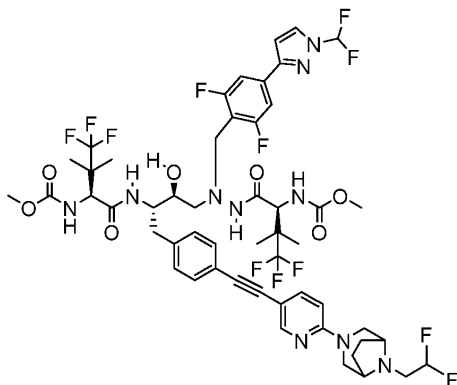
[2447]

[2448] 실시예 235

[2449] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-트리플루오로-11-(2-플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2450] 중간체: I2, P14, 및 S3.

[2451] MS (ESI) m/z 1116.4 [M+H]⁺.



[2452]

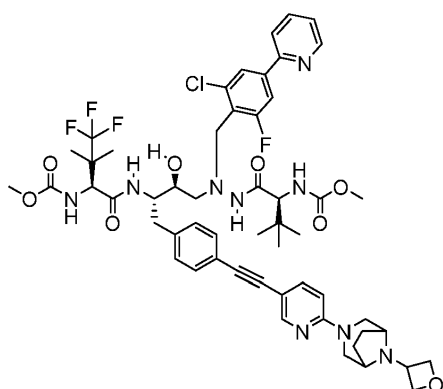
[2453] 실시예 236

[2454] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-(2,2-디플루오로에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2455] 중간체: P4, A3, 및 S63.

[2456] MS (ESI) m/z 1078.4 [M+H]⁺.

[2457] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.74 - 7.61 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 7H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.7 Hz, 10H), 3.42 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 4H), 2.29 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 10H), 1.03 (s, 3H).



[2458]

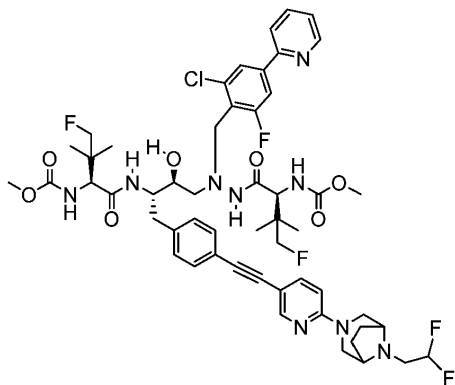
[2459] 실시예 237

[2460] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-클로로-6-플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2461] 중간체: I3, P26, 및 S3.

[2462] MS (ESI) m/z 1060.3 $[M+H]^+$.

[2463] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 18.0, 8.2 Hz, 3H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.42 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 - 4.76 (m, 3H), 4.46 - 4.23 (m, 5H), 4.18 - 4.03 (m, 5H), 3.68 (s, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.37 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 2.96 - 2.75 (m, 4H), 2.23 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 16.0 Hz, 7H), 0.84 (s, 10H).



[2464]

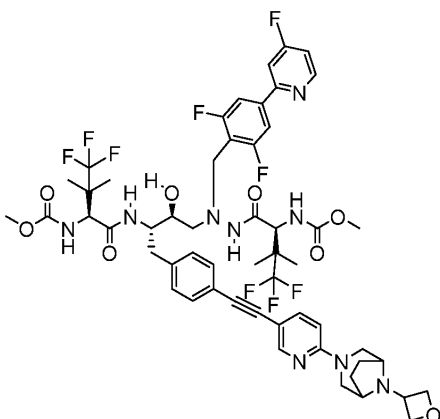
[2465] 실시예 238

[2466] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-클로로-6-플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-8-(4-((6-(8-(2,2-디플루오로에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-16-플루오로-5-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2467] 중간체: I1a, A7, P26, 및 S63.

[2468] MS (ESI) m/z 1068.6 $[M+H]^+$.

[2469] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.00 - 7.82 (m, 4H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.31 - 3.95 (m, 15H), 3.66 (d, J = 15.6 Hz, 10H), 3.43 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.79 (m, 4H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.96 - 0.80 (m, 14H).



[2470]

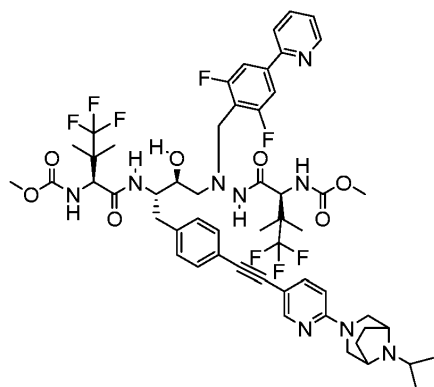
[2471] 실시예 239

[2472] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(4-플루오로피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2473] 중간체: I2, P15, 및 S3.

[2474] MS (ESI) m/z 1134.4 [M+H]⁺.

[2475] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.65 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 5H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 19.5, 12.0 Hz, 4H), 4.17 (d, J = 14.3 Hz, 5H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 16.2 Hz, 8H), 3.38 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 5H), 2.23 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 10H), 1.03 (s, 3H).



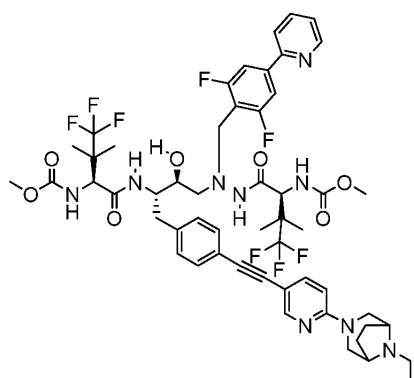
[2476]

[2477] 실시예 240

[2478] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-8-(4-((6-(8-이소프로필-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2479] 중간체: I2, P28, 및 S22.

[2480] MS (ESI) m/z 1102.1 [M+H]⁺.



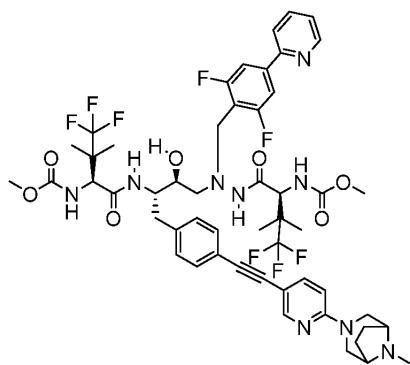
[2481]

[2482] 실시예 241

[2483] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-8-(4-((6-(8-에틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2484] 중간체: I2, P28, 및 S21.

