



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년08월07일  
(11) 등록번호 10-2564925  
(24) 등록일자 2023년08월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 417/14 (2013.01)  
A61K 31/422 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7037454(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년01월20일  
심사청구일자 2022년11월23일
- (85) 번역문제출일자 2022년10월26일
- (65) 공개번호 10-2022-0151010
- (43) 공개일자 2022년11월11일
- (62) 원출원 특허 10-2022-7006656  
원출원일자(국제) 2016년01월20일  
심사청구일자 2022년02월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/014187
- (87) 국제공개번호 WO 2016/118666  
국제공개일자 2016년07월28일
- (30) 우선권주장  
62/105,210 2015년01월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2015000867 A1  
Expert Opinion on Therapeutic Patents 22(5):  
541-565 (2012)\*  
WO2013106643 A1  
WO2014202827 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
아비나스 오퍼레이션, 인코포레이티드  
미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 윈체스터 애비뉴  
395 사이언스 파크 5
- (72) 발명자  
진, 메이중  
미국 11731 뉴욕 이스트 노트포르트 다이앤 레인  
6  
크루, 앤드류, 피.  
미국 06437 코네티컷 길퍼드 인터베리 로드 2  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 2 항

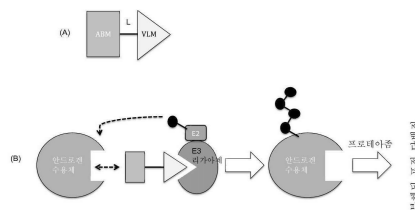
심사관 : 광희찬

(54) 발명의 명칭 안드로겐 수용체의 표적화된 분해를 위한 화합물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 안드로겐 수용체를 분해하는(그리고, 억제하는) 효용이 발견된 이작용성 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 안드로겐 수용체가 안드로겐 수용체의 분해(및 억제)에 영향을 미치기 위해 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치되도록 한 말단 상에 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 VHL 리간드 및 다른 말단 상에 안드로겐 수 (뒷면에 계속)

대표도



용체에 결합하는 모이어티를 함유하는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 안드로겐 수용체의 분해/억제와 일치하는 본 발명에 따른 화합물과 관련된 광범위한 약물학적 활성을 나타낸다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/427* (2013.01)

*A61K 31/4439* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07D 413/12* (2013.01)

*C07D 413/14* (2013.01)

*C07D 417/12* (2013.01)

**첸, 신**

미국 06611 코네티컷 트럼볼 레드 폭스 레인 12

**퀴안, 이민**

미국 08536 뉴저지 플레인스보로 카마스 코트 5

(72) 발명자

**동, 한킵**

미국 06443 코네티컷 매디슨 오프닝 힐 로드 248

**왕, 징**

미국 06460 코네티컷 밀포드 시사이드 애비뉴 14

**페라로, 카테리나**

미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 사이언스 파크 5

---





삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호-참조

[0002] 본 출원은 "Compounds and Methods for the Targeted Degradation of the Androgen Receptor"라는 명칭으로 2015년 1월 20일자 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 제62/105,210호의 우선권을 주장하고, 이의 전체는 본원에 참조로 포함된다.

### 배경 기술

[0003] 1. 개발 분야. 본 설명은 표적 폴리펩티드 및 단백질, 특히, 안드로겐 수용체의 유비퀴틴화(ubiquitination) 및 후속 분해를 개질시키는데 유용한 이작용성 화합물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 화합물은 VHL E3 유비퀴

틴 리가아제에 결합하는 폰 힙펠-린다우(Von Hippel-Lindau: VHL) 결합 모이어티, 표적 단백질 (예를 들어, 안드로젠 수용체)을 결합하는 표적 단백질 결합 모이어티, 및 임의로, VHL 결합 모이어티 및 표적 단백질 결합 모이어티를 링킹(linking)하는 링커(linker) 모이어티를 포함한다. 이러한 화합물은 표적 단백질/폴리펩티드가 유비퀴틴 리가아제에 가까이 위치하여 그러한 단백질 (예를 들어, 안드로젠 수용체)의 분해 (및 억제)를 야기하도록 작용한다.

[0004] 2. 배경 정보. 안드로젠 수용체 (Androgen Receptor: AR)는 안드로젠, 예컨대, 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론에 의해 활성화되는 핵 호르몬 수용체 부류에 속한다[Pharmacol. Rev. 2006, 58(4), 782-97; Vitam. Horm. 1999, 55:309-52.]. 안드로젠의 부재에서, AR은 시토솔(cytosol)에서 열 충격 단백질 90(Heat Shock Protein 90: Hsp90)에 의해 결합된다. 안드로젠이 AR을 결합하는 경우, 이의 형태는 Hsp90로부터 AR을 방출하고, 핵 이행 신호(Nuclear Localization Signal: NLS)를 노출시키도록 변화된다. 후자는 AR이 핵을 전위시킬 수 있게 하고, 여기서 AR은 남성성에 원인이 되는 유전자 발현을 촉진시키는 전사 인자로서 작용한다[Endocr. Rev. 1987, 8(1): 1-28; Mol. Endocrinol. 2002, 16(10), 2181-7]. AR 결핍은 예전에 정소성 여성화(testicular feminization)로 칭해졌던 안드로젠 무감성 증후군(Androgen Insensitivity Syndrome)으로 이어진다.

[0005] AR은 남성성의 발달에 원인이 되지만, 이는 또한 전립선 암을 포함한 특정 형태의 암에서 잘 문서화된 암유전자이다[Endocr. Rev. 2004, 25(2), 276-308]. AR 활성화의 흔히 측정되는 표적 유전자는 분비되는 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen: PSA) 단백질이다. 전립선 암에 대한 현재 치료 요법은 두 가지 방법에 의해 안드로젠-AR 축을 억제함을 포함한다. 첫 번째 접근은 안드로젠의 감소에 의존적이지만, 두 번째 전략은 AR 기능을 억제하는 것을 목표로 한다[Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12,823-824]. 효과적인 표적화된 치료법의 개발에도 불구하고, 대부분의 환자들은 내성이 발달하고, 질환은 진행되었다. 전립선 암의 치료에 대한 대안적인 접근은 AR 단백질을 제거함을 포함한다. AR은 다수 형태의 전립선 암에서 종양형성의 중요한 동인이기 때문에, 이의 제거는 치료적으로 이로운 반응을 야기해야 한다.

[0006] 당분야에서는 예를 들어, 암, 전립선 암, 및 케네디 병(Kennedy's Disease)과 같은 비정상 AR 조절 또는 활성화와 관련된 질환 및 병태를 위한 효과적인 치료가 지속적으로 필요하다.

**발명의 내용**

[0007] 본 개시는 유비퀴틴화 및 후속 분해를 위해 내인성 단백질을 E3 유비퀴틴 리가아제, 예를 들어, 폰 힙펠-린다우(VHL) E3 유비퀴틴 리가아제로 모집하는 기능을 하는 화합물, 예컨대, 이를 포함하는 조성물, 및 이의 사용 방법을 개시한다. 특히, 본 개시는 표적화된 유비퀴틴화 및 안드로젠 수용체 (AR)의 분해의 조절제로서의 효용이 발견된 이작용성 또는 단백질분해 표적화 키메라(proteolysis targeting chimeric: PROTAC) 화합물을 제공한다. 또한, 본 설명은 암, 예를 들어, 전립선 암 및 케네디 병을 포함한 질환 상태의 치료 또는 완화를 위한 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0008] 따라서, 한 가지 양태에서, 본 개시는 유비퀴틴화 및 분해를 위해 내인성 단백질, 예를 들어, AR 단백질을 E3 유비퀴틴 리가아제로 모집하는 기능을 하는 화합물을 제공한다. 특정 구체예에서, 화합물은 하기 일반 구조식을 지닌다:

[0009] **ABM – L-ULM (I)**

[0010] 상기 식에서, ABM는 AR 결합 모이어티이고, ULM은 E3 리가아제 결합 모이어티, 예를 들어, VHL E3 리가아제 결합 모이어티 (VLM)이고, L은 ABM 및 ULM을 링킹하는 결합 또는 링커 모이어티이다. 마찬가지로, 특정 구체예에서, 본 설명은 하기 일반 구조식을 지니는 화합물을 제공한다:

[0011] **ABM – L-VLM (II)**

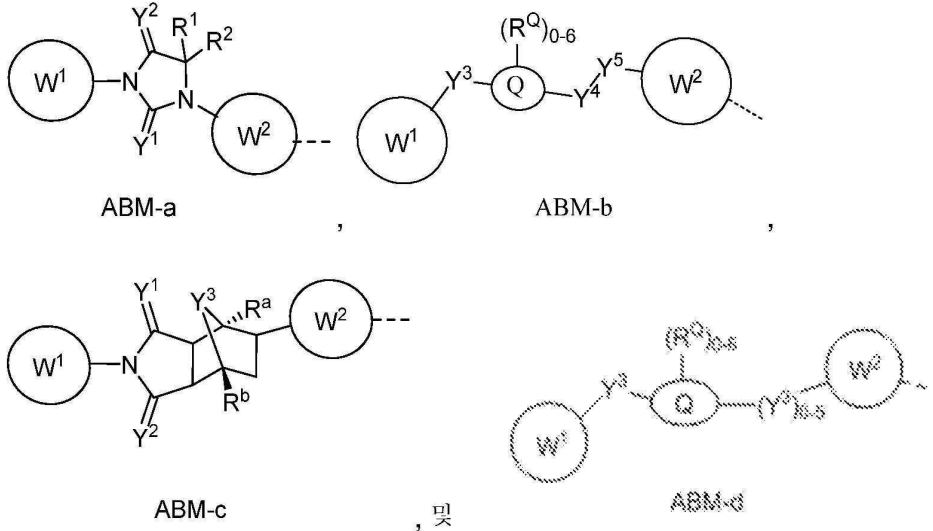
[0012] 상기 식에서, ABM는 AR 결합 모이어티이고, VLM은 VHL E3 리가아제 결합 모이어티이고, L은 ABM 및 VLM을 링킹하는 결합 또는 링커 모이어티이다. 특정 구체예에서, VLM은 하이드록실 프롤릴 모이어티를 포함한다.

[0013] 특정 구체예에서, ULM은, 예를 들어, 마우스 쌍 염색체 2(mouse double minute 2: Mdm2) 동족체인 세레브론(cereblon)과 같은 E3 유비퀴틴 리가아제, 또는 세포 자멸 억제제(inhibitor of apoptosis: IAP)에 대해 특이적인 모이어티이고, 여기서 ULM 모이어티는 본원에 기재된 바와 같은 ABM에 커플링된다.

[0014] 일반 구조식은 예시적인 및 각각의 모이어티는 어떠한 요망되는 순서 또는 형태로, 예를 들어, 각각 ULM-L-ABM,

및 VLM-L-ABM로 공간적으로 배열될 수 있다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 설명은 AR 결합 모이어티 (ABM)를 제공한다. 추가의 구체예에서, 본 설명은 다음 일반 구조식, 즉, ABM-L을 지니는 화합물을 제공하고, 상기 식에서, ABM은 본원에 기재된 바와 같은 AR 결합 모이어티이고, L은 화학적 링커 모이어티, 또는 임의로 결합이다. 특정 구체예에서, ABM 및/또는 L은 본원에 기재된 바와 같은 ULM에 커플링된다. 특정 구체예에서, ABM은 하기 구조식으로부터 선택된다:



[0016] , 및

[0017] 상기 식에서, W<sup>1</sup>는 독립적으로 1개 이상의 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C<sub>1-6</sub> 알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 치환되거나 비치환됨), C<sub>1-6</sub> 알콕실 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로로 치환되거나 비치환됨), C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0018] Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 NR<sup>Y1</sup>, O, S이고;

[0019] Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 결합, O, NR<sup>Y2</sup>, CR<sup>Y1, Y2</sup>, C=O, C=S, SO, SO<sub>2</sub>이고;

[0020] Q는, 0-6개의 R<sup>Q</sup>로 치환되거나 비치환된 0-4개의 헤테로원자를 지니는 3-6 원 지환족 또는 방향족 고리이고, 각각의 R<sup>Q</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 치환되거나 비치환됨)이거나, 2개의 R<sup>Q</sup>기는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;

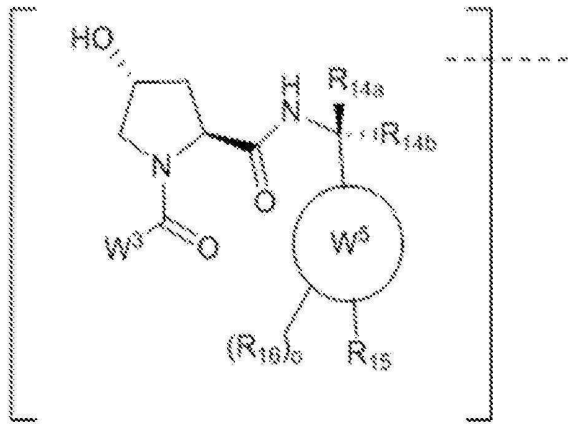
[0021] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>Y1</sup>, R<sup>Y2</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 치환되거나 비치환됨)이거나, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>는 이들이 부착되는 원자와 함께 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;

[0022] W<sup>2</sup>는 결합, 각각 1, 2 또는 3개의 R<sup>W2</sup>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 지환족, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0023] 각각의 R<sup>W2</sup>는 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬 (1개 이상의 F로 치환되거나 비치환됨), OC<sub>1-3</sub>알킬 (1개 이상의 -F로 치환되거나 비치환됨), OH, NH<sub>2</sub>, NR<sup>Y1, Y2</sup>, CN이다.

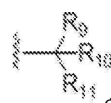
[0024] 본원에 기재된 임의의 양태 또는 구체예에서, ABM은 본원에 기재된 바와 같은 구조, 특히, 실시예 1-593에 제공된 바와 같은 임의의 ABM을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0025] 특정 구체예에서, ULM (링커(파선으로 표시된 바와 같은)를 통해 ABM에 링킹되거나 커플링되도록 구성되거나 유도체화됨)는 하기 구조식을 지닌다:



[0026]

[0027]

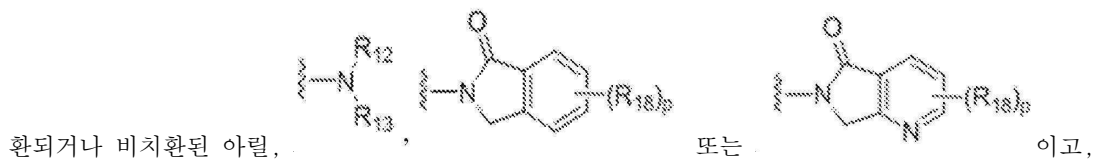
상기 식에서,  $W^3$ 은 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 또는  이고,

[0028]

각각의  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나;  $R_9$ ,  $R_{10}$ , 및 이들이 부착되는 탄소 원자는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬을 형성하고;

[0029]

$R_{11}$ 은 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치



환되거나 비치환된 아릴, 또는 이고,

[0030]

$R_{12}$ 는 H 또는 치환되거나 비치환된 알킬이고;

[0031]

$R_{13}$ 은 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알킬카보닐, 치환되거나 비치환된 (사이클로알킬)알킬 카보닐, 치환되거나 비치환된 아르알킬카보닐, 치환되거나 비치환된 아릴카보닐, 치환되거나 비치환된 (헤테로 사이클릭)카보닐, 또는 치환되거나 비치환된 아르알킬이고;

[0032]

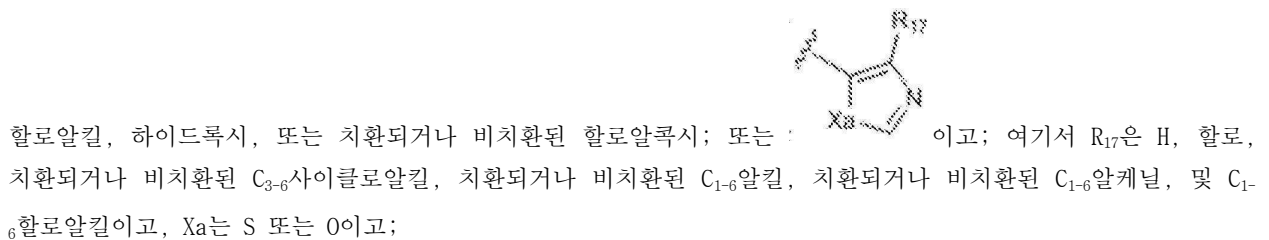
$R_{14a}$ ,  $R_{14b}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 알킬이고;

[0033]

$W^5$ 는 페닐 또는 5-10 원 헤테로아릴이고,

[0034]

$R_{15}$ 는 H, 할로젠, CN, OH,  $NO_2$ ,  $NR_{14a}R_{14b}$ ,  $OR_{14a}$ ,  $CONR_{14a}R_{14b}$ ,  $NR_{14a}COR_{14b}$ ,  $SO_2NR_{14a}R_{14b}$ ,  $NR_{14a}SO_2R_{14b}$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬이고, 각각의  $R_{16}$ 은 독립적으로 할로, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된



할로알킬, 하이드록시, 또는 치환되거나 비치환된 할로알콕시; 또는 이고; 여기서  $R_{17}$ 은 H, 할로, 치환되거나 비치환된  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$ 알케닐, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬이고,  $Xa$ 는 S 또는 O이고;

[0035]

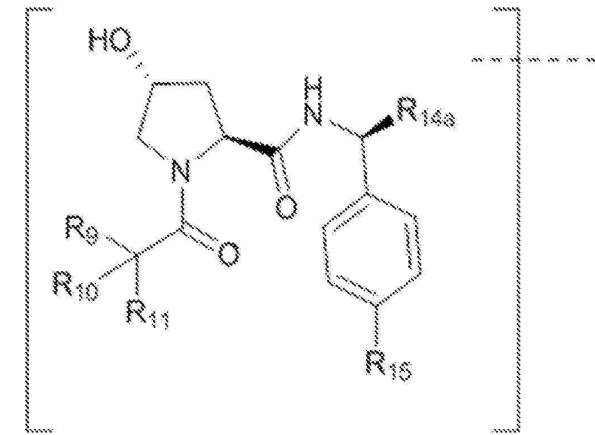
$o$ 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0036]

각각의  $R_{18}$ 은 독립적으로 할로, 치환되거나 비치환된 알콕시, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 링커이고;

[0037] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0038] 또 다른 구체예에서, ULM은 하기 구조식을 지닌다:

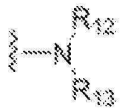


[0039]

[0040] 상기 식에서,

[0041] R<sub>9</sub>는 H이고;

[0042] R<sub>10</sub>은 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고;

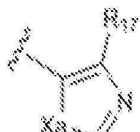


[0043] R<sub>11</sub>은 이고;

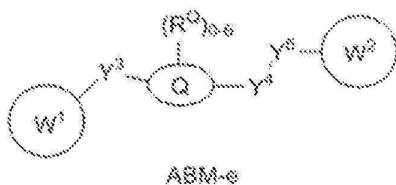
[0044] R<sub>12</sub>는 H이고;

[0045] R<sub>13</sub>은 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알킬카보닐, 치환되거나 비치환된 (사이클로알킬)알킬 카보닐, 치환되거나 비치환된 아르알킬카보닐, 치환되거나 비치환된 아릴카보닐, 치환되거나 비치환된 (헤테로 사이클릴)카보닐, 또는 치환되거나 비치환된 아르알킬이고;

[0046] R<sub>14a</sub>는 H, 할로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 또는 다른 알킬이고;



[0047] R<sub>15</sub>는 이고, 여기서 R<sub>17</sub>은 H, 할로, 치환되거나 비치환된 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub>알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub>알케닐, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬이고; Xa는 S 또는 O이다. 특정 구체예에서, 안드로젠 수용체 결합 모이어티는 하기 구조식을 지닌다:



[0048]

[0049] 상기 식에서, W<sup>1</sup>는 독립적으로 1개 이상의 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C<sub>1-6</sub> 알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 치환되거나 비치환됨), C<sub>1-6</sub> 알콕실 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로 치환되거나 비치환됨), C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

- [0050]  $Y^1, Y^2$ 는 각각 독립적으로  $NR^{Y1}, O, S$ 이고;
- [0051]  $Y^3, Y^4, Y^5$ 는 각각 독립적으로 결합,  $O, NR^{Y2}, CR^{Y1}R^{Y2}, C=O, C=S, SO, SO_2$ 이고;
- [0052]  $Q$ 는, 0-6개의  $R^0$ 로 치환되거나 비치환된 0-4개의 헤테로원자를 지니는 3-6 원 지환족 또는 방향족 고리이고, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로  $H, C_{1-6}$  알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 치환되거나 비치환됨)이거나, 2개의  $R^0$  기는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;
- [0053]  $R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2}$ 는 각각 독립적으로  $H, C_{1-6}$  알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 치환되거나 비치환됨)이거나,  $R^1, R^2$ 는 이들이 부착되는 원자와 함께 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;
- [0054]  $W^2$ 는 결합, 각각 1, 2 또는 3개의  $R^{W2}$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  지환족, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0055] 각각의  $R^{W2}$ 는 독립적으로  $H, \text{할로}, C_{1-6}$  알킬 (1개 이상의 F로 치환되거나 비치환됨),  $OC_{1-3}$ 알킬 (1개 이상의 -F로 치환되거나 비치환됨),  $OH, NH_2, NR^{Y1}R^{Y2}, CN$ 이다.
- [0056] 특정 추가의 구체예에서, 화합물은 복수의 E3 리가아제 결합 모이어티 및/또는 복수의 ABM을 포함한다.
- [0057] 특정 구체예에서, 링커 기 (L)은 하기 화학식으로 표현되는 화학적 구조 단위를 포함한다:
- [0058]  $-A_q-$
- [0059] 상기 식에서,
- [0060]  $q$ 는 1 초과인 정수이고;
- [0061]  $A$ 는 독립적으로 결합,  $CR^{L1}R^{L2}, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO_2NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C\equiv C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}, 0-6$ 개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 치환되거나 비치환된  $C_{3-11}$ 사이클로알킬, 0-6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 치환되거나 비치환된  $C_{3-11}$ 헤테로사이클릭, 0-6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 치환되거나 비치환된 아릴, 0-6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0062]  $R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}$  및  $R^{L5}$ 는 각각 독립적으로  $H, \text{할로}, C_{1-8}$ 알킬,  $OC_{1-8}$ 알킬,  $SC_{1-8}$ 알킬,  $NHC_{1-8}$ 알킬,  $N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $C_{3-11}$ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-11}$ 헤테로사이클릭,  $OC^{1-8}$ 사이클로알킬,  $SC_{1-8}$ 사이클로알킬,  $NHC_{1-8}$ 사이클로알킬,  $N(C_{1-8}$ 사이클로알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_{1-8}$ 사이클로알킬)( $C_{1-8}$ 알킬),  $OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}$ 알킬,  $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)( $C_{1-8}$ 알킬),  $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $CC-C_{1-8}$ 알킬,  $CCH, CH=CH(C_{1-8}$ 알킬),  $C(C_{1-8}$ 알킬)= $CH(C_{1-8}$ 알킬),  $C(C_{1-8}$ 알킬)= $C(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $Si(OH)_3, Si(C_{1-8}$ 알킬)<sub>3</sub>,  $Si(OH)(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $COC_{1-8}$ 알킬,  $CO_2H, \text{할로젠}, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}$ 알킬,  $SO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $SONHC_{1-8}$ 알킬,  $SON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $CONHC_{1-8}$ 알킬,  $CON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_{1-8}$ 알킬)CONH( $C_{1-8}$ 알킬),  $N(C_{1-8}$ 알킬)CON( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHCONH(C_{1-8}$ 알킬),  $NHCON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHCONH_2, N(C_{1-8}$ 알킬)SO<sub>2</sub>NH( $C_{1-8}$ 알킬),  $N(C_{1-8}$ 알킬)SO<sub>2</sub>N( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHSO_2NH(C_{1-8}$ 알킬),  $NHSO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, 및  $NHSO_2NH_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0063]  $q$ 가 1 초과인 경우,  $R^{L1}$  또는  $R^{L2}$ 는 또 다른 A 기에 링킹되어, 각각 독립적으로 0-4개의  $R^{L5}$  기로 추가로 치환될 수 있는 사이클로알킬 및/또는 헤테로사이클릭 모이어티를 형성할 수 있다.

- [0064] 특정 구체예에서, 본 설명은 실시예 1-593으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 지니는 이작용성 화합물, 이의 염, 다형체, 및 전구약물을 제공한다.
- [0065] 또 다른 양태에서, 본 설명은 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구체예에서, 조성물은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치료적 또는 약제학적 조성물이다. 특정 구체예에서, 치료적 또는 약제학적 조성물은 추가의 생물학적 활성제, 예를 들어, 암의 치료에 효과적인 작용제를 포함한다.
- [0066] 본원에 기재된 임의의 양태 또는 구체예에서, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 치료적 조성물은 임의의 적합한 투여 형태, 예를 들어, 고체, 또는 액체이고, 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 경구, 비경구, 정맥내, 복강내, 피하, 또는 근육내 등에 의해 임의의 요망되는 단위 투여 형태로 전달되도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본원에 기재된 바와 같은 치료적 조성물은 요망되는 기간, 예를 들어, 일, 주, 달 등에 걸쳐 1회 이상의 횟수로 대상체(subject)에 의해 투여되거나 소비되도록 구성된다.
- [0067] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 단백질 유비퀴틴화 및 분해를 조절하는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 유효량의 이를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 대상체의 단백질 유비퀴틴화 및 단백질의 분해를 조절하는데 효과적인 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 단백질은 안드로겐 수용체 (AR)이다.
- [0068] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 AR 단백질 유비퀴틴화 및 분해를 조절하는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 유효량의 이를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 대상체의 AR 단백질 유비퀴틴화 및 단백질의 분해를 조절하는데 효과적인 방법을 제공한다.
- [0069] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 AR 활성화와 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 유효량의 이를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 대상체의 AR 활성화와 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는데 효과적인 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 치료하고자 하는 질환은 암, 예를 들어, 전립선 암, 또는 케네디 병이다. 바람직한 구체예에서, 대상체는 인간이다.
- [0070] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 생물학적 시스템에서 관심의 대상이 되는 단백질의 분해에 대한 영향을 확인하는 방법을 제공한다.
- [0071] 또 다른 양태에서, 본 설명은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 포함하는 키트(kit)를 제공한다. 키트는 본 발명의 방법을 수행하기 위한 도구로서 홍보되거나, 유통되거나, 판매될 수 있다. 또한, 본 발명의 키트는 바람직하게는 적합한 사용이 기재된 설명서를 함유할 수 있다. 그러한 키트는, 예를 들어, 임상 현장에서, 예를 들어, 암 또는 케네디 병의 증상을 나타내는 환자들을 치료하기 위해 편리하게 사용될 수 있다.
- [0072] 본원에 기재된 구체예들 중 어느 하나는, 적용가능하거나 구체적으로 부인되지 않는 한, 구체예가 본 발명의 상이한 양태하에 기재되더라도 임의의 다른 하나 이상의 구체예와 조합될 수 있는 것으로 사료된다. 이와 같이, 진술한 일반적인 유용성 분야는 단지 예로서만 제공되고 본 개시 및 첨부된 청구항의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 조성물, 방법 및 공정과 연관된 추가 목적 및 이점은 본 청구항, 설명, 그리고 실시예에 비추어 당업자에 의해 인지될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 다양한 양태 및 구체예는 다수 조합으로 이용될 수 있으며, 이들 모두는 본 설명에 의해 분명히 고려된다. 이러한 추가의 유리한 목적 및 구체예는 본 발명의 범위 내에 분명히 포함된다. 본 발명의 배경을 명확하게 하기 위해 본원에서 이용되는 간행물 및 다른 물질들, 및 특히 실시예 관한 추가의 세부 사항을 제공하기 위한 경우는 참조로 포함된다.

**도면의 간단한 설명**

- [0073] 본 명세서에 통합되고 본 명세서의 일부를 형성하는 첨부 도면은 본 발명의 여러 구체예를 예시하고, 설명과 함께, 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다. 도면은 단지 본 발명의 구체예를 예시하려는 목적을 위한 것이고, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 게다가, 본 발명의 목적, 특징 및 이점은 본 발명의 예시적인 구체예를 보여주는 첨부 도면과 함께 이해되는 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

**도면 1.** PROTAC 기능에 대한 일반적인 원리의 예시. (A) 예시적인 PROTAC는 안드로겐 수용체 표적화 모이어티

(ABM; *어둡게 음영된 직사각형*), 폰 힙펠-린다우 (VHL) E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 (VLM; *밝게 음영된 삼각형*), 및 링커 모이어티(L; *검정색 선*), ABM을 VLM에 커플링시키거나 테더링(tethering)하는 링커 모이어티 (본원에 기재된 바와 같이, L은 부재하거나 결합 또는 화학적 링커 모이어티일 수 있음)를 포함한다. (B)는 본원에 기재된 바와 같은 PROTAC의 기능적 이용을 예시하는 것이다. 간단히 말하면, VLM은 폰 힙펠-린다우 (VHL) E3 유비퀴틴 리가아제를 인식하고 이에 결합하고, ABM은 안드로겐 수용체에 결합하고 모집하며, 폰 힙펠-린다우 (VHL) E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 이를 가져온다. 전형적으로, E3 유비퀴틴 리가아제는 E2 유비퀴틴-컨쥬게이팅(conjugating) 단백질과 복합화되고, 단독으로 또는 E2 단백질을 거쳐 이소펩티드 결합을 통해 표적 단백질 상에서 리신에 유비퀴틴 (*어두운 원*)의 부착을 촉매작용한다. 다중유비퀴틴화된 단백질 (*오른쪽 끝*)은 이후, 세포의 프로테오솜 기구에 의한 분해를 위해 표적화된다.

**도 2. VCaP 세포에서의 세포 자멸.** VCaP 세포는 0.1 nM R1881이 보충된 차콜 스트립핑 혈청(Charcoal Stripped Serum) 함유 배지에서 48시간 동안 배양되었다.

**도 3. LNCaP F876L에서의 항-증식.** AR F876L 구조로 변환된 LNCaP 세포는 차콜 스트립핑 혈청 함유 배지에서 배양되었다.

**도 4. LNCaP F876L에서의 PSA 억제.** AR F876L 구조로 변환된 LNCaP 세포는 0.1 nM R1881이 보충된 차콜 스트립핑 혈청 함유 배지에서 7일 동안 배양되었다.

**도 5. C57B6 마우스 모델에서의 전립선 퇴축.** 12주령된 수컷 C57BL/6 마우스는 AR PROTAC 실시예 163 및 VHL E3 리가아제에 결합할 수 없는 이의 비활성 에피머 유사 화합물 A로 처리되었다. 엔잘루타마이드(Enzalutamide) (PO, QD, 30 mpk), 실시예 163 (IP, QD, 1 및 3 mpk) 및 화합물 A (IP, QD, 1 및 3 mpk)는 10일 동안 투여되었는데, 이때 전립선이 분리되고 칭량되었다.

**도 6. VCaP 이종이식 모델에서의 종양 성장 억제.** VCaP 세포는 CB 17 scid 마우스에 피하로 이식되었다. 종양이 감지가능하면, 마우스는 거세되어 일시적인 종양 울체(tumor stasis)를 야기하였다. 종양의 재성장 시에, 마우스에게 지시된 바와 같은 엔잘루타마이드 (PO, QD, 30 mpk) 또는 AR PROTAC 실시예 163 (IP, QD, 30, 10 및 3 mpk에서)이 투여되었다.

**도 7. E3 리가아제 의존적인 PROTAC의 AR 분해.** (A): AR PROTAC 실시예 1은 10 uM VHL E3 리가아제 리간드 화합물 B의 존재 또는 부재에서 24시간 동안 지시된 농도에서 LNCaP 세포에 첨가되었다. (B): LNCaP 세포는 AR PROTAC 실시예 1 및 VHL E3 리가아제에 결합할 수 없는 이의 비활성 에피머 유사 화합물 C로 처리되었다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0074] 다음은 당업자가 본 발명을 실시하는 것을 보조하기 위해 제공된 상세한 설명이다. 당업자는 본 개시의 사상 또는 범위로부터 벗어나지 않으면서 본원에 기재된 구체예에서 변형 및 변이를 만들 수 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 도면 및 기타 참고문헌은 이의 전체가 분명히 포함된다.

[0075] 본 설명은 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 및 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 결합하는 모이어티가 안드로겐 수용체 표적 단백질에 결합하는 모이어티에 예를 들어 공유적으로 커플링되는 본원에 기재된 바와 같은 키메라 구조체(예를 들어, PROTAC)에 의해 근접하여 위치되면, E3 유비퀴틴 리가아제 단백질이 표적 단백질, 특히, 안드로겐 수용체를 유비퀴틴화할 수 있다는 놀랍고 예기치 못한 발견에 관한 것이다. 이에 따라서, 본 설명은 선택된 표적 단백질, 예를 들어, 안드로겐 수용체의 유비퀴틴화 및 분해를 위한 화합물, 이를 포함하는 조성물, 및 관련된 사용 방법을 제공한다(도 1 참조).

[0076] 본 설명은 특정 양태에서 모든 목적 상 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 공보 제2014/0356322A1호와 관련된다.

[0077] 달리 정의되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다. 본 설명에서 이용된 용어는 특정 구체예를 단지 기재하기 위한 것이고 본 발명을 제한하고자 의도된 것이 아니다.

[0078] 값의 범위가 제공되는 경우에, 문맥에서 명백하게 달리 기술되지 않으면 (예컨대, 다수의 탄소 원자를 함유하는 기의 경우에, 이러한 경우에 범위 내에 속하는 각 탄소 원자 숫자가 제공됨), 상기 범위의 상한치와 하한치 사이에 하한치의 단위의 1/10까지 각각의 그 사이의 값, 그리고 명시된 범위에서 임의의 다른 명시된 또는 그 사이의 값은 본 발명의 범위 안에 포괄되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한치와 하한치는 더 작은

범위 내에 독립적으로 포함될 수 있고, 또한, 본 발명의 범위 안에 포괄되고, 명시된 범위 내에 임의의 구체적으로 배제된 제한치에 종속된다. 명시된 범위가 제한치 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우에, 이러한 포함된 제한치의 하나 또는 둘 모두를 배제하는 범위는 또한 본 발명에 포함된다.

- [0079] 다음의 용어가 본 발명을 기재하는데 이용된다. 용어가 본원에서 구체적으로 정의되지 않는 예에서, 상기 용어는 당업자에 의해 당분야에서 인식되는 의미로 주어지며 본 발명을 기재함에 있어서 문맥 내에서 이의 이용에 적용한다.
- [0080] 본원에서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 단수형은 문맥에서 달리 명백하게 지시되지 않는 한 단수형의 문법적 대상 중에서 하나 또는 하나 이상 (즉, 적어도 하나)을 지칭하기 위해 본원에서 이용된다. 예로서, "요소 (element)"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다.
- [0081] 명세서에서 및 청구항에서 본원에 사용되는 관용구 "및/또는"은 이와 같이 연합된 요소, 즉, 일부 경우에 결합하여 존재하고 다른 경우에 분리적으로 존재하는 요소 중에서 "어느 하나 또는 둘 모두"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"으로 열거된 다중 요소들은 동일한 방식으로, 즉, 이와 같이 연합된 요소 중에서 "하나 이상"인 것으로 해석되어야 한다. 구체적으로 확인된 이들 요소에 관련된 또는 관련 없는 지에 상관없이, "및/또는" 조항에 의해 특정적으로 확인된 요소 이외에, 다른 요소가 임의로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적 예로서, 개방형 언어, 예컨대, "포함하는"과 함께 이용될 때, "A 및/또는 B"에 대한 언급은 한 가지 구체예에서, A 단독 (B 이외에 요소를 임의로 포함); 또 다른 구체예에서, B 단독 (A 이외에 요소를 임의로 포함); 추가의 또 다른 구체예에서, A와 B 둘 모두 (다른 요소를 임의로 포함); 기타 등등을 지칭할 수 있다.
- [0082] 명세서에서 및 청구항에서 본원에 사용되는 "또는"은 상기 정의된 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록 내에 항목을 분리할 때, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적으로, 즉, 요소의 숫자 또는 목록 중에서 적어도 하나뿐만 아니라 하나 이상, 그리고, 임의로, 추가 열거되지 않은 항목을 포함하는 것으로 해석될 것이다. 용어가 명확하게 반대로 지시되는 경우에만, 예컨대, "중에서 단지 한 가지만" 또는 "중에서 정확하게 한 가지" 또는, 청구항에서 이용될 때, "이루어지는"은 요소의 숫자 또는 목록 중에서 정확하게 하나의 요소의 포함을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본원에서 사용되는 용어 "또는"은 배타성의 용어, 예컨대, "어느 하나," "중에서 한 가지," "중에서 단지 한 가지만", 또는 "중에서 정확하게 한 가지"에 의해 선행될 때에만, 배타적 대안 (즉, "한 가지 또는 다른 것, 하지만 둘 모두는 아님")을 지시하는 것으로 해석될 것이다.
- [0083] 수치 또는 범위와 관련되어 본원에서 사용되는 용어 "약" 등은 실제 및/또는 이론적 제한으로 인해 당해 분야에서 인식되거나 용인되는 특정 수준의 변화가 존재한다는 사실을 나타낸다. 예를 들어, 소수 변화는 특정 장치 (device)가 작동되고/거나 측정이 이루어지는 방식에서 내재하는 변화로 인해 용인된다. 상기에 따르면, 관용구 "약"은 일반적으로 표준 편차 또는 표준 오류 내에서 값을 포함하기 위해 사용된다.
- [0084] 청구항에서뿐만 아니라 상기 명세서에서, 모든 과도기적 관용구, 예를 들어, "포함하는", "보유하는", "갖는", "함유하는", "수반하는", "유지하는", "구성된" 등은 개방형, 다시 말하면, 포함하지만, 이로 제한되지 않는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 단지 과도기적 관용구 "이루어지는" 및 "필수적으로 포함하여 이루어지는"만 각각 문헌[United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03]에서 진술된 바와 같이 닫힌 또는 반-닫힌 과도기적 관용구일 것이다.
- [0085] 명세서에서 및 청구항에서 본원에 이용된 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록에 대한 지칭으로 관용구 "적어도 하나"는 요소의 목록 내에서 이들 요소 중에서 임의의 하나 이상에서 선택되는 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 요소의 목록 내에 구체적으로 열거된 각각의 모든 요소 중에서 적어도 하나를 반드시 포함하는 것은 아니고 요소의 목록 내에 요소의 임의의 조합을 배제하지 않는다. 이러한 정의는 또한, 구체적으로 확인된 이들 요소에 관련된 또는 관련 없는지에 상관없이, 관용구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에 구체적으로 확인된 요소 이외에 요소가 임의로 존재할 수 있다는 것을 허용한다. 따라서, 비제한적 예로서, "A 및 B 중에서 적어도 하나" (또는, 동등하게는, "A 또는 B 중에서 적어도 하나", 또는 동등하게는 "A 및/또는 B 중에서 적어도 하나")는 한 구체예에서, 하나 이상을 임의로 포함하는 적어도 하나의 A, 하지만 B가 존재하지 않음 (및 B 이외에 요소를 임의로 포함); 다른 구체예에서, 하나 이상을 임의로 포함하는 적어도 하나의 B, 하지만 A가 존재하지 않음 (및 A 이외에 요소를 임의로 포함); 추가의 또 다른 구체예에서, 하나 이상을 임의로 포함하는 적어도 하나의 A, 그리고 하나 이상을 임의로 포함하는 적어도 하나의 B (및 다른 요소를 임의로 포함); 기타 등등을 지칭할 수 있다.


- [0086] 하나 이상의 단계 또는 행위를 포함하는 본원에 기재된 특정 방법에서, 상기 방법의 단계 또는 행위의 순서는, 문맥에서 달리 지시되지 않는 한, 상기 방법의 단계 또는 행위가 언급되는 순서로 반드시 제한되지는 않는 것으로 또한 이해되어야 한다.
- [0087] 용어 "공동투여" 및 "공동투여하는" 또는 "병행 요법"은 치료제들이 환자 내에 얼마간, 바람직하게는 유효량에서 동시에 존재하지만 하면, 동시 투여 (2개 이상의 치료제들의 동시 투여) 및 시간 가변 투여 (추가 치료제 또는 치료제들의 투여와 상이한 시점에 하나 이상의 치료제의 투여) 둘 모두를 지칭할 수 있다. 특정 바람직한 양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 화합물 중 하나 이상은 특히 항암제를 포함하여 적어도 하나의 추가 생물활성제(bioactive agent)와 병행하여 공동투여된다. 특히 바람직한 양태에서, 화합물의 공동투여는 항암 활성을 포함하여 상승적 활성 및/또는 요법을 유발한다.
- [0088] 용어 "효과적인"은 의도된 용도의 문맥 내에서 이용될 때, 그러한 치료를 필요로 하거나 그러한 치료를 받는 대상체의 병태, 장애 또는 질환 상태의 증상을 예방하거나, 발생을 억제하거나, 완화시키거나, 지연시키거나, 치료하는(증상을 어느 정도, 바람직하게는 전부 완화시키는) 것을 유발하거나 그러기에 충분한 활성 약제학적 성분의 양/용량을 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다. 용어 효과적인은 본 출원에서 달리 기재되거나 사용되는 모든 다른 유효량 또는 효과적인 농도의 용어, 예를 들어, "유효량/용량", "약제학적 유효량/용량" 또는 "치료적 유효량/용량"을 포괄한다.
- [0089] 유효량은 질환의 유형 및 중증도, 사용된 조성물, 투여 경로, 치료되는 포유동물의 유형, 고려중인 특정 포유동물의 물리적 특징, 병행되는 약제, 및 의료 분야의 당업자가 인식할 다른 요인들에 좌우된다. 정확한 양은 알려져 있는 기술[참조예: Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins]을 이용하여 당업자에 의해 확인가능할 수 있다.
- [0090] 용어 "약물학적 조성물", "치료적 조성물", "치료적 제형", 또는 "약제학적으로 허용가능한 제형"은, 이들의 요망되는 활성, 예를 들어, 전신 투여에 가장 적합한 물리적 위치에 투여되기에 적합한 형태인, 본 발명에 의해 제공되는 작용제의 효과적인 분배를 가능하게 하는 조성물 또는 제형을 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다.
- [0091] 용어 "약제학적으로 허용가능한" 또는 "약물학적으로 허용가능한"은 적절한 경우에 동물, 또는 인간에게 투여되는 때에 불리한, 알려지 또는 다른 원치않는 반응을 일으키지 않는 독립체 및 조성물을 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다.
- [0092] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약물학적으로 허용가능한 담체"는 약제학적 투여와 상용성인 임의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 및 등장 및 흡수 지연제 등을 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다. 적합한 담체는 본원에 참조로 포함되는 당해 분야의 표준 참조 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]의 가장 최근 판에 기재되어 있다. 그러한 담체 또는 희석제의 바람직한 예는 물, 염분, 핑거액(finger's solution), 텍스트로오스 용액, 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 리포솜 및 비-수성 비히클, 예컨대, 고정유가 또한 사용될 수 있다. 약제학적으로 활성인 물질을 위한 그러한 매질 및 작용제들의 사용은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물의 사용과 비상용성인 경우를 제외하고, 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.
- [0093] 용어 "전신 투여"는 예를 들어, 장 또는 비경구의 투여 경로를 지칭하고, 혈류에서 약물의 전신 흡수 또는 축적 이어서 온몸 전체에 결친 분포를 야기하는 작용제의 전신 분포를 야기한다. 적합한 형태는, 일부, 예를 들어, 경구, 경피에 대한 또는 주사에 의한 사용 또는 진입 경로에 좌우된다. 그러한 형태는 조성물 또는 제형이 표적 세포(즉, 음으로 하전된 폴리머가 전달하고자 하는 세포)에 이르는 것을 방지해야 한다. 예를 들어, 혈류로 주사되는 약물학적 조성물은 가용성이어야 한다. 다른 요소가 당해 기술 분야에 알려져 있고, 독성과 같은 고려 사항 및 조성물 또는 제형이 이의 효과를 미치는 것을 방지하는 형태를 포함한다. 전신 흡수를 야기하는 투여 경로로는, 제한 없이, 정맥내, 피하, 복강내, 흡입, 경구, 폐내 및 근육내를 포함한다. 약물의 서클레이션(circulation)으로의 진입 속도는 분자량 또는 크기의 함수인 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 화합물을 포함하는 리포솜 또는 다른 약물 담체의 사용은 가능하게는, 예를 들어, 특정 조직 유형, 예컨대, 세망내피계(reticular endothelial system: RES)의 조직에서 약물을 국소화시킬 수 있다. 세포, 예컨대, 림프구 및 대식세포의 표면

과 약물의 회합을 용이하게 할 수 있는 리포솜 제형이 또한 유용하다.