[2485] MS (ESI) m/z 1088.1 [M+H]⁺.



[2486]

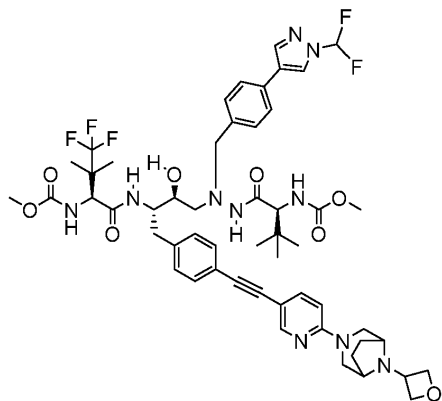
[2487] 실시예 242

[2488] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-디플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16,16,16-트리플루오로-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2489] 중간체: I2, P28, 및 S20.

[2490] MS (ESI) m/z 1074.4 [M+H]⁺.

[2491] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 19.0, 11.6 Hz, 3H), 4.20 - 4.06 (m, 5H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 21.3 Hz, 8H), 3.26 (s, 1H), 2.91 (d, J = 7.9 Hz, 7H), 2.31 (s, 2H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 11H), 1.03 (s, 3H).



[2492]

[2493] 실시예 243

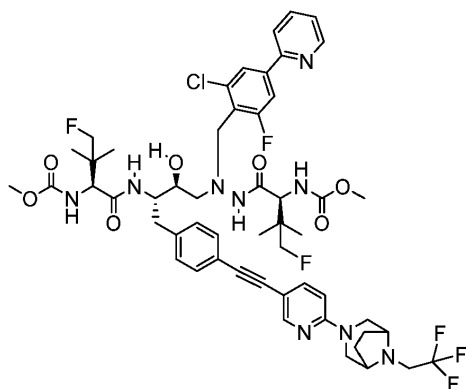
[2494] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에티닐)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트

[2495] 중간체: I3, P9, 및 S3.

[2496] MS (ESI) m/z 1065.6 [M+H]⁺.

[2497] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.39 - 8.28 (m, 2H), 8.08 (d, J = 26.3 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.37 (t, J = 13.2 Hz, 3H), 4.15 (s, 3H), 3.95 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.78 (d, J =

9.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.5 Hz, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.76 (s, 10H).



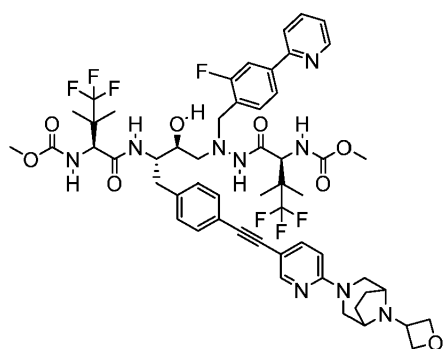
[2498]

[2499] 실시예 244

[2500] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-클로로-6-플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-16-플루오로-5-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-9-히드록시-15,15-디메틸-3,6,13-트리옥소-8-(4-((6-(8-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트.

[2501] 중간체: I1a, A7, P26, 및 S62.

[2502] MS (ESI) m/z 1086.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.67 - 8.62 (m, 1H), 7.99 - 7.80 (m, 5H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.30 - 3.96 (m, 10H), 3.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.77 - 3.46 (m, 10H), 3.23 - 3.11 (m, 3H), 2.99 - 2.80 (m, 5H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.78 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.95 - 0.80 (m, 12H).



[2503]

[2504] 실시예 245

[2505] 메틸 ((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-트리플루오로-11-(2-플루오로-4-(피리딘-2-일)벤질)-9-히드록시-15,15-디메틸-8-(4-((6-(8-(옥세탄-3-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)에틸)벤질)-3,6,13-트리옥소-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-2-옥사-4,7,11,12-테트라아자헥사데칸-14-일)카르바메이트 (ABC).

[2506] 중간체: I2, P29, 및 S3.

[2507] MS (ESI) m/z 1098.7 [M+H]⁺.

[2508] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 18.5, 7.8 Hz, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.53 - 4.12 (m, 10H), 3.99 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 31.3, 7.8 Hz, 4H), 2.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz,

2H), 1.18 - 1.05 (m, 9H), 0.94 (s, 3H).

[2509] 4. 생물학적 검정

[2510] MT-4 HIV 검정.

[2511] 화합물을 MT-4 세포에서 HIV-1 (IIIB)의 복제를 억제하는 그의 능력에 대해 고처리량 384-웰 검정 포맷에서 시험하였다. 화합물을 384-웰 폴리프로필렌 플레이트 상에서 DMSO 중에서 연속 희석하고 (1:3), 추가로 바이오텍 마이크로 플로우(Biotek Micro Flow) 및 에질런트 에코(Agilent ECHO) 음향 분배기를 사용하여 완전 RPMI 배지 (10% FBS, 1% P/S) 내로 200배 희석하였다. 각각의 플레이트는 음성 (약물 대조군 없음) 및 5 μ M AZT 양성 대조군을 포함하여, 최대 8종의 시험 화합물을 함유하였다. MT-4 세포를 10 μ L의 RPMI (모의-감염됨) 또는 HIV-1 (IIIB) 농축된 바이러스 스톱의 신선한 1:250 희석물로 사전-감염시켰다. 감염된 및 비감염된 MT-4 세포를 완전 RPMI 배지에서 추가로 희석하고, 마이크로 플로우 분배기를 사용하여 각각의 플레이트에 첨가하였다. 가습 및 온도 제어 인큐베이터 (37°C)에서 5일 동안 인큐베이션한 후, 셀 타이터 글로(Cell Titer Glo) (프로메가 (Promega))를 검정 플레이트에 첨가하여 루시페라제의 양을 정량화하였다. EC₅₀ 및 CC₅₀ 값을 발광 신호의 50% 감소를 유발하는 화합물 농도로서 정의하고, 곡선 피트를 생성하기 위한 S자형 용량-반응 모델을 사용하여 계산하였다. 특정 화합물에 대한 데이터는 하기 표 1에 보고된다.

[2512] MT-4 HIV 고해상도 항바이러스 검정

[2513] 검정 프로토콜은 MT-4 항바이러스 검정에 대해 기재된 것과 동일하되 하기 변화를 갖는다: 각각의 약물을 사중 물의 2 시리즈로, 각각의 시리즈에 대해 상이한 출발 농도를 사용하여 실행하고, 19회 1.5배 희석을 플레이트에 걸쳐 수행하였다. 이는 각각의 화합물에 대해 40개의 데이터 포인트를 갖는 억제 곡선을 생성한다. 데이터를 분석하고, 힐 계수를 그래프 패드 프리즘(Graph Pad Prism) (캘리포니아주, 샌디에고)에서 결정하였다. EC₉₅를 식 $EC_{95} = (19)^{1/\text{힐 계수}} \times EC_{50}$ 에 의해 결정하였다. HD 값을 특정 화합물에 대해 결정하였으며, 이는 하기 표 5에 예시적 예로서 보고된다.

[2514] 간 마이크로솜 안정성 프로토콜

[2515] 시험 화합물 및 1종의 대조군 화합물 (베라파밀)을 3개의 상이한 종에서 이중 세트로서 시험하였다.

[2516] 일반적 조건:

[2517] 시험 화합물 농도: 1 μ M; 단백질 농도: 0.5 mg/mL (개, 래트 및 인간 간 마이크로솜의 경우); 보조인자: NADPH-재생 시스템 (NRS) 용액; 시점: 2, 12, 25, 45 및 65분.

[2518] (각각의 인큐베이션 웰에서의) 반응 조성물은 하기를 함유한다:

5 μ L 화합물 (50 μ M 원액, 50:50 ACN:H₂O)
25 μ L NRS 용액
6.25 μ L 20 mg/mL 간 마이크로솜
213.75 μ L 100 mM KPO₄, pH 7.4

250 μ L 총 부피

[2519]

[2520] 37°C의 인큐베이션 온도에서, 반응을 각각의 시점에 NADPH 재생 시스템의 첨가에 의해 시작하고, 반응 혼합물 25 μ L를 분리하고 225 μ L 켄칭 용액 (내부 표준으로서 50 % MeOH, 25 % ACN, 25 % H₂O 및 200 nM 라베탈롤)을 갖는 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 불택성한 후, 이들을 30분 동안 원심분리하여 단백질을 분리하였다. 약 100 μ L 상청액을 새로운 플레이트에 분리하고, 150 μ L 물로 희석하였다. 혼합물 약 20 μ L를 LC/MS/MS 시스템에 주입하여 화합물의 반응을 모니터링하였다. 시험관내에서 측정된 t_{1/2}를 사용하여 클린트 값을 계산하였다. 데이터는 하기 표 1 및 도 1에 제시된다.

[2521] 표 1

화합물	EC ₅₀ (nM)	랫트 예측 CL (L/H/kg)	개 예측 CL (L/H/kg)	인간 예측 CL (L/H/kg)
1	-	-		-
2	2.64			
3	6.95			
4	2.82			
5	4.37			
6	3.56	0.22		<0.11
7	3.61	0.21		<0.11
8	2.46			
9	10.13			
10	3.46			
11	3.72	0.18		0.18
12	3.11			
13	6.3			
14	4.39	1.13		0.66
15	4.22			

[2522]

16	4.64	0.45		<0.11
17	7.24			
18	5	1.03		0.13
19	8.43	0.29		<0.11
20	4.39	0.18		0.34
21	2.32			
22	3.24			
23	4.82	0.22	0.21	<0.11
24	3.82			
25	3.19	1.41		0.16
26	4.24	1.6		<0.11
27	3.5			
28	4.56			
29	4.02			
30	4.44			
31	3.06	0.75		<0.11
32	2.65	0.59		<0.11
33	4.71			
34	5.26			
35	3.54	2.1	1.74	<0.11
36	3.68	0.27		<0.11
37	6.75	0.32		<0.11

[2523]

38	6.13			
39	2.57	0.54		0.15
40	3.89	0.5		0.13
41	3.58			
42	3.18			
43	2.87	1.01	1.66	0.16
44	3.97	2.54		0.13
45	2.56	0.92		<0.11
46	4.34	0.19	1.64	<0.11
47	7.18			
48	114.29	0.18		<0.11
49	37.3			
50	4.31	<0.18		<0.11
51	2.8			<0.11
52	8.15	<0.18		0.14
53	2.98	0.2		0.51
54	8.47			
55	4.44			
56	3.59	0.19	1.47	0.17
57	2.91	<0.18		<0.11
58	4.79	0.24		<0.11
59	3.38	0.83		0.6

[2524]

60	3.42	0.65		0.12
61	4.11	<0.18		<0.11
62	8.83			
63	4.25	0.2	0.86	<0.11
64	5.4			
65	7.7			
66	14.52			
67	6.25	1.43		0.41
68	7.25	0.61		<0.11
69	3.24	<0.18		<0.11
70	4.79	<0.18		<0.11
71	3.37	<0.18	0.47	<0.11
72	5.19	<0.18		0.14
73	4.72	<0.18		0.13
74	6.79	0.2	1.53	0.17
75	3.41	0.21		<0.11
76	3.53			
77	2.49	0.25		<0.11
78	6.27	<0.18		<0.11
79	3.53	<0.18		<0.11
80	3.13			
81	4.39	0.39		<0.11

[2525]

82	4.4	0.44		0.82
83	17.25			
84	3.23			
85	3.78	0.19		0.13
86	2.61	<0.18		<0.11
87	4.26	0.23		0.13
88	4.57	<0.18	1.63	<0.11
89	3.32	<0.18	1.67	<0.11
90	3.45	0.67		0.14
91	3.69			
92	3.72			
93	2.49	1.13		0.19
94	2.57			
95	2.44	1.39		0.38
96	2.33			
97	4.54	0.31		0.46
98	4.97	0.65		0.26
99	7.96	0.26		<0.11
100	7.96			
101	4.22	<0.18		<0.11
102	5.68	<0.18		0.18
103	4.84	0.32		0.16

[2526]

104	4.97			
105	3.16			0.39
106	4.04			
107	2.23			1.1
108	7.23			
109	59.71			
110	30.8			
111	7.22			
112	4.45	0.32		<0.11
113	6.01			
114	5.1	0.28		<0.11
115	3.19	<0.18		0.12
116	2.79	0.39		0.19
117	4.15			
118	10.61			
119	3.66	0.27	1.35	<0.11
120	5.36	0.53		0.14
121	3.31	<0.18		<0.11
122	4.57			<0.11
123	4.16	<0.18		<0.11
124	6.32	0.5		<0.11
125				