[0094] 용어 "국소 투여"는 병변 또는 질환 부위에 적절하거나 가까운, 예를 들어, 약 10 cm 이내인 부위로 작용제가 전달되는 투여 경로를 지칭한다.

[0095] 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특정한 화학적 화합물을 지칭하고, 이의 호변체, 위치이성질체, 기하학적 이성질체, 그리고 적용가능한 경우에, 광학 이성질체 (거울상이성질체) 및 다른 입체이성질체 (부분입체이성질체)를 포함한 입체이성질체뿐만 아니라 문맥에서 적용가능한 경우에, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 유도체 (전구약물 형태 포함)를 포함한다. 문맥에서 이의 이용 내에, 용어 화합물은 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 개시된 화합물의 다른 화합물, 예컨대, 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체 (라세미 혼합물 포함)뿐만 아니라 특정한 거울상이성질체 또는 거울상이성질성으로 농축된 혼합물을 또한 포함할 수 있다. 상기 용어는 또한, 문맥에서 활성 부위에 화합물의 투여 및 전달을 용이하게 하도록 변형된 화합물의 전구약물 형태를 지칭한다. 본 발명의 화합물을 기재함에 있어서, 다른 것들 중에서, 이들과 연관된 다수의 치환체 및 변수가 기재되는 것이 주지된다.

[0096] 본원에 기재된 분자는 아래에 전반적으로 기재된 바와 같은 안정된 화합물인 것으로 당업자에 의해 이해된다.

결합  이 도시될 때, 이중 결합 및 단일 결합 둘 모두 도시된 화합물의 문맥 내에서 표현된다.

[0097] 본원에서 사용되는 "유도체"는 직접적으로, 변형에 의해, 또는 부분 치환에 의해 원래의 화합물로부터 형성되는 조성물을 의미할 수 있다. 본원에서 사용되는 "유사체"는 원래의 화합물과 유사하지만 동일하지 않은 구조를 지니는 조성물을 의미할 수 있다.

[0098] 용어 "유비퀴틴 리가아제"는 특정 기질 단백질에 유비퀴틴의 전달을 용이하게 하여, 분해를 위한 기질 단백질을 표적으로 하는 단백질의 부류를 지칭한다. 예로서, 폰 힙펠-린다우 E3 유비퀴틴 리가아제 또는 VCB E3 유비퀴틴 리가아제는 단독으로 또는 E2 유비퀴틴-컨주게이팅 효소와 조합하여 표적 단백질 상에서 리신에 대한 유비퀴틴의 부착을 야기하고, 이어서 프로테아좀에 의한 분해를 위한 특정 단백질 기질을 표적으로 하는 단백질이다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가아제는 단독으로 또는 E2 유비퀴틴 컨주게이팅 효소와 복합으로 표적화된 단백질에 대한 유비퀴틴의 전달에 원인이 된다. 일반적으로, 이러한 유비퀴틴 리가아제는 두 번째 유비퀴틴이 첫 번째 유비퀴틴에 부착되고; 세 번째가 두 번째에 부착되고, 기타 등등이 되도록 다중유비퀴틴화와 연루된다. 다중유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해를 위한 단백질을 표시한다. 그러나, 모노-유비퀴틴화에 제한되는 일부 유비퀴틴화 경우가 존재하는데, 여기서는 단지 단일 유비퀴틴만이 유비퀴틴 리가아제에 의해 기질 분자에 첨가된다. 모노-유비퀴틴화된 단백질은 분해를 위해 프로테아좀에 표적화되지 않지만, 그 대신에, 예를 들어, 유비퀴틴을 결합할 수 있는 도메인(domain)을 갖는 다른 단백질에 결합함으로써 그들의 세포 위치 또는 기능에서 변경될 수 있다. 더 복잡한 문제는 유비퀴틴 상에서 상이한 리신이 E3에 의해 표적화되어 사슬이 만들어질 수 있다는 점이다. 가장 흔한 리신은 유비퀴틴 사슬 상의 Lys48이다. 이는 프로테아좀에 의해 인식되는 다중유비퀴틴을 만드는데 이용되는 리신이다.

[0099] 용어 "대상체"는 본 발명에 따른 조성물로, 예방적 치료를 포함한 치료가 제공되는 세포, 조직, 또는 동물, 바람직하게는 포유동물, 예를 들어, 인간 또는 가축을 기재하기 위해 명세서 전반에 걸쳐 사용된다. 특정한 동물, 예컨대, 인간 환자에 특이적인 이들 감염, 병태 또는 질환 상태의 치료의 경우에, 용어 환자는 가축, 예컨대, 개 또는 고양이 또는 경작용 동물, 예를 들어, 말, 소, 양 등을 포함한 특정한 동물을 지칭한다. 일반적으로, 본 발명에서, 용어 환자는, 상기 용어의 사용의 문맥으로부터 달리 명시되거나 암시되지 않는 한, 인간 환자를 지칭한다.

[0100] **화합물**

[0101] 한 가지 양태에서, 본 발명은 단백질 활성을 조절하는데 유용한 화합물을 제공한다. 조성물은 정의된 화학적 구조식에 따른 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티(바람직하게는 E3 유비퀴틴 리가아제 단독으로 또는 유비퀴틴의 표적화된 단백질로의 전달에 원인이 되는 E2 유비퀴틴 컨주게이팅 효소와 복합으로) 및 바람직하게는 링커를 통해 함께 링킹되거나 커플링되는 단백질 표적화 모이어티를 포함하고, 여기서 유비퀴틴 경로 단백질 모이어티는 유비퀴틴 경로 단백질을 인식하고, 표적화 모이어티는 표적 단백질(예를 들어, 안드로젠 수용체)를 인식한다. 그러한 화합물은 본원에서 PROTAC 화합물 또는 PROTAC로 지칭될 수 있다.

[0102] 한 가지 양태에서, 본 설명은 AR 결합 모이어티(ABM)를 제공한다. 특정 구체예에서, 화합물은 다음 일반 구조식 ABM-L을 지니고, 여기서 ABM은 본원에 기재된 바와 같은 AR 결합 모이어티이고, L은 화학적 링커 모이어티,

예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 링커, 또는 임의로 결합이다. 특정 구체예에서, ABM 및/또는 L은 이하에서 본원에 기재되는 바와 같은 ULM에 커플링된다.

[0103] 또 다른 양태에서, 본 개시는 유비퀴틴화 및 분해를 위해 안드로겐 수용체 (AR) 단백질을 E3 유비퀴틴 리가아제에 모집하는 기능을 하는 화합물을 제공한다. 특정 구체예에서, 화합물은 하기 일반 구조식을 지닌다:

[0104] **ABM-L-ULM (I)**

[0105] 상기 식에서, ULM은 E3 리가아제 결합 모이어티이고, ABM은 AR 단백질에 결합하는 AR 결합 모이어티이고, L은 ABM 및 ULM을 링킹하는 결합 또는 화학적 링커 모이어티이다.

[0106] 특정 구체예에서, ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제, 예를 들어, 폰 힙펠-린다우 E3 유비퀴틴 리가아제 (VHL), 마우스 쌍 염색체 2(Mdm2) 동족체인 세레브론, 또는 세포 자멸의 억제제(IAP)에 대해 특이적인 모이어티이고, 여기서 ULM 모이어티는 본원에 기재된 바와 같은 ABM에 커플링된다.

[0107] 임의의 특정 이론으로 국한되지 않으면서, AR 및 E3 유비퀴틴 리가아제에 적어도 부분적으로 가깝기 때문에 AR은 유비퀴틴 리가아제에 의해 유비퀴틴화되고 분해되는 것으로 가정된다. 특정 구체예에서, ABM은 직접적으로 ULM 기에 화학적으로 링킹되거나 커플링된다. 특정 추가의 구체예에서, ABM은 화학적 링커 모이어티를 통해 ULM에 화학적으로 링킹되거나 커플링된다. 추가의 구체예에서, 본 설명은 하기 일반 구조식을 지니는 화합물을 제공한다:

[0108] **ABM-L-VLM (II)**

[0109] 상기 식에서, ABM은 AR 결합 모이어티이고, VLM은 폰 힙펠-린다우 E3 유비퀴틴 리가아제 (VHL) 결합 모이어티이고, L은 ABM 및 VLM을 링킹하는 결합 또는 화학적 링커 모이어티이다. ULM 또는 VLM 기 및 ABM 기는 링커의 화학에 적절하고 안정한 임의의 공유 결합을 통해 링커 기에 공유적으로 링킹될 수 있다.

[0110] 특정 구체예에서, ULM 또는 VLM은 하이드록시프롤릴 모이어티를 포함한다. 하이드록실 프롤릴 모이어티는 VHL 단백질의 결합 및 모집에 중요한 것으로 밝혀졌다.

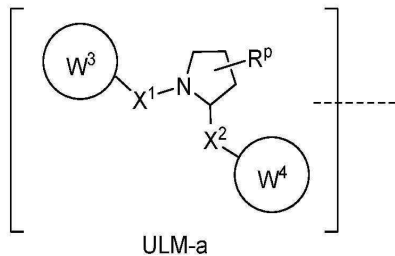
[0111] 일반 구조식은 예시적이고, 각각의 모이어티는 임의의 요망되는 순서 또는 형태, 예를 들어, 각각 ULM-L-ABM, 및 VLM-L-ABM으로 배열될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정 추가의 구체예에서, 화합물은 복수의 E3 리가아제 결합 모이어티 및/또는 복수의 ABM을 포함한다.

[0112] 특정 구체예에서, ABM-L-ULM을 형성시키지 않으면서 ABM은 단독으로 단백질 활성을 조절하는데 있어서 요망되는 특성을 제공한다.

[0113] 본원에 기재된 화합물의 임의의 양태 또는 구체예에서, 달리 지시되지 않는 한, 화합물은 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0114] 예시적인 ULM

[0115] 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 특정 구체예에서, ULM은 하기 기 ULM-a로부터 선택되는 화학적 구조식을 포함한다:



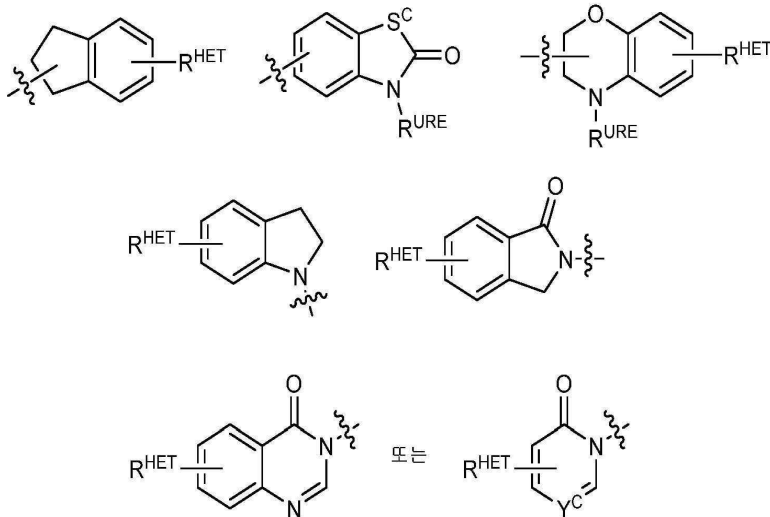
[0116] 상기 식에서, 점선은 적어도 하나의 ABM, 또 다른 ULM 또는 VLM(즉, ULM' 또는 VLM'), 또는 적어도 하나의 ABM, ULM' 또는 VLM'를 링커의 다른 단부에 대한 링킹하는 화학적 링커 모이어티의 부착을 나타내고;

[0118]  $X^1$ ,  $X^2$ 는 각각 독립적으로 결합, O,  $NR^{Y3}$ ,  $CR^{Y3}R^{Y4}$ , C=O, C=S, SO, SO<sub>2</sub>이고;

- [0119]  $R^{Y3}$ ,  $R^{Y4}$ 는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실에 의해 치환되거나 비치환됨)이고;
- [0120] 피롤리딘 모이어티에서 1-3개의  $R^P$ 기에 의해 치환되거나 비치환되고, 여기서 각각의  $R^P$ 는 독립적으로 H, 할로, -OH, C<sub>1-3</sub>알킬이고;
- [0121]  $W^3$ 은 치환되거나 비치환된 -T-N( $R^{1a}$   $R^{1b}$ ), -T-아릴, 치환되거나 비치환된 -T-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 -T-헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 -NR<sup>1</sup>-T-아릴, 치환되거나 비치환된 -NR<sup>1</sup>-T-헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 -NR<sup>1</sup>-T-헤테로사이클이고, 여기서 T는 X<sup>1</sup>에 공유 결합되고;
- [0122] 각각의  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ 는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 기(선형, 분지형, 1개 이상의 할로, -OH로 치환되거나 비치환됨),  $R^{Y3}C=O$ ,  $R^{Y3}C=S$ ,  $R^{Y3}SO$ ,  $R^{Y3}SO_2$ ,  $N(R^{Y3}R^{Y4})C=O$ ,  $N(R^{Y3}R^{Y4})C=S$ ,  $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$ ,  $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$ 이고;
- [0123] T는 치환되거나 비치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 기이고, 여기서 메틸렌 기들 중 각각의 하나는 바람직하게는 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬 기(선형, 분지형, 1개 이상의 할로젠, -OH로 치환되거나 비치환됨) 또는 본원에서 달리 기재되는 바와 같은 아미노 산의 측쇄, 바람직하게는 치환되거나 비치환될 수 있는 메틸로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있고; n은 0 내지 6, 흔히 0, 1, 2, 또는 3, 바람직하게는 0이다.
- [0124] 대안적으로, T는 또한 기들 각각이 치환되거나 비치환되는 -(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>- 기, -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 기, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>- 기, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 기일 수 있고;
- [0125]  $W^4$ 는 치환되거나 비치환된 -NR<sup>1</sup>-T-아릴, 치환되거나 비치환된 -NR<sup>1</sup>-T-헤테로아릴 기 또는 치환되거나 비치환된 -NR<sup>1</sup>-T-헤테로사이클이고, 여기서 -NR<sup>1</sup>은 X<sup>2</sup>에 공유 결합되고,  $R^1$ 은 H 또는 CH<sub>3</sub>, 바람직하게는 H이고, T는 치환되거나 비치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 기이고, 여기서 메틸렌 기들 중 각각의 하나는 바람직하게는 할로젠, 본원에서 달리 기재되는 바와 같은 아미노 산의 측쇄, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬 기(선형, 분지형, 1개 이상의 할로젠, -OH로 치환되거나 비치환됨), 바람직하게는 치환되거나 비치환될 수 있는 1개 또는 2개의 메틸 기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있고; n은 0 내지 6, 흔히 0, 1, 2, 또는 3, 바람직하게는 0이다.
- [0126] 대안적으로, T는 또한 기들 모두가 치환되거나 비치환되는 -(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>- 기, -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 기, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>- 기, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 기일 수 있다.
- [0127] 본원에 기재된 임의의 구체예에서,  $W^3$  및/또는  $W^4$ 는 본원에 기재된 바와 같은 링커 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0128] 특정 구체예에서,  $W^3$ 에 대한 아릴 기는 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸 기, 바람직하게는 페닐 기(여기서, 페닐 또는 나프틸 기는 ABM 기 (ULM' 기 포함)가 부착되는 링커 기 및/또는 할로젠 (바람직하게는 F 또는 Cl), 아민, 모노알킬- 또는 디알킬 아민 (바람직하게는, 디메틸아민), 아미도 기 (바람직하게는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>2</sub> 기(여기서, m, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 R<sub>1</sub>에 대한 것과 동일함), 할로젠 (흔히 F 또는 Cl), OH, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN 또는 S(O)<sub>2</sub>R<sub>s</sub> 기(R<sub>s</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬 기, 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클 기 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 기임)로 치환되거나 비치환됨)(이들 각각은 페닐 고리의 오르토-, 메타- 및/또는 파라-, 바람직하게는 파라- 위치에서 치환될 수 있음), 또는 아릴 (바람직하게는 페닐), 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 포함한다. 바람직하게는 상기 치환체 페닐 기는 치환되거나 비치환된 페닐 기(즉, 치환체 페닐 기 자체는 바람직하게는 F, Cl, OH, SH, COOH, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN 또는 ABM 기(ULM' 기 포함)가 부착되는 링커 기 중 적어도 하나로 치환되거나 비치환됨)(여기서, 치환은 페닐 고리의 오르토-, 메타- 및/또는 파라-, 바람직하게는 파라- 위치에서 발생함), 나프틸 기(치환되거나 비치환될 수 있음), 예컨대, 상술된 바와 같은 것들, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 (바람직하게는 치환되거나 비치환됨), 이속사졸, 예컨대, 메틸치환된 이속사졸, 치환되거나 비치환된 옥사졸, 예컨대, 메틸치환된 옥사졸, 치환되거나 비치환된 티아졸, 예컨대, 메틸 치환된 티아졸, 치환되거나 비치환된 피롤, 예컨대, 메틸치환된 피롤, 치환되거나 비치환된 이미다졸, 예컨대, 메틸이

미다졸, 벤질이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸, 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 치환되거나 비치환된 디아졸 기, 예컨대, 메틸디아졸 기, 치환되거나 비치환된 트리아졸 기, 예컨대, 메틸치환된 트리아졸 기, 피리딘 기, 예컨대, 할로-(바람직하게는, F) 또는 메틸치환된 피리딘 기 또는 옥사피리딘 기 (여기서, 피리딘 기는 산소에 의해 페닐 기에 링킹됨) 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클 (테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 테트라하이드로퀴놀린, 옥산 또는 티안이다. 각각의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 기는 ABM 기(ULM' 기 포함)에 부착되는 링커 기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0129] 특정 구체예에서, W<sup>3</sup>에 대한 헤테로아릴 기는 치환되거나 비치환된 퀴놀린 (약리단(pharmacophore)에 부착되거나 퀴놀린 고리 내에서 임의의 탄소 원자 상에서 치환될 수 있음), 치환되거나 비치환된 인돌 (디하이드로인돌 포함), 치환되거나 비치환된 인돌리진, 치환되거나 비치환된 아자인돌리진 (2, 3 또는 4-아자인돌리진) 치환되거나 비치환된 벤즈이미다졸, 벤조디아졸, 벤조옥소푸란, 치환되거나 비치환된 이미다졸, 치환되거나 비치환된 이속사졸, 치환되거나 비치환된 옥사졸 (바람직하게는 메틸 치환된), 치환되거나 비치환된 디아졸, 치환되거나 비치환된 트리아졸, 테트라졸, 치환되거나 비치환된 벤조푸란, 치환되거나 비치환된 티오펜, 치환되거나 비치환된 티아졸 (바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환된), 치환되거나 비치환된 이소티아졸, 치환되거나 비치환된 트리아졸 (바람직하게는 메틸 기로 치환된 1,2,3-트리아졸, 트리아소프로필실릴 기, 치환되거나 비치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기 또는 치환되거나 비치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기), 치환되거나 비치환된 피리딘 2-, 3, 또는 4-피리딘 또는 하기 화학 구조식에 따른 기를 포함한다:



[0130]

[0131] 상기 식에서, S<sup>C</sup>는 CHR<sup>SS</sup>, NR<sup>URE</sup>, 또는 O이고,

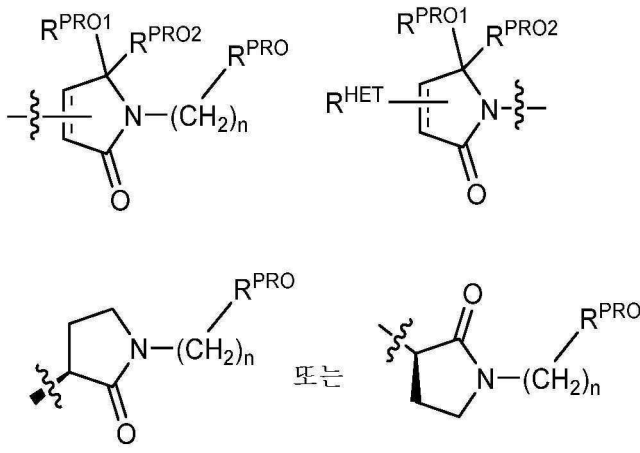
[0132] R<sup>HET</sup>은 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기(예, CF<sub>3</sub>)로 치환됨), 치환되거나 비치환된 O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨), 또는 치환되거나 비치환된 아세틸렌 기 -C≡C-R<sub>a</sub>이고, 여기서 R<sub>a</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기(바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이고;

[0133] R<sup>SS</sup>는 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 F 또는 Cl), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨), 치환되거나 비치환된 O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨) 또는 치환되거나 비치환된 -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨)이고;

[0134] R<sup>URE</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (바람직하게는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 또는 -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(이러한 기들 각각은 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로젠, 바람직하게는 플루오린 기로 치환되거나 비치환됨), 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진(이들 각각은 치환되거나 비치환됨)이고;

[0135]  $Y^c$ 는 N 또는  $C-R^{YC}$ 이고, 여기서,  $R^{YC}$ 는 H, OH, CN,  $NO_2$ , 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 치환되거나 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기(예,  $CF_3$ )로 치환됨), 치환되거나 비치환된  $O(C_1-C_6$  알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨) 또는 치환되거나 비치환된 아세틸렌 기  $-C\equiv C-R_3$ 이고, 여기서,  $R_3$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬 기 (바람직하게는  $C_1-C_3$  알킬)이다. 각각의 상기 헤테로아릴 기는 ABM 기(ULM' 기 포함)가 부착되는 링커기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0136] 추가의 구체예에서,  $W^3$ 에 대한 헤테로사이클 기는 각각의 기들이 치환되거나 비치환될 수 있는 테트라하이드로퀴놀린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 옥산 및 티안, 또는 하기 화학 구조식에 따른 기를 포함한다:



[0137]

[0138] 상기 식에서,  $R^{PRO}$ 는 H, 치환되거나 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는 치환되거나 비치환된 아릴 (페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디하이드로푸란, 테트라하이드로푸란, 티엔, 디하이드로티엔, 테트라하이드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는  $C_1-C_3$  알킬 기, 바람직하게는 메틸 또는 할로 기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 기이고,

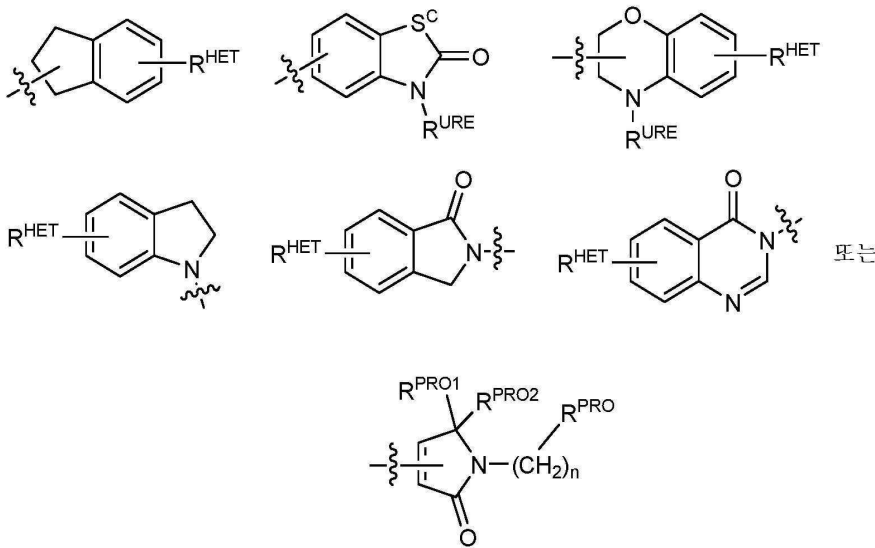
[0139]  $R^{PRO1}$  및  $R^{PRO2}$ 는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된  $C_1-C_3$  알킬 기이거나, 함께 케토 기를 형성하고,

[0140] 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 (바람직하게는 0 또는 1)이고, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클 기는 ABM 기(ULM' 기 포함) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 다형체가 부착되는 링커기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0141] 특정 구체예에서, 본 발명에서 사용하기 위한  $W^3$  치환체는 또한 구체적으로 본원에 개시되는 확인된 화합물(본 명세서 및 본원에 첨부된 도면에 개시된 특정 화합물 포함)에서 발견되는  $W^3$  치환체를 포함한다(개시된 특정 화합물에 대한 제한 없이). 각각의 이러한  $W^3$  치환체는 본원에 또한 개시되는 임의의 수의  $W^4$  치환체와 함께 사용될 수 있다.

[0142] 특정 구체예에서,  $W^4$ 에 대한 아릴 기는 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸 기, 바람직하게는 페닐 기(여기서, 페닐 기는 ABMABM 기(ULM' 기 포함)가 부착되는 링커 기, 할로젠 (바람직하게는 F 또는 Cl), 아민, 모노알킬- 또는 디알킬 아민 (바람직하게는, 디메틸아민), F, Cl, OH, COOH,  $C_1-C_6$  알킬, 바람직하게는  $CH_3$ ,  $CF_3$ , OMe,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , 또는 CN 기로 치환되거나 비치환됨)(이들 각각은 페닐 고리의 오르토-, 메타- 및/또는 파라-, 바람직하게는 파라- 위치에서 치환될 수 있음), 치환되거나 비치환된 페닐 기(페닐 기 자체는 바람직하게는 ABM 기, 예컨대, ULM' 기가 부착되는 링커 기 및/또는 F, Cl, OH, COOH,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , OMe,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , 또는 CN

기 중 적어도 하나로 치환됨)(페닐 고리의 오르토-, 메타- 및/또는 파라-, 바람직하게는 파라-위치에서), 치환되거나 비치환될 수 있는 나프틸 기, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 바람직하게는 치환되거나 비치환된 이속사졸, 예컨대, 메틸치환된 이속사졸, 치환되거나 비치환된 옥사졸, 예컨대, 메틸치환된 옥사졸, 치환되거나 비치환된 티아졸, 예컨대, 메틸 치환된 티아졸, 치환되거나 비치환된 이소티아졸, 예컨대, 메틸 치환된 이소티아졸, 치환되거나 비치환된 피롤, 예컨대, 메틸치환된 피롤, 치환되거나 비치환된 이미다졸, 예컨대, 메틸이미다졸, 치환되거나 비치환된 벤즈이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸, 치환되거나 비치환된 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 치환되거나 비치환된 디아졸 기, 예컨대, 메틸디아졸 기, 치환되거나 비치환된 트리아졸 기, 예컨대, 메틸치환된 트리아졸 기, 치환되거나 비치환된 피리딘 기, 예컨대, 할로- (바람직하게는, F) 또는 메틸치환된 피리딘 기 또는 옥사피리딘 기 (여기서, 피리딘 기는 산소에 의해 페닐 기에 링킹됨), 치환되거나 비치환된 푸란, 치환되거나 비치환된 벤조푸란, 치환되거나 비치환된 디하이드로벤조푸란, 치환되거나 비치환된 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진 (2, 3, 또는 4-아자인돌리진), 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 하기 화학 구조식에 따른 치환되거나 비치환된 기, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 바람직하게는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로로티엔, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린(이러한 기들 각각은 치환되는 경우에 바람직하게는 메틸 또는 할로(F, Br, Cl)로 치환됨)(이러한 기들 각각은 ABM 기(ULM' 기 포함)가 부착되는 링커 기로 치환되거나 비치환될 수 있음)을 포함한다:



[0143]

[0144] 상기 식에서, S<sup>c</sup>는 CHR<sup>SS</sup>, NR<sup>URE</sup>, 또는 O이고;

[0145] R<sup>HET</sup>는 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기(예, CF<sub>3</sub>)로 치환됨), 치환되거나 비치환된 O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨) 또는 치환되거나 비치환된 아세틸렌 기 -C≡C-R<sub>a</sub>이고, 여기서 R<sub>a</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기(바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이고;

[0146] R<sup>SS</sup>는 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 F 또는 Cl), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨), 치환되거나 비치환된 O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨) 또는 치환되거나 비치환된 -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨)이고;

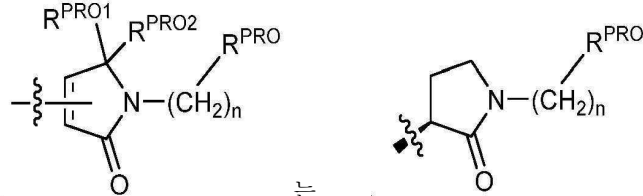
[0147] R<sup>URE</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (바람직하게는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 또는 -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(이러한 기들 각각은 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로겐, 바람직하게는 플루오린 기로 치환되거나 비치환됨), 또는 치환되거나 비치환된 페닐 기, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 바람직하게는, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란이고;

[0148] R<sup>PRO</sup>는 H, 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 치환되거나 비치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸,

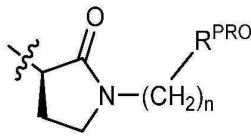
이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디하이드로푸란, 테트라하이드로푸란, 티엔, 디하이드로티엔, 테트라하이드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 기, 바람직하게는 메틸 또는 할로 기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 기이고;

[0149] R<sup>PRO1</sup> 및 R<sup>PRO2</sup>는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 기이거나, 함께 케토 기를 형성하고,

[0150] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 (바람직하게는 0 또는 1)이다.

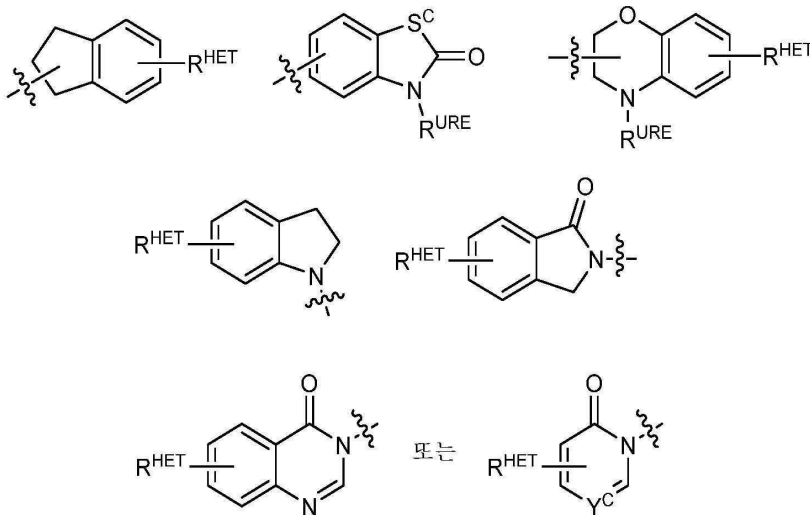


[0151] 특정의 바람직한 양태에서, 는 또는



기이고, 여기서 R<sup>PRO</sup> 및 n은 상술된 바와 동일하다.

[0152] 특정 구체예에서, W<sup>4</sup>에 대한 헤테로아릴 기는 치환되거나 비치환된 퀴놀린 (약리단에 부착되거나 퀴놀린 고리 내에서 임의의 탄소 원자 상에서 치환될 수 있음), 치환되거나 비치환된 인돌, 치환되거나 비치환된 인돌리진, 치환되거나 비치환된 아자인돌리진, 치환되거나 비치환된 벤조푸란, 예컨대, 치환되거나 비치환된 벤조푸란, 치환되거나 비치환된 이속사졸, 치환되거나 비치환된 티아졸, 치환되거나 비치환된 이소티아졸, 치환되거나 비치환된 티오펜, 치환되거나 비치환된 피리딘 (2-, 3-, 또는 4-피리딘), 치환되거나 비치환된 이미다졸, 치환되거나 비치환된 피롤, 치환되거나 비치환된 디아졸, 치환되거나 비치환된 트리아졸, 테트라졸, 치환되거나 비치환된 옥시미다졸, 또는 하기 화학적 구조식에 따른 기를 포함한다:



[0153]

[0154] 상기 식에서, S<sup>C</sup>는 CHR<sup>SS</sup>, NR<sup>URE</sup>, 또는 O이고,

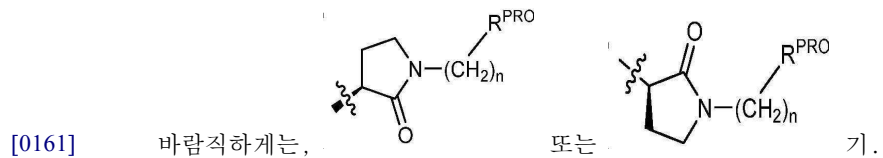
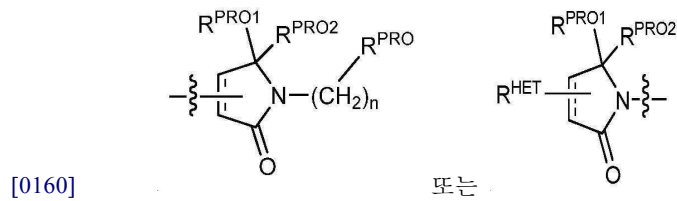
[0155] R<sup>HET</sup>은 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기(예, CF<sub>3</sub>)로 치환됨), 치환되거나 비치환된 0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨), 또는 치환되거나 비치환된 아세틸렌 기 -C≡C-R<sub>a</sub>이고, 여기서 R<sub>a</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기(바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이고;

[0156]  $R^{SS}$ 는 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 F 또는 Cl), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨), 치환되거나 비치환된 0-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨) 또는 치환되거나 비치환된 -C(0)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨)이고;

[0157]  $R^{URE}$ 는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (바람직하게는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 또는 -C(0)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(이러한 기들 각각은 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로겐, 바람직하게는 플루오린 기로 치환되거나 비치환됨), 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진(이들 각각은 치환되거나 비치환됨)이고;

[0158]  $Y^C$ 는 N 또는 C-R<sup>YC</sup>이고, 여기서  $R^{YC}$ 는 H, OH, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기(예, CF<sub>3</sub>)로 치환됨), 치환되거나 비치환된 0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨) 또는 치환되거나 비치환된 아세틸렌 기 -C≡C-R<sub>a</sub>이고, 여기서 R<sub>a</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기 (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이고, 이러한 기들 각각은 ABM 기(ULM' 기 포함)가 부착되는 링커 기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0159] 특정 구체예에서, W<sup>4</sup>에 대한 헤테로사이클 기는 각각의 기들이 치환되거나 비치환될 수 있는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로퀴놀린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 옥산 또는 티안, 또는 하기 화학 구조식에 따른 기(이러한 기들 각각은 ABM 기(ULM' 기 포함)가 부착되는 링커 기로 치환되거나 비치환될 수 있음)를 포함한다:



[0162] 상기 식에서, R<sup>PRO</sup>는 H, 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 기이고;

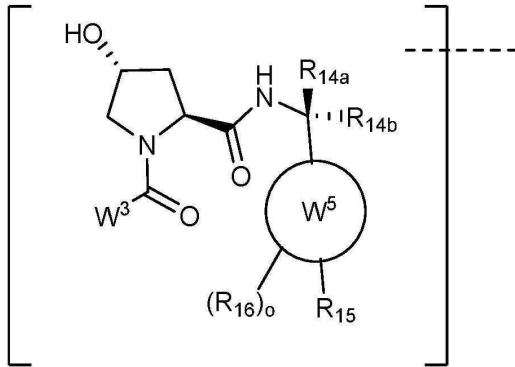
[0163] R<sup>PRO1</sup> 및 R<sup>PRO2</sup>는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 기이거나, 함께 케토 기를 형성하고;

[0164] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 (흔히 0 또는 1)이다. 추가의 구체예에서, 본 발명에서 사용하기 위한 W<sup>4</sup> 치환체는 또한 구체적으로 본원에 개시되는 확인된 화합물(본 명세서 및 본원에 첨부된 도면에 개시된 특정 화합물 포함)에서 발견되는 W<sup>4</sup> 치환체를 포함한다(개시된 특정 화합물에 대한 제한 없이). 각각의 이러한 W<sup>4</sup> 치환체는 본원에 또한 개시되는 임의의 수의 W<sup>3</sup> 치환체와 함께 사용될 수 있다.

[0165] 특정 추가의 구체예에서, ULM-a는 피롤리딘 모이어티에서 1-3개의 R<sup>P</sup> 기에 의해 치환되거나 비치환된다. 각각의 R<sup>P</sup>는 독립적으로 H, 할로, -OH, C<sub>1-3</sub>알킬이다.

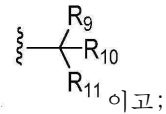
[0166] 본원에 기재된 임의의 구체예에서, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>는 독립적으로 하나 이상의 ABM 기가 부착되는 링커에 공유 결합될 수 있다.

[0167] 특정 구체예에서, ULM는 하기 화학 구조식에 따른 기(링커(파선으로 표시된 바와 같은)를 통해 ABM에 링킹되거나 커플링되도록 구성되거나 유도체화됨)이다:



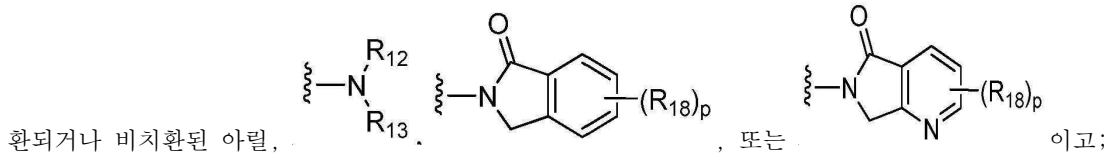
[0168]

[0169] 상기 식에서, W<sup>3</sup>는 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 또는



[0170] 각각의 R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나; R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 이들이 부착되는 탄소 원자는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬을 형성하고;

[0171] R<sub>11</sub>은 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치



[0172] R<sub>12</sub>는 H 또는 치환되거나 비치환된 알킬이고;

[0173] R<sub>13</sub>은 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알킬카보닐, 치환되거나 비치환된 (사이클로알킬)알킬 카보닐, 치환되거나 비치환된 아르알킬카보닐, 치환되거나 비치환된 아릴카보닐, 치환되거나 비치환된 (헤테로 사이클릭)카보닐, 또는 치환되거나 비치환된 아르알킬이고;

[0174] R<sub>14a</sub>, R<sub>14b</sub>는 각각 독립적으로 H, 할로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 알킬이고;

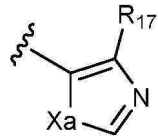
[0175] W<sup>5</sup>는 페닐 또는 5-10 원 헤테로아릴이고,

[0176] R<sub>15</sub>는 H, 할로젠, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NR<sub>14a</sub>R<sub>14b</sub>, OR<sub>14a</sub>, CONR<sub>14a</sub>R<sub>14b</sub>, NR<sub>14a</sub>COR<sub>14b</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>14a</sub>R<sub>14b</sub>, NR<sub>14a</sub> SO<sub>2</sub>R<sub>14b</sub>, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬이고, 각각의 R<sub>16</sub>은 독립적으로 할로, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 하이드록시, 또는 치환되거나 비치환된 할로알콕시이고;

[0177] o는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0178] 각각의 R<sub>18</sub>은 독립적으로 할로, 치환되거나 비치환된 알콕시, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 링커이고;

[0179] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

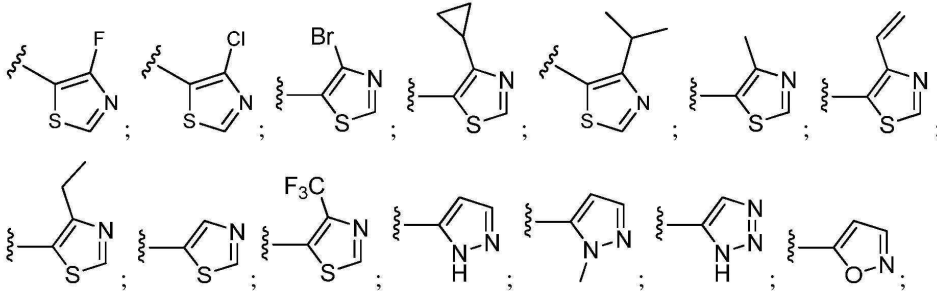


[0180] 특정 구체예에서, R<sub>15</sub>는 이고, 여기서 R<sub>17</sub>은 H, 할로, 치환되거나 비치환된 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub>알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub>알케닐, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬이고;

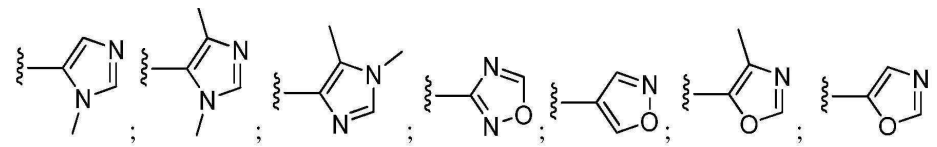
[0181] Xa는 S 또는 O이다.

[0182] 특정 구체예에서, R<sub>17</sub>은 메틸, 에틸, 이소프로필, 및 사이클로프로필의 군으로부터 선택된다.

[0183] 특정 추가의 구체예에서, R<sub>15</sub>는



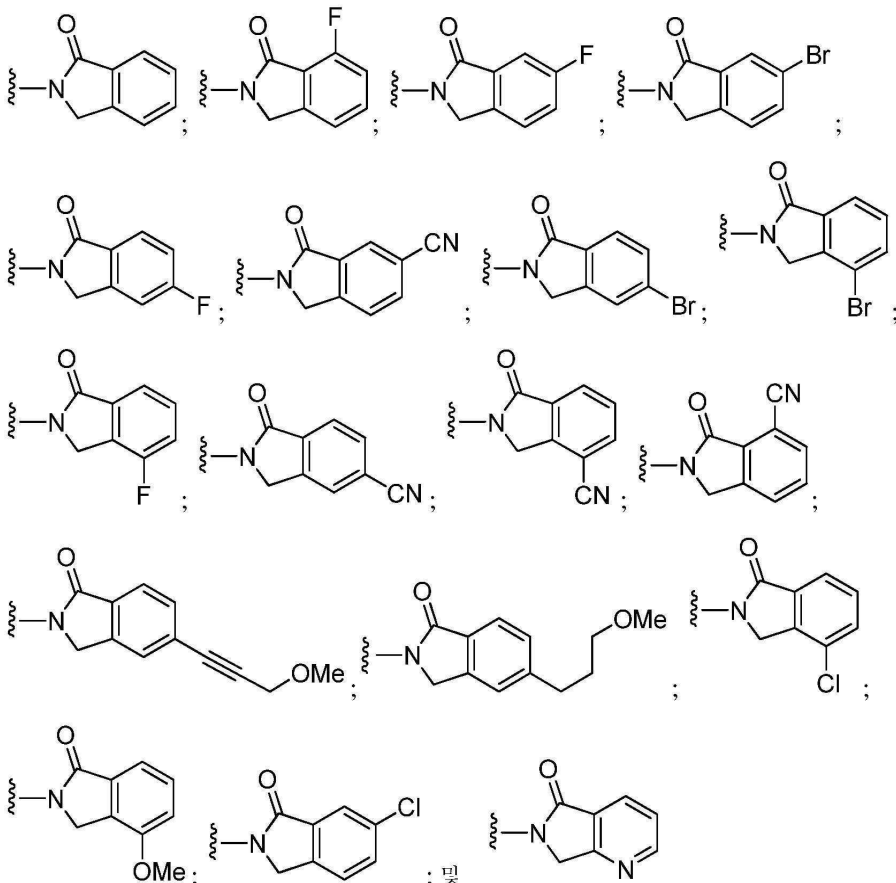
[0184]



[0185]

어진 군으로부터 선택된다.