[2527]

126	4.13	<0.18		0.45
127	4.19	1.3		0.54
128	3.16	0.37		0.15
129	3.62			<0.11
130	3.41	<0.18		0.32
131	5.24			<0.11
132	18.24			
133	3.44	<0.18		<0.11
134	5.52	<0.18		<0.11
135	3.64			
136	3.85			
137	3.31			
138	2.32	0.95		0.17
139	3.92			
140	5.09			
141	6.68			
142	8.78			
143	7.79			
144	5.12			0.95
145	5.06			<0.11
146	8.17			<0.11
147	6.79			<0.11

[2528]

148	6.95			
149	8.3			
150	5.86			
151	4.82			
152	6.16			
153				
154	4.81	<0.18		<0.11
155	8.95			
156	17.04			
157	4.53			
158	4.37	0.22		<0.11
159	3.83			<0.11
160	5700			
161	14			<0.11
162	12.25			
163	2.32			<0.11
164	7.89			
165	4.05	3.2		0.56
166	7.06			
167	4.97			<0.11
168	5.48	2.42		0.19
169	6.76			

[2529]

170	4.13	<0.18		<0.11
171	4.59	0.215	0.27	<0.11
172	5.86			
173	2.55	1.2		<0.11
174	2.33	0.69		0.18
175	2.17	0.7		0.67
176	3.36	0.75		<0.11
177	8.12			
178	10.32			
179	3.55	0.27		0.33
180	3.69	<0.18		<0.11
181	8.5			
182	8.82			
183		-		-
184	3.66	<0.18		<0.11
185	2.58	0.31		0.32
186	4.74			<0.11
187	4.7			
188	9			
189	5.47			
190	7.06			
191	17.42			

[2530]

192	2.89	0.36	1.04	0.22
193	2.78			
194	7.2			
195	2.76	0.52		0.12
196	10.54			
197	2.61	0.32		<0.11
198	2.19	0.33		<0.11
199	2.72	0.48	0.91	<0.11
200	4.36	0.19		<0.11
201	2.67	0.49		0.27
202	9.67			
203	5.02	1.09		0.32
204	3.18	0.48		0.19
205	5.25			
206	3.7	1.03		0.41
207	2.46	0.92		0.25
208	2.51	0.74		0.16
209	3.19	1.21		1.12
210	14.98	<0.18		0.18
211	5.75			
212	4.97	0.33		0.33
213	4.86			

[2531]

214	12.33	<0.18		<0.11
215	18.21			
216	114.29			
217	113.31			
218	2.99	0.45		0.92
219	4.1	0.24	0.19	<0.11
220	7.66	0.34	0.46	<0.11
221	4.49	0.28	0.14	<0.11
222	12.93			
223	12.88			
224	4.12			
225	4.26			
226	14.93			
227	2.9			
228	1.66			
229	7.86	0.26		<0.11
230	3.97			
231	2.77			
232	2.47			
233	2.71	<0.18		<0.11
234	2.54			
235	16.74			

[2532]

236	37.03			
237	4.89			
238	12.3			
239	4.45	<0.18		<0.11
240	5.62			
241	6.57			
242	3.45			
243	5.32			
244	19.53			
245	3.59			
DRV		2.8	1.2	1.2
ATV		3.7	1.4	1.07

[2533]

[2534]

3H 인간 예측 클리어런스 검정:

[2535]

특정 화합물의 경우, 삼중수소화 유사체 (H^3)를 제조하여 증가된 해상도로 그의 인간 예측 클리어런스를 추가로 결정하였다. 이들 연구를 삼중수소화 유사체를 사용하여 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 이들 화합물로부터의 데이터는 하기 표 2에서 발견되고 도 1에 보고된다 (ATV 및 DRV는 삼중수소화되지 않은 것에 유의한다).

[2536] 표 2

화합물	3H 인간 예측 CL
23	0.07
36	0.1
46	0.04
51	0.11
58	0.05
88	0.08
73	0.09
75	0.11
89	0.08
101	0.08
112	0.11
153	0.43
170	0.05
171	0.02
173	0.14
176	0.09
199	0.15
208	0.11
239	0.13

[2537]

[2538] 약동학적 프로파일링

[2539] 개 PK

[2540] 시험 화합물을 IV 주입 투여를 위해 5% EtOH, 55% PEG 300 및 40% 물 (pH 2, HCl) 중에서 제제화하고, 경구 투여를 위해 5% 에탄올, 55% PEG 300, 1% 트윈 80 및 39% 물 (pH 2) 중에서 제제화하였다. 각각의 투여 군은 3 마리의 비-나이브 수컷 비글 개로 이루어졌다. 투여 시, 동물은 9 내지 12 kg으로 칭량되었다. 동물을 용량 투여 전 밤새 및 투여 후 4시간까지 금식시켰다. 시험 물품을 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여하였다. 주입의 비율을 각 동물의 체중에 따라 0.5 또는 1.0 mg/kg의 용량이 전달되도록 조정하였다. 경구 투여 군의 경우, 시험 물품을 2 mL/kg의 용량 부피로 경구 위관영양에 의해 투여하였다.

[2541] 일련의 정맥 혈액 샘플 (각각 대략 1.0 mL)을 IV 투여 군에 대해 각각의 동물로부터 투여전 및 투여후 0.25, 0.48, 0.58, 0.75, 1.0, 1.5, 2, 4, 8, 12 및 24시간에 수집하고; 혈액 샘플을 경구 투여 군에 대해 투여전, 투여후 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 수집하였다. 혈액 샘플을 항응고제로서 EDTA-K2가 담긴 바큐테이너(Vacutainer)TM 튜브에 수집하고, 즉시 습윤 얼음 상에 혈장용 원심분리시까지 두었다. LC/MS/MS 방법을 사용하여 혈장에서의 시험 화합물의 농도를 측정하였다. 비-구획화 약동학적 분석을 혈장 농도-시간 데이터에 대해 수행하였다. 특정 화합물에 대한 데이터는 하기 도 2 및 표 3에 보고된다. VSS = 분포의 겉보기 부피, $t_{1/2}$ = 반감기, F = 경구 생체이용률.

[2542] 표 3

화합물	개 IV CL (L/HR/KG)	개 IV VSS (L/KG)	개 IV T1/2 (HR)	개 PO F (%)	개 PO 용량 (mg/kg)
58	0.47	6.34	13.8	18	2
63	0.28	2.4	8.16		
170	1.39	4.35	7.62	2.45	2
171	0.26	3.12	13.4	23	2
DRV	2.7	0.87	0.37	38	2
ATV	1.0	0.90	1.3	48	10

[2543]

[2544] 래트 PK:

[2545] 시험 물품을 IV 주입 투여를 위해 5% 에탄올, 55% PEG 300 및 40% 물 (pH 2) 중에서 제제화하고, 경구 투여를 위해 5% 에탄올, 55% PEG 300, 1% 트윈 80 및 39% 물 (pH 2) 중에서 제제화하였다. 각각의 투여 군은 3마리의 수컷 나이브 SD 래트로 이루어졌다. 투여 시, 동물은 0.27 내지 0.32 kg으로 칭량되었다. 동물을 용량 투여 전 밤새 금식시켰다. 시험 물품을 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여하였다. 주입의 비율을 각 동물의 체중에 따라 0.5 또는 1.0 mg/kg의 용량이 전달되도록 조정하였다. 경구 투여 군에 대해, 시험 물품을 경구 위관 영양 투여에 의해 동물에게 투여하였다. 일련의 정맥 혈액 샘플 (각각 대략 0.30 mL)을 IV 투여 군 동물에 대해 투여전 및 투여후 0.25, 0.48, 0.58, 0.75, 1.5, 3, 6, 8, 12 및 24시간에 채취하였다. 혈액 샘플을 경구 군 동물에 대해 투여전, 투여후 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 채취하였다. 혈액 샘플을 항응고제로서 EDTA-K2가 담긴 바큐테이너™ 튜브에 수집하고, 즉시 습윤 얼음 상에 혈장용 원심분리시까지 두었다. LC/MS/MS 방법을 사용하여 혈장에서의 시험 화합물의 농도를 측정하였다. 비-구획화 약동학적 분석을 혈장 농도-시간 데이터에 대해 수행하였다.

[2546] 특정 화합물에 대한 데이터는 따라서 표 4 및 도 3에 보고된다.

[2547]

표 4

화합물	랫 IV CL (L/HR/KG)	랫 IV VSS (L/KG)	랫 IV T1/2 (HR)	랫 PO F (%)	랫 PO 용량 (mg/kg)
36	0.32	5.99	15.7	16.4	2.5
46	0.45	4.22	9.22	13	2.5
56	0.85	7.44	8.77	34.1	2.5
57	0.36	2.45	6.28	23.2	2.5
58	0.48	6.68	12.8	37.2	2.5
61	0.43	6.5	12.9	18.5	2.5
63	0.42	5.46	11.9	19	2.5
71	0.9	7.26	9.27	24.6	2.5
73	0.32	3.34	9.43	35	2.5
74	0.39	5.07	11.6	35.8	2.5
79	0.77	4.07	5.13	13.1	2.5
89	0.3	3.53	10.2	44.2	2.5
101	0.48	6.07	10	38.4	2.5
130	0.39	5.27	11.5	55.7	2.5
170	0.35	3.32	9.38	36.6	2.5
171	0.32	8.11	22.5	39	2.5

[2548]

180	0.39	0.52	2.81	4.29	2.5
199	0.46	1.07	2.09	14.7	2.5
221	0.32	4.41	11.5	19.9	2.5
239	0.4	5.49	12.9	26.3	2.5
DRV	2.2	0.73	0.32	24	2.0
ATV	2.7	0.87	0.37	38	5.0

[2549]

[2550]

프로테아제 내성 스크리닝.

[2551]

특정 화합물에 대한 약물 EC₅₀ 값 대 PI 내성 돌연변이체 바이러스를 세포병변 효과 (CPE)로부터의 보호를 측정하는 5일 다중-주기 세포 생존을 검정에서 결정하였다. 간략하게, MT-2 세포를 37℃에서 3시간 동안 배양물을 완만하게 요동시킴으로써 0.01의 감염 다중도 (MOI)에서 WT 또는 돌연변이체 바이러스를 사용하여 2 x10⁶ 개 세포/mL의 밀도로 벌크 감염시킨 다음, 96-웰 플레이트 (코닝 라이프 사이언시스(Corning Life Sciences), 미국 매사추세츠주 텍스베리)에 삼중으로 첨가하였다. 세포를 10-포인트, 3-배 연속 약물 희석물 (0.5% 최종 DMSO 농도)을 함유하는 완전 RPMI 배지에서 5일 동안 37℃에서 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 이후에, 100 μL의 셀

타이터-글로 시약 (프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨)을 각 웰에 첨가하고, 발광 신호를 엔비전(EnVision) 플레이트 판독기 (퍼킨-엘머, 인크.(Perkin-Elmer, Inc.), 미국 매사추세츠주 월섬) 상에서 정량화하였다. HIV-유도된 세포 사멸로부터의 50% 보호를 유도하는 약물 농도로서 정의되는 EC₅₀ 값은 XL피트™ 소프트웨어 (IDBS, 리미티드, 영국 서리 길드포드) 및 비선형 회귀 분석을 사용하여 사중으로 수행된 3개의 독립적 실험 중 최소로부터 계산하였다. 예시적 예로서, 실시예 58의 화합물 (GSP11)과 연관된 데이터는 다른 HIV 프로테아제 억제제 (아타자나비르 및 다루나비르)와 비교하여 하기 도 4에 제시된다.

[2552] MT- 2 세포 바이러스 돌과 검정.

[2553] MT-2 세포를 3시간 동안 비교적 높은 감염 다중도 (MOI=0.05)에서 HIV-1_{IIIB} (어드밴스드 바이오테크놀로지스, 미국 메릴랜드주 엘더스버그)로 감염시키고, 24-웰 플레이트에 웰당 2×10^5 개 세포로 플레이팅하였다. 약물을 그의 EC₅₀ 값의 고정 배수로 사중 웰 중 최소에 16시간 이후에 첨가하였다. 3-4일마다, 세포를 EC₅₀ 값의 동일한 배수로 약물 농도를 함유하는 새로 제조된 세포 배양 배지 내로 희석하고 (1:5), 32일의 기간에 걸쳐 바이러스-유도된 세포병변 효과 (CPE)에 대해 모니터링하였다. 무세포 바이러스 상청액을 >80% CPE를 나타내는 웰로부터 수거하고, 추가로 분석할 때까지 -80℃에서 동결시켰다. 예시적 예로서, 실시예 58의 화합물 (GSP11)과 연관된 데이터는 다른 HIV 프로테아제 억제제 (아타자나비르, 다루나비르) 및 에파비렌즈와 비교하여 하기 도 5에 제시된다.