[0186] 특정 구체예에서, R<sub>11</sub>은

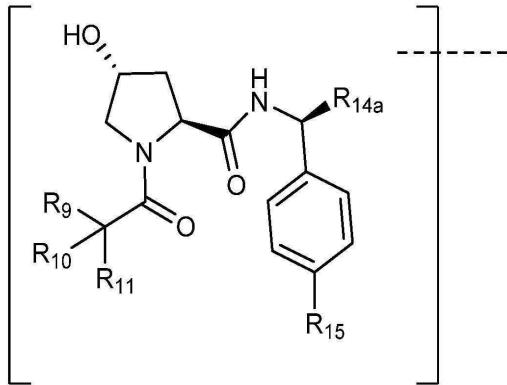


[0187]

로 이루어진 군으로부터 선

택된다.

[0188] 특정 구체예에서, ULM (링커(파선으로 표시된 바와 같은)를 통해 ABM에 링킹되거나 커플링되도록 구성되거나 유도체화됨)는 하기 구조식을 지닌다:

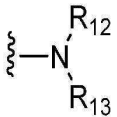


[0189]

[0190] 상기 식에서,

[0191] R<sub>9</sub>는 H이고;

[0192] R<sub>10</sub>은 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고;

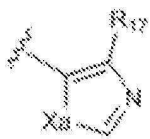


[0193] R<sub>11</sub>은 이고;

[0194] R<sub>12</sub>는 H이고;

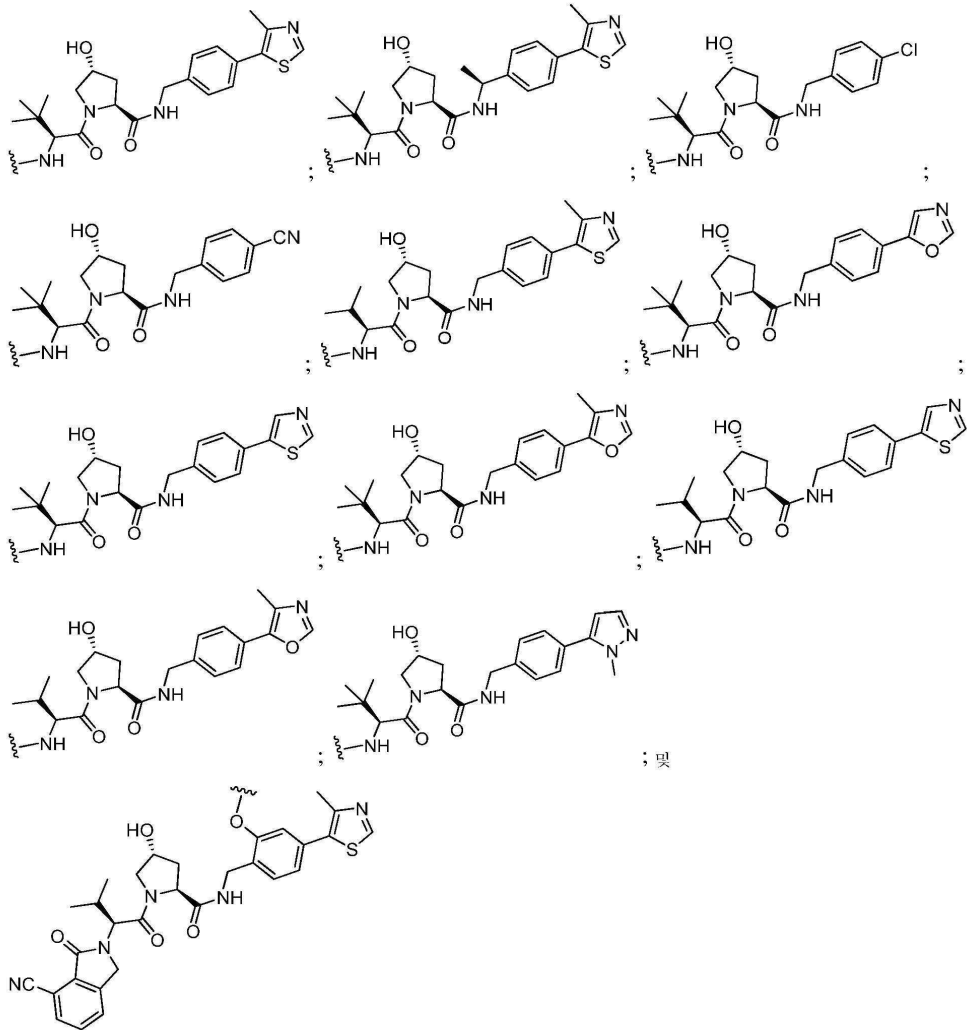
[0195] R<sub>13</sub>은 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알킬카보닐, 치환되거나 비치환된 (사이클로알킬)알킬 카보닐, 치환되거나 비치환된 아르알킬카보닐, 치환되거나 비치환된 아릴카보닐, 치환되거나 비치환된 (헤테로 사이클릴)카보닐, 또는 치환되거나 비치환된 아르알킬이고;

[0196] R<sub>14a</sub>는 H, 할로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 또는 다른 알킬이고;



[0197] R<sub>15</sub>는 이고, 여기서 R<sub>17</sub>은 H, 할로, 치환되거나 비치환된 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub>알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub>알케닐, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬이고; Xa는 S 또는 O이다.

[0198] 특정 구체예에서, ULM 또는 VLM은 표시된 위치에서 링커 모이어티에 부착된



[0199]

[0200] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0201] 예시적인 링커

[0202] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 화학적 링커 (L)를 통해 하나 이상의 ULM 또는 VLM에 화학적으로 링킹되거나 커플링된 하나 이상의 ABM을 포함한다. 특정 구체예에서, 링커 기 L은 A의 하나 이상의 공유 연결된 구조 단위 (예,  $-A_1 \dots A_q-$ )를 포함하는 기이고, 여기서  $A_1$ 은 ABM 모이어티에 커플링되고, q는 0 또는 그 초과인 정수이다. 특정 구체예에서, q는 1 또는 그 초과인 정수이다.

[0203] 특정 구체예에서, 예를 들어, q가 2 초과인 경우,  $A_q$ 는 ULM 또는 VLM 모이어티에 연결된 기이고,  $A_1$  및  $A_q$ 는 A의 구조 단위를 통해 연결된다(A의 그러한 구조 단위의 수: q-2).

[0204] 특정 구체예에서, 예를 들어, q가 2인 경우,  $A_q$ 는  $A_1$ 에 및 ULM 또는 VLM 모이어티에 연결된 기이다.

[0205] 특정 구체예에서, 예를 들어, q가 1인 경우, 링커 기 L의 구조는  $-A_1-$ 이고,  $A_1$ 은 ULM 또는 VLM 모이어티 및 ABM 모이어티에 연결된 기이다.

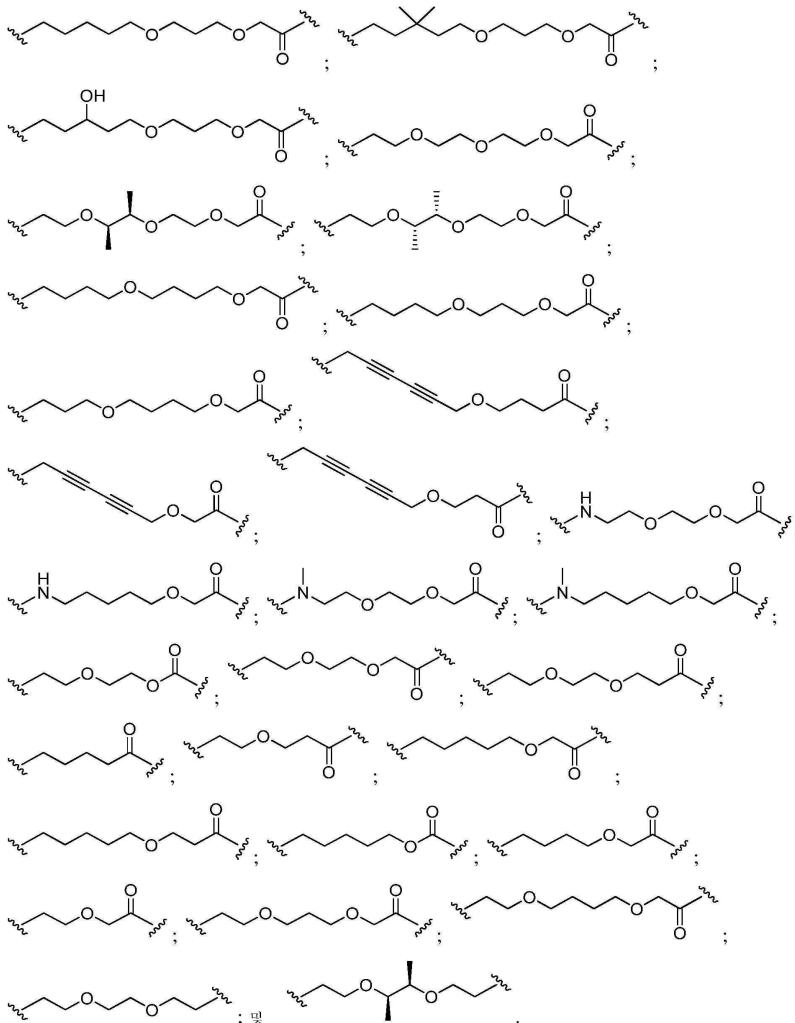
[0206] 추가의 구체예에서, q는 1 내지 100, 1 내지 90, 1 내지 80, 1 내지 70, 1 내지 60, 1 내지 50, 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 또는 1 내지 10의 정수이다.

[0207] 특정 구체예에서,  $A_1$  내지  $A_q$ 는 각각 독립적으로 결합,  $CR^{L1}R^{L2}$ , 0, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^{L3}$ ,  $SO_2NR^{L3}$ ,  $SONR^{L3}$ ,  $CONR^{L3}$ ,  $NR^{L3}CONR^{L4}$ ,  $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ , CO,  $CR^{L1}=CR^{L2}$ ,  $C \equiv C$ ,  $SiR^{L1}R^{L2}$ ,  $P(O)R^{L1}$ ,  $P(O)OR^{L1}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)$ ,

$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ , 0-6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 치환되거나 비치환된  $C_{3-11}$ 사이클로알킬, 0-6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 치환되거나 비치환된  $C_{3-11}$ 헤테로사이클릴, 0-6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 치환되거나 비치환된 아릴, 0-6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$  기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서  $R^{L1}$  또는  $R^{L2}$ 는 각각 독립적으로 다른 A 기에 링킹되어, 0-4개의  $R^{L5}$  기로 추가로 치환될 수 있는 사이클로알킬 및/또는 헤테로사이클릴 모이어티를 형성할 수 있고;

[0208]  $R^{L1}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{L3}$ ,  $R^{L4}$  및  $R^{L5}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-8}$ 알킬,  $OC_{1-8}$ 알킬,  $SC_{1-8}$ 알킬,  $NHC_{1-8}$ 알킬,  $N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $C_{3-11}$ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-11}$ 헤테로사이클릴,  $OC_{1-8}$ 사이클로알킬,  $SC_{1-8}$ 사이클로알킬,  $NHC_{1-8}$ 사이클로알킬,  $N(C_{1-8}$ 사이클로알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_{1-8}$ 사이클로알킬)( $C_{1-8}$ 알킬), OH, NH<sub>2</sub>, SH, SO<sub>2</sub> $C_{1-8}$ 알킬, P(O)( $OC_{1-8}$ 알킬)( $C_{1-8}$ 알킬), P(O)( $OC_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, CC- $C_{1-8}$ 알킬, CCH, CH=CH( $C_{1-8}$ 알킬), C( $C_{1-8}$ 알킬)=CH( $C_{1-8}$ 알킬), C( $C_{1-8}$ 알킬)=C( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, Si(OH)<sub>3</sub>, Si( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>3</sub>, Si(OH)( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, COC<sub>1-8</sub>알킬, CO<sub>2</sub>H, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-8</sub>알킬, SO<sub>2</sub>N( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, SONHC<sub>1-8</sub>알킬, SON( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, CONHC<sub>1-8</sub>알킬, CON( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, N( $C_{1-8}$ 알킬)CONH( $C_{1-8}$ 알킬), N( $C_{1-8}$ 알킬)CON( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, NHCONH( $C_{1-8}$ 알킬), NHCON( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, N( $C_{1-8}$ 알킬)SO<sub>2</sub>NH( $C_{1-8}$ 알킬), N( $C_{1-8}$ 알킬)SO<sub>2</sub>N( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>NH( $C_{1-8}$ 알킬), NH SO<sub>2</sub>N( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다.

[0209] 특정 구체예에서, 링커 (L)은



[0210] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0211]

[0212] 추가의 구체예에서, 링커 기는 1 내지 약 100개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 약 50개의 에틸렌 글리콜 단

위, 1 내지 약 25개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 8개의 에틸렌 글리콜 단위 및 1 내지 6개의 에틸렌 글리콜 단위, 2 내지 4개의 에틸렌 글리콜 단위를 지니는 치환되거나 비치환된 (폴리)에틸렌글리콜, 또는 치환되거나 비치환된 O, N, S, P 또는 Si 원자가 산재된 치환되거나 비치환된 알킬 기이다. 특정 구체예에서, 링커는 아릴, 페닐, 벤질, 알킬, 알킬렌, 또는 헤테로사이클 기로 치환된다. 특정 구체예에서, 링커는 비대칭 또는 대칭일 수 있다.

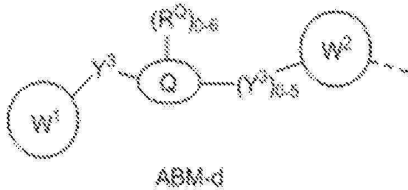
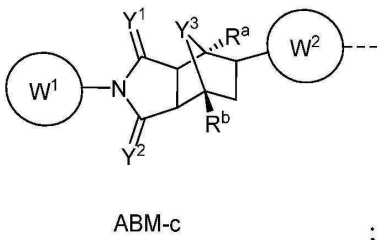
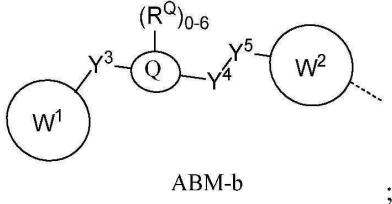
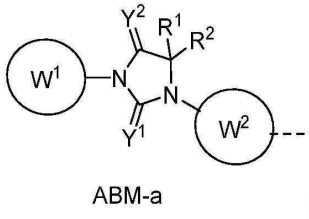
[0213] 특정 양태에서, 본 설명은 링커가 기능성 E3 리가아제 결합 모이어티, 및 표적 단백질 결합 모이어티로 생체내에서 절단가능한 PROTAC 화합물을 제공한다. 이와 관련하여, 그리고 어떠한 특정 이론으로 국한되지 않으면서, 그러한 형태는 온전한 PROTAC 분자의 분해 활성의 유리한 효과를 증진시킬 수 있는 것으로 가정된다. 따라서, 특정 구체예에서, 링커는 기능성 성분 분자 또는 활성 대사물로 요망되는 절단 속도를 지니도록 구성되거나 "조정된다(tuned)". 특정 구체예에서, 링커의 절단에 관여하는 효소는 간 효소, 예컨대, 산화효소들, 과산화효소, 환원효소들, 전이효소들, 탈수소효소들, 과산화효소들이다. 특정 구체예에서, 효소는 시토크롬 P450 산화효소, 예를 들어, CYP3A4, 플라빈(Flavin)-함유 모노옥시게나아제, 알코올 탈수소효소, 알데하이드 탈수소효소, 모노아민 산화효소, 과산화효소, 글루타티온 S-전이효소, 시토크롬 P450 환원효소, 설포전이효소, 메틸전이효소, N-아세틸전이효소, 글루쿠로노실전이효소, 펩티드전이효소(트랜스펩티다아제), 또는 이들의 조합 중 적어도 하나이다.

[0214] 예시적인 안드로겐 결합 모이어티(ABM)

[0215] 또 다른 양태에서, 본 설명은 특정 양태 및 구체예에서 ULM에 커플링되는 AR 결합 모이어티(ABM)를 제공한다.

[0216] 본원에 기재된 임의의 화합물에서, ABM은 안드로겐 수용체 (AR)에 결합하는 화학적 모이어티를 포함한다. 다양한 안드로겐 수용체 결합 화합물은 다양한 안드로겐 유도체, 예컨대, 테스토스테론, 디하이드로테스토스테론, 및 메트리볼론(메틸트리놀론 또는 R1881로도 알려짐), 및 비-스테로이드성 화합물, 예컨대, 비칼루타미드(bicalutamide), 엔잘루타미드를 포함하여 문헌에 기재되어 있다. 당업자는 이러한 안드로겐 수용체 결합 화합물이 PROTAC 화합물에서 ABM 모이어티로서 잠재적으로 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 그러한 문헌은 본원에 참조로 포함되는 문헌[G. F. Allan et. al, *Nuclear Receptor Signaling*, 2003, 1, e009; R. H. Bradbury et. al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011 5442-5445; C. Guo et. al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012 2572-2578; P. K. Poutiainen et. al, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 6316 - 6327 A. Pepe et. al, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 8280 - 8297; M. E. Jung et al, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2779-2796]을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0217] 특정 구체예에서, ABM은 하기 도시된 구조식으로부터 선택되지만 이로 제한되지 않는 구조식을 포함하고, 여기서 점선은 링커 모이어티의 부착 위치를 나타낸다:



[0218]

[0219]

[0220]

[0221]

[0222]

[0223]

[0224]

[0225]

[0226]

[0227]

상기 식에서, W<sup>1</sup>은 독립적으로 1개 이상의 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C<sub>1-6</sub> 알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 치환되거나 비치환됨), C<sub>1-6</sub> 알콕실 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로로 치환되거나 비치환됨), C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 NR<sup>Y1</sup>, O, S이고;

Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 결합, O, NR<sup>Y2</sup>, CR<sup>Y1, Y2</sup>, C=O, C=S, SO, SO<sub>2</sub>이고;

Q는, 0-6개의 R<sup>Q</sup>로 치환되거나 비치환된 0-4개의 헤테로원자를 지니는 3-6 원 고리이고, 각각의 R<sup>Q</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 치환되거나 비치환됨)이거나, 2개의 R<sup>Q</sup> 기는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>Y1</sup>, R<sup>Y2</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 치환되거나 비치환됨)이거나, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>는 이들이 부착되는 원자와 함께 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;

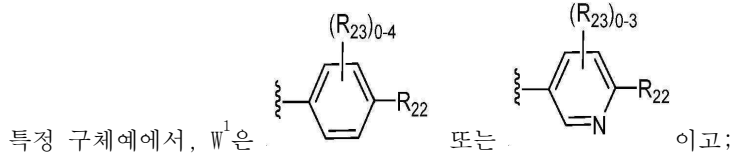
W<sup>2</sup>는 결합, 각각 1, 2 또는 3개의 R<sup>W2</sup>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R<sup>W2</sup>는 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬 (1개 이상의 F로 치환되거나 비치환됨), OC<sub>1-3</sub>알킬 (1개 이상의 -F로 치환되거나 비치환됨)이다.

본원에 기재된 임의의 구체예에서, W<sup>2</sup>는 하나 이상의 ULM 또는 VLM 기, 또는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이

상의 ULM 또는 VLM이 부착되는 링커에 공유적으로 커플링된다.

[0228]



[0229]

여기서, 각각의  $R_{22}$ 는 독립적으로 할로, 치환되거나 비치환된 알킬, 할로알킬, 시아노, 또는 니트로이고;

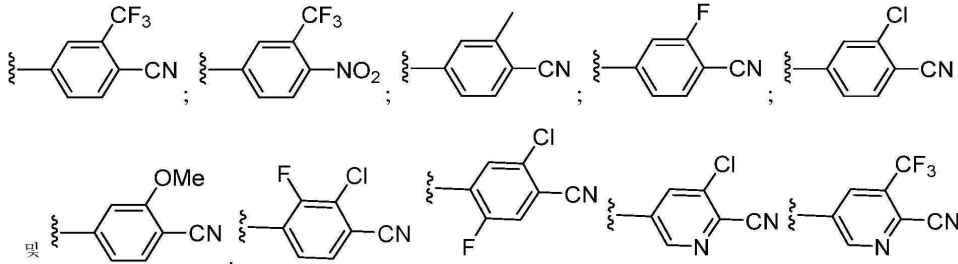
[0230]

각각의  $R_{23}$ 은 독립적으로 H, 할로, 치환되거나 비치환된 알킬, 할로알킬, 시아노, 또는 니트로이다.

[0231]

특정 추가의 구체예에서,  $W^1$ 은

[0232]



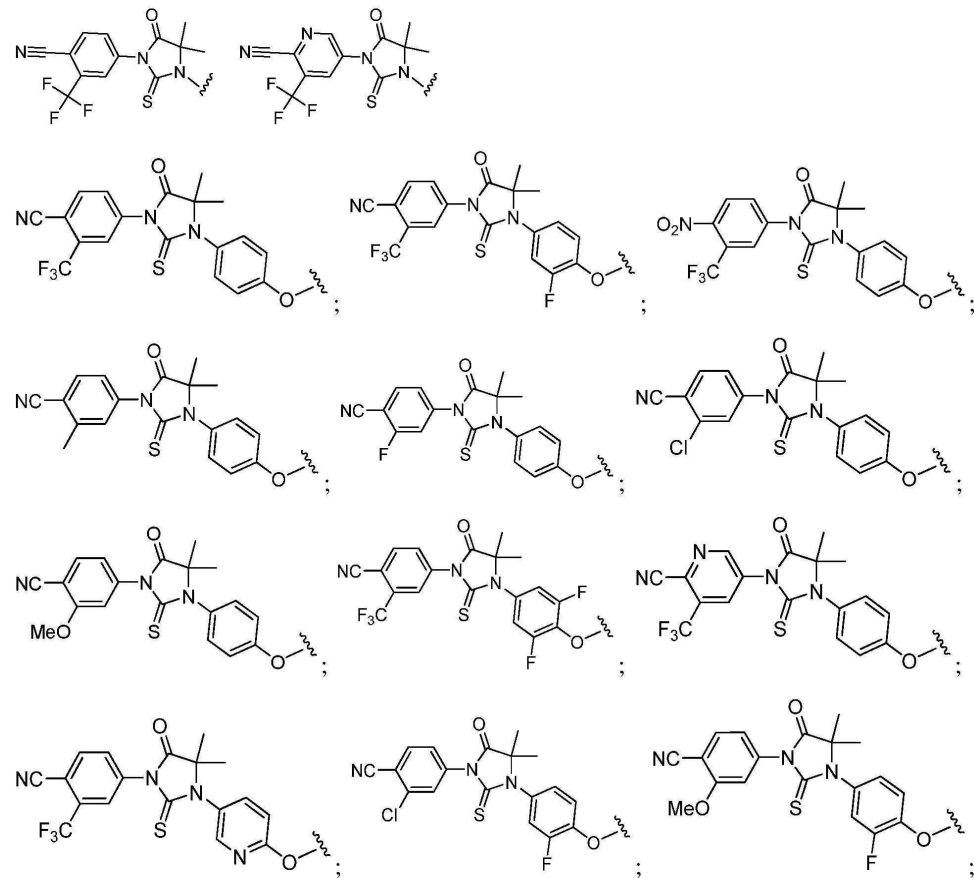
[0233]

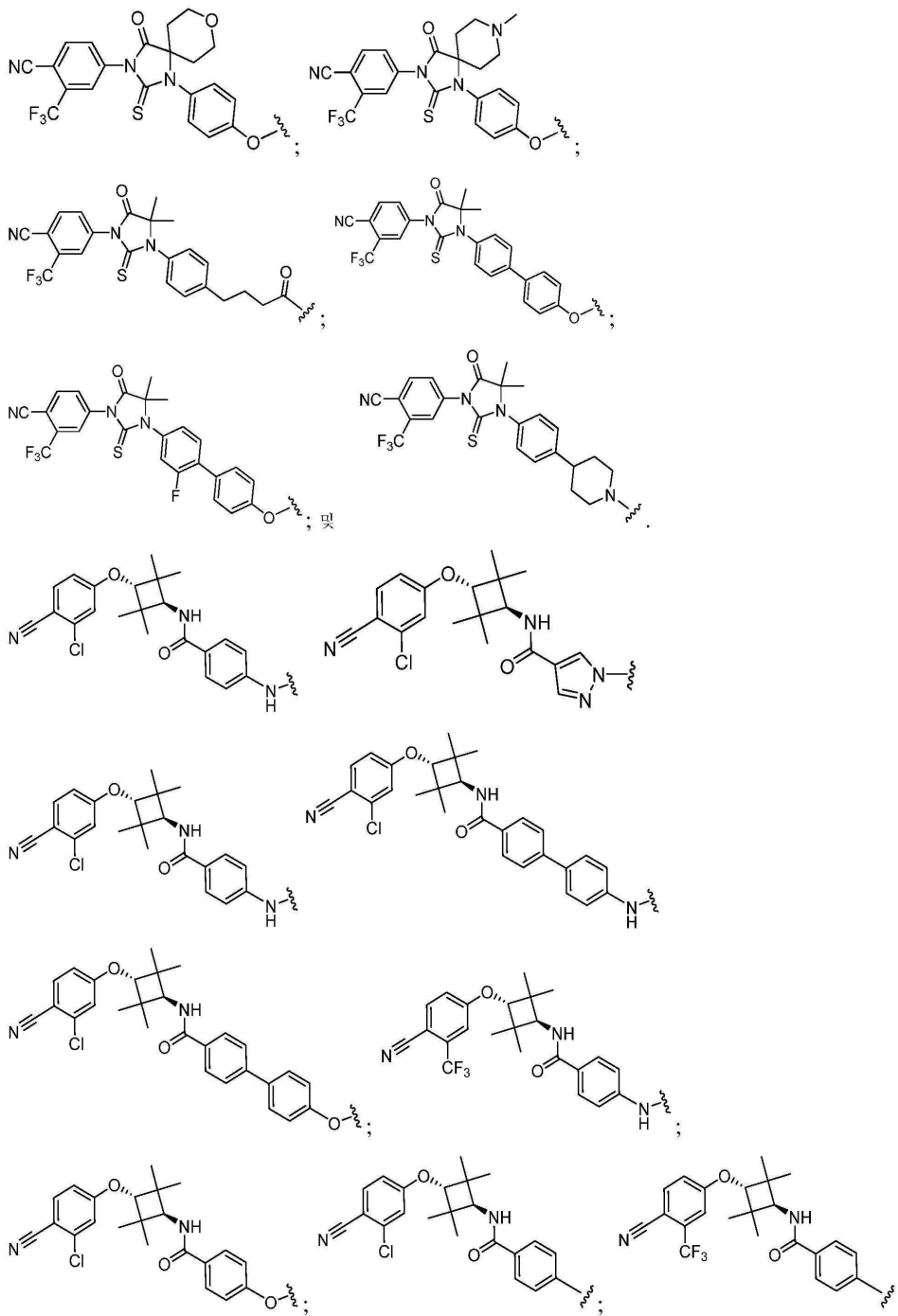
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0234]

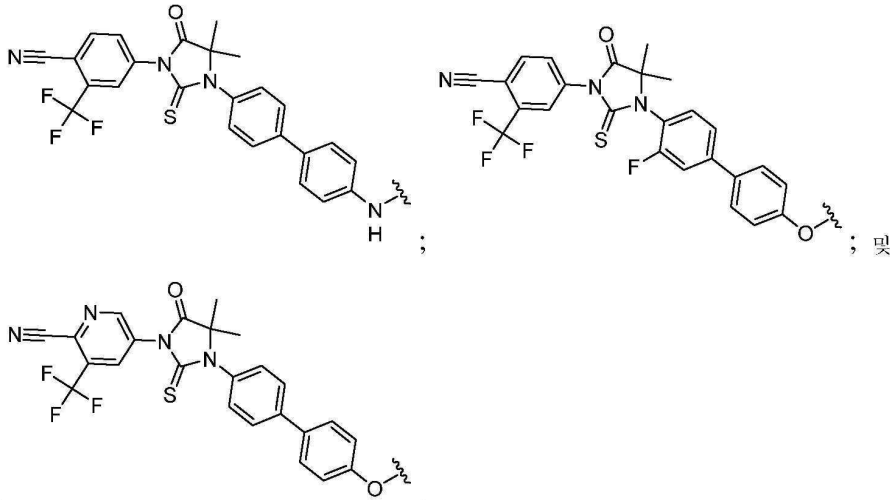
특정 구체예에서, ABM은

[0235]





[0236]



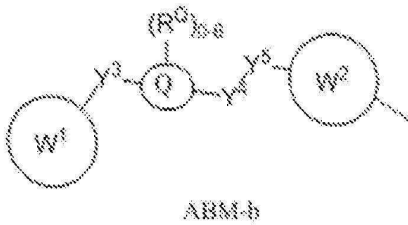
[0237]

[0238]

[0239]

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

특정 구체예에서, ABM은 하기 구조식을 포함한다:



[0240]

[0241]

[0242]

[0243]

[0244]

[0245]

[0246]

상기 식에서,  $W^1$ 은 독립적으로 1개 이상의 할로, 하이드록실, 니트로, CN,  $C\equiv CH$ ,  $C_{1-6}$  알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 치환되거나 비치환됨),  $C_{1-6}$  알콕실 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로로 치환되거나 비치환됨),  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

$Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ 는 각각 독립적으로 결합, O,  $NR^{Y2}$ ,  $CR^{Y1}R^{Y2}$ , C=O, C=S, SO,  $SO_2$ 이고;

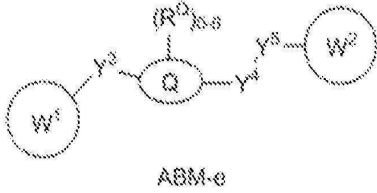
Q는, 0-6개의  $R^0$ 로 치환되거나 비치환된 0-2개의 헤테로원자를 지니는 4 원 지환족 고리이고, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 치환되거나 비치환됨)이거나, 2개의  $R^0$  기는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;

$R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 치환되거나 비치환됨)이고;

$W^2$ 는 결합, 각각 1, 2 또는 3개의  $R^{W2}$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  지환족, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

각각의  $R^{W2}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬 (1개 이상의 F로 치환되거나 비치환됨),  $OC_{1-3}$ 알킬 (1개 이상의 -F로 치환되거나 비치환됨), OH,  $NH_2$ ,  $NR^{Y1}R^{Y2}$ , CN이다.

[0247] 추가의 양태에서, 본 설명은 하기의 구조식을 포함하는 안드로젠 수용체 결합 화합물을 제공한다:



- [0248]
- [0249] 상기 식에서,  $W^1$ 은 독립적으로 1개 이상의 할로, 하이드록실, 니트로, CN,  $C\equiv CH$ ,  $C_{1-6}$  알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 치환되거나 비치환됨),  $C_{1-6}$  알콕실 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로로 치환되거나 비치환됨),  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐로 치환된 아틸 또는 헤테로아틸이고;
- [0250]  $Y^1$ ,  $Y^2$ 는 각각 독립적으로  $NR^{Y1}$ , O, S이고;
- [0251]  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ 는 각각 독립적으로 결합, O,  $NR^{Y2}$ ,  $CR^{Y1, Y2}$ , C=O, C=S, SO,  $SO_2$ 이고;
- [0252] Q는, 0-6개의  $R^0$ 로 치환되거나 비치환된 0-4개의 헤테로원자를 지니는 3-6 원 치환족 또는 방향족 고리이고, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 치환되거나 비치환됨)이거나, 2개의  $R^0$  기는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;
- [0253]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 (선형, 분지형, 1개 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 치환되거나 비치환됨)이거나,  $R^1$ ,  $R^2$ 는 이들이 부착되는 원자와 함께 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;
- [0254]  $W^2$ 는 결합, 각각 1, 2 또는 3개의  $R^{W2}$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  치환족, 헤테로사이클릭, 아틸, 또는 헤테로아틸이고;
- [0255] 각각의  $R^{W2}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬 (1개 이상의 F로 치환되거나 비치환됨),  $OC_{1-3}$ 알킬 (1개 이상의 -F로 치환되거나 비치환됨), OH,  $NH_2$ ,  $NR^{Y1, Y2}$ , CN이다.
- [0256] 특정 구체예에서, ABM-e의 안드로젠 수용체 결합 화합물은
- [0257] 트랜스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴;
- [0258] 시스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴;
- [0259] 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리다진-3-카복사미드;
- [0260] 트랜스 3차-부틸 N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바메이트;
- [0261] 트랜스 4-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아미드;
- [0262] 트랜스 5-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피라진-2-카복사미드;
- [0263] 트랜스 2-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카복사미드;
- [0264] 4-메톡시-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아미드;
- [0265] 트랜스 1-(2-하이드록시에틸)-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]-1H-피라졸-4-카복사미드;
- [0266] 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드;
- [0267] 트랜스 4-[(5-하이드록시펜틸)아미노]-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아

미드; 및

- [0268] 트랜스 3차-부틸 2-({5-[(4-([3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페닐]아미노펜틸}옥시)아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0269] 용어 "하이드로카빌"은 탄소 및 수소를 함유하고, 완전히 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 방향족일 수 있고, 아릴 기, 알킬 기, 알케닐 기 및 알키닐 기를 포함하는 화합물을 의미할 것이다.
- [0270] 용어 "알킬"은 이의 문맥 내에서 선형, 분지쇄형 또는 환형의 완전히 포화된 탄화수소 라디칼 또는 치환되거나 비치환될 수 있는 알킬 기, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, 더욱 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 대안적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 기를 의미할 것이다. 알킬 기의 예는, 다른 것들 중에서, 메틸, 에틸, n-부틸, 2차-부틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 이소프로필, 2-메틸프로필, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥틸에틸, 사이클로헥실에틸 및 사이클로헥실이다. 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물은 데 할로게나아제 효소에 공유 결합하는데 이용될 수 있다. 이들 화합물은 일반적으로, 원위 말단 상에서 할로젠 치환체 (중중, 염소 또는 브롬)를 갖는 알킬 기에서 종결하는 측쇄 (중중, 폴리에틸렌 글리콜 기를 통해 링킹됨)를 함유하는데, 이는 그러한 모이어티를 함유하는 화합물의 단백질로의 공유 결합을 유발한다.
- [0271] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 C=C 결합을 함유하는 선형, 분지쇄형 또는 환형 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> (바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0272] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 C≡C 결합을 함유하는 선형, 분지쇄형 또는 환형 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> (바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0273] 용어 "알킬렌"은, 사용되는 경우에, 치환되거나 비치환될 수 있는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 기 (n은 일반적으로 0 내지 6의 정수임)를 지칭한다. 치환되는 경우, 알킬렌 기는 바람직하게는, 메틸렌 기 중 하나 이상 상에서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기 (사이클로프로필 기 또는 t-부틸 기 포함), 더욱 바람직하게는 메틸 기로 치환되지만, 또한 하나 이상의 할로 기, 바람직하게는 1 내지 3개 할로 기 또는 1개 또는 2개 하이드록실 기, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 기 또는 본원에서 달리 개시된 바와 같은 아미노산 측쇄로 치환될 수 있다. 특정 구체예에서, 알킬렌 기는 우레탄 또는 알콕시 기 (또는 다른 기)로 치환될 수 있고, 이는 폴리에틸렌 글리콜 사슬 (1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 6개, 종종 1 내지 4개 에틸렌 글리콜 단위의)로 더 치환되고, 단일 할로젠 기, 바람직하게는 염소 기로 치환된 알킬 사슬이 여기로 치환된다(배타적이진 않지만 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 원위 말단에서). 추가의 다른 구체예에서, 알킬렌 (중중, 메틸렌) 기는 아미노산 측쇄 기, 예컨대, 천연 또는 비천연 아미노산, 예를 들어, 알라닌, β-알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루타민산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판 또는 티로신의 측쇄 기로 치환될 수 있다.
- [0274] 용어 "비치환된"은 단지 수소 원자로만 치환된다는 것을 의미할 것이다. C<sub>0</sub>를 포함하는 탄소 원자의 범위는 탄소가 부재하고 H로 대체된다는 것을 의미한다. 따라서, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>인 다양한 탄소 원자는 1, 2, 3, 4, 5 및 6개 탄소 원자를 포함하고, C<sub>0</sub>의 경우에, H가 탄소를 대신한다. 용어 "치환된" 또는 "치환되거나 비치환된"은 독립적으로 (즉, 하나 이상의 치환체가 발생하는 경우에, 각 치환체가 다른 치환체와는 관계가 없음), 문맥 내에 분자 상에서 어디든지 탄소 (또는 질소) 위치에서 하나 이상의 치환체 (본 발명에 따른 화합물 내의 모이어티 상에서 독립적으로 5개 이하의 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체, 종종 1 또는 2개의 치환체; 및 그들 자체가 추가로 치환될 수 있는 치환체를 포함할 수 있음)를 의미할 것이고, 치환체로서 하이드록실, 티올, 카복실, 시아노 (C≡N), 니트로 (NO<sub>2</sub>), 할로젠 (바람직하게는, 특히 알킬, 특히 메틸 기, 예컨대, 트리플루오르메틸 상에서 1, 2 또는 3개 할로젠), 알킬 기 (바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, 더욱 바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 아릴 (특히 페닐 및 치환된 페닐, 예를 들어, 벤질 또는 벤조일), 알콕시 기 (바람직하게는, 페닐 및 치환된 페닐을 포함한 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴), 티오에테르 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴), 아실 (바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 아실), 알킬렌 에스테르 (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴 기로 치환되는 부착이 에스테르 기보다는 알킬렌 기에 있도록)를 포함한 에스테르 또는 티오에스테르 (바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴), 바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아릴, 할로젠 (바람직하게는, F 또는 Cl), 아민 (알킬 기가 1개 또는 2개 하이드록실 기로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 아민 또는 C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub> 디알킬 아민을 추가로 포함하는 5- 또는 6-원 사이클릭 알킬렌 아민을 포함) 또는 치환되거나 비치환된 -N(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)C(O)(O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 기 (이는 단일 할로젠, 바람직하게는 염소 치환체를 함유하는 알킬 기가 추가로 결합되는 폴리에틸렌 글리콜 사슬로 치환되거나 비치환될 수 있음), 하이드라진, 아미도 (이는 바람직하게는 1개 또는 2개 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기로 치환됨) (1개 또는 2개 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기로 치환되거나 비치환되는 카복사미드를 포함), 알칸올 (바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아틸), 또는 알칸산 (바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 아틸)을 포함한다. 본 발명에 따른 치환체는, 예를 들어, -SiR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub> 기를 포함할 수 있는데, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 각각은 본원에서 달리 기재된 바와 같고, R<sub>3</sub>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기이고, 바람직하게는 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>은 이러한 문맥에서 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 기 (이소프로필 또는 t-부틸 기 포함)이다. 전술한 기 각각은 치환된 모이어티에 직접적으로 연결될 수 있거나 또는 대안적으로, 치환체는 치환되거나 비치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 또는 대안으로 치환되거나 비치환된 -(OCH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>- 기를 통해, 치환된 모이어티 (바람직하게는 아틸 또는 헤테로아틸 모이어티의 경우에)에 링킹될 수 있고, 상기 기는 전술한 치환체 중에서 임의의 하나 이상으로 치환될 수 있다. 알킬렌 기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 기 또는 다른 사슬, 예컨대, 에틸렌 글리콜 사슬은 상기 확인된 바와 같이, 사슬 상에서 어디든지 치환될 수 있다. 알킬렌 기 상에서 바람직한 치환체는 할로젠 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬 기를 포함하고, 이러한 기들은 1개 또는 2개 하이드록실 기, 1개 또는 2개 에테르 기 (O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 기), 3개 이하의 할로 기 (바람직하게는 F), 또는 본원에서 달리 기재된 바와 같은 아미노산의 측쇄 및 치환되거나 비치환된 아미드 (바람직하게는 상술된 바와 같이 치환된 카복사미드) 또는 우레탄 기 (중중, 1개 또는 2개 C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 치환체를 가짐, 상기 기(들)는 추가로 치환될 수 있음)로 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정 구체예에서, 알킬렌 기 (중중, 단일 메틸렌 기)는 1개 또는 2개의 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 기, 가장 빈번하게는 메틸 또는 O-메틸 기 또는 본원에서 달리 기재된 바와 같은 아미노산의 측쇄로 치환된다. 본 발명에서, 분자 내에 모이어티는 5개 이하의 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있다. 가장 빈번하게는, 본 발명에서 치환되는 모이어티는 1개 또는 2개 치환체로 치환된다

[0275]

용어 "치환된" (각 치환체는 임의의 다른 치환체와는 관계가 없음)은 또한, 이의 이용의 문맥 내에서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로젠, 아미도, 카복사미도, 설포아미드를 포함한 설포, 케토, 카복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 에스테르 (옥시에스테르 또는 카르보닐에스테르), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 케토, 우레탄 -O-C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 -N(R<sub>1</sub>)-C(O)-O-R<sub>1</sub>, 니트로, 시아노 및 아민 (특히, 1개 또는 2개 하이드록실 기로 치환되거나 비치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, 모노- 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 치환된 아민 포함)을 의미할 것이다. 이러한 기들 각각은, 달리 지시되지 않는 한, 문맥 내에서, 1 내지 6개 탄소 원자를 함유한다. 특정 구체예에서, 바람직한 치환체는 치환체의 이용의 문맥에 따라, 예로서 -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (여기서, m 및 n은 문맥 내에서 1, 2, 3, 4, 5 또는 6임), -S-, -S(O)-, SO<sub>2</sub>- 또는 -NH-C(O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)-R<sub>1</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)-R<sub>1</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, -S(O)-R<sub>5</sub> (R<sub>5</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 기임), NO<sub>2</sub>, CN 또는 할로젠 (F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)을 포함할 것이다. R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각, 문맥 내에서, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기 (이는 1개 또는 2개 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로젠 기, 바람직하게는 플루오린으로 치환되거나 비치환될 수 있음)이다. 용어 "치환된"은 또한, 정의된 화합물 및 이용된 치환체의 화학적 문맥 내에서, 본원에서 달리 기재된 바와 같은 치환되거나 비치환된 아틸 또는 헤테로아틸 기 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클 기를 의미할 것이다. 알킬렌 기는 또한, 비록 다수의 다른 기들은 또한 치환체로서 이용될 수 있긴 하지만, 바람직하게는 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기 (메틸, 에틸 또는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸이 바람직하고, 따라서 키랄 중심을 제공함), 본원에서 달리 기재된 바와 같은 아미노산 기의 측쇄, 상기에서 설명된 바와 같은 아미도 기, 또는 우레탄 기 O-C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 기 (여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 본원에서 달리 기재된 바와 같음)로 본원에서 달리 개시된 바와 같이 치환될 수 있다. 다양한 치환되거나 비치환된 모이어티는 3개 또는 그 이상 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체 및 바람직하게는 1 또는 2개 치환체로 치환될 수 있다. 화합물 내에 분자의 특정 위치에서 치환이 필요하지만 (주로, 원자가 때문에), 어떤 치환도 표시되지 않는 예에서, 상기 치환체

는, 치환의 문맥에서 달리 암시되지 않는 한, H인 것으로 해석되거나 또는 이해되는 것이 주지된다.