[2554] 돌과 바이러스의 유전자형 분석.

[2555] 총 RNA를 퀴아젠(Qiagen) 바이러스 RNA 단리 키트 (퀴아젠, 미국 캘리포니아주 발렌시아)를 사용하여 각각의 CPE-양성 및 p24-양성 웰로부터 수득된 무세포 상청액으로부터 정제하였다. 각각의 약물에 의해 표적화된 코딩 영역을 원-스텝 RT-PCR (퀴아젠)에 의해 증폭시키고, 생성물을 DNA 서열분석에 적용하였다. 서열 변화를 시퀀처(Sequencher) (진 코드 코포레이션(Gene Codes Corp.), 미국 미시간주 앤 아버)를 사용하여 입력 바이러스 서열과의 정렬에 의해 확인하고, 아미노산 치환을 결정하였다.

[2556] 평형 투석 검정

[2557] (적어도 3마리의 수컷 및 3마리의 암컷으로부터의) 풀링된 혈장은 바이오리클레메이션 IVT(Bioreclamation IVT)로부터의 것이었다. 소듐 EDTA를 항응고제로서 사용하였다. 10% 혈장을 1.5% (w/v) 소듐 EDTA로 이루어진 0.133M 포스페이트 완충제 중에 희석하였다.

[2558] 10% FBS로 이루어진 RPMI 세포 배양 배지를 길리아드 사이언시스, 인크., 생물학 부서에 의해 제공받았다.

[2559] 혈장 단백질 결합 검정: 연구를 2개의 1 mL PTFE 하프-셀을 분리하는 반투과성 막 (2.4 cm 작업 직경)으로 이루어진 각각의 셀을 갖는 디아놈(Dianorm) 평형 투석기 (하버드 어패러투스(Harvard Apparatus), 매사추세츠주 홀리스톤)를 사용하여 이중 또는 삼중으로 수행하였다 (Weder HG, Schildknecht J, Kesselring P. A new equilibrium dialyzing system. American Laboratory. 1971; 10: 15-21). 연구 전에, 투석 막을 대략 1시간 동안 0.133M 포스페이트 완충제, pH 7.4 중에 침지시켰다. 1 μM 화합물 (1 mL)과 섞인 10% 혈장 및 세포 배양 배지를 어셈블링된 투석 셀의 반대쪽에 배치한 다음, 투석 셀을 37℃ 수조에서 천천히 회전시켰다. 평형 기간 후에, 양측으로부터의 매트릭스-함유 샘플을 사전-칭량된 폴리프로필렌 튜브 내로 배수시켰다. 투석후 10% 혈장 샘플을 1mL의 블랭크 세포 배양 배지를 함유하는 원심분리 튜브로 옮겼다. 투석후 세포 배양 배지 샘플을 1mL의 블랭크 10% 혈장을 함유하는 원심분리 튜브로 옮겼다. 모든 샘플 중량을 측정하고, 부피 이동 및 회복의 계산을 위해 기록하였다.

[2560] 샘플을 LC-MS 내부 표준을 함유하는 4 부피의 90% (v/v) 아세토니트릴, 10% (v/v) 메탄올로 처리하여 단백질을 제거하였다. 샘플을 4℃에서 15분 동안 15,000 rpm에서 원심분리하고, 상청액의 200 μL 분취물을 분리하고, 동등 부피의 물과 혼합하였다. 샘플을 2분 동안 볼텍싱한 다음, 분취물 (10 μL)을 LC-MS/MS 분석에 적용하였다.

[2561] 데이터 분석

[2562] 혈장 대 세포 배양 배지의 분석물에 대한 결합 비는 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[2563]
$$비 = C_{10\% \text{ 혈장}} / C_{CCM}$$

[2564] 여기서 각각 C_{10% 혈장}은 투석후 10% 혈장 농도 (PAR에 의해 결정됨)이고, C_{CCM}은 투석후 세포 배양 배지 농도 (PAR

에 의해 결정됨)이다. 각각의 농도를 투석 동안 발생하는 투석 셀 내 액체 부피의 변화에 대해 중량측정으로 보정하였다.

[2565] 프로테아제 K_i 검정

[2566] 억제제 효력을 형광원성 판독과 효소적 검정을 사용하여 측정하였다. pH 5.3의 100 mM 아세트산암모늄, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.25 mg/mL BSA 및 1% DMSO를 함유하는 반응 완충제에 다양한 농도 중 하나로 2.5 nM의 재조합 HIV 프로테아제 및 시험 화합물을 첨가하였다. 20분 사전-인큐베이션 후, 효소적 반응을 형광원성 기질 (2-아미노벤조일)Thr-Ile-Nle-(p-니트로)Phe-Gln-Arg (바캠(Bachem))의 40 μ M의 최종 농도로의 첨가에 의해 개시하였다. 검정 용액의 총 부피는 100 μ L였다. 반응물을 320 nm의 여기 파장 및 420 nm의 검출 파장을 사용하여 테칸 인피니트(Tecan Infinite) M1000 플레이트 판독기 상에서 20분에 걸쳐 측정하였다. 진행 곡선의 기울기는 반응 속도의 척도였다. 반응 속도를 억제제 농도의 함수로서 플롯팅하고, 데이터를 문헌 [Morrison (Biochim. Biophys. Acta 1969, 185, 269-286)]에 의해 기재된 치밀-결합 방정식을 사용하여 피팅시켜 K_i 값을 획득하였다.