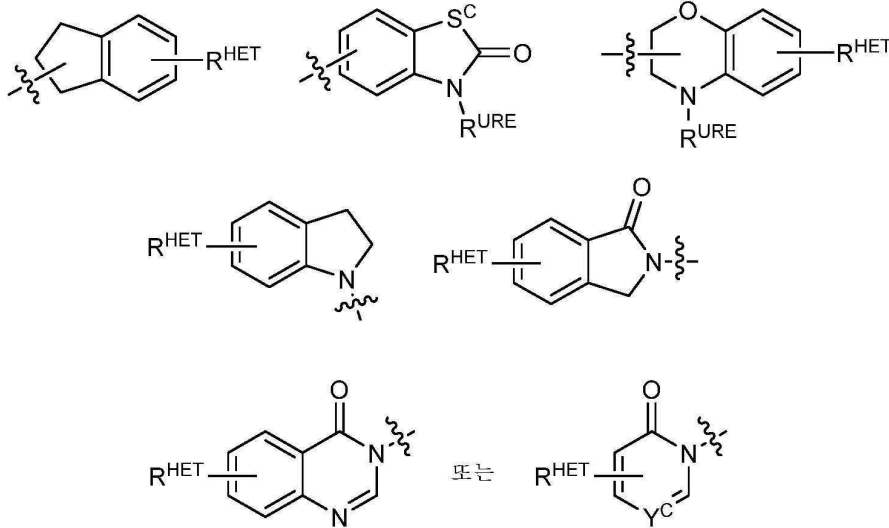
[0276] 용어 "아릴" 또는 "방향족"은 문맥 내에서, 단일 고리 (예, 벤젠, 페닐, 벤질) 또는 축합 고리 (예, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 등)를 갖는 치환된 (본원에서 달리 기재된 바와 같이) 또는 비치환된 일가 방향족 라디칼을 지칭하고, 고리(들) 상에서 임의의 이용가능한 안정된 위치에서 또는 제시된 화학 구조식 내에서 달리 지시된 바와 같이 본 발명에 따른 화합물에 결합될 수 있다. 아릴 기의 다른 예는 문맥 내에서, 고리 (모노사이클릭) 내에 하나 이상의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 헤테로사이클릭 방향족 고리 시스템, "헤테로아릴" 기, 예컨대, 다른 것들 중에서, 이미다졸, 푸릴, 피롤, 푸라닐, 티엔, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아졸, 옥사졸 또는 융합된 고리 시스템, 예컨대, 인돌, 퀴놀린, 인돌리진, 아자인돌리진, 벤조푸라잔 등을 포함할 수 있는데, 이것은 상술된 바와 같이 치환되거나 비치환될 수 있다. 언급될 수 있는 헤테로아릴 기 중에는, 다른 것들 중에서, 질소-함유 헤테로아릴 기, 예컨대, 피롤, 피리딘, 피리돈, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 트리아진, 테트라졸, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퓨린, 인다졸, 퀴놀린, 디하이드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 디하이드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 퀴놀리진, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 이미다조피리딘, 이미다조트리아진, 피라지노피리다진, 아크리딘, 페난트리딘, 카바졸, 카바졸린, 피리미딘, 페난트롤린, 페나센, 옥사디아졸, 벤즈이미다졸, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘 및 피리도피리미딘; 황-함유 방향족 헤테로사이클, 예컨대, 티오펜 및 벤조티오펜; 산소-함유 방향족 헤테로사이클, 예컨대, 푸란, 피란, 사이클로펜타피란, 벤조푸란 및 이소벤조푸란; 그리고 질소, 황 및 산소 중에서 선택되는 2개 또는 그 이상 헤테로 원자를 포함하는 방향족 헤테로사이클, 예컨대, 티아졸, 티아디졸, 이소티아졸, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 페노티아진, 이속사졸, 푸라잔, 페녹사진, 피라졸옥사졸, 이미다조티아졸, 티에노푸란, 푸로피롤, 피리독사진, 푸로피리딘, 푸로피리미딘, 티에노피리미딘 및 옥사졸이 포함되는데, 이들 모두 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0277] 용어 "치환된 아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리 또는 복수의 축합 고리 (이들 중에서 적어도 하나는 방향족임)로 구성된 방향족 카보사이클릭 기를 지칭하고, 여기서 상기 고리(들)는 하나 이상의 치환체로 치환된다. 예를 들어, 아릴 기는 다음에서 선택되는 치환체(들)를 포함할 수 있다:  $-(CH_2)_nOH$ ,  $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)알킬$ ,  $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)알킬$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6) 알킬$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)알킬$ ,  $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)알킬$ , 아민, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6)$  알킬) 아민 (여기서 아민 상에서 알킬 기는 1 또는 2개 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 (바람직하게는 F, Cl) 기, OH, COOH,  $C_1-C_6$  알킬, 바람직하게는  $CH_3$ ,  $CF_3$ , OMe,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , 또는 CN 기로 치환되거나 비치환됨) (이들은 각각 페닐 고리의 오르소-, 메타- 및/또는 파라-위치, 바람직하게는 파라-에서 치환될 수 있음), 치환되거나 비치환된 페닐 기 (페닐 기 그 자체가 바람직하게는, ULM 기를 포함한 ABM 기에 부착된 링커 기로 치환됨), 및/또는 F, Cl, OH, COOH,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , OMe,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , 또는 CN 기 중에서 적어도 하나 (페닐 고리의 오르소-, 메타- 및/또는 파라-, 바람직하게는 파라-위치에서), 나프틸 기 (이는 치환되거나 비치환될 수 있음), 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 바람직하게는 메틸치환된 이속사졸을 포함한 치환되거나 비치환된 이속사졸, 메틸치환된 옥사졸을 포함한 치환되거나 비치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함한 치환되거나 비치환된 티아졸, 메틸 치환된 이소티아졸을 포함한 치환되거나 비치환된 이소티아졸, 메틸치환된 피롤을 포함한 치환되거나 비치환된 피롤, 메틸이미다졸을 포함한 치환되거나 비치환된 이미다졸, 치환되거나 비치환된 벤즈이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸, 치환되거나 비치환된 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 메틸디아졸 기를 포함한 치환되거나 비치환된 디아졸 기, 메틸치환된 트리아졸 기를 포함한 치환되거나 비치환된 트리아졸 기, 할로- (바람직하게는, F) 또는 메틸치환된 피리딘 기 또는 옥사피리딘 기 (여기서 피리딘 기는 산소에 의해 페닐 기에 연결됨)를 포함한 치환되거나 비치환된 피리딘 기, 치환되거나 비치환된 푸란, 치환되거나 비치환된 벤조푸란, 치환되거나 비치환된 디하이드로벤조푸란, 치환되거나 비치환된 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진 (2, 3, 또는 4-아자인돌리진), 치환되거나 비치환된 퀴놀린, 그리고 이들의 조합.

[0278] "카복실"은  $-C(O)OR$  기를 나타내고, 여기서 R은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 이들 일반명 치환체는 본원에서 정의된 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0279] 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테리얼"은 치환되거나 비치환된 퀴놀린 (이는 약리단에 부착되거나 또는 퀴놀린 고리 내에 임의의 탄소 원자 상에서 치환될 수 있음), 치환되거나 비치환된 인돌 (디하이드로인돌 포함), 치환되거나 비치환된 인돌리진, 치환되거나 비치환된 아자인돌리진 (2, 3 또는 4-아자인돌리진) 치환되거나 비치환된 벤즈이미다졸, 벤조디아졸, 벤즈옥소푸란, 치환되거나 비치환된 이미다졸, 치환되거나 비치환된 이속사졸, 치환되거나 비치환된 옥사졸 (바람직하게는 메틸 치환됨), 치환되거나 비치환된 디아졸, 치환되거나 비치환된 트리아졸,

테트라졸, 치환되거나 비치환된 벤조푸란, 치환되거나 비치환된 티오펜, 치환되거나 비치환된 티아졸 (바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환됨), 치환되거나 비치환된 이소티아졸, 치환되거나 비치환된 트리아졸 (바람직하게는 메틸 기, 트리아소프로필실릴 기, 치환되거나 비치환된  $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$  알킬 기 또는 치환되거나 비치환된  $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$  알킬 기로 치환된 1,2,3-트리아졸), 치환되거나 비치환된 피리딘 (2-, 3, 또는 4-피리딘) 또는 다음의 화학 구조에 따른 기를 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다:



[0280]

[0281] 상기 식에서, S<sup>C</sup>는 CHR<sup>SS</sup>, NR<sup>URE</sup>, 또는 O이고;

[0282] R<sup>HET</sup>는 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기(예, CF<sub>3</sub>)로 치환됨), 치환되거나 비치환된 0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨) 또는 치환되거나 비치환된 아세틸렌 기  $-C\equiv C-R_a$ 이고, 여기서 R<sub>a</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기(바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이고;

[0283] R<sup>SS</sup>는 H, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 F 또는 Cl), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨), 치환되거나 비치환된 0-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨) 또는 치환되거나 비치환된  $-C(O)(C_1-C_6$  알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨)이고;

[0284] R<sup>URE</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (바람직하게는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 또는  $-C(O)(C_1-C_6$  알킬)(이러한 기들 각각은 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로젠, 바람직하게는 플루오린 기로 치환되거나 비치환됨), 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진(이들 각각은 치환되거나 비치환됨)이고;

[0285] Y<sup>C</sup>는 N 또는 C-R<sup>YC</sup>이고, 여기서 R<sup>YC</sup>는 H, OH, CN, NO<sub>2</sub>, 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기(예, CF<sub>3</sub>)로 치환됨), 치환되거나 비치환된 0(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실 기 또는 3개 이하의 할로 기로 치환됨) 또는 치환되거나 비치환된 아세틸렌 기  $-C\equiv C-R_a$ 이고, 여기서 R<sub>a</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기 (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이다.

[0286] 용어 "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 각각, 아릴 또는 헤테로아릴뿐만 아니라 알킬 및/또는 헤테로알킬 및/또는 상기 정의에 따른 카보사이클릭 및/또는 헤테로사이클로알킬 고리 시스템 둘 모두를 포함하는 기를 지칭한다.

[0287] 본원에서 사용되는 용어 "아릴알킬"은 상기 정의된 알킬 기에 부가된 상기 정의된 바와 같은 아릴 기를 지칭한

다. 아릴알킬 기는 알킬 기를 통해 부모 모이어티에 부착되고, 여기서 알킬 기는 1 내지 6개 탄소 원자이다. 아릴알킬 기 내에 아릴 기는 상기 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0288] 용어 "헤테로사이클"은 적어도 하나의 헤테로원자, 즉, N, O 또는 S를 함유하고, 방향족 (헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있는 사이클릭 기를 지칭한다. 따라서, 헤테로아릴 모이어티는 이의 이용의 문맥에 좌우하여, 헤테로사이클의 정의 하에 포함된다. 예시적인 헤테로사이클릭은, 다른 것들 중에서, 아제티딘, 벤즈이미다졸릴, 1,4-벤조디옥사닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 디하이드로이미다졸릴, 디하이드로피라닐, 디하이드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 에틸렌우레아, 1,3-디옥솔란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 푸릴, 호모피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 인돌리닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이속사졸리디닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 피리돈, 2-피롤리돈, 피리딘, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피페리디닐, 프탈이미드, 석신이미드, 피라지닐, 피라졸리닐, 피리달, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로퀴놀린, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 테트라히드로티오펜, 옥산, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 티안을 포함한다.

[0289] 헤테로사이클릭 기는 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 하이드록실, 케토, 티오케토, 카복시, 카복시알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릭, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO아릴, -SO-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, 옥소 (=O), 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 구성원으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 그러한 헤테로사이클릭 기는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 가질 수 있다. 질소 헤테로사이클 및 헤테로아릴의 예는 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 모르폴리노, 피페리디닐, 테트라히드로푸라닐, 기타 등등뿐만 아니라 N-알콕시-질소 함유 헤테로사이클을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클릭"은 또한, 임의의 헤테로사이클릭 고리가 벤젠 고리 또는 사이클로헥산 고리 또는 또 다른 헤테로사이클릭 고리에 융합되는 바이사이클릭 기 (예, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 및 테트라히드로퀴놀릴 등)을 포함한다.

[0290] 용어 "사이클로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬 기 또는 사이클로알칸으로부터 유래된 일가 기, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 고리 내에 3 내지 20개 탄소 원자를 갖는 포화된 모노사이클릭 탄화수소 기를 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다. 용어 "치환된 사이클로알킬"은 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 아미노, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 카빌옥시, 카빌머캡토, 아릴, 니트로, 머캡토 또는 설포에 의해 치환되는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬 기를 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않고, 여기서 이들 일반명 치환체 기는 본 범례에서 정의된 바와 같은 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

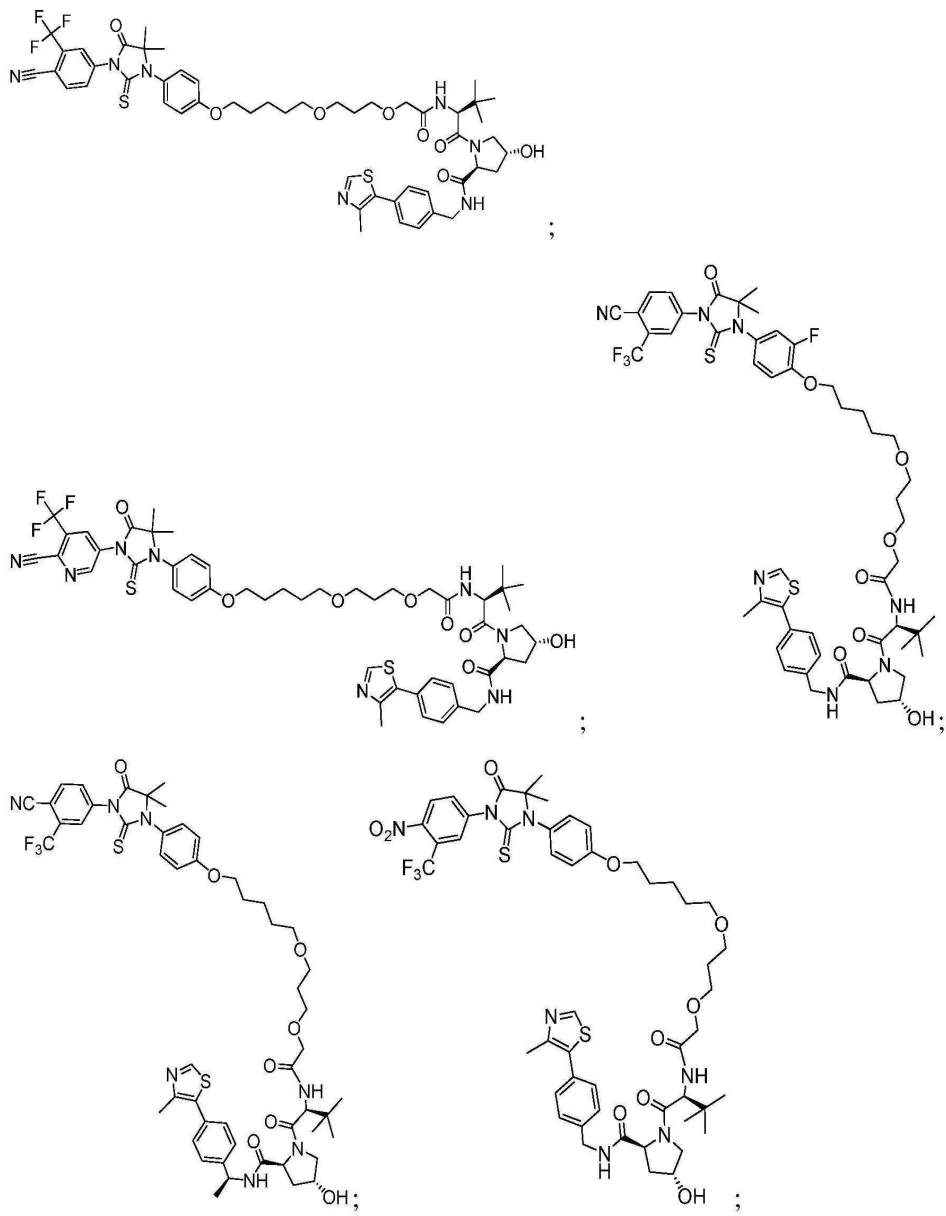
[0291] "헤테로사이클로알킬"은 이의 사이클릭 구조의 적어도 하나의 고리 탄소 원자가 N, O, S 또는 P로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로원자로 대체되는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬 기를 지칭한다. "치환된 헤테로사이클로알킬"은 이의 사이클릭 구조의 적어도 하나의 고리 탄소 원자가 N, O, S 또는 P로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로원자로 대체되는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬 기를 지칭하고, 상기 기는 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 카빌옥시, 카빌머캡토, 아릴, 니트로, 머캡토 또는 설포로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 함유하고, 여기서 이들 일반명 치환체 기는 본 범례에서 정의된 바와 같은 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0292] 예시적인 AR-PROTAC 화합물

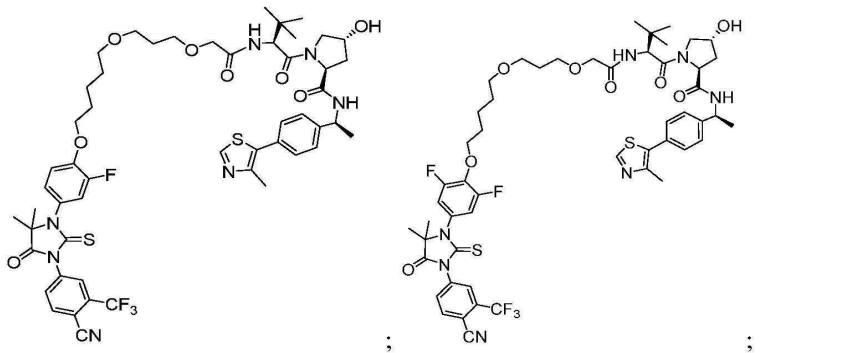
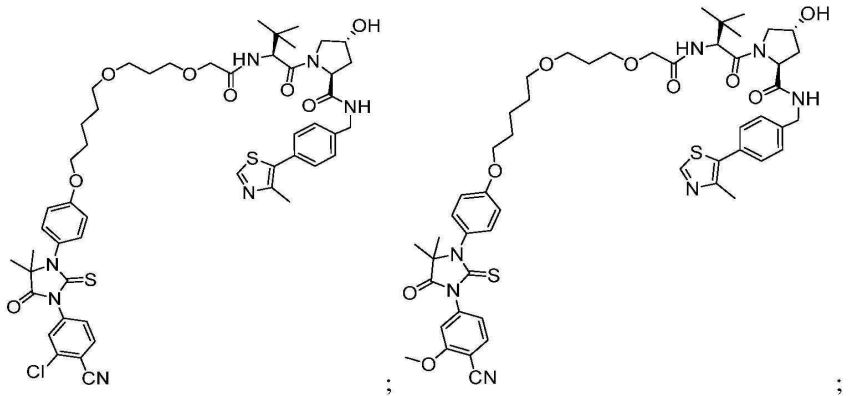
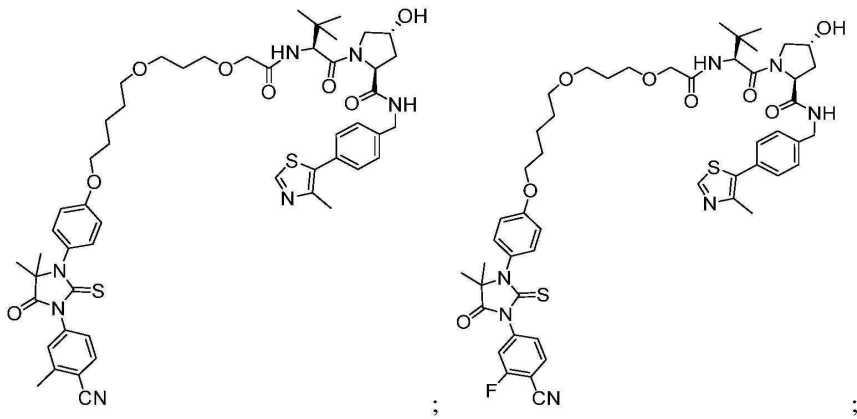
[0293] 상술된 바와 같이, 특정 양태에서, 본 설명은 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 ABM 기, 링커, 및 적어도 하나의 ULM (또는 VLM) 기를 포함하는 이작용성 PROTAC 화합물을 제공한다.

[0294] 특정 구체예에서, 화합물은 화합물 1-593(표 2-17에 기재된 바와 같은), 및 이의 염 및 다형체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

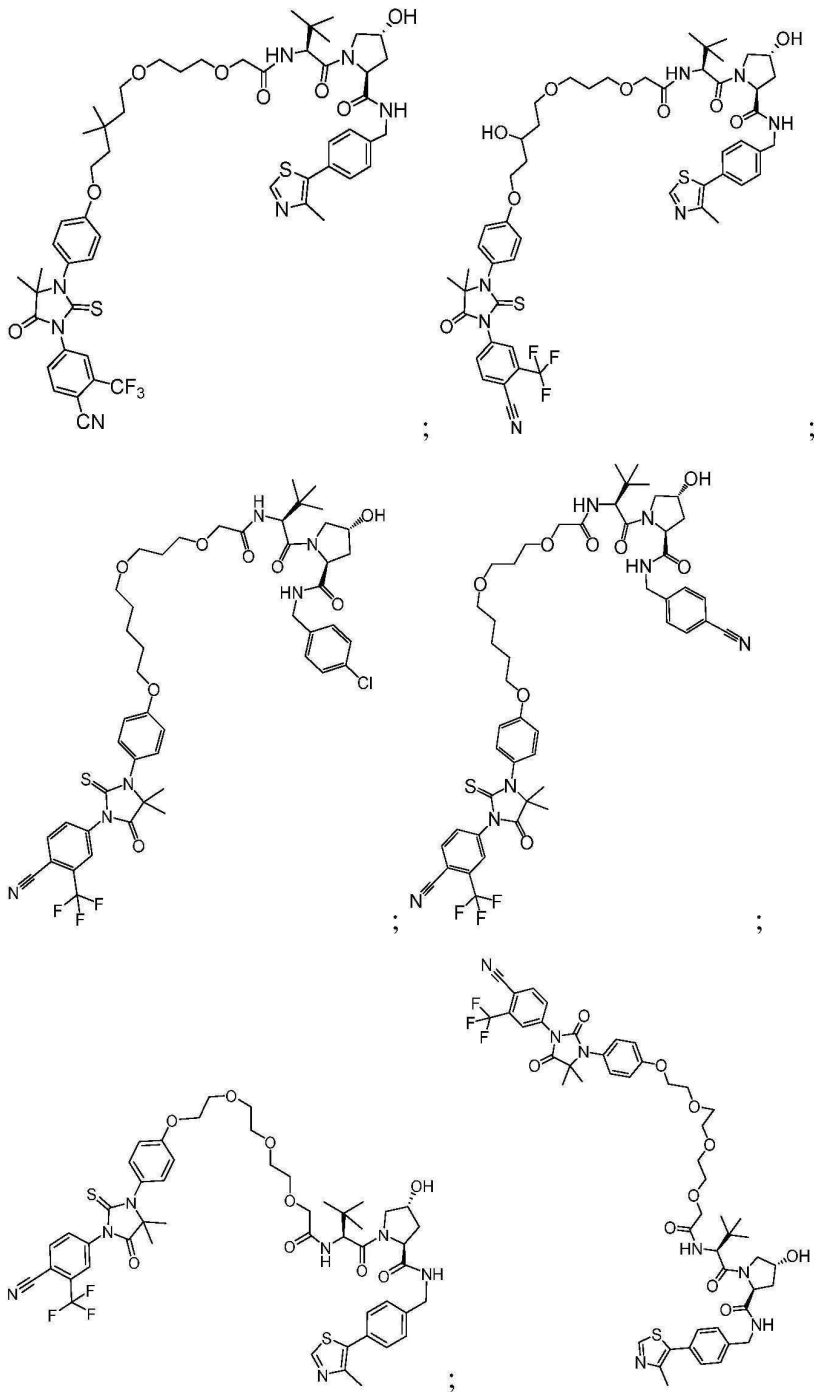
[0295] 특정 구체예에서, 화합물은



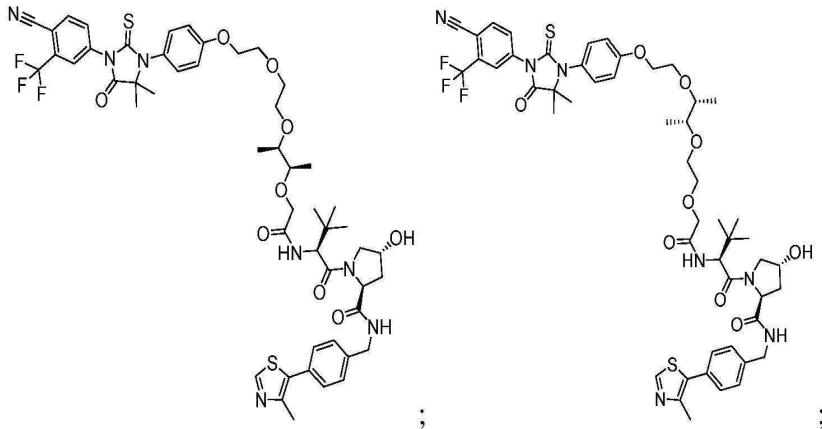
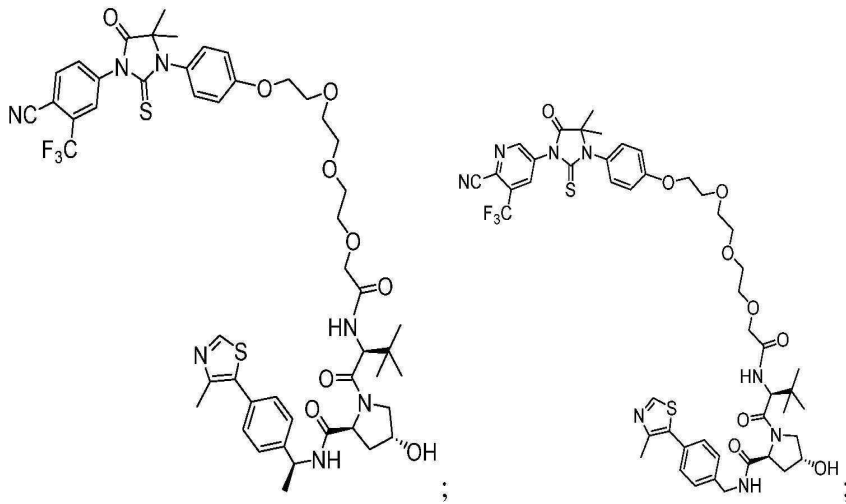
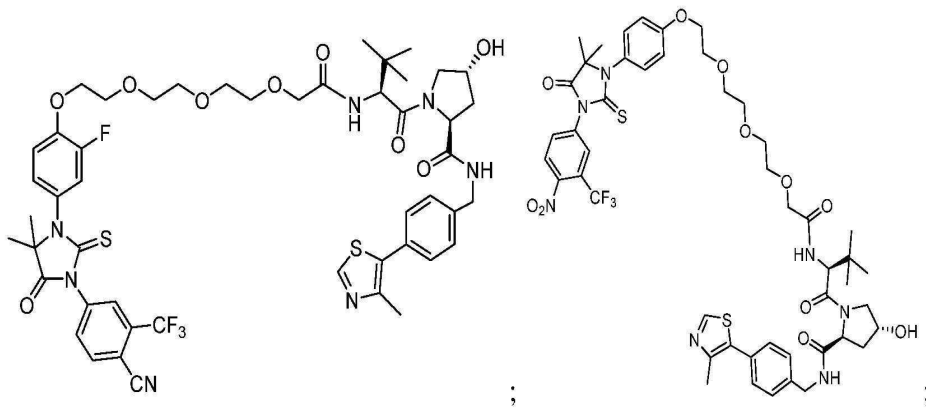
[0296]



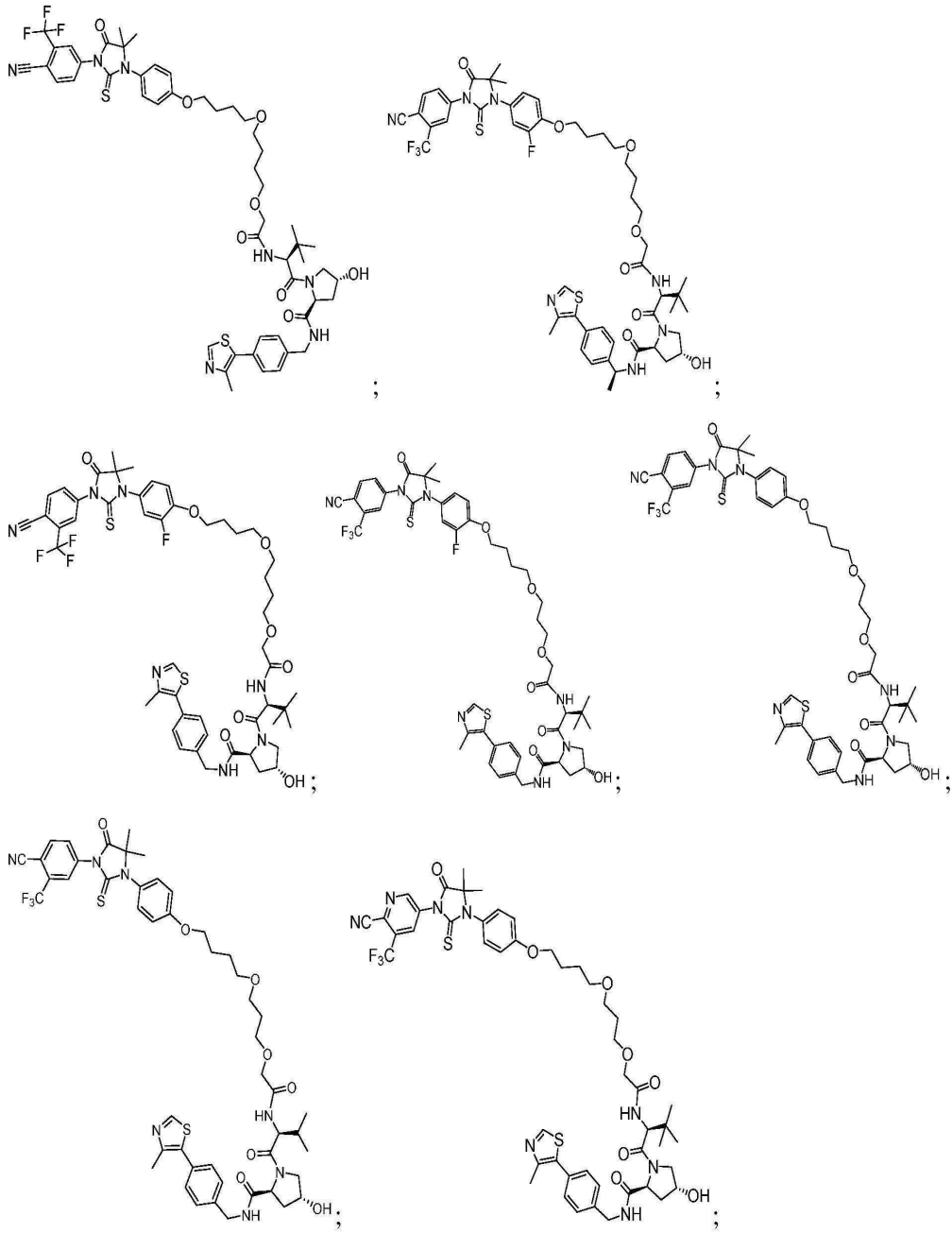
[0297]



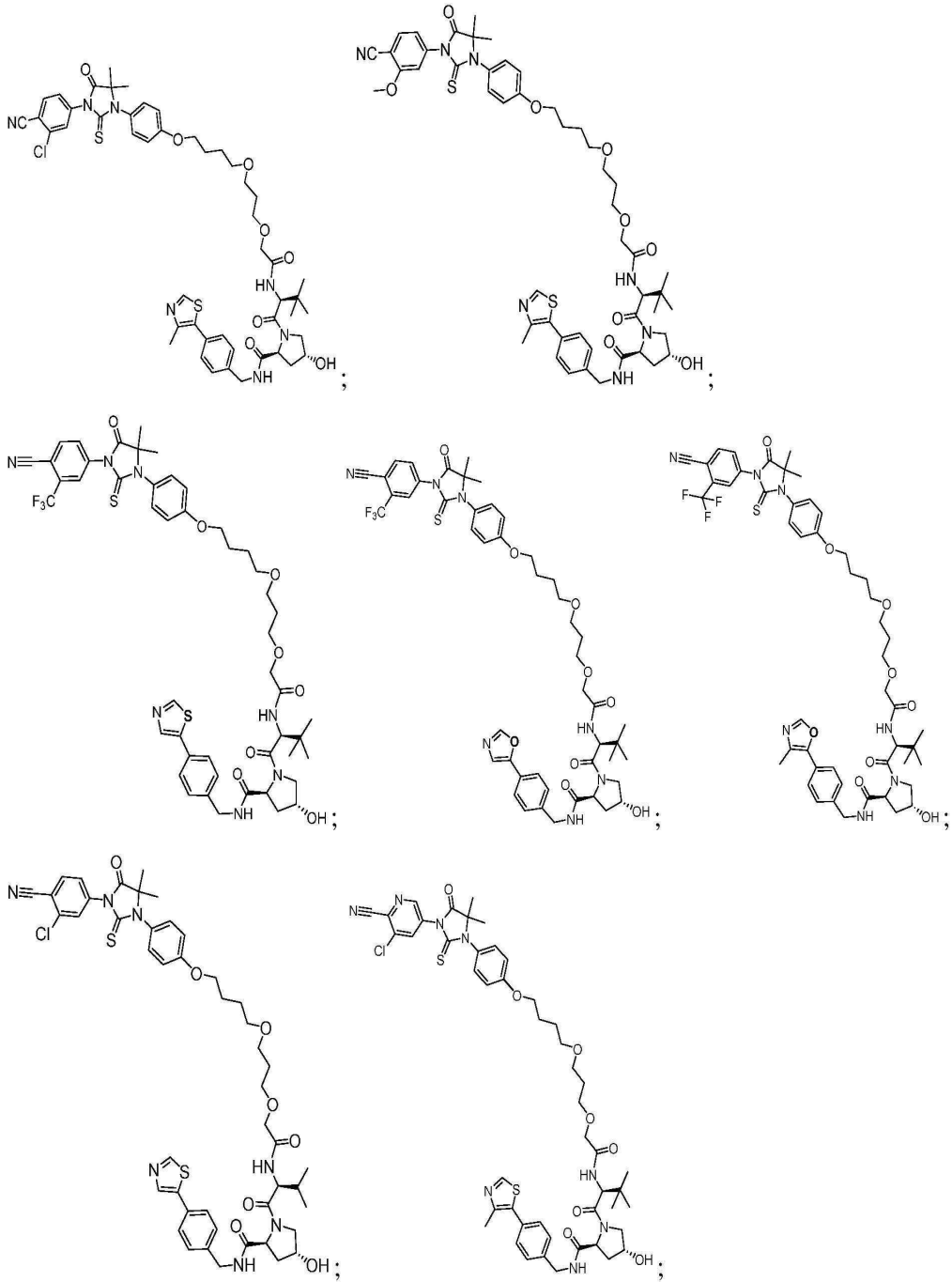
[0298]



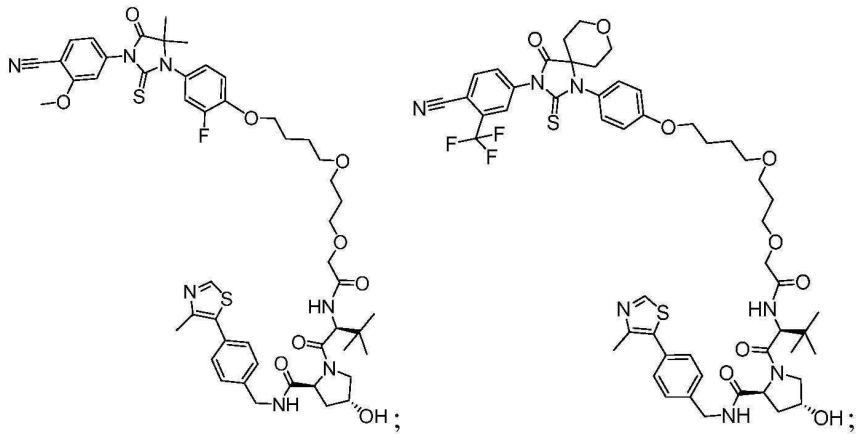
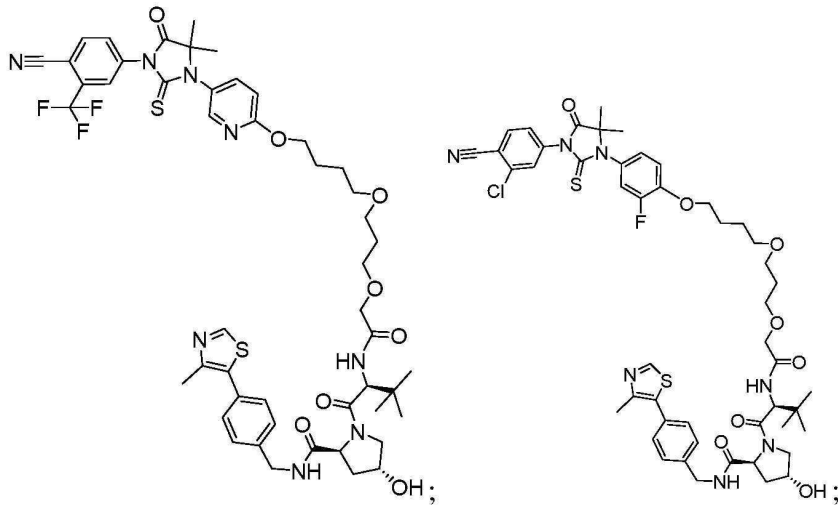
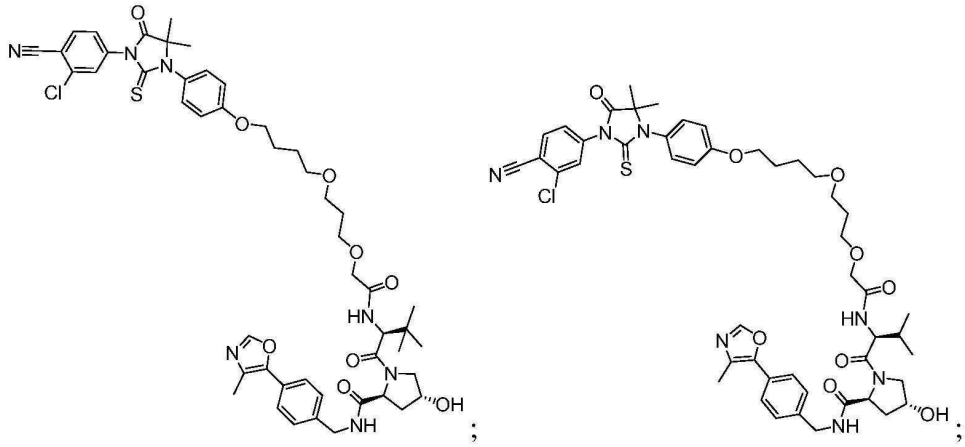
[0299]



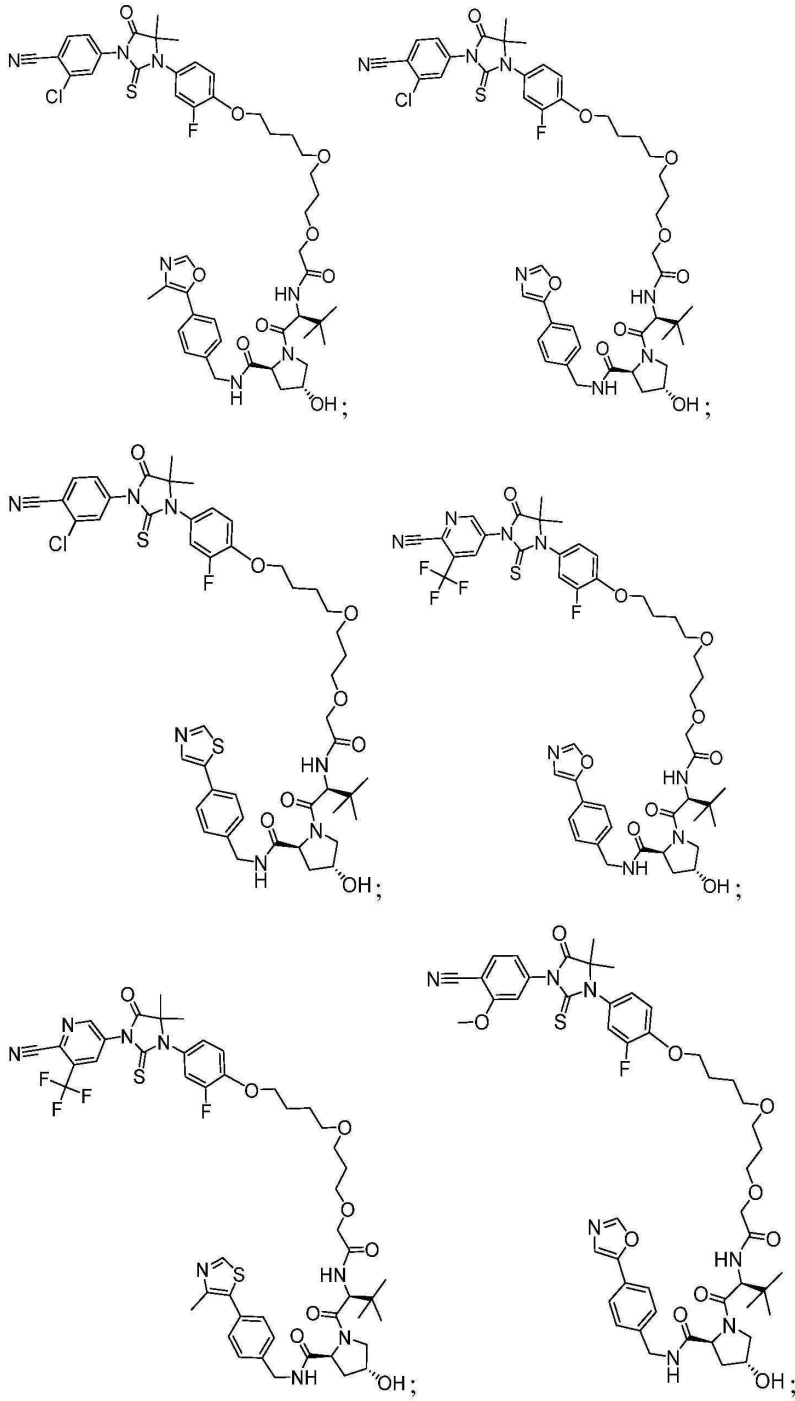
[0300]