[2567] 표 5: 화합물 58, DRV, 및 ATV의 효력

	화합물 58	다루나비르	아타자나비르
K_i (nM)	0.060	<0.030	0.035
EC_{50} (nM)	6.8	7.2	9.7
힐-계수	5.8	2.9	3.1
EC_{95} (nM)	11.4	19.9	25
단백질 조정된 EC_{95} (nM)	353	42	75

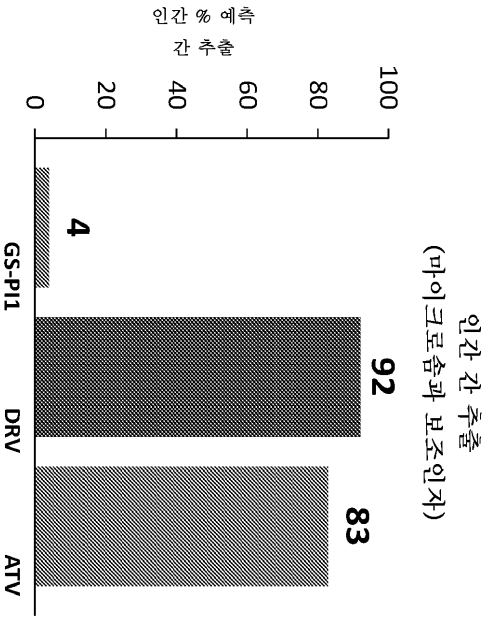
[2568]

도면

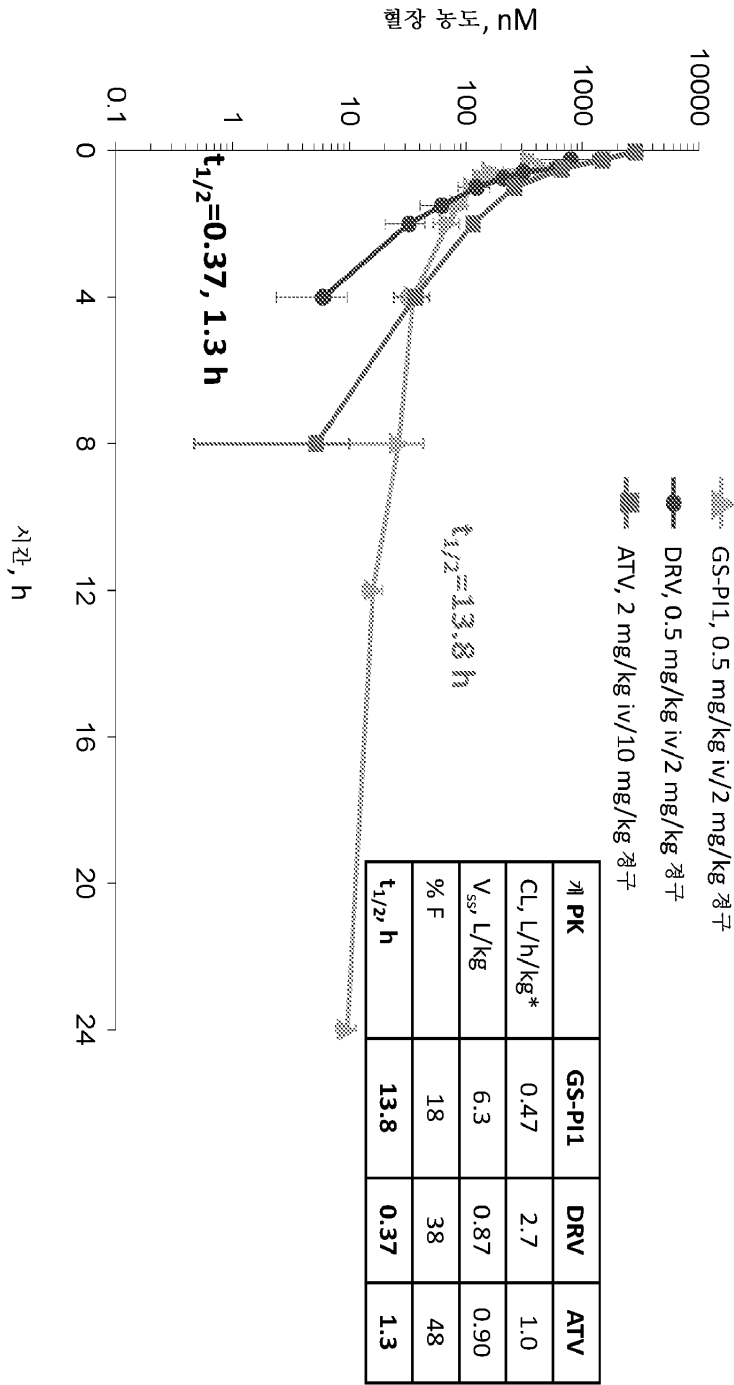
도면1

	예측 CL, L/h/kg		
종	GS-P11	DRV	ATV
레트	0.10	2.8	3.7
계	0.45	1.2	1.4
인간	0.05	1.20	1.07

예측 CL
(마이크로숨과 보조인자)