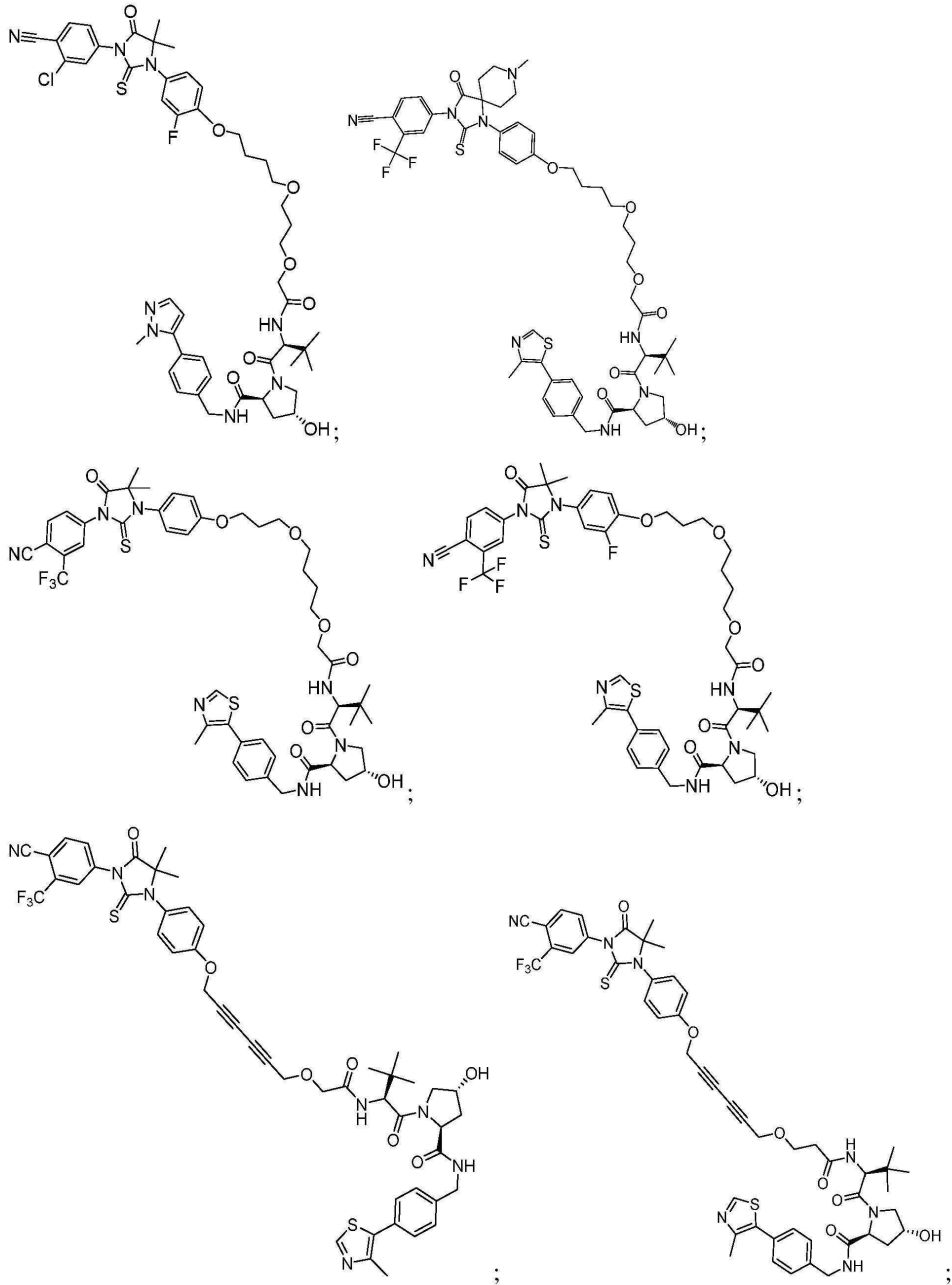
[0301]



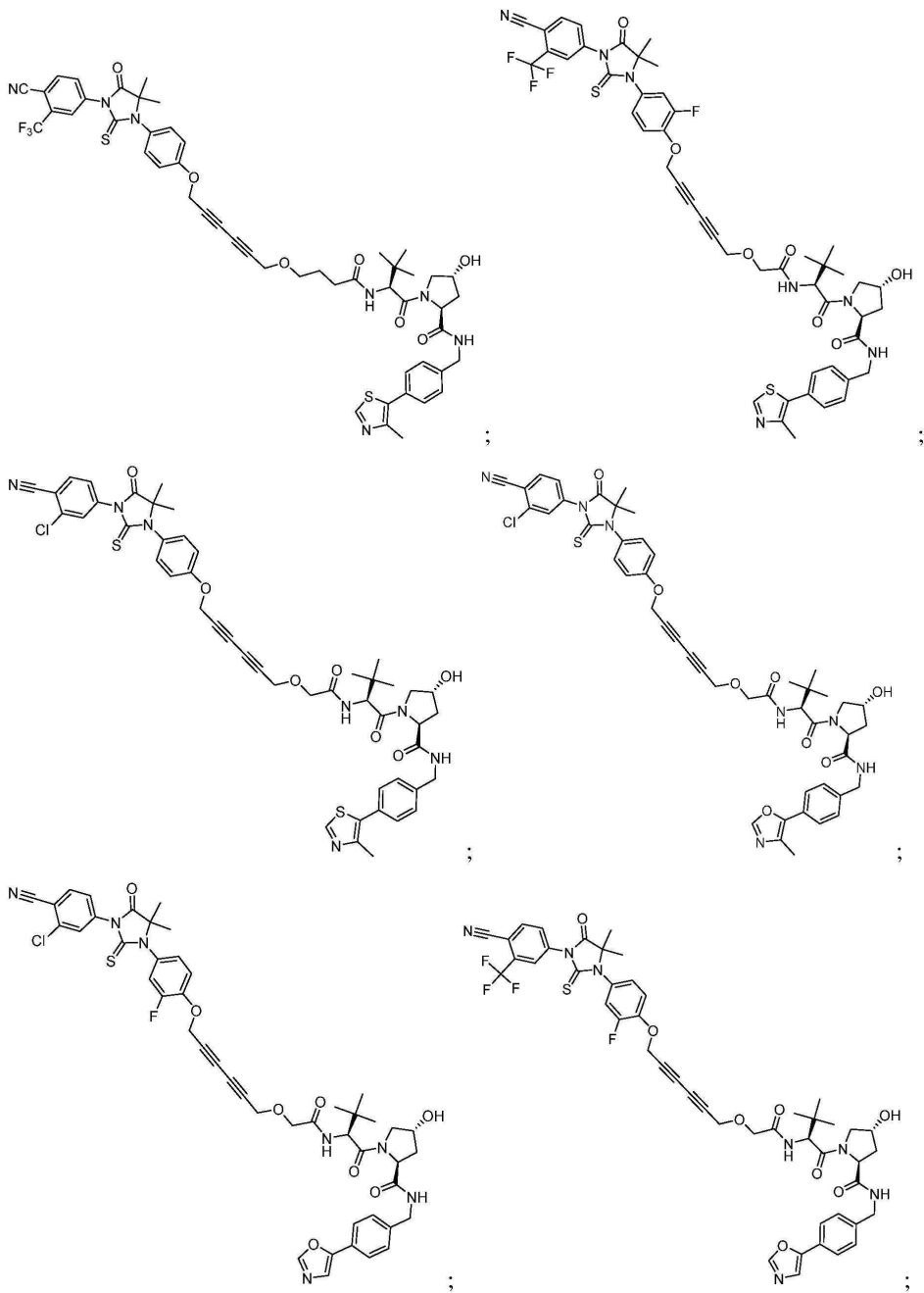
[0302]



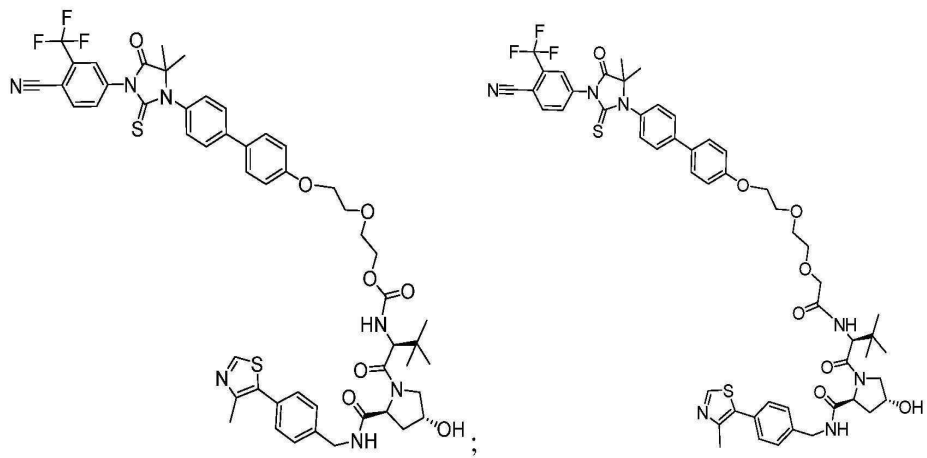
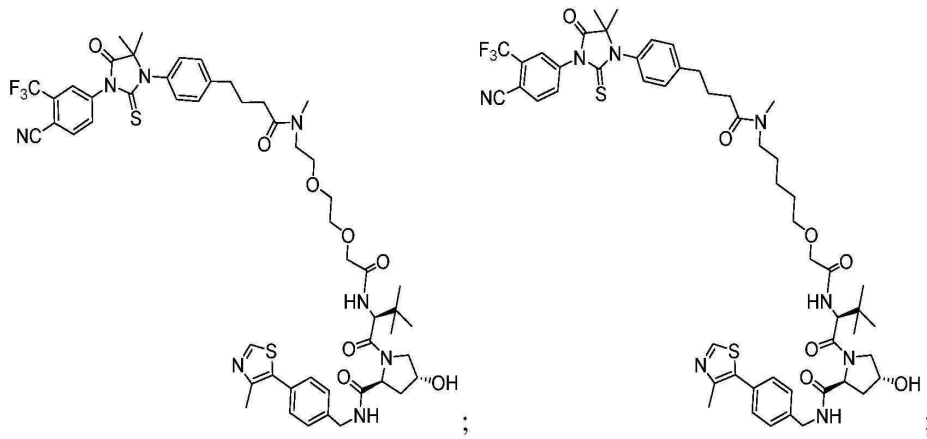
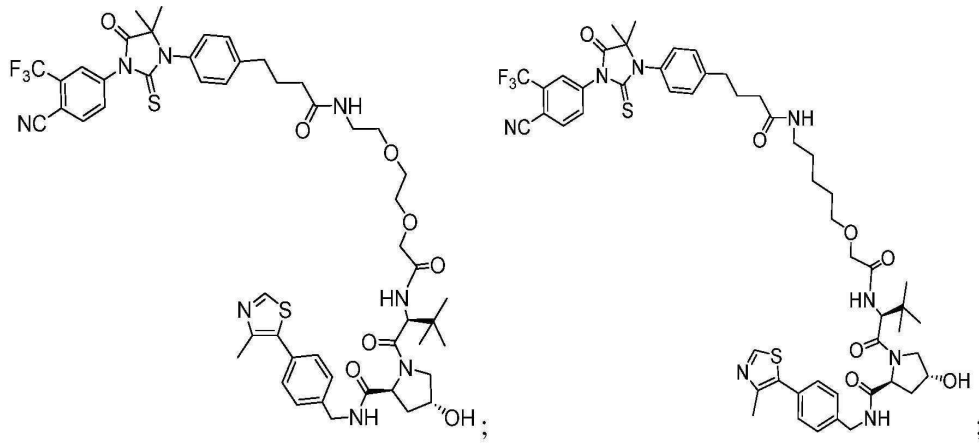
[0303]



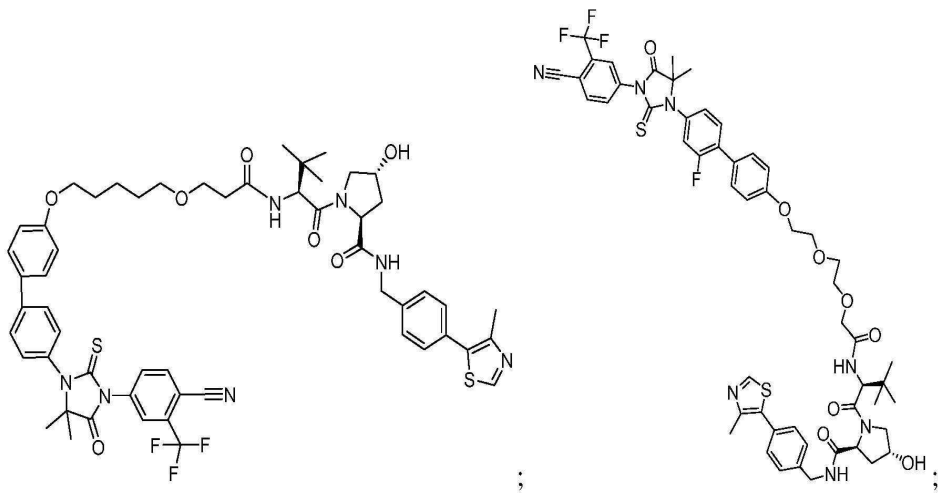
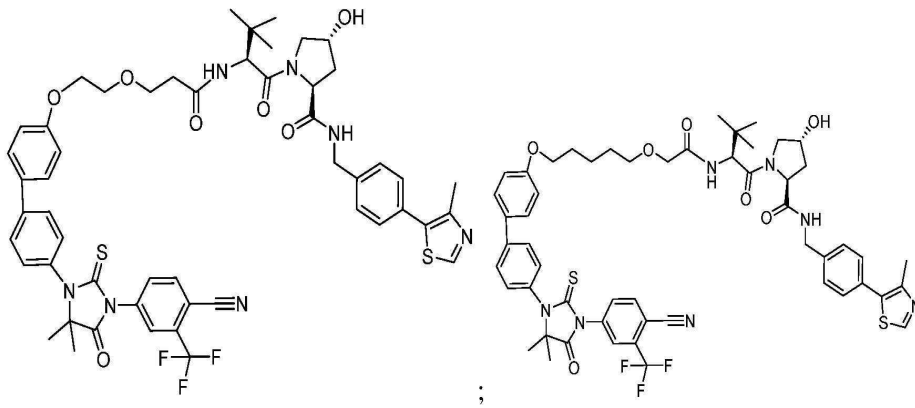
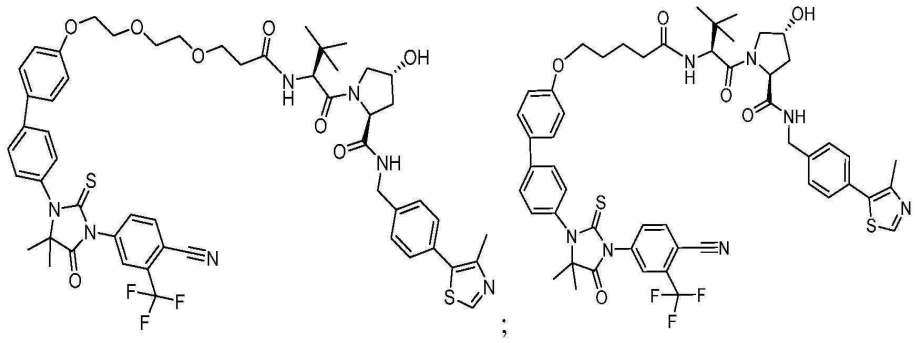
[0304]



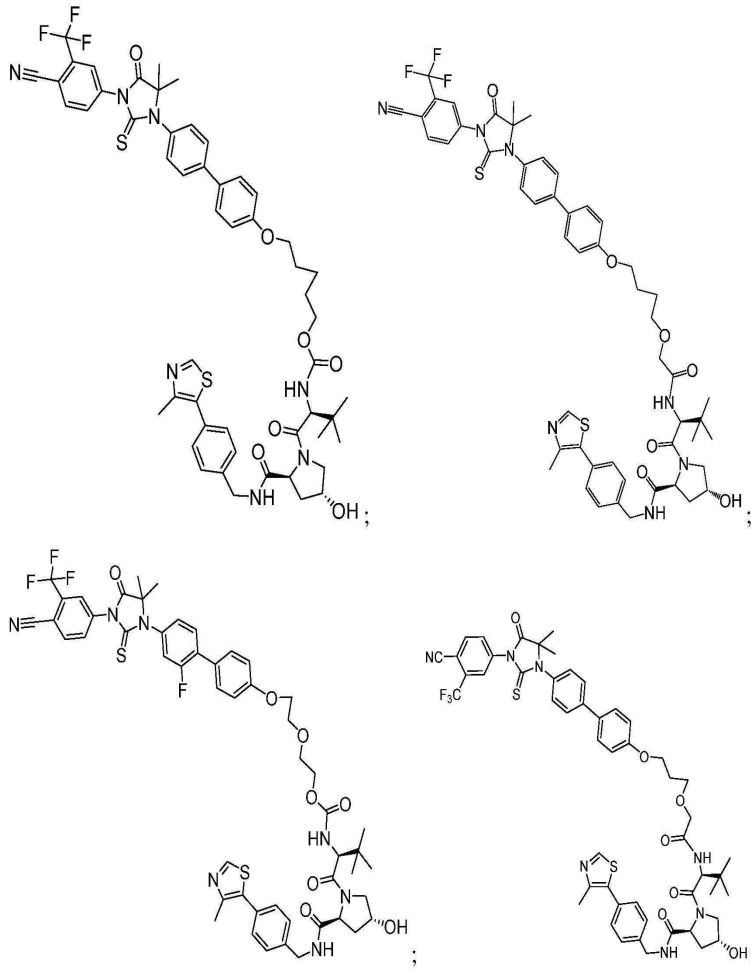
[0305]



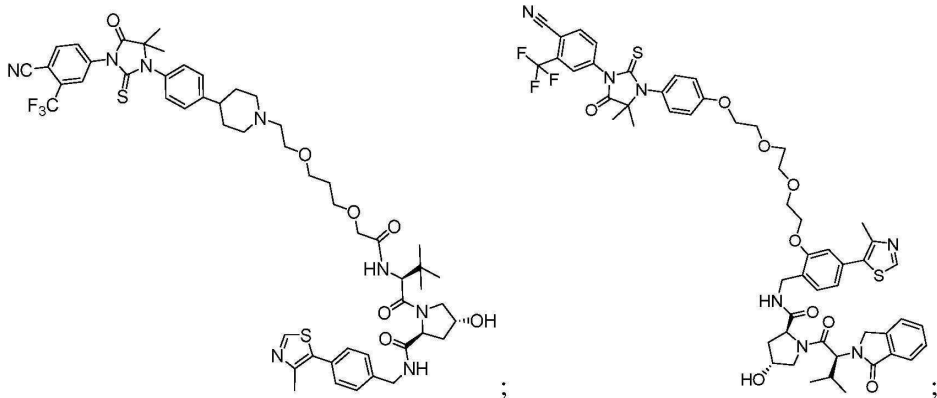
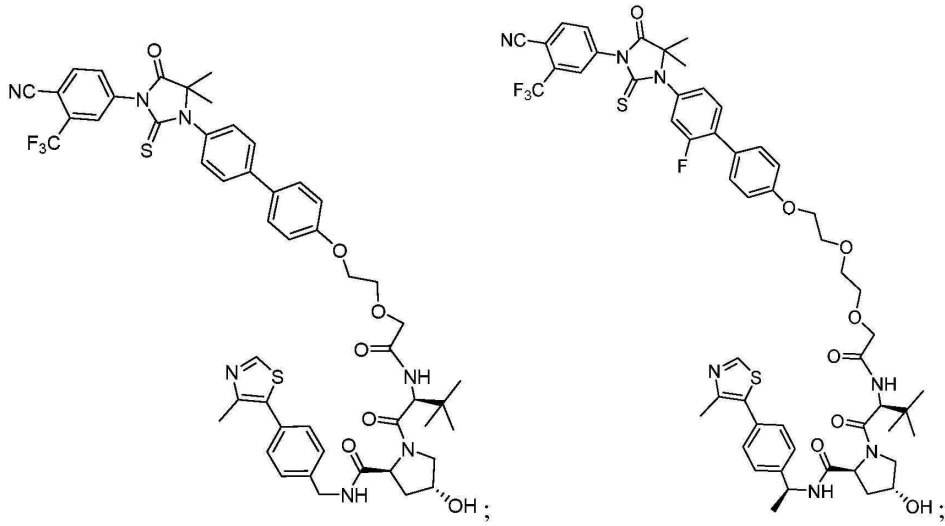
[0306]



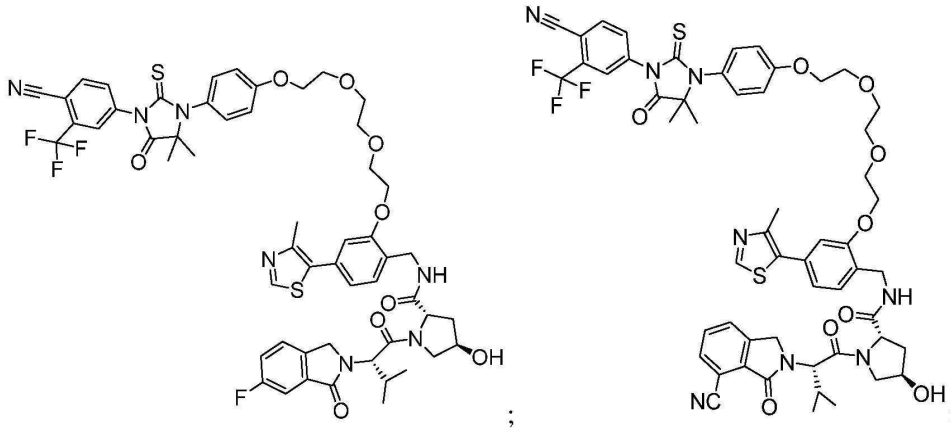
[0307]



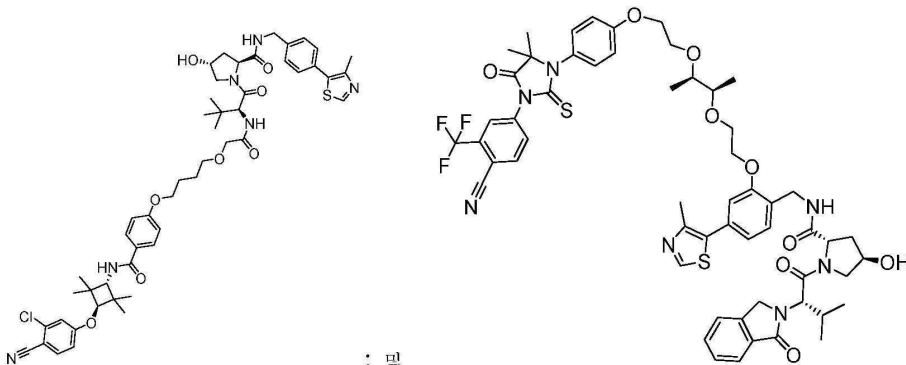
[0308]



[0309]



[0310]



[0311]

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0312] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 화합물의 라이브러리(library)를 제공한다. 라이브러리는 하나 이상의 화합물을 포함하고, 여기서 각각의 화합물은 ABM-L-ULM의 화학식을 갖고, ULM은 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티(바람직하게는, 본원에서 달리 개시된 바와 같은 E3 유비퀴틴 리가아제 모이어티), 예를 들어, VLM이고, ABM은 AR 단백질 결합 모이어티이고, ABM은 ULM에 커플링되고(바람직하게는, 링커 모이어티를 통해), 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티는 유비퀴틴 경로 단백질, 특히, E3 유비퀴틴 리가아제를 인식한다.
- [0313] 본 설명은, 적용가능한 경우에, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 특히, 산 또는 염기 부가염을 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0314] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 명세서 전반에 걸쳐, 적용가능한 경우에, 화합물의 용해 및 생체이용률을 증진시키기 위해 환자의 위장관의 위액에서 화합물의 용해도를 증가시키도록 제공되는 본원에 기재된 화합물 중 하나 이상의 염 형태를 기재하기 위해 이용된다. 약제학적으로 허용가능한 염은, 적용가능한 경우에, 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 적합한 염은 약제학적 분야에서 널리 공지된 다수의 다른 산 및 염기 중에서, 알칼리 금속, 예컨대, 칼륨 및 나트륨, 알칼리 토금속으로부터 유래된 것들, 예컨대, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염을 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염은 본 발명에 따른 인산염의 중화 염으로서 특히 바람직하다.
- [0315] 본 발명에 유용한 상기 언급된 염기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염을 제조하는데 사용되는 산은 비독성 산 부가염, 즉, 약물학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예컨대, 다수의 다른 것들 중에서, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 바이타르트레이트, 석시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 베젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트 및 파모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3 나프토에이트)염]을 형성하는 것들이다.
- [0316] 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염은 또한 본 발명에 따른 화합물 또는 유도체의 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 생산하는데 이용될 수 있다. 성질이 산성인 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 이용될 수 있는 화학적 염기는 그러한 화합물과 비독성 염기 염을 형성하는 것들이다. 그러한 비독성 염기 염은, 다른 것들 중에서, 그러한 약물학적으로 허용가능한 양이온, 예컨대, 알칼리 금속 양이온(예, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예, 칼슘, 아연 및 마그네슘)으로부터 유래된 것들, 암모늄 또는 수용성 아민 부가염, 예를 들어, N-메틸글루카민-(메글루민), 및 저급 알칸올암모늄 및 약제학적으로 허용가능한 유기 아민의 다른 염기 염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0317] **조성물**
- [0318] 또 다른 양태에서, 본 설명은 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 및 이의 염(산 또는 염기), 다형체, 및 전구약물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구체예에서, 조성물은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치료적 또는 약제학적 조성물이다. 특정 구체예에서, 조성물은 추가로 또 다른 생물활성제, 항암제, 본원에 기재된 바와 같은 또 다른 이작용성 화합물, 또는 이들의 조합물 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0319] 단일 투여형을 생성시키기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 약제학적 조성물 중의 화합물의 양은 숙주 및 치료되는 질환, 특정 투여 방식에 좌우하여 달라질 것이다. 일반적으로, 0.1 mg/kg 내지 1000 mg/kg 체중/일의 양의 활성 성분이 작용제의 효능에 좌우하여 투여된다. 그러한 화합물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어, LD50(집단의 50%에 대해 치사적인 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위한 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 간의 용량 비율은 치료 지수이며, 비율 LD50/ED50로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 화합물이 사용될 수 있지만, 비감염된 세포에 대한 가능한 손상을 최소화시키고 이에 의해서 부작용을 감소시키기 위해서 영향을 받는 조직의 부위로 그러한 화합물을 표적으로 하는 전달 시스템을 구성하는 데에는 주의가 기울여져야 한다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻어진 데이터는 인간에서 사용하기 위한 다양한 투여량을 제형화하는데 사용될 수 있다. 그러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 없거나 거의 없는 ED50을 포함하는 다양한 순환성 농도 내에 있다. 투여량은 이용되는 투여형 및 사용되는 투여 경로에 좌우하여 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 임의의 화합물의 경우, 치료적으로 효과적인 용량은 초기에 세포 배양 검정으로부터 추정될 수 있다. 용량은, 세포 배양으로 측정하는 경우, IC50(즉, 증상의 반-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 순환성 혈장 농도를 달성하기

위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 그러한 정보는 인간에게 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다. 혈장 중 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography)에 의해 측정될 수 있다.

- [0320] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 이용하여 전통적인 방식에서 제형화될 수 있고, 또한, 제어된 방출 제형으로 투여될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물에서 이용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체는 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아르산염, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충액 물질, 예컨대, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르브산염, 포화된 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분적인 글리세리드 혼합물, 예컨대, 프롤라민 황산염, 이나트륨 수소 인산염, 칼륨 수소 인산염, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 삼규산염, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0321] 활성 화합물은 치료되는 환자에게 심각한 독성 효과를 유발하지 않으면서, 요망되는 징후에 대한 치료적 유효량을 환자에게 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 내에 포함된다. 본원에서 언급된 모든 병태에 대한 활성 화합물의 바람직한 용량은 하루에 수해자/환자의 체중의 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 하루에 0.1 내지 100 mg/kg, 더욱 일반적으로 킬로그램당 0.5 내지 약 25 mg의 범위 내에 있다. 전형적인 국소 투여량은 적합한 담체에서 0.01-5% wt/wt의 범위일 것이다.
- [0322] 화합물은 단위 투여형당 1mg, 1 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 5 내지 500 mg 미만의 활성 성분을 함유하는 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 적절한 단위 투여형으로 편리하게 투여된다. 약 25-250 mg의 경구 투여량이 종종 편리하다.
- [0323] 활성 성분은 바람직하게는, 약 0.00001-30 mM, 바람직하게는 약 0.1-30  $\mu$ M의 활성 화합물의 최대 혈장 농도를 달성하도록 투여된다. 이는, 예를 들어, 임의로 식염수 또는 수성 매질에서 활성 성분의 용액 또는 제형의 정맥내 주사에 의해, 또는 활성 성분의 일 회분의 투여에 의해 달성될 수 있다. 경구 투여 역시 활성제의 효과적인 혈장 농도를 산출하는데 적절하다.
- [0324] 약물 조성물에서 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 비활성화, 및 배출 속도뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 좌우될 것이다. 투여량 값은 또한 완화되는 병태의 중증도에 따라 달라질 것이 주지된다. 임의의 특정 대상체의 경우, 특정 투약 섭생은 조성물을 투여하거나 또는 조성물의 투여를 감독하는 개인의 개별 요구 및 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하고, 본원에서 진술된 농도 범위는 단지 예시에 불과하고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 의도된 것이 없음이 추가로 이해된다. 활성 성분은 한꺼번에 투여될 수 있거나, 다양한 시간 간격으로 투여되는 다수의 더욱 작은 용량으로 나뉘질 수 있다.
- [0325] 정맥내 투여되는 경우에, 바람직한 담체는 생리 식염수 또는 인산염 완충된 식염수 (phosphate buffered saline: PBS)이다.
- [0326] 한 가지 구체예에서, 활성 화합물은 상기 화합물을 신체로부터 급속한 제거에 대하여 보호하는 담체, 예컨대, 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함한 제어된 방출 제형으로 제조된다. 생분해성, 생체적합성 폴리머, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세트산염, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 그리고 폴리유산이 이용될 수 있다. 그러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다
- [0327] 리포솜 현탁액이 또한 약제학적으로 허용가능한 담체일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호 (전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 적절한 지질(들) (예컨대, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라차도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을 무기 용매에 용해하고, 상기 용매를 이후 증발시키고, 건조된 지질의 박막을 용기의 표면 상에 남김으로써 제조될 수 있다. 활성 화합물의 수성 용액이 이후, 용기 내로 도입된다. 용기는 이후, 지질 물질을 용기의 측면으로부터 유리시키고 지질 응집체를 분산시키기 위해 손으로 빙빙 돌리고, 그에 따라서 리포솜 현탁액이 형성된다.
- [0328] **투여 방식**
- [0329] 본원에 기재된 임의의 양태 또는 구체예에서, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 치료적 조성물은 임의의 적합한 경로에 의해 전달되도록 구성된 임의의 적합한 투여형일 수 있다. 예를 들어, 화합물은 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어, 경구로, 비경구로, 정맥내로, 피내로, 피하로, 또는 액체, 크림, 젤, 또는 고체 형태로 경피

로, 직장으로, 비내로, 협측으로, 질내로, 또는 이식된 저장소를 통해 또는 에어로졸 형태로 투여될 수 있다.

[0330] 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복막내 또는 정맥내 투여된다.

[0331] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 경구, 비경구 또는 국소 경로에 의해 단일 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물의 투여는 연속 (정맥내 점적주입) 내지 하루에 수회 경구 투여 (예, Q.I.D.)의 범위일 수 있고, 다른 투여 경로 중에서, 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피 (이는 침투 증강 작용제를 포함할 수 있음), 협측, 설하 및 좌약 투여를 포함할 수 있다. 장 코팅된 경구 정제는 또한 경구 투여 경로로부터 화합물의 생체이용률을 증강하는데 이용될 수 있다. 가장 효과적인 투여형은 선택된 특정 작용제의 약물동력학 뿐만 아니라 환자의 질환의 중증도에 좌우될 것이다.

[0332] 비내, 기관내 또는 폐 투여를 위한 스프레이, 미스트, 또는 에어로졸로서 화합물의 투여가 또한 이용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 즉시 방출, 중간 방출 또는 지속된 또는 제어된 방출 형태로 투여될 수 있다. 지속된 또는 제어된 방출 형태는 바람직하게는 경구 투여되지만, 좌약 및 경피 또는 다른 국소 형태로 또한 투여된다. 리포솜 형태에서 근육내 주사가 또한 주사 부위에서 화합물의 방출을 제어하거나 또는 지속하는데 이용될 수 있다.

[0333] 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 멸균 주사가 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제조물은 또한, 비독성 비경구-허용가능한 희석제 또는 용매에서 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중의 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클과 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 이에 더하여, 멸균, 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 그러한 목적 상, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 블랜드 고정유가 이용될 수 있다. 지방산, 예컨대, 올레산 및 이의 글리세리드 유도체가 주사가 가능물질의 제조에서 유용하고, 천연 약제학적으로-허용가능한 오일, 예컨대, 올리브유 또는 피마자유가 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 형태에서 또한 그러하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대, Ph. Helv 또는 유사한 알코올을 함유할 수 있다.

[0334] 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 임의의 경로로 허용가능한 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 용도의 정제의 경우에, 통상적으로 이용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아르산염이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로의 경구 투여의 경우, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 용도로 필요할 때, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 요망되는 경우에, 특정 감미제, 풍미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용가능한 담체를 포함할 것이다. 이는 젤라틴 캡슐에 동봉되거나 또는 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여의 목적으로, 활성 화합물 또는 이의 전구약물 유도체는 부형제와 혼입되고, 정제, 트로키(troche), 또는 캡슐의 형태로 이용될 수 있다. 약제학적으로 상용가능한 결합제, 및/또는 어쥬번트(adjutant) 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.

[0335] 정제, 알약, 캡슐, 트로키, 기타 등등은 임의의 다음 성분, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미정질 셀룰로오스, 검 트래거캔스 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토오스, 분산제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아르산염 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로오스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예를 들면, 박하, 메틸 살리실산염, 또는 오렌지향. 투여 단위 형태가 캡슐일 때, 이는 상기 유형의 물질에 더하여, 액체 담체, 예컨대, 지방유를 함유할 수 있다. 또한, 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변형하는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당, 셀락, 또는 장 작용제의 코팅을 함유할 수 있다.

[0336] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 또는 츄잉 검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물에 더하여, 감미제로서 수크로오스, 및 특정 보존제, 염료 및 착색제와 향미제를 함유할 수 있다.

[0337] 대안적으로, 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고, 그에 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 작용제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 그러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글

리콜을 포함한다.

- [0338] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이들 영역 또는 장기 각각을 위해 용이하게 제조된다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제형 (상기 참조)으로 또는 적합한 관장 제형으로 실시될 수 있다. 국소적으로-허용가능한 경피 패치가 또한 이용될 수 있다. 국소 적용을 위해, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 발명의 특정 바람직한 양태에서, 화합물은 환자 내에 스텐트에서 발생하는 폐색의 가능성을 저해하거나 또는 감소시키기 위해, 환자 내로 외과적으로 이식될 스텐트 위에 코팅될 수 있다.
- [0339] 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0340] 안과 용도를 위하여, 약제학적 조성물은 등장성의 pH 조절된 멸균 식염수 중의 미소화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예컨대, 벤질알코올 클로라이드를 지니거나 지니지 않는 등장성의 pH 조절된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과 용도를 위하여, 약제학적 조성물은 연고, 예컨대, 바셀린으로 제형화될 수 있다.
- [0341] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 제약학적 제형의 분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증가하는 흡수 증진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여, 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0342] 비경구, 피내, 피하, 또는 국소 적용을 위해 이용된 용액 또는 현탁액은 다음 성분들을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용수, 생리 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 아황산수소나 트립; 킬레이트화제, 예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예컨대, 아세트산염, 구연산염 또는 인산염, 및 긴장성의 조절을 위한 작용제, 예컨대, 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제조물은 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 다용량 바이알에서 동봉될 수 있다.
- [0343] 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 섭생은 이용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 치료하는 의사의 재량, 및 치료되는 특정 질환 또는 병태의 중증도를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이 또한 이해되어야 한다.
- [0344] 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 이용하는 치료법을 필요로 하는 환자 또는 대상체는 단독으로 또는 다른 공지된 작용제와 조합하여, 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제에서 유효량의 화합물(이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 다형체 포함)을 환자 (대상체)에게 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0345] **공동투여**
- [0346] 본 설명에 따른 화합물 또는 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 병태의 질환 상태는, 예를 들어, 암(예, 전립선암), 및 케네디 병을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 구체예에서, 치료적 또는 약제학적 조성물은 공동투여되는 유효량의 추가의 생물학적으로 또는 생물활성 활성제, 예를 들어, 암의 치료에 효과적인 작용제를 포함한다.
- [0347] 용어 "공동투여" 및 "병행 요법"은 각각의 둘 이상의 화합물의 효과적인 양 또는 농도가 주어진 시점에 환자에게서 확인될 수 있도록 환자에게 적어도 두 개의 화합물 또는 조성물이 동시에 투여됨을 의미할 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 환자에게 동시에 공동투여될 수 있지만, 이 용어는, 모든 공동투여되는 화합물 또는 조성물의 효과적인 농도가 주어진 시점에 대상체에게서 확인되는 한, 동시에 또는 상이한 시간에 둘 이상의 작용제의 투여 둘 모두를 포함한다. 본 발명의 특정 바람직한 양태에서, 상술된 본 발명의 화합물 중 하나 이상은 특히 항암제를 포함한 적어도 하나의 추가 생물활성제와 조합하여 공동투여된다. 본 발명의 특히 바람직한 양태에서, 화합물의 공동투여는 항암 요법을 포함한 상승적인 치료 요법을 야기한다.
- [0348] 또 다른 양태에서, 본 설명은 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 둘 이상의 PROTAC 화합물, 및 약제학적으로 허

용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구체예에서, 조성물은 추가로 PROTAC 화합물이 아닌 효과적인 또는 상승적인 양의 또 다른 생물활성제를 포함한다.

[0349] 약제학적으로 효과적인 양의 담체, 첨가제 또는 부형제와 조합하여, 유효량의 본 발명에 따른 적어도 하나의 이 작용성 화합물, 및 모두 유효량으로, 본원에서 달리 기재된 화합물들 중 하나 이상의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물은 본 발명의 추가의 양태를 나타낸다.

[0350] 용어 "생물활성제"는 본 발명의 화합물이 이용되는 의도된 요법, 억제 및/또는 예방/예방을 실시하는데 보조하기 위한 생물학적 활성을 갖는 작용제로서 본 발명의 화합물과 조합하여 이용되는, 본원에 기재된 PROTAC 화합물이 아닌 작용제를 기재하기 위해 이용된다. 본원에서 이용을 위한 바람직한 생물활성제는 본 발명의 화합물이 이용되거나 또는 투여되는 것과 유사한 약물학적 활성을 갖는 작용제를 포함하고, 예를 들어, 항암제를 포함한다.

[0351] 용어 "추가 항암제"는 암을 치료하기 위해 본 설명에 따른 화합물과 조합될 수 있는 항암제를 기재하기 위해 이용된다. 이러한 작용제는, 예를 들어, 에베로리무스(everolimus), 트라벡테딘(trabectedin), 아브락산(abraxane), TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙(pazopanib), GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린(enzastaurin), 반데타닙(vandetanib), ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 억제제, 안드로겐 수용체 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나아제(aurora kinase) 억제제, PIK-1 조절인자, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, EGFR TK 억제제, IGFR-TK 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나아제 억제제, AKT 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트(checkpoint)-1 또는 2 억제제, 초점 부착 키나아제(focal adhesion kinase) 억제제, Map 키나아제 키나아제 (mek) 억제제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉스드(pemetrexed), 에를로티닙(erlotinib), 다사타닙(dasatanib), 닐로티닙(nilotinib), 데카타닙(decatanib), 파니투무맙(panitumumab), 암루비신(amrubicin), 오르그오보맙(oregovomab), Lep-etu, 놀라트렉스드(nolatrexed), azd2171, 바타불린(batabulin), 오파투무맙(ofatumumab), 자놀리무맙(zanolimumab), 에도테카린(edotecarin), 테트란드린(tetrandrine), 루비테칸(rubitecan), 테스밀리펜(tesmilifene), 오블리메르센(oblimersen), 티실리무맙(ticilimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 고시폴(gossypol), Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지타이드(cilengitide), 기마테산(gimatecan), IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR<sub>1</sub> KRX-0402, 루칸톤(lucanthone), LY 317615, 뉴라디아(neuradiab), 비테스판(vitespan), Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬(talampanel), 아트라센탄(atrasentan), Xr 311, 로미덱신(romidepsin), ADS-100380, 수니티닙(sunitinib), 5-플루오로우라실, 보리노스탯(vorinostat), 에토포시드(etoposide), 겐시타빈(gemcitabine), 독소루비신(doxorubicin), 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴(vincristine), 테모졸로미드(temozolomide), ZK-304709, 셀리시클립(seliciclib); PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈(capecitabine), L-글루타민산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디하이드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 이나트륨염, 철수화물, 캄프토테신, PEG-표지화된 이리노테칸, 타목시펜(tamoxifen), 토레미펜 구연산염(toremifene citrate), 아나스트라졸(anastrozole), 엑세메스테인(exemestane), 레트로졸, DES(디에틸stilbestrol), 에스트라디올, 에스트로겐, 컨쥬게이션된 에스트로겐, 베바시주맙(bevacizumab), IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸실포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 바탈라닙(vatalanib), AG-013736, AVE-0005, [D- Ser(Bu t ) 6 ,Azgly 10 ] (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t )-Leu-Arg-Pro- Azgly-NH<sub>2</sub> 아세테이트 [C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>14</sub> -(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 여기서, x = 1 내지 2.4]의 아세트산염, 고세렐린 아세트산염, 류프롤라이드 아세트산염, 트립토텐린 파모산염, 메드록시프로게스테론 아세트산염, 하이드록시프로게스테론 카프론산염, 메게스트롤 아세트산염, 랄록시펜(raloxifene), 비칼루타미드(bicalutamide), 플루타미드(flutamide), 닐루타미드(nilutamide), 메게스트롤 아세트산염, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에를로티닙(erlotinib), 라파타닙(lapatanib), 카네티니브(canertinib), ABX-EGF 항체, 어비투스(erbitux), EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙(lonafarnib), BMS-214662, 티피파르닙(tipifarnib); 아미포스틴(amifostine), NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙(sorafenib), KRN951, 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 암사크라인(arnsacrine), 아나그렐리드(anagrelide), L-아스파라기나아제, 칼메트-게랑 막대균 (Bacillus Calmette-Guerin: BCG) 백신, 아드리아마이신(adriamycin), 블레오마이신(bleomycin), 부세렐린(buserelin), 부설판(busulfan), 카르보플라틴(carboplatin), 카르무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(cladribine), 클로드로네이트(clodronate), 시프로테론(cyproterone), 시타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 디에틸stilbestrol(diethylstilbestrol), 에피루비신(epirubicin), 플루다라빈플루다라빈

(fludarabine), 플루드로코르티손(fludrocortisone), 플루오시메스테론(fluxymesterone), 플루타미드(flutamide), 글리벡(gleevec), 겐시타빈(gemcitabine), 하이드록시우레아, 이다루비신(idarubicin), 이포스파미드(ifosfamide), 이마티닙(imatinib), 류프롤라이드(leuprolide), 레바미솔(levamisole), 로무스틴(lomustine), 메클로르에타민, 멜팔란, 6-머캅토피린, 메스나(mesna), 메토틱사트, 미토마이신(mitomycin), 미토탄(mitotane), 미톡산트론(mitoxantrone), 닐루타미드(nilutamide), 옥트레오티드(octreotide), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파미드로네이트(pamidronate), 펜토스타틴(pentostatin), 폴리카마이신(pliamicin), 포르피머(porfimer), 프로카바진(procarbazine), 랄티트렉스드(raltitrexed), 리툽시맵(rituximab), 스트렙토조신(streptozocin), 테니포시드(teniposide), 테스토스테론, 탈리도미드(thalidomide), 티오구아닌(thioguanine), 티오테파(thiotepa), 트레티노인(tretinoin), 빈데신(vindesine), 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴(estramustine), 알트레타민(altretamine), 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드(cytosine arabinoside), 6-머캅토피린, 데옥시코포르마이신(deoxycoformycin), 칼시트리올(calcitriol), 발루비신(valrubicin), 미트라마이신(mithramycin), 빈블라스틴(vinblastine), 비노렐빈(vinorelbine), 토폠테칸(topotecan), 라족신(razoxin), 마리마스탁트(marimastat), COL-3, 네오바스타트(neovostat), BMS-275291, 스쿠알라민(squalamine), 엔도스타틴(endostatin), SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 엔지오스타틴(angiostatin), 비탁신(vitaxin), 드로로시펜(droloxifene), 이독시펜(idoxyfene), 스피로놀락톤(spironolactone), 피나스테리드(finasteride), 시미티딘(cimitidine), 트라스투주맵(trastuzumab), 데닐류킨 디프티록스(denileukin diftitox), 제피티닙(gefitinib), 보르테지밐(bortezomib), 파클리탁셀(paclitaxel), 크레모포르(cremophor)-비함유 파클리탁셀, 도세탁셀(docetaxel), 에피틸론 B(epithilone B), BMS-247550, BMS-310705, 드로로시펜(droloxifene), 4-하이드록시타목시펜(4-hydroxytamoxifen), 피펜독시펜(pipendoxifene), ERA-923, 아르족시펜(arzoxifene), 풀베스트란트(fulvestrant), 아콜비페네(acolbifene), 라소폭시펜(lasofloxifene), 이독시펜(idoxifene), TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토폠테칸(topotecan), PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신(rapamycin), 40-0-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스(temsirolimus), AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 워트만닌(wortmannin), ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스티움(PEG-filgrastim), 다베포에틴(darbepoetin), 에리트로포이에틴(erythropoietin), 과립구 집락 자극 인자(granulocyte colony-stimulating factor), 졸렌드로네이트(zolendronate), 프레드니손(prednisone), 세툽시맵(cetuximab), 과립구 대식세포 집락 자극 인자(granulocyte macrophage colony-stimulating factor), 히스트렐린(histrelin), 폐길화된 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘(azacitidine), PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도미드(lenalidomide), 겐투주맵(gemtuzumab), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 인터류킨-11, 텍스라족세인(dexrazoxane), 알렘투주맵(alemtuzumab), 올-트랜스 레티노산(all-transretinoic acid), 케토코나졸(ketoconazole), 인터류킨-2, 메게스트롤(megestrol), 면역글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맵 튜세탄(ibritumomab), 안드로젠, 데시타빈(decitabine), 핵사메틸멜라민, 벅사로텐(bexarotene), 토시투모맵(tositumomab), 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트(editronate), 미토탄(mitotane), 사이클로스포린, 리포솜 다우노루비신(liposomal daunorubicin), 에드위나-아스파라기나아제(Edwina-asparaginase), 스트론튬 89(strontium 89), 카소피탄트(casopitant), 네투피탄트(netupitant), NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론(palonosetron), 아프레피탄트(aprepitant), 디펜히드라민(diphenhydramine), 하이드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜 lorazepam, 알프라졸람(alprazolam), 할로페리돌(haloperidol), 드로페리돌(droperidol), 드로나비놀(dronabinol), 텍사메타손(dexamethasone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 그라니세트론(granisetrone), 온단세트론(ondansetron), 도라세트론(dolasetron), 트로피세트론(tropisetron), 페그필그라스티움(pegfilgrastim), 에리트로포이에틴(erythropoietin), 에포에틴 알파(epoetin alfa), 다베포에틴 알파(darbepoetin alfa), 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0352] **치료 방법**

[0353] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 단백질 유비퀴틴화 및 분해를 조절하는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 PROTAC 화합물 또는 유효량의 이를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 대상체의 단백질 유비퀴틴화 및 단백질의 분해를 조절하는데 효과적인 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 단백질은 안드로젠 수용체(AR)이다.

[0354] 특정 구체예에서, 본 설명은 소정량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 환자에게 투여함을 포함하는 이를 필

요로 하는 환자의 안드로젠 수용체의 단백질 활성을 조절하기 위한 방법을 제공한다.

- [0355] 또 다른 추가의 구체예에서, 본 설명은 환자의 질환 상태 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 비조절된 단백질 활성이 상기 질환 상태 또는 병태에 원인이 되고, 상기 방법이 상기 환자의 상기 단백질 활성을 조절하기 위해서 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 상기 환자에게 투여함을 포함하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 단백질은 AR이다.
- [0356] 본원에서 사용되는 용어 "치료한다", "치료하는", 및 "치료", 기타 등등은 본 발명의 화합물이 결합하는 단백질을 통해 조절되는 임의의 질환 상태 또는 병태의 치료를 포함하여, 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 환자에 이익을 제공하는 임의의 행위를 지칭한다. 본 발명에 따른 화합물을 이용하여 치료될 수 있는, 암을 포함한 질환 상태 또는 병태는 상기에서 진술된다.
- [0357] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 AR 단백질 유비퀴틴화 및 분해를 조절하는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 유효량의 이를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 대상체의 AR 단백질의 유비퀴틴화 및 분해를 조절하는데 효과적인 방법을 제공한다.
- [0358] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 AR 활성과 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 유효량의 이를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 대상체의 AR 활성과 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는데 효과적인 방법을 제공한다.
- [0359] 또 다른 양태에서, 본 설명은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 약제학적으로 허용가능한 담체 및 유효량의 적어도 하나의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물, 예를 들어, 치료적 조성물로서, 상기 방법이 상기 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물이 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 치료하거나 완화시키는데 효과적인 조성물을 제공한다. 특정 구체예에서, 조성물은 표 2-17의 실시예로부터의 적어도 하나의 화합물을 포함한다.
- [0360] 또 다른 양태에서, 본 설명은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 약제의 제조 또는 제작에서의 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다. 특정 구체예에서, 약제는 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 추가의 구체예에서, 약제는 표 2-17의 실시예로부터의 유효량의 적어도 하나의 화합물을 포함한다.
- [0361] 특정 구체예에서, 질환 또는 장애는 천식(asthma), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 암, 전립선 암, 케니 병(Kenney's disease), 섬모증(ciliopathy), 구개열(cleft palate), 당뇨병, 심장병, 고혈압, 염증성 장 질환, 정신 지체(mental retardation), 기분 장애(mood disorder), 비만, 굴절 이상(refractive error), 불임, 엔젤만 증후군(Angelman syndrome), 카나반 병(Canavan disease), 만성소화장애(Coeliac disease), 샤르코-마리-투스 병(Charcot-Marie-Tooth disease), 낭포 성 섬유증(Cystic fibrosis), 두켄씨근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 혈색소증(Haemochromatosis), 혈우병(Haemophilia), 클라인펠터 증후군(Klinefelter's syndrome), 신경섬유종증(Neurofibromatosis), 페닐케톤뇨증(Phenylketonuria), 다낭포성 신장질환(Polycystic kidney disease), (PKD1) 또는 4 (PKD2) 프래더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome), 겸상-적혈구 병(Sickle-cell disease), 테이-삭스 병(Tay-Sachs disease), 터너 증후군(Turner syndrome)이다. 청구항 48항에 따른 방법에서, 상기 암은 편평-세포 암종(squamous-cell carcinoma), 기저 세포 암종(basal cell carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 및 신장 세포 암종(renal cell carcinomas), 방광, 장, 유방, 자궁 경부, 결장, 식도, 머리, 신장, 간, 폐, 목, 난소, 췌장, 전립선 및 위 암; 백혈병(leukemia); 양성 및 악성 림프종(lymphoma), 특히, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma) 및 비호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma); 양성 및 악성 흑색종(melanoma); 골수증식성 질환(myeloproliferative disease); 육종(sarcomas), 예컨대, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 혈관육종(hemangiosarcoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 지방육종(liposarcoma), 근육종(myosarcomas), 말초 신경 상피 세포종(peripheral neuroepithelioma), 활막 육종(synovial sarcoma), 신경아교종(glioma), 성상세포종(astrocytoma), 희소돌기교종(oligodendroglioma), 상의세포종(ependymoma), 교아세포종(glioblastoma), 신경아세포종(neuroblastoma), 신경절세포종(ganglioneuroma), 신경절교세포종(ganglioglioma), 수모세포종(medulloblastoma), 송과 세포 종양(pineal cell tumor), 수막종(meningioma), 수막 육종(meningeal sarcoma), 신경섬유종(neurofibroma), 및 신경초종(Schwannoma); 대장암, 유방암, 전립선 암, 자궁 경부암, 자궁암, 폐암, 난소 암, 고환암, 갑상선암, 성

상 세포종(astrocytoma), 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨 병(Hodgkin's disease), 윌름 종양(Wilms' tumor) 또는 기형종(teratocarcinoma)이다. 특정 구체예에서, 치료하고자 하는 질환은 암, 예를 들어, 전립선 암, 또는 케네디 병이다. 바람직한 구체예에서, 대상체는 인간이다.

[0362] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 AR 활성화와 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 유효량의 화합물 및 효과적인 또는 상승적인 양의 또 다른 생물활성제를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하고, 이를 포함하는 조성물이 대상체의 AR 활성화와 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는데 효과적인 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 치료하고자 하는 질환은 암, 예를 들어, 전립선 암, 또는 케네디 병이다. 바람직한 구체예에서, 대상체는 인간이다. 특정 추가의 구체예에서, 추가의 생물활성제는 항암제이다.

[0363] 대안적인 양태에서, 본 발명은 단백질 또는 폴리펩티드를 저하시켜 질환 상태 또는 병태를 조절함으로써 질환 상태를 치료하기 위한 방법으로서, 임의로 추가의 생물활성제와 조합하여 유효량의 적어도 하나의 상기 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 상기 환자 또는 대상체에 투여함을 포함하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법은 유효량의 적어도 하나의 본원에 기재된 화합물의 투여에 의해 암을 포함한 다수의 질환 상태 또는 병태를 치료하기 위해 이용될 수 있다.

[0364] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 생물학적 시스템에서 관심의 대상이 되는 단백질의 저하의 효과를 확인하기 위한 방법을 제공한다.

[0365] **키트**

[0366] 또 다른 양태에서, 본 설명은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 본 발명의 방법을 수행하기 위한 기구로서 홍보되거나, 유통되거나, 판매될 수 있다. 또한, 본 발명의 키트는 바람직하게는 적합한 사용이 기재된 설명서를 함유할 수 있다. 그러한 키트는, 예를 들어, 임상 현장에서, 예를 들어, 암 또는 케네디 병의 증상을 나타내는 환자를 치료하기 위해 편리하게 사용될 수 있다.

[0367] **실시예**

[0368] **일반적인 화학 - 분석 및 합성**

[0369] 달시 주지되지 않는 한, 모든 물질/시약은 상업적 공급업체로부터 입수되고 추가의 정제 없이 사용되었다. 반응은 실리카 겔 60 F254 (0.2mm) 사전-코팅된 알루미늄 호일 또는 유리-백킹 상에서 UV 광을 이용하여 가시화하여 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography: TLC) 및/또는 LC-MS에 의해 모니터링하였다. ISCO CombiFlash RF 75 PSI 또는 RediSep 정상-상 실리카 겔 카트리지와 등가인 기기를 사용하여 플래시 크로마토그래피(대안적으로 "ISCO 크로마토그래피"라 불림)를 수행하였다. 1000 μm의 두께를 지니는 Whatman LK6F Silica Gel 60A 크기 20x20 cm 플레이트 또는 등가물 상에서 분취용 TLC를 수행하였다.

[0370] <sup>1</sup>HNMR (300 또는 400 MHz) 및 <sup>13</sup>CNMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 내부 표준으로 TMS 또는 잔여 용매 피크로 rt에서 Bruker 분광기 상에서 기록하였다. 선 위치 또는 다중항은 (δ)로 주어지고, 커플링 상수 (J)는 절대 값으로서 헤르츠 (Hz)로 주어진다. <sup>1</sup>HNMR 스펙트럼에서 다중항은 다음과 같이 약칭된다: s (단일항), d (이중항), t (삼중항), q (사중항), m (다중항), br 또는 브로드 (넓어짐).

[0371] MassLynx V4.1 소프트웨어에 의해 제어되는 2545 Binary Gradient Module, 2767 Sample Manager 및 2489 UV/Visible Detector가 장착된 Waters® UV-Directed Purification System 상에서 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 모든 정제 작업을 다음 컬럼을 이용하여 완료하였다: Atlantis Prep T3 OBD Column, SunFire Prep C18 OBD Column 및 XBridge Prep Phenyl OBD Column. 이동 상은 물 (0.1% TFA 또는 0.01% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>를 지님) 및 아세트니트릴이었고; 사용된 모든 시약은 HPLC 등급이었다. 유량은 30ml/min였다. 컬럼 후, 1:1000 LC 패키징 플로우 스플리터(packings flow splitter)는 소분획의 용리액의 UV 검출기로의 이동을 가능하게 하였다. 전자분무 공급을 3.0 kV 캐필러리 전압(capillary voltage), 30 V 연결전압(cone voltage), 110°C 공급 온도, 350°C 탈용매화 온도, 600L/h 탈용매화 가스 유동, 및 60L/h 콘 가스 유동으로 설정하였다. 분석기의 경우, 다중항을 분취 조정 방법에 대하여 550으로 설정하였다.

[0372] 분석용 LC-MS 데이터를 아세트니트릴 중의 0.05% TFA (A) 및 HPLC 등급 물 중의 0.05% TFA (B); 아세트니트릴 중의 0.1% FA (A) 및 HPLC 등급 물 중의 0.1% FA (B); 아세트니트릴 (A) 및 HPLC 등급 물 중의 5 mM 암모늄 바

이카보네이트 (B)의 이동상으로 Shimadzu LCMS-2020 상에서 수집하였다.

- [0373] Shimadzu LCMS-2020에는 LC-20AD 또는 30AD 펌프, SPD-M20A PDA 및 Alltech 3300 ELSD가 장착되어 있었다. 시스템을 2.0 min, 2.6 min, 3 min, 3.6 min, 5 min 또는 5.6 min 작동 시간에 대하여 다음 조건으로 사용하였다.
- [0374] 2.0 분 작동: Kinetex XB-C 18 100A 컬럼, 2.6 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/min이고, 작동 시간은 2.0 min이고, 구배 프로파일은 0.01 min 10% A, 1.10 min 100% A, 1.60 min 100% A, 1.70 min 10% A, 2.00 min 10% A였다.
- [0375] 2.6 분 작동: Shim-pack VP-ODS 컬럼, 2.2 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/min이고, 작동 시간은 2.6 min이고, 구배 프로파일은 0.01 min 5% A, 1.20 min 100% A, 2.20 min 100% A, 2.30 min 5% A, 2.60 min 5% A였다.
- [0376] 3.0 분 작동: ACE UltraCore Super C18 컬럼, 2.5 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/min이고, 작동 시간은 3.0 min이고, 구배 프로파일은 0.01 min 10% A, 2.00 min 95% A, 2.60 min 95% A, 2.70 min 10% A, 3.00 min 10% A였다.
- [0377] 3.6 분 작동: Shim-pack VP-ODS 컬럼, 2.2 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/min이고, 작동 시간은 3.6 min이고, 구배 프로파일은 0.01 min 5% A, 2.20 min 100% A, 3.20 min 100% A, 3.30 min 5% A, 3.60 min 5% A였다.
- [0378] 5.0 분 작동: ACE UltraCore Super C18 컬럼, 2.5 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/min이고, 작동 시간은 5.0 min이고, 구배 프로파일은 0.01 min 10% A, 4.00 min 60% A, 4.70 min 60% A, 4.80 min 10% A, 5.00 min 10% A였다.
- [0379] 5.6 분 작동: Shim-pack VP-ODS 컬럼, 2.2 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/min이고, 작동 시간은 5.6 min이고, 구배 프로파일은 0.01 min 5% A, 3.00 min 50% A, 5.00 min 50% A, 5.20 min 5% A, 5.60 min 5% A였다.
- [0380] 대안적으로, 분석용 LC-MS 데이터를 Agilent infinity 1260 LC, Agilent 6230 TOF 질량 분광기 상에서 수집하였다. 분석을 45°C로 Poroshell 120 EC C18 컬럼 (50mm x 3.0mm 내부 직경 2.7 μm 패키징 직경) 상에서 실시하였다.
- [0381] 사용된 용매는 하기와 같다:
- [0382] A = 물 중의 0.1% v/v 포름산 용액.
- [0383] B = 아세트오니트릴 중의 0.1% v/v 포름산 용액.
- [0384] 사용된 구배는 하기와 같다:
- [0385] 표 1. 예시적인 컬럼 구배

표 (분)	유량 (mL/min)	% A	% B
0	1	95	5
0.5	1	95	5
3.0	1	1	99
4.0	1	1	99
4.1	1	95	5
4.5	1	95	5

- [0386]
- [0387] UV 검출은 210nm 내지 350nm의 파장으로부터의 평균 신호이고, 질량 스펙트럼은 포지티브 모드 전자분무 이온화

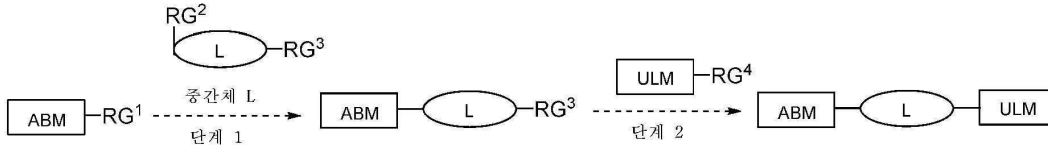
를 사용하여 질량 분광기 상에서 기록하였다.

[0388] 달리 주지되지 않는 한, 모든 화합물을 LC-MS 순도 >95%로 제조하였다.

[0389] **화학적 합성**

[0390] ABM-L-ULM의 PROTAC, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 다형 형태, 전구약물, 용매화합물 형태 및 이의 동위원소 함유 유도체는 유기 화학 기술 분야에 공지된 합성 방법, 또는 당업자에게 익숙한 변형 및 유도체화와 함께 하기 기재되는 일반적인 접근(도식 3-4)에 의해 제조될 수 있다.

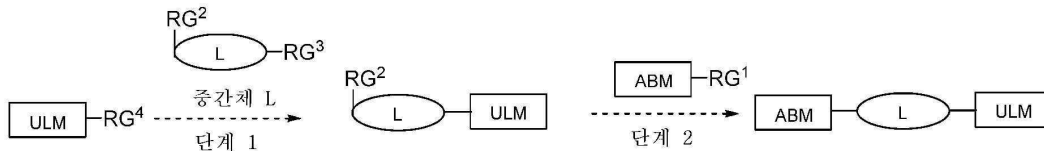
[0391] 도식 3:



[0392]

[0393] **도식 3**

[0394] 도식 4:

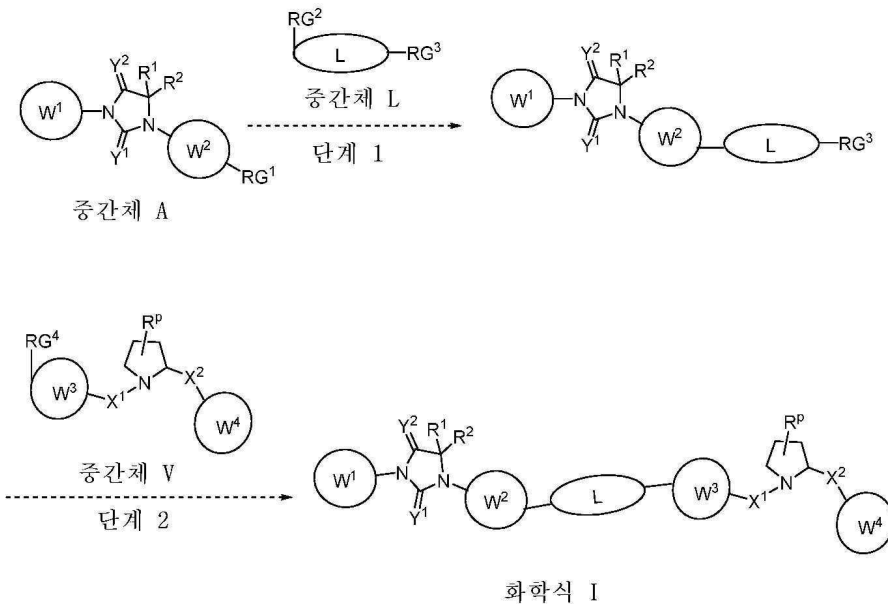


[0395]

[0396] **도식 4**

[0397] 더욱 특히, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 유기 화학 기술 분야에 공지된 합성 방법, 또는 당업자에게 익숙한 변형 및 유도체화와 함께 하기 기재되는 일반적인 접근(도식 5-6)에 의해 제조될 수 있다.

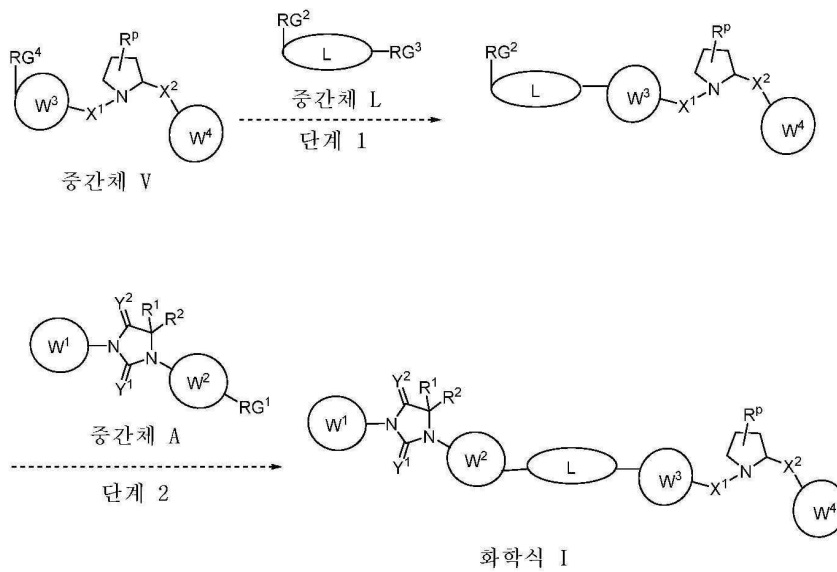
[0398] 도식 5:



도식 5

[0399]

[0400] 도식 6:



도식 6

[0401]

[0402]

도식 3-6에서, L, ABM, ULM 기,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^P$ 는 상기 정의된 바와 같다.  $RG^1$ ,  $RG^2$ ,  $RG^3$  및  $RG^4$ 는 합성 화학으로 공유 결합 형성 화학을 통해 화학식 I의 PROTAC 화합물로 중간체 A, 중간체 L 및 중간체 V를 함께 연결하는 것을 가능하게 하는데 필수적인 적합한 반응 기를 지니는 모이어티이다. 이러한 화학은, 특정 반응 기에 좌우하여, 아마이드 형성, 에스테르 형성, 카바메이트 형성, 우레아 형성, 에테르 형성, 아민 형성 및 다양한 C-C, C=C 결합 형성을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 도식 5 및 도식 6에서 단계 1 및 단계 2의 변형은 1개 또는 다중 합성 단계를 포함할 수 있다. 이는 표준 참조 도서, 예컨대, 문헌 [Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-VI (Wiley-Interscience); 또는 the Comprehensive Organic Transformations, by R.C. Larock (Wiley-Interscience)]에 개시된 방법과 같이 당해 기술 분야에 공지된 흔한 방법이다. 달리 지시되지 않는 한, 도식에서 치환체는 상기 정의된 바와 같다. 생성물의 분리 및 정제는 통상의 기술의 화학자에게 공지된 표준 절차에 의해 달성된다.

[0403]

특정 예에서, 도식 3-6에 기재된 화학의 경우,  $RG^1$ 은 적합한 친핵체, 예컨대, -OH를 지니는 모이어티이고,  $RG^2$ 는 적합한 이탈 기, 예컨대, 할로젠, -OM, 또는 -OT를 지니는 모이어티이다. 전형적인 절차에서,  $RG^1$  함유 중간체는 적합한 용매에서  $RG^2$  함유 중간체와 반응된다. 적합한 용매는 물, 에테르, 예컨대, THF 및 글라임 등; 염소화된 용매, 예컨대, DCM, 1,2-디클로로에탄 (DCE) 또는  $CHCl_3$  등, 톨루엔, 및 벤젠 등, DMF, DMSO, MeCN을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 요망되는 경우, 이러한 용매들의 혼합물이 사용된다. 염기는 반응에 첨가되어 반응을 가속화시킬 수 있다. 적합한 염기는  $Cs_2CO_3$ , 및  $K_2CO_3$  등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 상기 공정은 약 -78°C 내지 약 150°C의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 반응은 약 20°C 내지 약 120°C에서 수행된다.

[0404]

또 다른 예에서, 도식 3-6에 기재된 화학의 경우,  $RG^3$ 는 -COOH 가를 함유하는 모이어티이고,  $RG^4$ 는 적합한 아민 기를 함유하는 모이어티이다. 전형적인 절차에서,  $RG^3$  함유 중간체는 적합한 아마이드 커플링 시약의 존재하에 적합한 용매에서  $RG^4$  함유 중간체와 반응된다. 적합한 용매는 물, 에테르, 예컨대, THF 및 글라임 등; 염소화된 용매, 예컨대, DCM, 1,2-디클로로에탄 (DCE) 또는  $CHCl_3$  등, 톨루엔, 및 벤젠 등, DMF, DMSO, MeCN을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 요망되는 경우, 이러한 용매들의 혼합물이 사용된다. 이러한 경우에, 바람직한 용매는 DMF 또는 DCM이다. 적합한 아마이드 커플링 시약은 DCC, EDC, HATU, HBTU, 및 PyBOP 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 염기가 흔히 반응에 첨가된다. 적합한 염기는 TEA, 및 DIPEA 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 상기 공정은 약 -78°C 내지 약 150°C의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 반응은 약 0

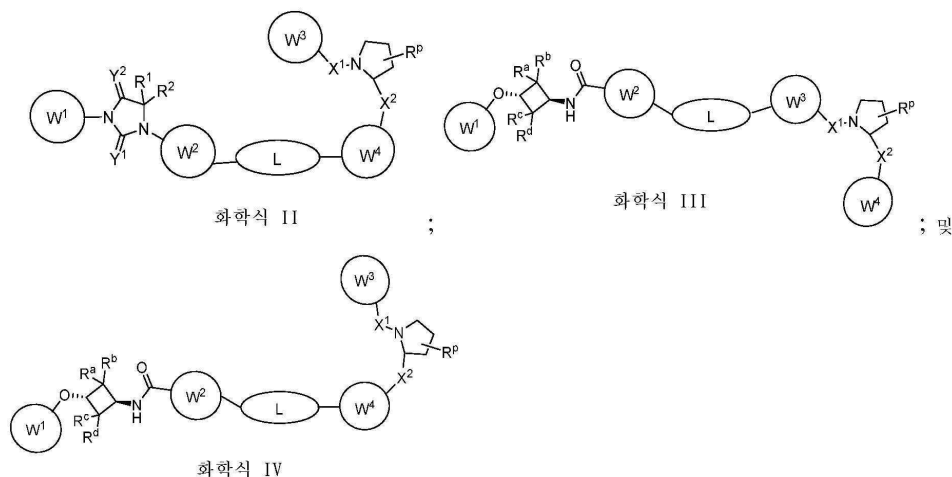
℃ 내지 약 100℃에서 수행된다.

[0405] 도식 3-6에 명확하게 도시되어 있지 않더라도, 통상의 기술의 화학자는 임의의 합성 순서 동안 관련된 임의의 분자에 대하여 민감하거나 반응성인 기를 보호하는 것이 필요하고/거나 요망될 수 있음을 알 것이다. 이는 통상적인 보호 기, 예컨대, 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌[T.W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons (1981); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons (1991), 및 T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999]에 기재된 것들에 의해 달성될 수 있다.

[0406] 일반적인 또는 예시적인 합성 절차가 언급되는 경우, 당업자는, 지시되지 않는 경우, 일반적인 또는 예시적인 절차로부터 추론되는 적절한 시약을 용이하게 결정할 수 있다. 몇몇 일반적인 절차는 특정 화합물을 제조하기 위한 예로서 주어진다. 당업자는 다른 화합물의 합성을 위해 그러한 절차를 용이하게 채택할 수 있다. 일반적인 절차에 도시되거나 언급되는 구조에서 비치환된 위치의 표시는 편의를 위한 것이며, 본원에서 다른 곳에 기재된 바와 같은 치환을 배제하지 않는다. 일반적인 절차에서 R 기로서 또는 도시되지 않은 임의의 치환체로서 존재할 수 있는 특정 기는 청구항, 요약 및 상세한 설명을 포함한 본 문헌의 나머지 부분에서의 설명이 참조된다.

[0407] 본 발명의 화합물을 생성시키는 공정은 바람직하게는 대략 대기압에서 수행되지만, 요망되는 경우에는 더 높거나 낮은 압력이 이용될 수 있다. 실질적으로 등몰량의 반응물이 바람직하게 사용되지만, 더 높거나 낮은 양이 또한 사용될 수 있다.

[0408] 화학식 II-IV (이하)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 유기 화학 기술 분야에 공지된 합성 방법, 또는 당업자에게 익숙한 변형 및 유도체화와 함께 화학식 I의 화합물의 합성 (도식 3-6)에 대하여 상기 예시된 화학과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다:



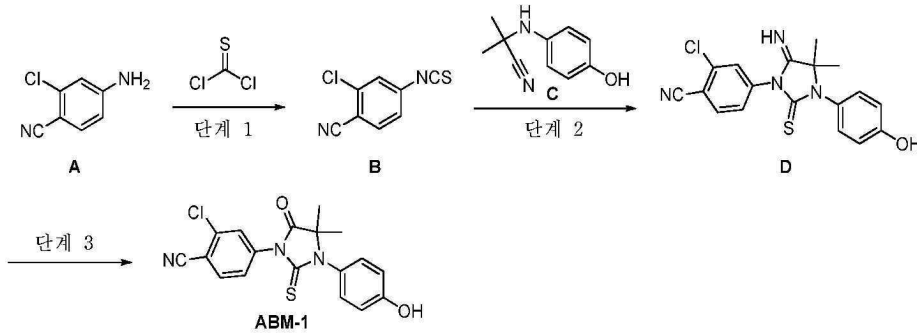
[0409]

[0410] 화학식 II-IV의 화합물의 경우, L, ABM, ULM 기, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>P</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0411] 특정 구체예에서, ABM 화합물은 화학식 II-IV의 이작용성 화합물을 형성시키지 않으면서 활성이다.

[0412] **ABM 모이어티의 합성**

[0413] ABM-1: 2-클로로-4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴



[0414]

[0415] 단계 1: 2-클로로-4-이소티오시아네이트벤조니트릴 (B)의 합성.

[0416] 디클로로메탄 (9 mL) 중의 4-아미노-2-클로로벤조니트릴 (A, 1 g, 6.55 mmol)의 교반된 용액에 소듐 바이카보네이트 (2.21 g, 26.31 mmol) 및 물 (9 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 여기에 티오포스젠 (817 mg, 7.11 mmol)을 0°C에서 30 min 내로 적가하였다. 생성된 혼합물을 이후 rt로 가온시키고, rt에서 1h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석하고, 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트룰름 에테르 (v: v = 1: 30))에 의해 정제하여 요망되는 생성물(수율: 71%)을 제공하였다.

[0417] <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (m, 1H)

[0418] 단계 2: 2-클로로-4-[3-(4-하이드록시페닐)-5-이미노-4, 4-디메틸-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]벤조니트릴 (D)의 합성.

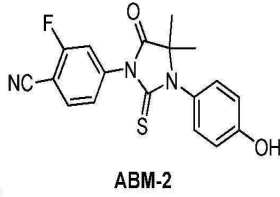
[0419] 톨루엔 (5 mL) 중의 2-클로로-4-이소티오시아네이트벤조니트릴 (B, 399 mg, 2.05 mmol)의 교반된 용액에 2-[(4-하이드록시페닐)아미노]-2-메틸프로판니트릴 (C, 300 mg, 1.70 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (312 mg, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 그 후에, 생성된 용액을 오일 배스(oil bath)에서 100°C로 가열하고, 동일한 온도에서 16h 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트룰름 에테르 (v: v =1:1))에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (수율: 48%)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 370.95 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =0.74 min (2.0 분 작동).

[0420] 단계 3: 2-클로로-4-[3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]벤조니트릴 (ABM-1)의 합성.

[0421] 메탄올 (6 mL) 중의 2-클로로-4-[3-(4-하이드록시페닐)-5-이미노-4, 4-디메틸-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]벤조니트릴 (D, 300 mg, 0.81 mmol)의 교반된 용액에 수성 염화 수소 (2N, 3.0 mL)를 첨가하였다. 그 후에, 생성된 용액을 오일 배스에서 100°C로 가열하고, 동일한 온도에서 2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (60 mL x 3)로 추출하고, 물 (50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 생성물 (수율: 93%)을 황색 고형물로서 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 372.00 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =0.97 min (2.0 분 작동).

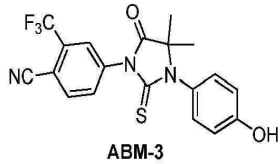
[0422] 달리 주지되지 않는 한, 다음 중간체 및 이의 유사체(예를 들어, 할로젠과 같은 치환체를 지니는 유사체이지만, 이로 제한되지 않음)를 상응하는 출발 물질 및 시약을 사용함으로써 ABM-1의 합성에 대하여 상술된 절차와 유사한 절차에 따라 합성하였다.

[0423] ABM-2: 2-플루오로-4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴:



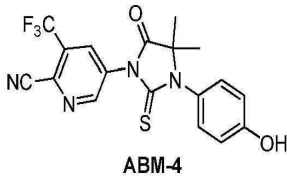
[0424]

[0425] ABM-3: 4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



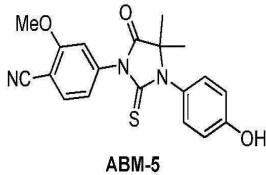
[0426]

[0427] ABM-4: 5-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:



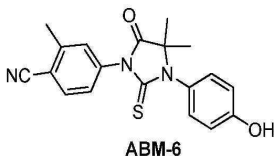
[0428]

[0429] ABM-5: 4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-메톡시벤조니트릴:



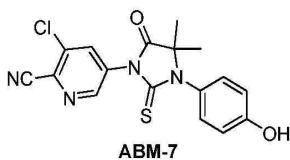
[0430]

[0431] ABM-6: 4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-메틸벤조니트릴:



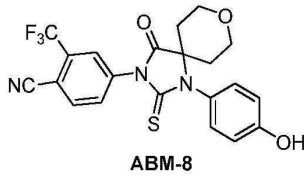
[0432]

[0433] ABM-7: 3-클로로-5-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴:



[0434]

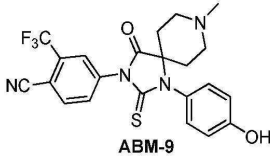
[0435] ABM-8: 4-(1-(4-하이드록시페닐)-4-옥소-2-티옥소-8-옥사-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



[0436]

[0437]

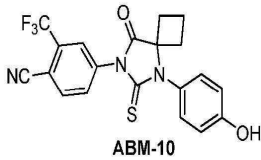
ABM-9: 4-(1-(4-하이드록시페닐)-8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



[0438]

[0439]

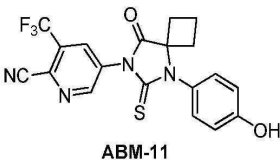
ABM-10: 4-(5-(4-하이드록시페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



[0440]

[0441]

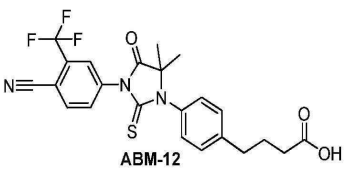
ABM-11: 5-(5-(4-하이드록시페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:



[0442]

[0443]

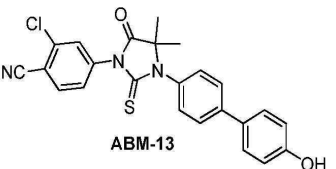
ABM-12: 4-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페닐)부탄산:



[0444]

[0445]

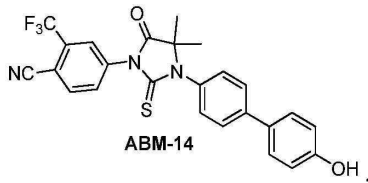
ABM-13: 2-클로로-4-(3-(4'-하이드록시바이페닐-4-일)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴:



[0446]

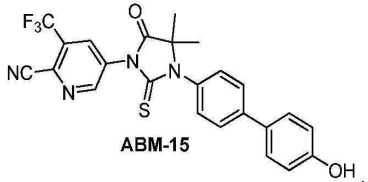
[0447]

ABM-14: 4-(3-(4'-하이드록시바이페닐-4-일)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



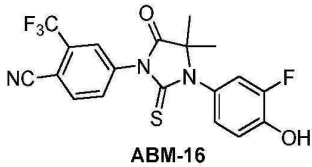
[0448]

[0449] ABM-15: 5-(3-(4'-하이드록시바이페닐-4-일)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:



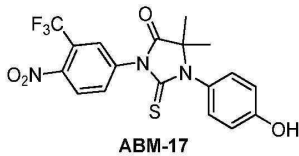
[0450]

[0451] ABM-16: 4-(3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



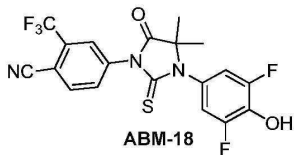
[0452]

[0453] ABM-17: 1-(4-하이드록시페닐)-5,5-디메틸-3-(4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온:



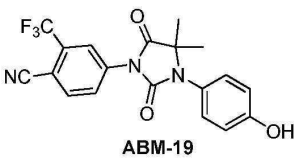
[0455]

[0456] ABM-18: 4-(3-(3,5-디플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



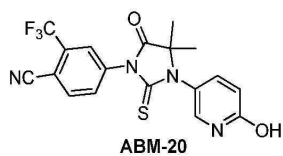
[0457]

[0458] ABM-19: 4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



[0459]

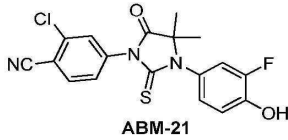
[0460] ABM-20: 4-(3-(6-하이드록시피리딘-3-일)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



[0461]

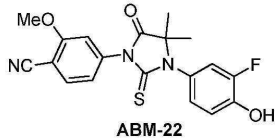
[0462] ABM-21: 2-클로로-4-(3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴

릴:



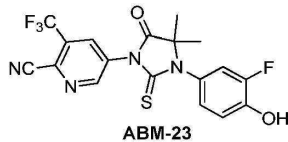
[0463]

[0464] ABM-22: 4-(3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-메톡시벤조니트릴:



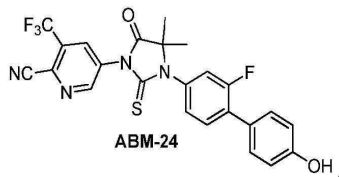
[0465]

[0466] ABM-23: 5-(3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:



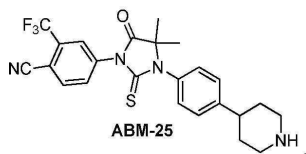
[0467]

[0468] ABM-24: 5-(3-(2-플루오로-4'-하이드록시바이페닐-4-일)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:



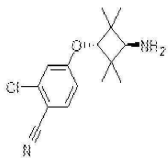
[0469]

[0470] ABM-25: 4-(4,4-디메틸-5-옥소-3-(4-(피페리딘-4-일)페닐)-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



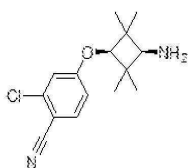
[0471]

[0472] ABM-26: 트랜스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴.



[0473]

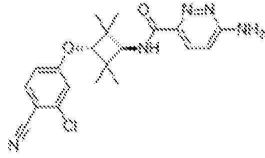
[0474] ABM-27: 시스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴



[0475]

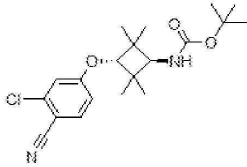
[0476] ABM-28: 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리다진-3-카복사

미드



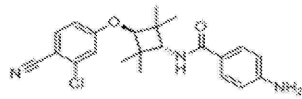
[0477]

[0478] ABM-29: 트랜스 3차-부틸 N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바메이트.



[0479]

[0480] ABM-30: 트랜스 4-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아미드



[0481]

[0482] 단계 1: 3차-부틸 (4-((트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)카바메이트의 합성.

[0483]

메틸렌 디클로라이드 (40 mL) 중의 4-((3차-부톡시카보닐)아미노)벤조산 (1.50 g, 6.34 mmol)의 현탁액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.30 mL, 19.0 mmol), 이어서 4-(트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드 (2.0 g, 6.34 mmol)를 충전시켰다. 혼합물을 몇분 동안 교반한 후, HATU (2.41 g, 6.34 mmol)를 충전시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 메틸렌 디클로라이드 (40 mL)로 희석하고, 1N HCl (2 x), 포화 수성 소듐 바이카보네이트, 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

[0484]

단계 2: 트랜스 4-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아미드의 합성.

[0485]

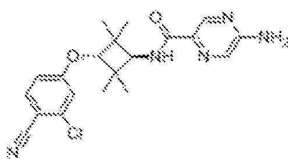
디옥산 (1.38 mL, 40.0 mmol) 중의 4M HCl을 MeOH (2 mL) 중의 3차-부틸 (4-((트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)카바메이트 (2.00 g, 4.01 mmol)의 사전-혼합된 용액에 첨가하고, 완료될 때까지 1 h 동안 rt에서 교반되게 두었다. 반응 혼합물을 진공에서 고형물로 농축시키고, 이를 DCM 중의 5% MeOH로 용해시켰다. 유기 층을 소듐 바이카보네이트 (2 x)로 세척하고, Biotage Universal Phase Separator를 통해 여과한 후, 진공에서 고형물로 농축시켰다. 미정제 생성물을 EtOH/헵탄으로부터 재결정화시켜 요망되는 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다(1.2 g, 75% 수율).

[0486]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.72 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.45, 8.71 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.22 (s, 6H). LC-MS (ES+): m/z 398.16/400.15 [MH<sup>+</sup>].