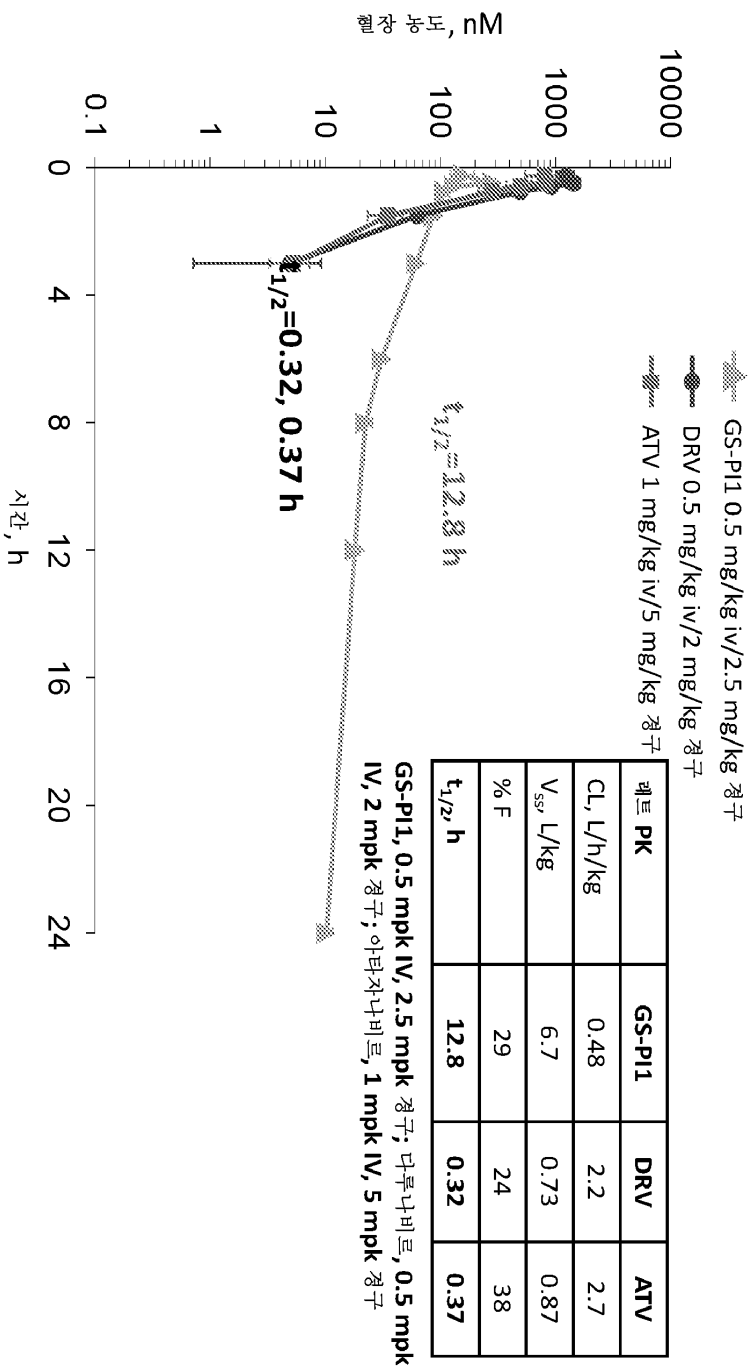


GS-P11, DRV, 및 ATV의 정맥내 약동학



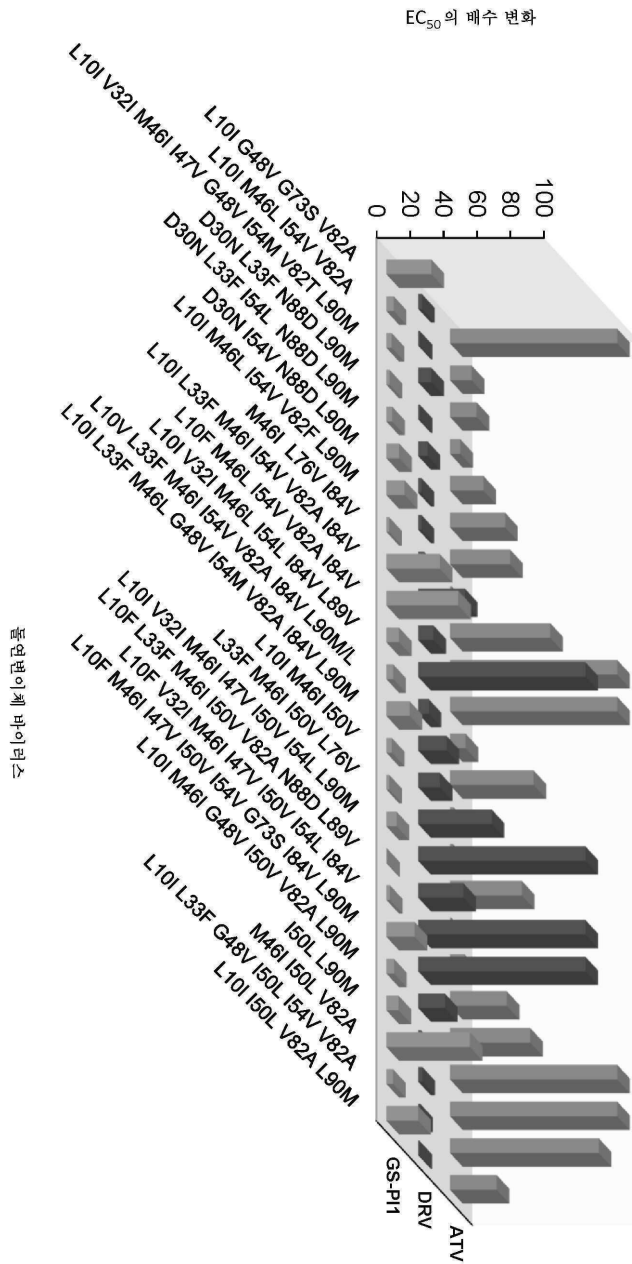
도면2

GS-P11, DRV, 및 ATV의 정맥내 약동학



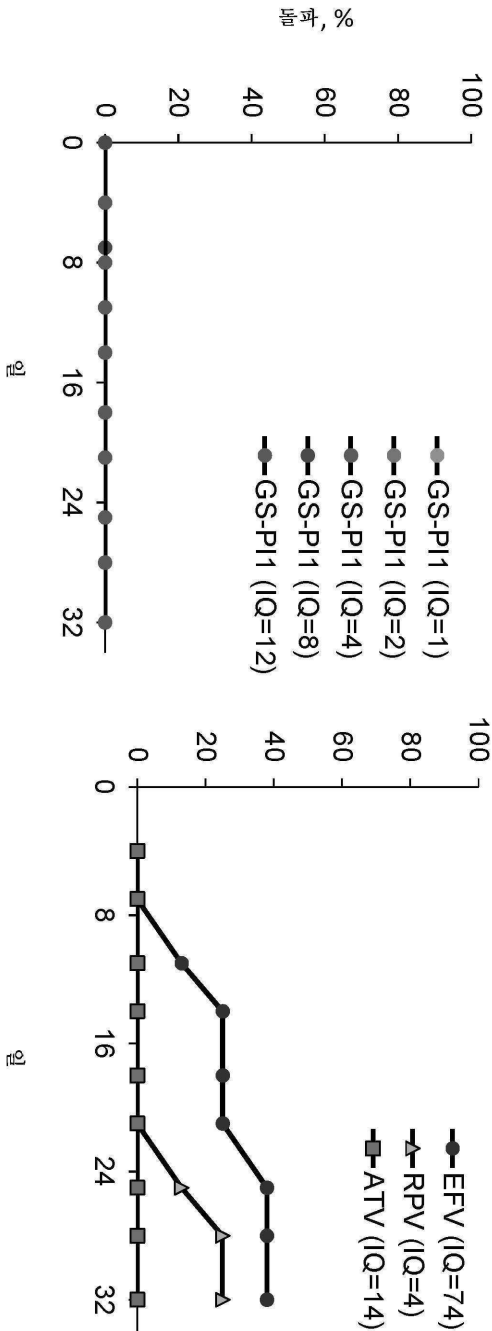
도면3

도면4



임상적으로 관련된 RAM에 대한 야생형 대미 배수 변화

내성 돌파 검정



도면5

- GS-P11은 1의 IQ에서 돌파하지 않는다
- EFV 및 RPV는 그외 임상 IQ에서 돌파한다; ATV는 그렇지 않다