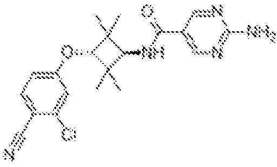
[0487]

ABM-31: 트랜스 5-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피라진-2-카복사미드



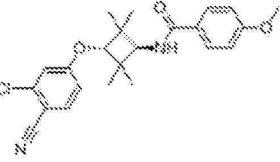
[0488]

[0489] ABM-32: 트랜스 2-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카복사미드



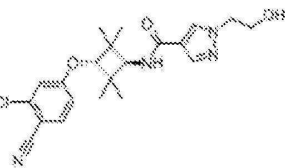
[0490]

[0491] ABM-33: 4-메톡시-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아미드



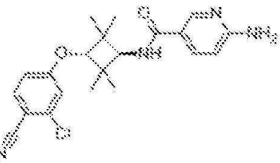
[0492]

[0493] ABM-34: 트랜스 1-(2-하이드록시에틸)-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]-1H-피라졸-4-카복사미드



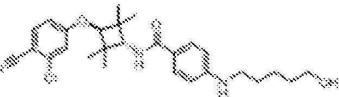
[0494]

[0495] ABM-35: 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드.



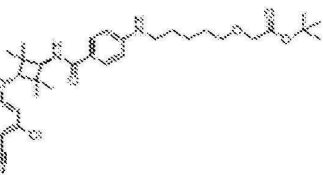
[0496]

[0497] ABM-36: 트랜스 4-[(5-하이드록시펜틸)아미노]-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아미드



[0498]

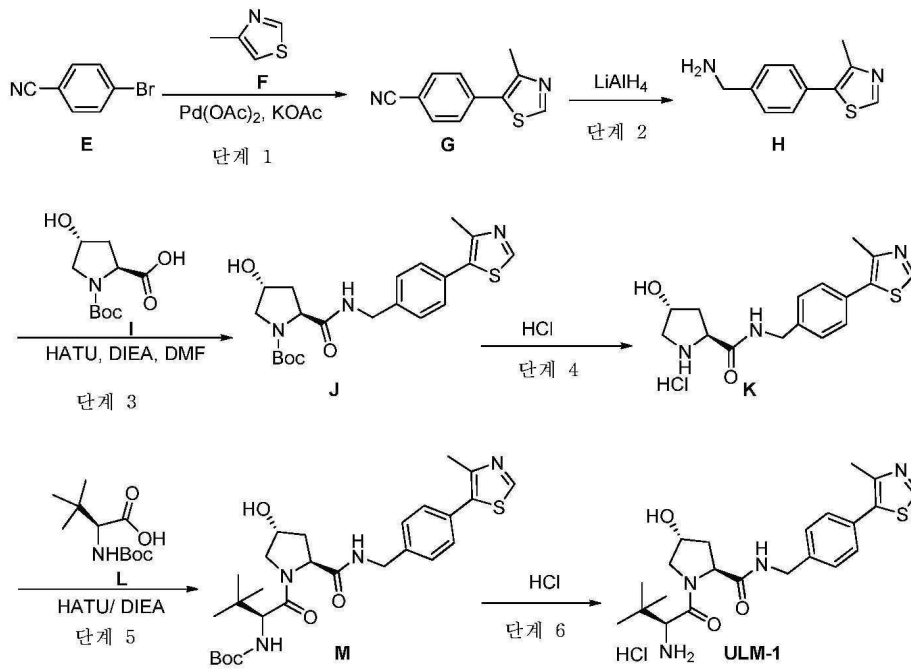
[0499] ABM-37: 트랜스 3차-부틸 2-((5-([4-([3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페닐)아미노페닐)옥시)아세테이트



[0500]

[0501] ULM 모이어티의 합성

[0502] ULM-1: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[0503]

[0504]

[0505]

단계 1: 4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)벤조니트릴 (G)의 합성

질소 분위기하에 DMA (250 mL) 중의 4-브로모벤조니트릴 (E, 20 g, 109.88 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸-1,3-티아졸 (F, 21.88 g, 220.67 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (743 mg, 3.31 mmol) 및 포타슘 아세테이트 (21.66 g, 220.71 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 150°C로 가열하고, 이 온도에서 5 h 동안 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응을 rt로 냉각시키고, 1L의 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (300 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (200 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v: v = 1:5)에 의해 정제하여 G (수율: 91%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

[0506]

[0507]

단계 2: [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민 (H)의 합성

질소 분위기하에 0°C에서 10 min 내에 테트라하이드로푸란 (1000 mL) 중의 4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)벤조니트릴 (G, 35.0 g, 174.8 mmol)의 교반된 용액에 LiAlH<sub>4</sub> (20.0 g, 526.3 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 그 후에, 생성된 용액을 60°C에서 3h 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 그 후에, 반응을 0°C로 냉각시키고, 물 (20 mL, 서서히 첨가), NaOH(15%, 20 mL) 수용액 및 물 (60 mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을 이후 에틸 아세테이트 (300 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올 (v:v = 10:1))에 의해 정제하여 H (수율: 56%)를 황색 오일로서 제공하였다.

[0508]

[0509]

단계 1: 3차-부틸 (2S,4R)-4-하이드록시-2-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (J)의 합성

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 (2S,4R)-1-[(3차-부톡시)카보닐]-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산 (I, 2.7 g, 11.7 mmol)의 교반된 용액에 DIEA (2.52 g, 19.50 mmol), HATU (4.47 g, 11.76 mmol) 및 [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민 (H, 2.0 g, 9.79 mmol)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올 (v:v = 20:1))에 의해 정제하여 J (수율: 56%)를 황색 고형물로서 제공하였다.

[0510]

단계 2: (2S,4R)-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로

라이드 (K)의 합성

[0511] 3차-부틸 (2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (J, 45 g, 107.78 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중의 염화 수소의 용액 (4N, 300 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 20℃에서 2 h 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수거하여 K (수율: 98%)를 황색 고형물로서 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0512] 단계 3: 3차-부틸 N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트 (M)의 합성

[0513] N,N-디메틸포름아미드 (500 mL) 중의 (2S)-2-{{[3차-부톡시]카보닐}아미노}-3,3-디메틸부탄산 (L, 15.7 g, 68.0 mmol)의 교반된 용액에 DIEA (29.2 g, 225.9 mmol), HATU (25.9 g, 68.1 mmol) 및 (2S,4R)-4-하이드록시-N-{{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸} 피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (K, 20.0 g, 56.5 mmol)를 rt에서 첨가하였다.

[0514] 생성된 용액을 rt에서 16h 동안 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 의해 희석하고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (50 mL x 2)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 2:1))에 의해 정제하여 M (수율: 51%)을 황색 고형물로서 제공하였다.

[0515] 단계 4: (2S,4R)-1-((2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일)-4-하이드록시-N-{{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (ULM-1)의 합성

[0516] 디옥산 (20 mL) 중의 3차-부틸 N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트 (M, 12 g, 22.61 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중의 염화 수소의 용액 (4N, 80 mL)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 2h 동안 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 침전된 고형물을 여과에 의해 수거하여 ULM-1 (수율: 48%)를 황색 고형물로서 제공하였다.

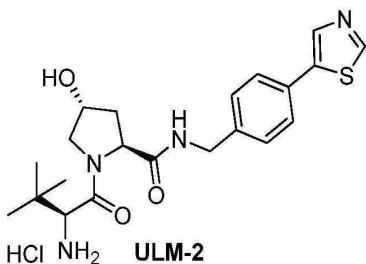
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.84-9.82 (s, 1H),

7.58-7.54 (m, 4H), 4.71-4.41 (m, 4H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.60-2.58 (s, 3H), 2.35-2.07 (m, 2H), 1.19-1.12(m, 9H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 431.11 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.73

min (2.0 분 작동).

[0517]

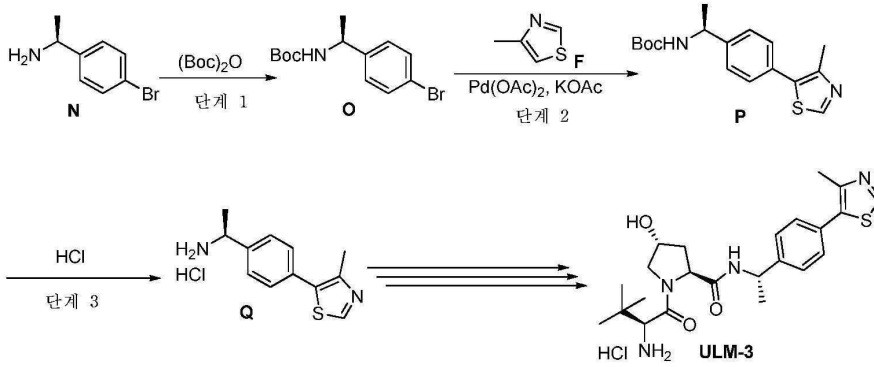
[0518] ULM-2: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드:



[0519]

[0520] 출발 물질로서 4-브로모벤조니트릴 및 1,3-티아졸을 사용하여 ULM-1의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 ULM-2를 합성하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 417.10 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.51 min (2.0 분 작동).

[0521] ULM-3: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드:



[0522]

[0523] 단계 1: 3차-부틸 N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)에틸]카바메이트 (O)의 합성

[0524] 디클로로메탄 (100 mL) 중의 (1S)-1-(4-브로모페닐)에탄-1-아민 (N, 10.0 g, 49.98 mmol)의 교반된 혼합물에 Et<sub>3</sub>N (10.0 g, 99.01 mmol) 및 (Boc)<sub>2</sub>O (13.0 g, 59.63 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 그 후에, 감압하에 용매를 대량 제거하여 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v: v = 1:10)에 의해 정제하여 O (수율: 99%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

[0525] 단계 2: 3차-부틸 N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]카바메이트 (P)의 합성

[0526] 질소 분위기하에 rt에서 DMA (100 mL) 중의 3차-부틸 N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)에틸]카바메이트 (O, 15.0 g, 49.97 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸-1,3-티아졸 (9.9 g, 99.84 mmol), 포타슘 아세테이트 (9.8 g, 99.86 mmol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub> (112.5 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 120°C에서 2h 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 물 (120mL)에 의해 희석하고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v: v = 1:5)에 의해 정제하여 P (수율: 47%)를 백색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 319.13 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.97 min (2.0 분 작동).

[0527] 단계 3. (1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에탄-1-아민 하이드로클로라이드 (Q)의 합성

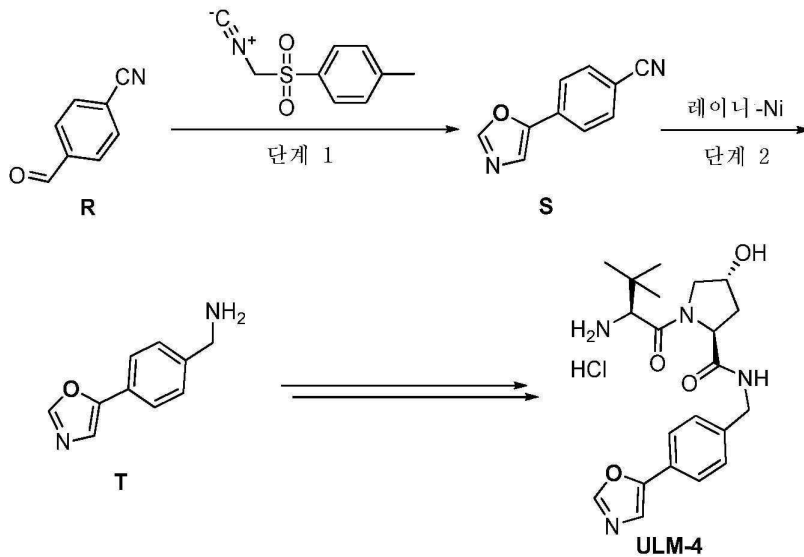
[0528] 메탄올 (20 mL) 중의 3차-부틸 N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]카바메이트 (P, 7.5 g, 23.55 mmol)의 교반된 용액을 rt에서 2 h 동안 염화 수소(기체)에서 버블링(bubbling)시켰다. 그 후에, 생성된 혼합물을 진공하에 농축시켜 Q (수율: 86%)를 백색 고형물로서 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0529] H의 ULM-1로의 변환에 대하여 기재된 방식과 유사한 방식으로 중간체 Q를 ULM-3로 변환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 8.99 (s, 1 H), 8.57-8.55 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.01 (br. s, 3 H), 7.46-7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.39-7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.98-4.90 (m, 1 H), 4.57-4.51 (m, 1 H), 4.34 (br. s, 1 H), 3.94-3.92 (m, 1 H), 3.69-3.66 (m, 1 H), 3.53-3.49 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.10-2.07 (m, 1 H), 1.83-1.81 (m, 1 H), 1.40-1.30 (m, 3 H), 1.03 (s, 9 H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 445.05 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.53 min (2.0 분 작동).

[0530]

[0531] ULM-4: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(옥사졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드:



[0532]

[0533] 단계 1: 1. 4-(1,3-옥사졸-5-일)벤조니트릴 (S)의 합성

[0534] 메탄올 (40 mL) 중의 4-포르밀벤조니트릴 (R, 1.0 g, 7.63 mmol)의 교반된 용액에 [[(4-메틸벤젠)설포닐]메틸](메틸리우밀리다인)아자뉴이드 (1.6 g, 8.40 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (1.4 g, 9.91 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 1.5 h 동안 교반하였다. 그 후에, 감압하에 용매를 대량 제거하였다. 잔여물을 포화 수성 소듐 바이카보네이트 (20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 미정제 생성물을 제공하고, 이를 디클로로메탄 및 헥산을 사용한 재결정화에 의해 정제하여 S (1.0 g)를 백색 고형물로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 7.97-7.83 (m, 5H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 170.95 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.79 min (2.0 분 작동).

[0535]

[0536] 단계 2. [4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메탄아민 (T)의 합성

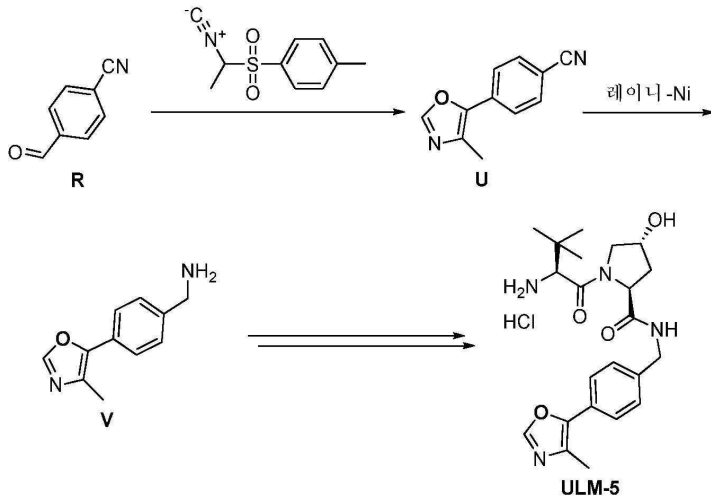
[0537] 메탄올 (15 mL) 중의 4-(1,3-옥사졸-5-일)벤조니트릴 (S, 900.0 mg, 5.29 mmol)의 교반된 용액에 레이니 (Raney)-Ni (900 mg) 및 수성 암모늄 하이드록사이드 (3.0 mL)를 첨가하였다. 그 후에, 수소 가스를 별론 (balloon)을 통해 반응 혼합물로 도입하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 고형물을 이후 여과에 의해 제거하고, 용액을 진공하에 농축시켜 T (수율: 81%)를 갈색 오일로서 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 175.90 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.26 min (2.0 분 작동).

[0538]

H의 ULM-1로의 변환에 대하여 기재된 방식과 유사한 방식으로 중간체 T를 ULM-4로 변환시켰다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 400.96 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.66 min (2.0 분 작동).

[0539]

ULM-5: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드:

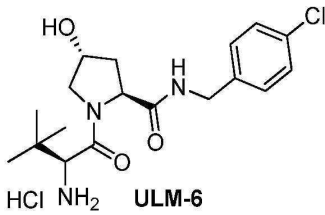


[0540]

[0541] [4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메탄아민 (T)의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 [4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메탄아민 (V)을 합성하였다.

[0542] H의 ULM-1로의 변환에 대하여 기재된 방식과 유사한 방식으로 중간체 V를 ULM-5로 변환시켰다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 415.10 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.17 min (2.6 분 작동).

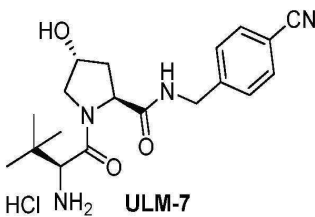
[0543] ULM-6: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-N-(4-클로로벤질)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드:



[0544]

[0545] 출발 물질로서 4-클로로벤조니트릴을 사용하여 ULM-1의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 ULM-6을 합성하였다.

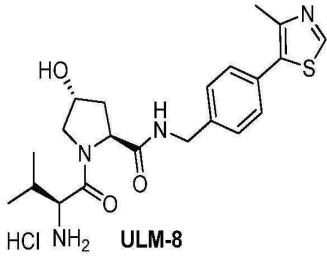
[0546] ULM-7: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-N-(4-시아노벤질)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드:



[0547]

[0548] 출발 물질로서 4-시아노벤조니트릴을 사용하여 ULM-1의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 ULM-7을 합성하였다.

[0549] ULM-8: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드:



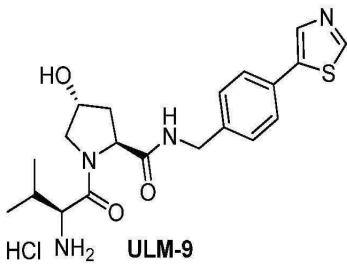
[0550]

[0551]

출발 물질로서 (S)-2-(3차-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산 및 4-메틸-1,3-티아졸 (F)을 사용하여 ULM-1의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 ULM-8을 합성하였다.

[0552]

ULM-9: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드:



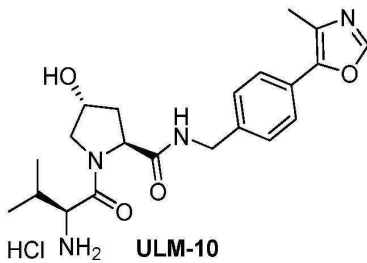
[0553]

[0554]

출발 물질로서 (S)-2-(3차-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산 및 1,3-티아졸을 사용하여 ULM-1의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 ULM-9를 합성하였다.

[0555]

ULM-10: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드:



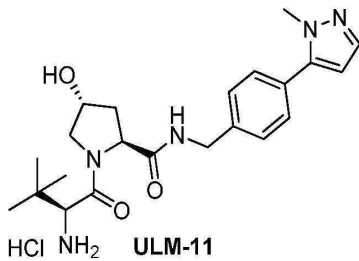
[0556]

[0557]

출발 물질로서 (S)-2-(3차-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산을 사용하여 ULM-5의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 ULM-10을 합성하였다.

[0558]

ULM-11: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드:



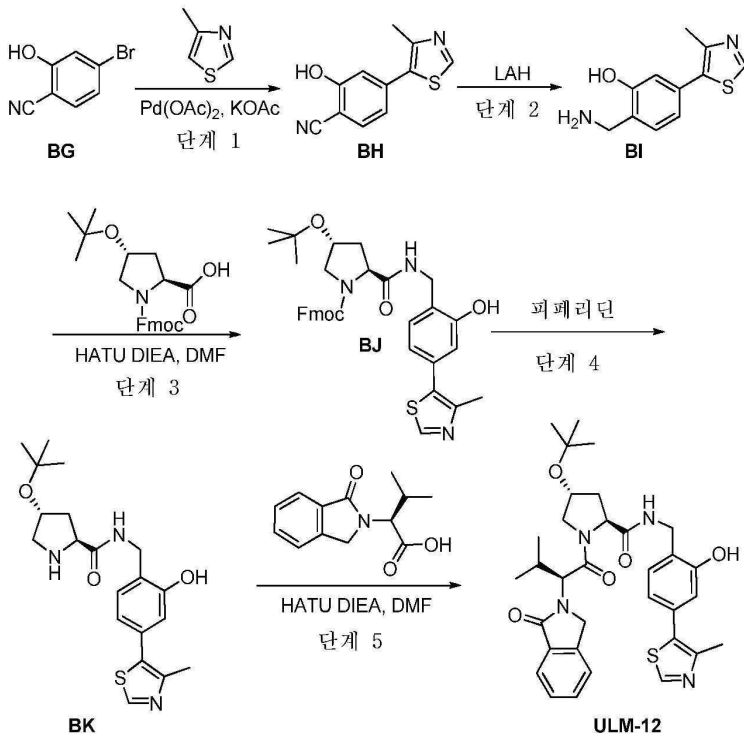
[0559]

[0560]

출발 물질로서 1-메틸피라졸을 사용하여 ULM-1의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 ULM-11을 합성하였다.

[0561]

ULM-12: (2S,4R)-4-3차-부톡시-N-(2-하이드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드:



[0562]

[0563]

[0564]

단계 1: 2-하이드록시-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)벤조니트릴 (BH)의 합성

질소의 분위기에 rt에서 DMA (300 mL) 중의 4-브로모-2-하이드록시벤조니트릴 (BG, 28 g, 141.40 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸-1,3-티아졸 (28.1 g, 283.40 mmol), 포타슘 아세테이트 (28 g, 285.31 mmol) 및 팔라듐 (II) 아세테이트 (940 mg, 4.19 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 150°C로 가열하고, 이 온도에서 2.5 h 동안 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 그 후에, 반응물을 rt로 냉각시키고, 물 (1000 mL)에 의해 희석한 후, 에틸 아세테이트 (500 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헥스플로름 에테르 (v : v = 1 : 1))에 의해 정제하여 BH (수율: 78%)를 황색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 216.95 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.25 min (2.6 분 작동).

[0565]

[0566]

단계 1: 2-(아미노메틸)-5-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페놀 (BI)

질소 분위기하에 10°C에서 테트라하이드로푸란 (400 mL) 중의 2-하이드록시-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)벤조니트릴 (BH, 15.6 g, 72.14 mmol)의 교반된 용액에 LiAlH<sub>4</sub> (11 g, 289.86 mmol)를 여러 번 나눠서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 3 h 동안 환류로 가열하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 그 후에, 반응물을 0°C로 냉각시키고, 물 (10 mL, 서서히 적가함), 15% NaOH (aq.) (30 mL) 및 물 (10 mL)에 의해 킨칭시켰다. 침전된 고형물을 여과에 의해 제거하고, 용액 상을 감압 이어서 고진공 펌프하에 농축시켜 BI (수율: 65%)를 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 220.85 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.02 min (2.6 분 작동).

[0567]

[0568]

단계 3. 9H-플루오렌-9-일메틸 (2S,4R)-4-(3차-부톡시)-2-([2-하이드록시-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (BJ)의 합성

N,N-디메틸포름아미드 (250 mL) 중의 (2S,4R)-4-(3차-부톡시)-1-[(9H-플루오렌-9-일)메톡시]카보닐)피롤리딘-2-카복실산 (BI, 18.6 g)의 교반된 용액에 rt에서 DIEA (7.9 g, 61.24 mmol), HATU (17.3 g, 45.53 mmol) 및 2-(아미노메틸)-5-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페놀 (20 g, 90.79 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 의해 희석한 후, 에틸 아세테이트 (300 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올 (v : v = 25:1))에 의해 정제하여 BJ (수율: 31%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 611.20

[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.12 min (2.0 분 작동).

[0569] 단계 4: (2S,4R)-4-(3차-부톡시)-N-([2-하이드록시-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드 (BK)의 합성

[0570] 디클로로메탄 (270 mL) 중의 9H-플루오렌-9-일메틸 (2S,4R)-4-(3차-부톡시)-2-([2-하이드록시-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (BJ, 17.2 g, 28.12 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 피페리딘 (30 mL, 280.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 3 h 동안 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 이후 디클로로메탄 (300 mL)에 의해 희석하고, 물 (300 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올 (v: v = 20:1))에 의해 정제하여 BK (수율: 71%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 389.95 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.88 min (2.0 분 작동).

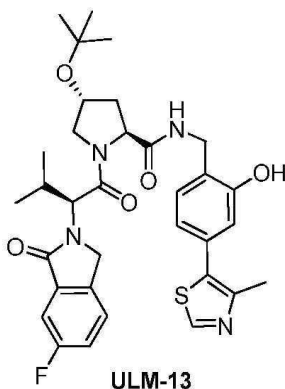
[0571] 단계 5: (2S,4R)-4-(3차-부톡시)-N-([2-하이드록시-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)-1-[(2S)-3-메틸-2-(1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)부탄오일]피롤리딘-2-카복사미드 ULM-12)의 합성

[0572] N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중의 (2S)-3-메틸-2-(1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)부탄산 (3.6 g, 15.43 mmol)의 교반된 용액에 DIEA (2.7 g, 20.93 mmol), HATU (5.89 g, 15.49 mmol) 및 (2S,4R)-4-(3차-부톡시)-N-([2-하이드록시-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드 (BK, 4.0 g, 10.27 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 밤새 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응물을 물 (100 mL)에 의해 희석하고, 디클로로메탄 (100 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 2:1))에 의해 정제하여 ULM-12 (수율: 43%)를 황색 고형물로서 제공하였다.

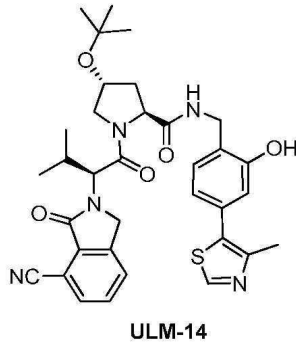
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.88 (s, 1 H), 7.83-7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.66-7.63 (m, 2 H), 7.61-7.59 (m, 1 H), 7.36-7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.94-6.87 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.56-4.39 (m, 6 H), 3.88-3.81 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.47-2.45 (m, 1 H), 2.15-2.13 (m, 2 H), 1.16-1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) 1.02 (s, 9 H), 0.89-0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 605.40 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.91 min (3.6분 작동).

[0573] 달리 주지되지 않는 한, 하기 중간체 및 이의 유사체(예를 들어, 할로젠과 같은 치환체를 지니는 유사체이지만, 이로 제한되지 않음)를 상응하는 출발 물질 및 시약을 사용함으로써 ULM-12의 합성에 대하여 상술된 절차에 따라 합성하였다.

[0575] ULM-13: (2S,4R)-4-3차-부톡시-1-((S)-2-(6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부타노일)-N-(2-하이드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드:



[0576] ULM-14: (2S,4R)-4-3차-부톡시-1-((S)-2-(7-시아노-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부타노일)-N-(2-하이드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드:



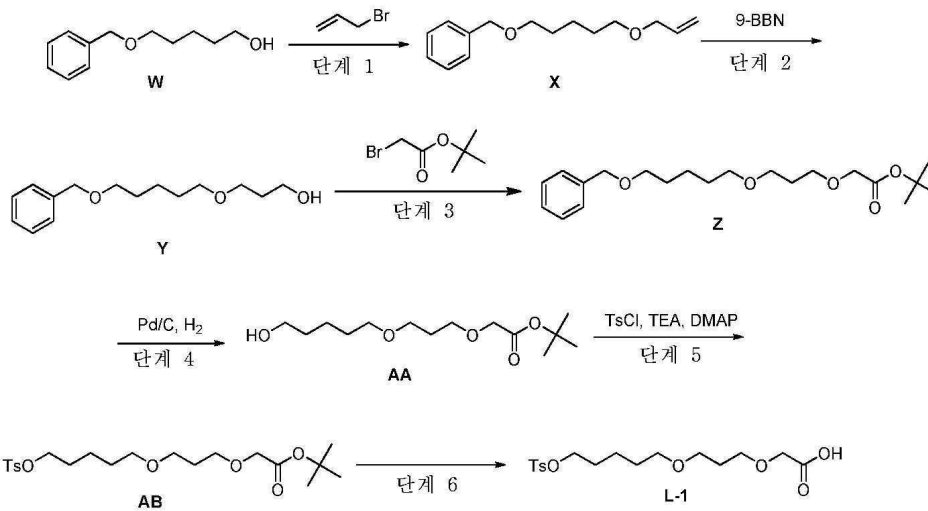
[0578]

[0579]

[0580]

**링커 화학 L의 합성**

**L-1: 2-(3-(5-(토실옥시)펜틸옥시)프로폭시)아세트산**



[0582]

[0583]

[0584]

**단계 1: (3-([5-(프로프-2-엔-1-일옥시)펜틸]옥시)메틸)벤젠의 합성**

질소 분위기하에 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중의 5-(벤질옥시)펜탄-1-올 (W, 4.0 g, 20.59 mmol)의 교반된 용액에 소듐 하이드라이드 (1.24 g, 51.67 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 그 후에, 생성된 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 이 혼합물에 3-브로모프로프-1-엔 (3.71 g, 30.67 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃로 오일 배스에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후 물 (100 mL)에 의해 퀵칭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (60 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트를름 에테르 (v:v = 1:40))에 의해 정제하여 4.57 g의 X를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36(s, 4 H), 7.32 (m, 1 H), 5.98 (m, 1 H), 5.33 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.52 (m, 2H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 235.00 [MH<sup>+</sup>]. t<sub>R</sub> = 1.18 min (2.0분 작동).

[0585]

[0586]

[0587]

**단계 2: 3-([5-(벤질옥시)펜틸]옥시)프로판-1-올 (Y)의 합성**

질소 분위기하에 0℃에서 9-BBN (THF 중의 0.5 M, 77 mL)가 있는 250-mL 둥근-바닥 플라스크에 무수 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중의 (3-([5-(프로프-2-엔-1-일옥시)펜틸]옥시)메틸)벤젠 (X, 3.0 g, 12.80 mmol)의 용액을 교반과 함께 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 rt에서 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 메탄올 (15 mL, 30% 소듐 하이드록사이드 및 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>과 함께)를 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 이 혼합물을 이후 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트를름 에테르

르 (v: v = 1:1))에 의해 정제하여 1.96 g의 Y를 얻은 황색 오일로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.34 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.65 (bs, 1 H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.50 (m, 2H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 253.17 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.44 min (2.6분 작동).

[0588]

단계 3: 3차-부틸 2-(3-([5-(벤질옥시)펜틸]옥시)프로폭시)아세테이트 (Z)의 합성

[0589]

디클로로메탄 (30 mL) 중의 3-([5-(벤질옥시)펜틸]옥시)프로판-1-올 (Y, 3.7 g, 14.66 mmol)의 교반된 용액에 물 (37%, 30 mL) 중의 NaOH의 용액 이어서 3차-부틸 2-브로모아세테이트 (11.39 g, 58.39 mmol) 및 TBACl (4.17 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 이후 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (60 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 1:2))에 의해 정제하여 3.2g의 Z를 황색 오일로서 제공하였다.

[0590]

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.34(s, 4 H),

7.29 (m, 1 H), 4.50 (s, 4H), 4.3 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (m, 2H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 367.25 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.28 min (2.0 분 작동).

[0591]

단계 4: 3차-부틸 2-[3-([5-하이드록시펜틸]옥시)프로폭시]아세테이트 (AA)의 합성

[0592]

질소 분위기하에 메탄올 (30 mL) 중의 3차-부틸 2-(3-([5-(벤질옥시)펜틸]옥시)프로폭시)아세테이트 (Z, 3.2 g, 8.73 mmol)의 교반된 용액에 AcOH (1.5 mL), 탄소 상 팔라듐 (1.5 g)를 첨가하였다. 수소를 이후 수소 별론을 통해 반응 혼합물에 도입하고, 반응물을 rt에서 3h 동안 교반하였다. 고형 물질을 여과에 의해 제거하고, 용액을 진공하에 농축시켜 2.3 g의 AA를 얻은 황색 오일로서 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 277.10 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.86 min (2.0 분 작동).

[0593]

단계 5: 3차-부틸 2-[3-([5-(4-메틸벤젠설포닐]옥시)펜틸]옥시)프로폭시]아세테이트 (AB)의 합성

[0594]

디클로로메탄 (30 mL) 중의 3차-부틸 2-[3-([5-하이드록시펜틸]옥시)프로폭시]아세테이트 (AA, 2.3 g, 8.32 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (3.17 g, 16.63 mmol), 트리에틸아민 (2.52 g, 24.90 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (203 mg, 1.66 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 1:2))에 의해 정제하여 2.6 g의 AB를 황색 오일로서 제공하였다.

[0595]

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2 H),

4.51 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (m, 2H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 431.20 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.21 min (2.0 분 작동).

[0596]

단계 1: 2-[3-([5-(4-메틸벤젠설포닐]옥시)펜틸]옥시)프로폭시]아세트산 (L-1)의 합성

[0597]

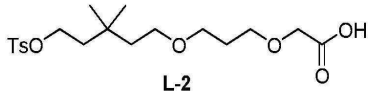
디클로로메탄 (10 mL) 중의 3차-부틸 2-[3-([5-(4-메틸벤젠설포닐]옥시)펜틸]옥시)프로폭시]아세테이트 (AB, 1.3 g, 3.02 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 트리플루오로아세트산 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 진공하에 농축시켜 1.5 g (미정제)의 L-1를 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 375.34 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.39 min (2.6 분 작동).

[0598]

하기 링커 (L)를 L-1의 제조에 대한 방식과 유사한 방식으로 제조하였다.

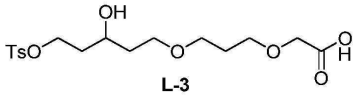
[0599]

[0600] L-2: 2-(3-(3,3-디메틸-5-(토실옥시)펜틸옥시)프로폭시)아세트산



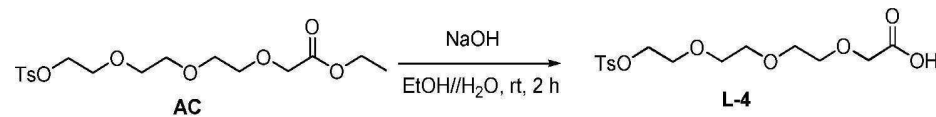
[0601]

[0602] L-3: 2-(3-(3-하이드록시-5-(토실옥시)펜틸옥시)프로폭시)아세트산



[0603]

[0604] L-4: 2-(2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)에톡시)아세트산

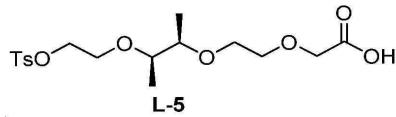


[0605]

[0606] 메탄올 (20 mL) 중의 에틸 2-[2-(2-(2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시)에톡시)에톡시]에톡시]아세테이트 (AC, 2 g, 5.12 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 물 (4 mL) 중의 NaOH (500 mg, 12.50 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 수성 염화 수소 (1 M)를 이후 반응 혼합물에 첨가하여 pH를 ~5로 조절하였다. 침전된 고형물을 여과에 의해 수거하여 L-4 (수율: 98%)를 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 363, [MH<sup>+</sup>].

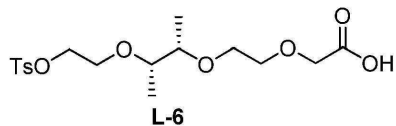
[0607] 하기 링커 (L)를 L-4의 제조에 대한 방식과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0608] L-5: 2-(2-((2R,3R)-3-(2-(토실옥시)에톡시)부탄-2-일옥시)에톡시)아세트산



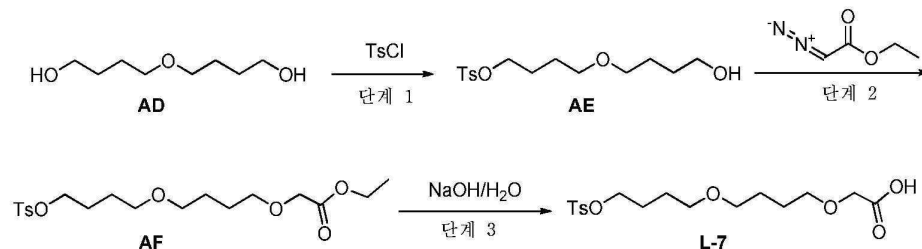
[0609]

[0610] L-6: 2-(2-((2S,3S)-3-(2-(토실옥시)에톡시)부탄-2-일옥시)에톡시)아세트산



[0611]

[0612] L-7: 2-(4-(4-(토실옥시)부톡시)부톡시)아세트산



[0613]

[0614] 단계 1: 4-{4-[4-(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부탄-1-올 (AE)의 합성

[0615] 디클로로메탄 (20 mL) 중의 4-(4-하이드록시부톡시)부탄-1-올 (AD, 2 g, 12.33 mmol)의 교반된 용액에 Ag<sub>2</sub>O (4.25 g, 18.49 mmol), KI (409 mg, 2.46 mmol) 및 TsCl (2.345 g, 12.30 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 12 h 동안 교반하였다. 형성된 무기 염을 여과에 의해 제거하고, 유기 용액을 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헥스란에

테르 (v:v = 1:1))에 의해 정제하여 AE (수율: 28%)를 무색 오일로서 제공하였다.

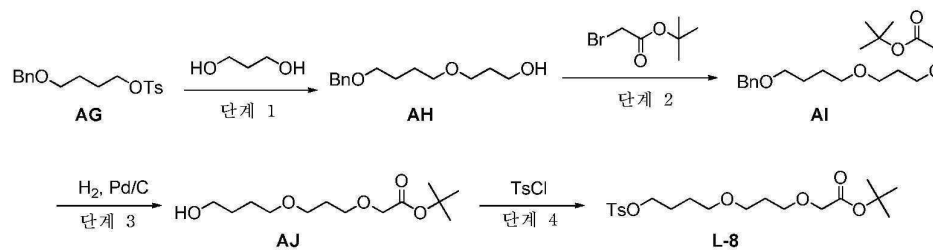
[0616] 단계 2: 에틸 2-(4-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부톡시)아세테이트 (AF)의 합성

[0617] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 4-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부탄-1-올 (AE, 1.1 g, 3.48 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (49.4 mg, 0.35 mmol) 이어서 에틸 2-디아조아세테이트 (794 mg, 6.96 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응물을 이후 물 (2.0 mL)에 의해 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (50mL x 3)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v: v = 1:4))에 의해 정제하여 AF (수율: 93)를 옅은 황색 오일로서 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 403.10 [MH<sup>+</sup>].

[0618] 단계 3: 2-(4-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부톡시)아세트산 (L-7)의 합성

[0619] 메탄올 (25mL) 중의 에틸 2-(4-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부톡시)아세테이트 (AF, 1.3 g, 3.23 mmol)의 교반된 용액에 물 (6 mL) 중의 NaOH (388 mg, 9.70 mmol)의 용액을 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 4 h 동안 교반하였다. 감압하에 유기 용매를 대량 제거하고, 생성된 혼합물에 수성 염화 수소 (1.0 M)를 첨가하여 pH를 ~5로 조절하였다. 그 후에, 용액을 에틸 아세테이트 (250 mL x 3)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-7 (수율: 93%)를 옅은 황색 오일로서 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 375.05 [MH<sup>+</sup>].

[0620] L-8: 3차-부틸 2-(3-(4-(토실옥시)부톡시)프로폭시)아세테이트



[0621] 단계 1. 3-[4-(벤질옥시)부톡시]프로판-1-올 (AH)의 합성

[0622] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 프로판-1,3-디올 (1.52 g, 19.98 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 소듐 하이드라이드 (840 mg, 35.00 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 30min 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물에 4-(벤질옥시) 부틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (AG, 6.68 g, 19.97 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 50°C에서 교반하였다. TLC는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈고, 이 때 반응물이 rt로 냉각되게 하였다. 물 (10 mL)을 서서히 첨가하여 반응물을 켄칭시키고; 생성된 혼합물을 이후 에틸 아세테이트 (80 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 1:2))에 의해 정제하여 AH (수율: 67%)를 옅은 황색 오일로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 4.52 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H);

Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 239.05 [MH<sup>+</sup>].

[0624] 단계 2. 3차-부틸 2-[3-[4-(벤질옥시)부톡시]프로폭시]아세테이트 (AI)의 합성.

[0626] 디클로로메탄 (15 mL) 중의 3-[4-(벤질옥시)부톡시]프로판-1-올 (AH, 2.38 g, 9.99 mmol)의 교반된 용액에 3차-부틸 2-브로모아세테이트 (7.76 g, 39.78 mmol), TBAC (2.78 g, 10.00 mmol) 이어서 수성 소듐 하이드록사이드 (37 %, 15 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 디클로로메탄 (100 mL x 3)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 1: 5))에 의해 정제하여 AI (수율 57%)를 황색 오

일로서 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 353.10 [MH<sup>+</sup>].

[0627] 단계 3. 3차-부틸 2-[3-(4-하이드록시부톡시)프로폭시]아세테이트 (AJ)의 합성

[0628] 질소 분위기하에 메탄올 (20 mL) 중의 3차-부틸 2-[3-[4-(벤질옥시)부톡시]프로폭시]아세테이트 (AI, 1 g, 2.84 mmol), 탄소 상 팔라듐 (10%, 200 mg)의 교반된 혼합물에 아세트산 (0.05 mL)을 첨가하였다. 그 후에, 수소를 벌룬을 통해 반응 혼합물에 도입한 후, 반응물을 밤새 rt에서 교반하였다. 불용성 고형물을 여과에 의해 제거하고, 용액 상을 감압하에 농축시켜 요망되는 생성물 (수율: 94%)을 황색 오일로서 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 263.05 [MH<sup>+</sup>].

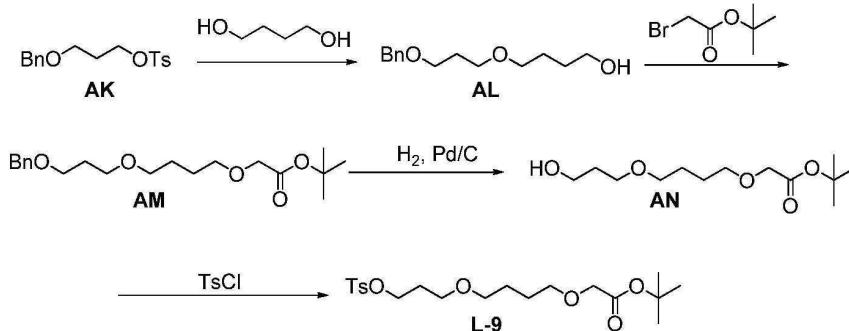
[0629] 단계 4. 3차-부틸 2-(3-(4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시)프로폭시)아세테이트 (L-8)의 합성

[0630] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 3차-부틸 2-[3-(4-하이드록시부톡시)프로폭시]아세테이트 (AJ, 700 mg, 2.67 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (558.4 mg, 2.93 mmol), TEA (539.5 mg, 5.33 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (32.6 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 감압하에 용매를 대량 제거하여 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v= 1: 2))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 52%)을 황색 오일로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 417.05 [MH<sup>+</sup>].

[0631]

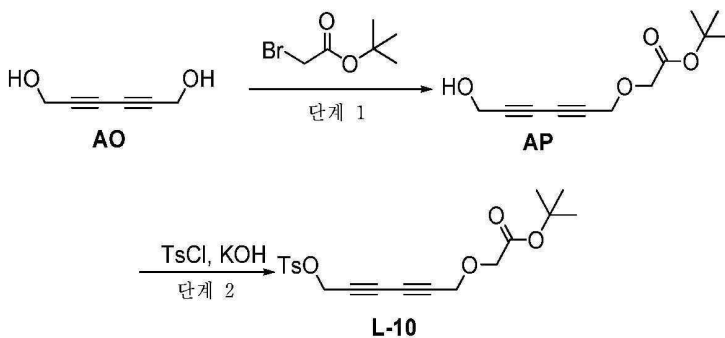
[0632] L-9: 3차-부틸 2-(4-(3-(토실옥시)프로폭시)부톡시)아세테이트



[0633]

[0634] AG 대신 AK를 사용한 점을 제외하고 L-8을 제조하는데 이용된 방식과 유사한 방식으로 L-9를 제조하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 439.15 [MNa<sup>+</sup>].

[0635] L-10: 3차-부틸 2-(6-(토실옥시)헥사-2,4-디인일옥시)아세테이트



[0636]

[0637] 단계 1: 3차-부틸 2-[(6-하이드록시헥사-2,4-디인-1-일)옥시]아세테이트 (AP)의 합성

[0638] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 헥사-2,4-디인-1,6-디올 (AO, 100 mg, 0.91 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 소듐 하이드라이드 (32 mg, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 rt로 가온시키고, rt에서 30 min

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 3차-부틸 2-브로모아세테이트 (176 mg, 0.90 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2h 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응물을 이후 0℃에서 물 (10 mL, 서서히 첨가)에 의해 퀸칭시키고, 에틸 아세테이트 (20 x 2 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 1:2))에 의해 정제하여 AP (수율: 49%)를 황색 오일로서 제공하였다.

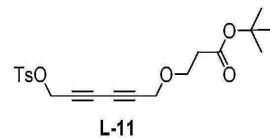
[0639] 단계 2. 3차-부틸 2-((6-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]헥사-2,4-디인-1-일)옥시)아세테이트 (L-10)의 합성

[0640] 에테르 (2 mL) 중의 3차-부틸 2-[(6-하이드록시헥사-2, 4-디인-1-일)옥시] 아세테이트 (AP, 50 mg, 0.22 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 4-톨루엔설포닐 클로라이드 (51 mg, 0.27 mmol), 이어서 0℃에서 여러 분획으로 포타슘 하이드록사이드 (125 mg, 2.23 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 4 h 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 물 (10 mL)을 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 1:2))에 의해 정제하여 L-10 (수율: 71%)를 황색 오일로서 제공하였다.

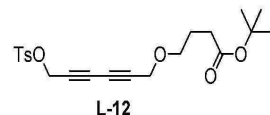
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 401.05 [MNa<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.71 min (2.6 분 작동).

[0642] 하기 링커 (L)를 L-10의 제조에 대한 방식과 유사한 방식으로 제조하였다.

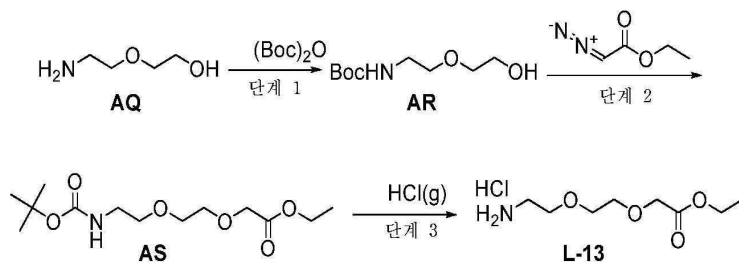
[0643] L-11: 3차-부틸 3-(6-(토실옥시)헥사-2,4-디인일옥시)프로파노에이트



[0645] L-12: 3차-부틸 4-(6-(토실옥시)헥사-2,4-디인일옥시)부타노에이트



[0647] L-13: 에틸 2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)아세테이트 하이드로클로라이드



[0649] 단계 1: 3차-부틸 N-[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]카바메이트 (AR)의 합성

[0650] 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중의 2-(2-아미노에톡시)에탄-1-올 (AQ, 5.25 g, 49.94 mmol)의 교반된 용액에 소듐 바이카보네이트 (20% (w/w), 40 ml) 및 (Boc)<sub>2</sub>O (11.4 g, 52.23 mmol, 여러 배치로 첨가)의 수용액을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 rt로 서서히 가온시키고, rt에서 5h 동안 교반하였다. 감압하에 유기 용매를 대량 제거하고, 생성된 잔여물을 물 (300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL x 2)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 AR (수율: 98%)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0651] 단계 2: 에틸 2-[2-(2-((3차-부톡시)카보닐)아미노)에톡시)에톡시]아세테이트 (AS)의 합성

[0652] 디클로로메탄 (30 mL) 중의 3차-부틸 N-[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]카바메이트 (AR, 4.0 g, 19.49 mmol)의 교반된 용액에 1-디아조-3-메톡시프로판-2-온 (3.34 g, 29.27 mmol) 및 BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O (0.2 mL)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v: v = 1:2))에 의해 정제하여 AS (수율: 18%)를 황색 고형물로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ 4.25-4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 3.74 (b, 2 H), 3.72 (b, 1 H), 3.67-3.32

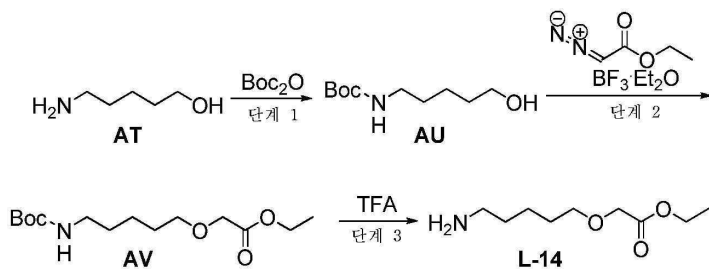
(m, 4 H), 1.414 (s, 9 H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0653]

[0654] 단계 3: 에틸 2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]아세테이트 하이드로클로라이드 (L-13)의 합성

[0655] 1,4-디옥산 (10 mL) 중의 에틸 2-[2-(2-((3차-부톡시)카보닐)아미노)에톡시)에톡시]아세테이트 (AS, 500 mg, 1.72 mmol)의 교반된 용액에 버블링을 통해 염화 수소(기체)를 rt에서 2h 동안 도입하였다. 용매를 이후 진공하에 제거하여 L-13 (수율: 99%)를 제거하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 192.00 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.41 min (2.0 분 작동).

[0656] L-14: 에틸 2-(5-아미노펜틸옥시)아세테이트



[0657]

[0658] 단계 1: 3차-부틸 5-하이드록시펜틸카바메이트 (AU)의 합성

[0659] 디클로로메탄 (30 mL) 중의 5-아미노펜탄-1-올 (AT, 3.1 g, 30.05 mmol)의 교반된 용액에 디-3차-부틸 디카보네이트 (6.56 g, 30.06 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 rt에서 4h 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 1: 2))에 정제하여 AU (수율: 98%)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 204.00 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =1.29 min (2.6 분 작동).

[0660] 단계 2: 에틸 2-[(5-((3차-부톡시)카보닐)아미노)펜틸]옥시]아세테이트 (AV)의 합성

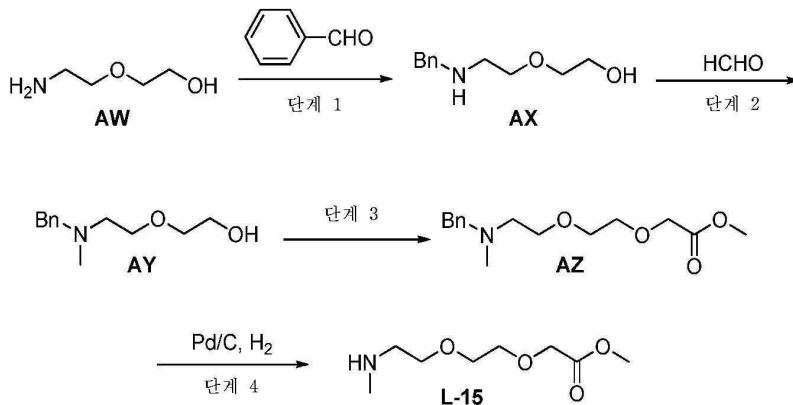
[0661] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 3차-부틸 N-(5-하이드록시펜틸)카바메이트 (AU, 1.5 g, 7.38 mmol)의 교반된 용액에 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.1 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 이 혼합물에 이후 디클로로메탄 (2 mL) 중의 에틸 2-디아조아세테이트 (850 mg, 7.45 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물이 rt로 가온되게 하고, rt에서 2 h 동안 교반하였다. 포화 수성 소듐 바이카보네이트 (30 mL)를 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v= 1: 7))에 의해 정제하여 AV (수율: 15%)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 290.05 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> =1.55 min (2.6 분 작동).

[0662] 단계 3: 에틸 2-(5-아미노펜틸옥시)아세테이트 (L-14)의 합성

[0663] 디클로로메탄 (5 mL) 중의 에틸 에틸 2-[(5-((3차-부톡시)카보닐)아미노)펜틸]옥시]아세테이트 (AV, 400 mg, 1.38 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 2h 동

안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 L-14 (수율: 84%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 190.00 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.01 min (2.6 분 작동).

[0664] L-15: 메틸 2-(2-(2-(메틸아미노)에톡시)에톡시)아세테이트



[0665]

[0666] 단계 1: 2-[2-(벤질아미노)에톡시]에탄-1-올 (AX)의 합성

[0667] THF (50 mL) 중의 2-(2-아미노에톡시)에탄-1-올 (AW, 5.0 g) 및 벤즈알데하이드 (5.0 g)의 교반된 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (15.8 g, 74.5 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 이후 rt에서 4h 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올 (v:v = 3:1))에 의해 정제하여 AX (수율: 85%)를 백색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 195.95[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.22 min (2.0 분 작동).

[0668] 단계 2: 2-(2-[벤질(메틸)아미노]에톡시)에탄-1-올 (AY)의 합성

[0669] 메탄올 (200 mL) 중의 2-[2-(벤질아미노)에톡시]에탄-1-올 (AX, 10.0 g)의 교반된 용액에 포름알데하이드 (물 중의 38%) (4.9 mL) 및 트리아세톡시보로하이드라이드 (17.0 g)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 포화 수성 소듐 바이카보네이트 (100 mL)를 반응물에 첨가하고, 이후 감압하에 유기 용매를 대량 제거하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압 이어서 고진공 펌프하에 농축시켜 AY (수율: 33%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 210.00 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.43 min (2.0 분 작동).

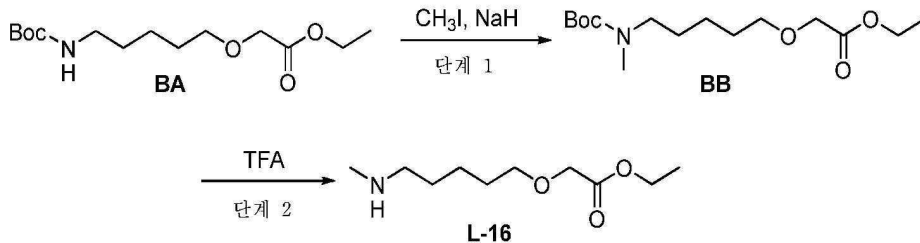
[0670] 단계 3: 메틸 2-(2-(2-[벤질(메틸)아미노]에톡시)에톡시)아세테이트 (AZ)의 합성

[0671] 디클로로메탄 (20 mL) 중의 2-(2-[벤질(메틸)아미노]에톡시)에탄-1-올 (AY, 2 g)의 교반된 용액에 물 (20 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (37%)의 용액 이어서 3차-부틸 2-브로모아세테이트 (7.76 g) 및 TBAC (2.78 g)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 15 h 동안 교반하였다. 수성 층을 분리하고, 여기에 수성 염화 수소 (4N)를 첨가하여 pH를 ~3로 조절한 후, 이를 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 그 후에, 이 잔여물에 메탄올 (20 mL)을 첨가하고, 불용성 염을 여과해냈다. 용액을 진공하에 농축시켜 2-(2-[2-[벤질(메틸)아미노]에톡시]에톡시)아세트산 (수율: 78%)를 황색 오일로서 제공하였다. 메탄올 (50 mL) 중의 상기 제조된 2-(2-(2-[벤질(메틸)아미노]에톡시)에톡시)아세트산 (2 g, 7.48 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 황산 (2 mL)을 rt에서 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 오일 배스에서 70°C로 3h 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 대량 제거하여 잔여물을 제공하고, 이를 H<sub>2</sub>O (30 mL)로 희석하였다. 그 후에, 소듐 카보네이트를 혼합물에 첨가하여 pH를 ~8로 조절하였다. 혼합물을 이후 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압 이어서 고진공 펌프하에 농축시켜 AZ (수율: 29%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 281.95 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.30 min (2.0 분 작동).

[0672] 단계 4: 메틸 2-(2-(2-(메틸아미노)에톡시)에톡시)아세테이트 (L-15)의 합성

[0673] 질소 분위기하에 메탄올 (30 mL) 중의 메틸 2-(2-{2-[벤질(메틸)아미노]에톡시}에톡시)아세테이트 (AZ, 600 mg, 2.13 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 (300 mg)의 교반된 혼합물에 수소 가스를 별분을 통해 충전시켰다. 생성된 혼합물을 rt에서 15 h 동안 교반하였다. 고형 물질을 여과에 의해 제거하고, 용액을 진공하에 농축시켜 L-15 (400 mg)를 황색 오일로서 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 191.95 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.31 min (2.0 분 작동).

[0674] L-16: 에틸 2-(5-(메틸아미노)펜틸옥시)아세테이트



[0675]

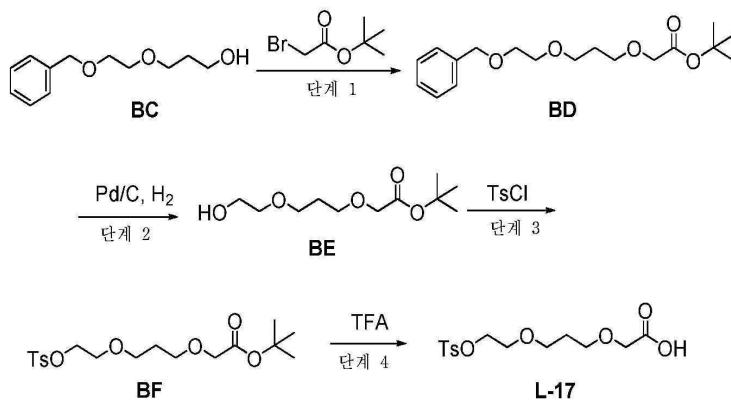
[0676] 단계 1: 에틸 2-[(5-((3차-부톡시)카보닐)(메틸)아미노)펜틸옥시]아세테이트 (BB)의 합성

[0677] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 에틸 2-[(5-((3차-부톡시)카보닐)아미노)펜틸옥시]아세테이트 (BA, 1.1 g, 3.8 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 CH<sub>3</sub>I (0.71 mL, 11.4 mmol) 이어서 0°C에서 여러 분획으로 소듐 하이드라이드 (304 mg, 7.60 mmol, 미네랄 오일 중의 60%)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 물 (1.0 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (100 mL)으로 추출하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v: v = 1: 10))에 의해 정제하여 BB (수율: 21%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 326.20 [MNa<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.55 min (2.6 분 작동).

[0678] 단계 2: 에틸 2-[(5-(메틸아미노)펜틸옥시)아세테이트 (L-16)의 합성

[0679] 디클로로메탄 (5 mL) 중의 에틸 2-[(5-((3차-부톡시)카보닐)(메틸)아미노)펜틸옥시]아세테이트 (BB, 240 mg, 0.79 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 용매를 감압 이어서 고진공 펌프하에 제거하여 L-16 (수율: 99%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 204.20 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.56 min (2.0 분 작동).

[0680] L-17: 2-(3-(2-(토실옥시)에톡시)프로폭시)아세트산



[0681]

[0682] 단계 1: 3차-부틸 2-(3-[2-(벤질옥시)에톡시]프로폭시)아세테이트 (BD)의 합성

[0683] 디클로로메탄 (40 mL) 중의 3-[2-(벤질옥시)에톡시]프로판-1-올 (BC, 1.8 g, 8.56 mmol) 및 3차-부틸 2-브로모아세테이트 (6.6 g, 33.84 mmol, 4.00 당량)의 교반된 용액에 TBAC (2.4 g) 및 소듐 하이드록사이드 수용액

(37%, 40 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 이후 에틸 아세테이트 (150 x 3 mL)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v : v = 1 : 2))에 의해 정제하여 BD (수율: 90%)를 무색 오일로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 8H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 347.10 [MNa<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.72 min (2.6 분 작동).

[0684] 단계 2: 3차-부틸 2-[3-(2-하이드록시에톡시)프로폭시]아세테이트 (BE)의 합성

[0685] 질소 분위기하에 메탄올 (20 mL) 중의 3차-부틸 2-{3-[2-(벤질옥시)에톡시]프로폭시}아세테이트 (BD, 2.5 g, 7.71 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 (2.0 g)의 교반된 혼합물에 벌룬을 통해 수소 가스를 도입하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 수소 가스 분위기하에 밤새 교반하였다. LC-MS는 반응의 완료를 나타냈다. 고형물을 여과에 의해 제거하고, 용액을 진공하에 농축시켜 BE (수율: 99%)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 257.10 [MNa<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.21 min (2.6 분 작동).

[0687] 단계 3: 3차-부틸 2-(3-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}프로폭시)아세테이트 (BF)의 합성

[0688] 디클로로메탄 (50 mL) 중의 3차-부틸 2-[3-(2-하이드록시에톡시)프로폭시]아세테이트 (BE, 1.8 g, 7.68 mmol)의 교반된 용액에 4-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.2 g, 11.54 mmol), 트리에틸아민 (2.33 g, 23.03 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (95 mg, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v : v = 1 : 2))에 의해 정제하여 BF (수율: 80%)를 황색 오일로서 제공하였다.

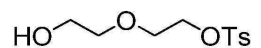
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.61 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 411.00 [MNa<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.12 min (2.0 분 작동).

[0690] 단계 4: 2-(3-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}프로폭시)아세트산 (L-17)의 합성

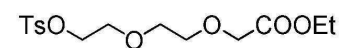
[0691] 디클로로메탄 (3 mL) 중의 3차-부틸 2-(3-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}프로폭시)아세테이트 (BF, 400 mg, 1.03 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. LC-MS는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 L-17 (350 mg)를 황색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 332.90 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.81 min (2.0 분 작동).

[0692] 달리 주지되지 않는 한, L-17의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 하기 중간체 및 이의 유사체(예를 들어, 할로젠과 같은 치환체를 지니는 유사체이지만, 이로 제한되지 않음)를 상응하는 출발 물질 및 시약을 사용함으로써 합성하였다.

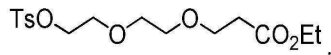
[0693] L-18: 2-(2-하이드록시에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트



[0695] L-19: 에틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)아세테이트



[0697] L-20: 에틸 3-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)프로판노에이트



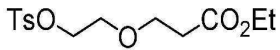
[0698]

[0699] L-21: 에틸 5-(토실옥시)펜타노에이트



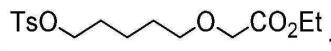
[0700]

[0701] L-22: 에틸 3-(2-(2-(토실옥시)에톡시)프로판노에이트



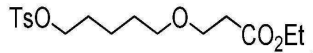
[0702]

[0703] L-23: 에틸 2-(5-(토실옥시)펜틸옥시)아세테이트



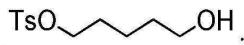
[0704]

[0705] L-24: 에틸 3-(5-(토실옥시)펜틸옥시)프로판노에이트



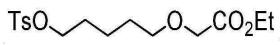
[0706]

[0707] L-25: 5-하이드록시펜틸 4-메틸벤젠설포네이트



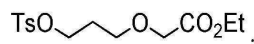
[0708]

[0709] L-26: 에틸 2-(5-(토실옥시)펜틸옥시)아세테이트



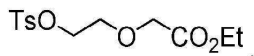
[0710]

[0711] L-27: 에틸 2-(3-(토실옥시)프로폭시)아세테이트



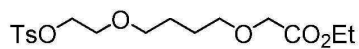
[0712]

[0713] L-28: 에틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)아세테이트



[0714]

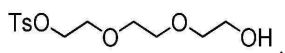
[0715] L-29: 에틸 2-(4-(2-(2-(토실옥시)에톡시)부톡시)아세테이트



**L-29**

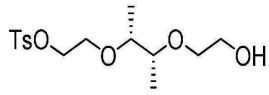
[0716]

[0717] L-30: 2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트



[0718]

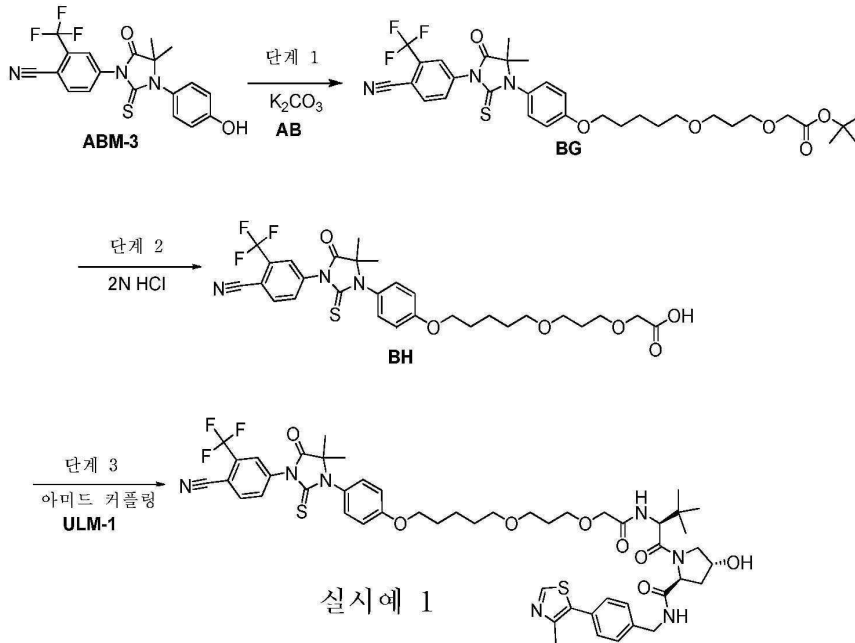
[0719] L-31: 2-((2R,3R)-3-(2-하이드록시에톡시)부탄-2-일옥시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트



[0720]

[0721] 실시예의 합성

[0722] 실시예 1: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(5-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페녹시)펜틸옥시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[0723]

[0724] 단계 1: 3차-부틸 2-(3-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)펜틸]옥시]프로폭시)아세트레이트 (BG)의 합성

[0725] 아세트나트릴 (10 mL) 중의 3차-부틸 2-[3-[[5-[[4-메틸벤젠]설포닐]옥시]펜틸]옥시]프로폭시]아세트레이트 (AB, 150 mg, 0.35 mmol)의 교반된 용액에 4-[3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조나트릴 (ABM-3, 141 mg, 0.35 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (144 mg, 1.04 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C로 오일 배스에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 이후 에틸 아세트레이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세트레이트/헵타플루오로에테르, v: v = 1:1)에 의해 정제하여 0.22 g의 BG를 황색 오일로서 제공하였다.

[0726] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (s, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.22 (m, 2H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 686.35 [MNa<sup>+</sup>].

[0727] 단계 2: 2-(3-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)펜틸]옥시]프로폭시)아세트산 (BH)의 합성

[0728] 디옥산 (4.0 mL) 중의 3차-부틸 2-(3-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)펜틸]옥시]프로폭시)아세트레이트 (BG, 220 mg, 0.33 mmol)의 교반된 용액에 염화 수소 (물 중의 2N, 1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 2h 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시켜 200 mg의 BH를 얻은 황색 오일로서 제공

하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 608.25 [MH<sup>+</sup>].

[0729] 단계 3: 실시예 1의 합성:

[0730] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 2-(3-[[5-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시]펜틸}옥시]프로폭시]아세트산 (BH, 160 mg, 0.26 mmol)의 교반된 용액에 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (ULM-1, 182 mg, 0.39 mmol), DIPEA (151 mg, 1.17 mmol), EDCI (101 mg, 0.53 mmol) 및 HOBt (70 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 5 h 동안 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 물 (20 mL)을 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하였다. 잔여물을 Prep-HPLC에 의해 정제하여 60 mg의 실시예 1을 백색 고형물로서 제공하였다.

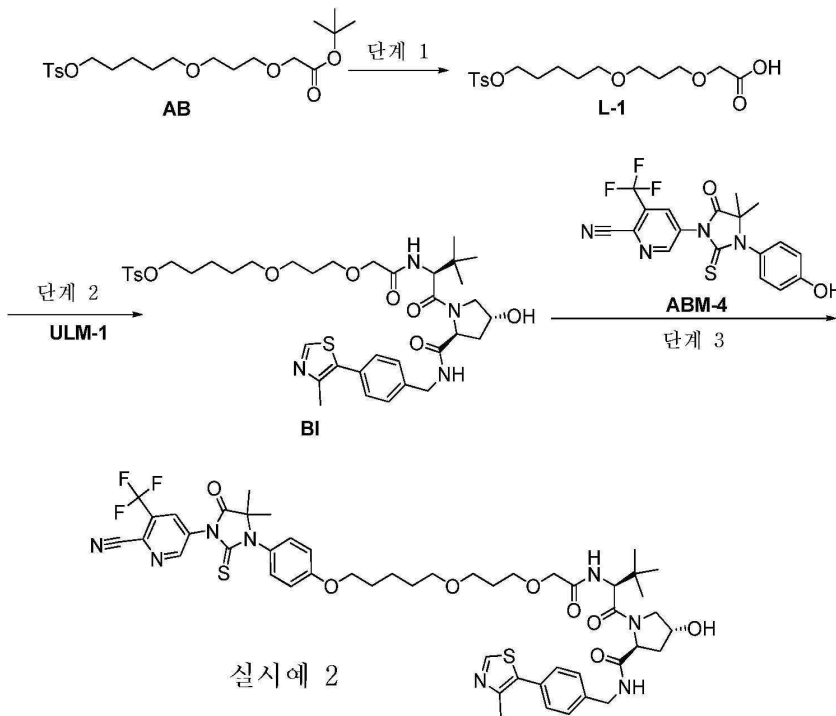
<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.59 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 1H),

[0731] 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.56 (s, 8H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1020.20

[0732] [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.28 min (3.6분 작동).

[0733] 실시예 2: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(5-(4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페녹시)펜틸옥시)프로폭시]아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드:



[0734] .

[0735] 단계 1: 2-[3-((5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로폭시]아세트산 (L-1)의 합성

[0736] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 3차-부틸 2-[3-((5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로폭시]아세테이트 (AB, 1.3 g, 3.02 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 트리플루오로아세트산 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 진공하에 농축시켜 1.5 g (미정제)의 L-1을 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 375.34 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.39 min (2.6 분 작

동).

[0737] 단계 2: (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-{2-[3-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로폭시]아세트아미도}부탄오일]-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 (BI)의 합성

[0738] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 2-[3-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로폭시]아세트산 (L-1, 1.5 g, 4.01 mmol)의 교반된 용액에 HATU (1.36 g, 3.58 mmol), DIEA (0.7 mL) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 (ULM-1, 1.3 g, 3.02 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2h 동안 rt에서 교반하였다. 그 후에, 이를 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (60 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올 (v: v = 10:1))에 의해 정제하여 0.5 g의 BI를 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 787.34 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.87 min (3.0 분 작동).

[0739] 단계 3: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-({5-(4-{3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설피라닐리덴이미다졸리딘-1-일}페녹시)펜틸}옥시)프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 (실시예 2)의 합성

[0740] 질소 분위기하에서 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 5-[3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-설피라닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카보닐리트릴 (ABM-4, 52 mg, 0.13 mmol), (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-{2-[3-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로폭시]아세트아미도}부탄오일]-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 (BI, 100 mg, 0.13 mmol)의 교반된 용액에 포타슘 카보네이트 (34 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 2 h 동안 80°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 Prep-HPLC에 의해 정제하여 38.1 mg의 실시예 2를 백색 고형물로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.12 (s, 1H),

8.83(s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H),

[0741] 4.80-4.26 (m, 5H), 4.06-3.65 (m, 6H), 3.62-3.35 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 2H), 1.85-

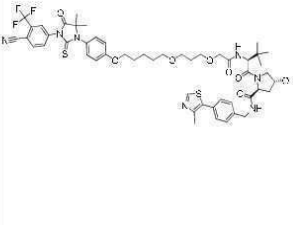
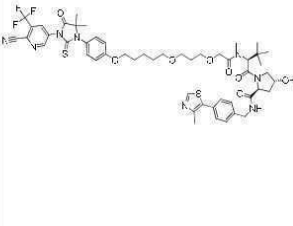
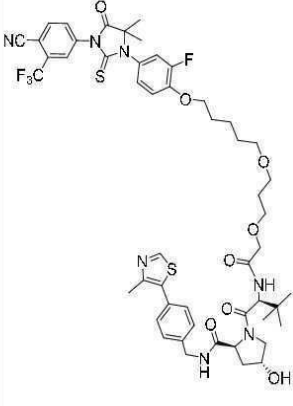
1.65 (m, 4H), 1.60-1.42 (m, 10H), 1.00 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1021.12 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.36 min

[0742] (3.6분 작동).

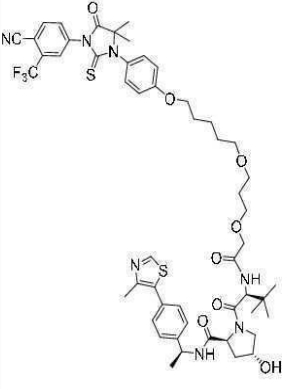
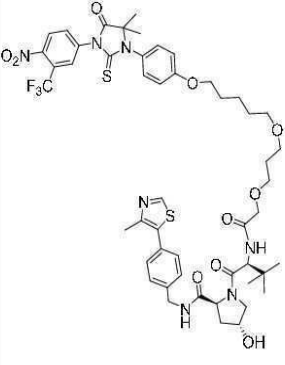
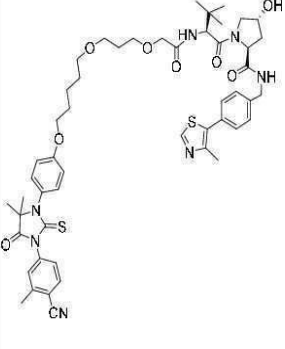
[0743] 달리 주지되지 않는 한, 하기 실시예 1 및 2의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 하기 실시예들을 상응하는 시약, 중간체, 및 출발 물질을 사용하여 합성하였다.

[0744] 본원에 제시된 특정 예시적인 화합물이 지칭되는 경우, 명세서에는 용어 "실시예 #"가 사용된다. 예를 들어, 화합물 1(표 2)은 또한 실시예 1로 지칭된다.

[0745] 표 2. 예시적인 화합물.

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
1		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(5-(4-(3-(4-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페녹시)펜틸옥시)프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (s, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.22 (m, 2H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 686.35 [MNa<sup>+</sup>]</p>
2		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(5-(4-(3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페녹시)펜틸옥시)프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.80-4.26 (m, 5H), 4.06-3.65 (m, 6H), 3.62-3.35 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.60-1.42 (m, 10H), 1.00 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1021.12 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.36 min (3.6 분 작동).</p>
3		<p><b>ABM-16, L-1, 및 ULM-1로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-[[5-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-티오파닐리덴]이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로페녹시)펜틸옥시)프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부타노일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)벤질]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.51-7.31 (m, 4H), 7.21-7.01 (m, 3H), 4.70-4.41 (m, 4H), 4.35-4.22 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 3H), 3.50-1.45 (m, 7H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1038.31 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.35 min (3.6 분 작동)</p>

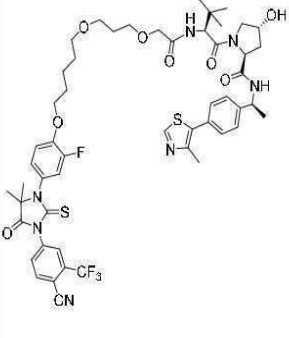
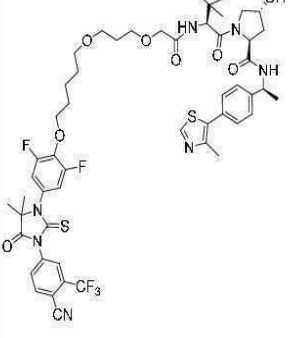
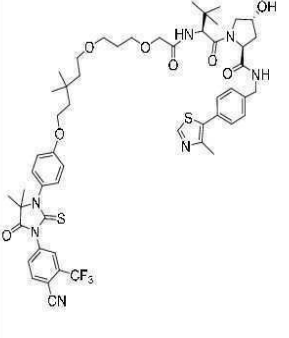
[0746]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
4		<p><b>ABM-3, L-1, 및 ULM-3 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-[[5-(4-{3-[4-(3-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]헨틸]옥시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.83-3.49 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.83 (m, 5H), 1.50 (m, 13H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 518.20 [M+2]<sup>+</sup>, <i>t<sub>R</sub></i> = 3.67 min, (5.6 분 작동)</p>
5		<p><b>ABM-17, L-1, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-[[5-(4-{5,5-디메틸-3-[4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]헨틸]옥시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.82 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.51-7.31 (m, 4H), 7.22-7.22 (m, 2H), 7.22-7.05 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.60-4.35 (m, 3H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.120-3.95 (m, 4H), 3.93-3.75 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.65-1.52 (m, 3H), 1.51-1.34(m, 7H), 1.00 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1040.32 [MH]<sup>+</sup>, <i>t<sub>R</sub></i> = 2.52 min (3.6 분 작동)</p>
6		<p><b>ABM-6, L-1, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-[[5-[4-{3-[4-(3-시아노-3-메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]헨틸]옥시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 6H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (m, 3H), 4.39 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.68 (m, 10H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 483.95 [M+2]<sup>+</sup>, <i>t<sub>R</sub></i> = 2.28 min (3.60 분 작동).</p>

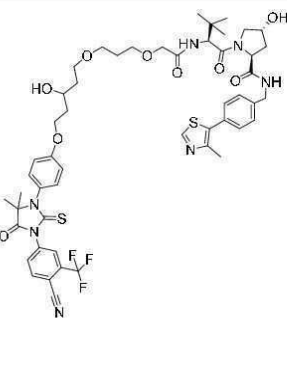
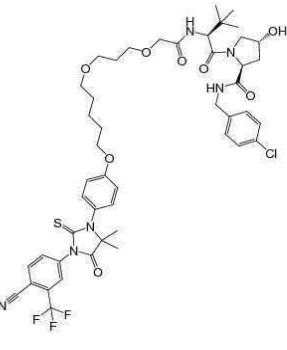
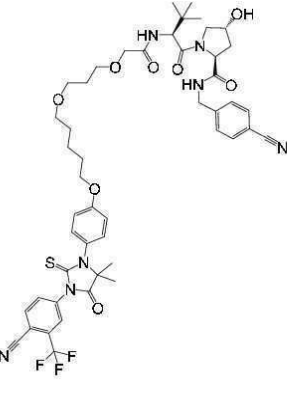
[0747]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
7		<p><b>ABM-2, L-1, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-[(5-[4-[3-(4-시아노-3-플루오로페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라놀리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시]렌틸)옥시]프로폭시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.87 (s, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 5H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.7, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.61-4.4.51 (m, 3H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 4H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 10H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 970.55 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 1.55 min (3.6 분 작동)</p>
8		<p><b>ABM-1, L-1, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-[(5-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라놀리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시]렌틸)옥시]프로폭시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.00 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.39 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.59 (m, 8H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 986.25 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 3.44 min. (5.00 분 작동)</p>
9		<p><b>ABM-5, L-1, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-[(5-[4-[3-(4-시아노-3-메톡시페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라놀리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시]렌틸)옥시]프로폭시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.88 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.62-4.54 (m, 3H), 4.39 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 7H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.72-3.49 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 10H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 982.55 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 2.67 min (5.0 분 작동)</p>

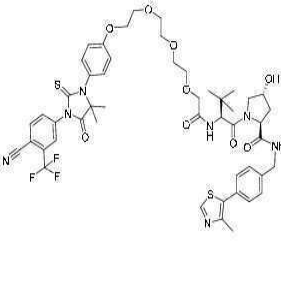
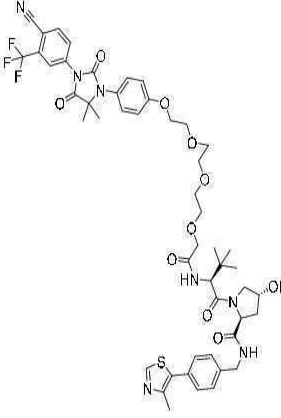
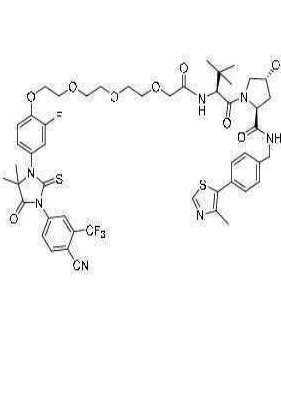
[0748]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
10		<p><b>ABM-16, L-1, 및 ULM-3 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)헨틸]옥시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.44-8.40 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 7H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.58-3.38 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 5H), 1.61-1.46 (m, 11H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1052.40 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.79 min</p>
11		<p><b>ABM-18, L-1, 및 ULM-3 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2,6-디플루오로페녹시)헨틸]옥시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.45-8.39 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.28 (m, 7H), 5.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.57-3.37 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 5H), 1.61-1.46 (m, 10H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 1070.50 [MH<sup>+</sup>]</p>
12		<p><b>ABM-3, L-2, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시]-3,3-디메틸헨틸]옥시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61 (m, 3H), 4.39 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.05 (m, 15H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1048.55 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.86 min (3.0 분 작동).</p>

[0749]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
13		<p><b>ABM-3, L-3, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)-3-하이드록시펜틸]옥시}프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.00-7.96 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.78-7.40 (m, 4H), 7.29-7.26 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.07-7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.70-4.33 (m, 5H), 4.19-4.13 (m, 2H), 4.04-3.81 (m, 5H), 3.65-3.56 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.23-1.70 (m, 8H), 1.54 (s, 6H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 9H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1036.35 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.51 min (3.0 분 작동).</p>
14		<p><b>ABM-3, L-1, 및 ULM-6 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-N-[[4-클로로페닐]메틸]-1-[(2S)-2-[2-(3-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)펜틸]옥시}프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사미드</p> <p>NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13-8.17 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.51-4.57 (m, 2H), 4.47 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.07 (dd, J = 3.9, 13.3 Hz, 1H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.57-1.61 (m, 1H), 1.30 (br. s., 6H), 0.99-1.07 (m, 9H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 4H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 957.35 [MH<sup>+</sup>]</p>
15		<p><b>ABM-3, L-1, 및 ULM-7 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)펜틸]옥시}프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-N-[[4-시아노페닐]메틸]-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11-8.17 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.58 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 3.5, 11.0 Hz, 1H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.49 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.25-1.33 (m, 6H), 1.00 (br. s., 9H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 4H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 949.38 [MH<sup>+</sup>].</p>

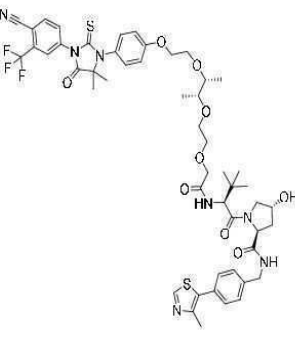
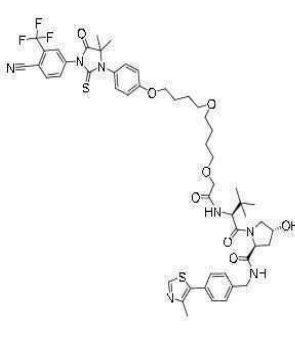
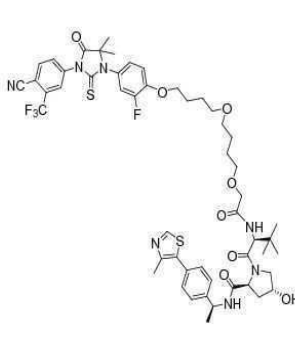
[0750]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
16		<p><b>ABM-3, L-4, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-[2-(2-[2-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설프라닐리덴)이미다졸리딘-1-일]페녹시)에복시]에복시]에복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.89 (s, 1 H), 8.18-8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.01-7.99 (m, 1 H), 7.49-7.42 (m, 4 H), 7.31-7.28 (d, J = 10.0 Hz, 2 H), 7.10-7.07 (m, 2 H), 4.72 (s, 1 H), 4.61-4.52 (m, 3 H), 4.38-4.34 (m, 1 H), 4.19-4.17 (m, 2 H), 4.10-4.05 (m, 2 H), 3.91-3.80 (m, 4 H), 3.77-3.72 (m, 8 H), 2.49 (s, 3 H), 2.24-2.05 (m, 2 H), 1.54 (s, 6 H), 1.06 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1008.50 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.49 min (3.0 분 작동).</p>
17		<p><b>ABM-19, L-4, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-[2-(2-[2-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-2,4-디옥소)이미다졸리딘-1-일]페녹시)에복시]에복시]에복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.84 - 8.89 (m, 1 H), 8.67 (t, J = 5.67 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 7.43 (q, J = 8.22 Hz, 4 H), 7.30 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.00 - 7.08 (m, 2 H), 4.70 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 4.45 - 4.61 (m, 3 H), 4.35 (dd, J = 15.85, 4.89 Hz, 1 H), 4.12 - 4.17 (m, 2 H), 4.04 (d, J = 3.91 Hz, 2 H), 3.77 - 3.90 (m, 4 H), 3.67 - 3.75 (m, 8 H), 2.47 (d, J = 0.78 Hz, 3 H), 2.22 (dd, J = 12.91, 8.61 Hz, 1 H), 2.03 - 2.12 (m, 1 H), 1.46 - 1.55 (m, 6 H), 0.98 - 1.10 (m, 9 H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 992.38 [MH<sup>+</sup>]</p>
18		<p><b>ABM-16, L-4, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-[2-(2-[2-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설프라닐리덴)이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)에복시]에복시]에복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1 H), 8.18-8.16 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 8.01-7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.49-7.44 (m, 4 H), 7.28-7.21 (m, 2 H), 7.16-7.14 (m, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.61-4.53 (m, 3 H), 4.35-4.31 (m, 1 H), 4.28-4.26 (m, 2 H), 4.10-4.06 (m, 2 H), 3.94-3.81 (m, 3 H), 3.81-3.80 (m, 1 H), 3.80-3.75 (m, 8 H), 2.49 (s, 3 H), 2.26-2.24 (m, 1 H), 2.11-2.09 (m, 1 H), 1.57 (s, 6 H), 1.03 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1026.34 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.73 min (5.6 분 작동).</p>

[0751]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
19		<p><b>ABM-17, L-4, 및 ULM-1 로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-(4-{5,5-디메틸-3-[4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)에복시]에복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드                      (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.31-7.29 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.09-7.07 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.71(s, 1H), 4.61-4.52 (m, 3H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.78-3.68 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1028.50 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.62 min (5.0 분 작동).</p>
20		<p><b>ABM-3, L-4, 및 ULM-3 으로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)에복시]에복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([1S]-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.90 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.00-7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.30-7.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.11-7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.03-5.00(m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.60-4.57(m, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.23-4.22 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 3H), 3.83-3.71 (m, 9H), 2.54 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.03 (s, 9H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1022.56 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.07 min (3.6 분 작동).</p>
21		<p><b>ABM-4, L-4, 및 ULM-1 로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-(4-{3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)에복시]에복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 1 H), 7.47-7.30 (m, 4 H), 7.22 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4.80-4.26 (m, 5H), 4.25-4.06 (m, 4H), 3.92-3.78 (m, 3 H), 3.75-3.60 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1 H), 2.10-2.01 (m, 1 H), 1.52 (s, 6H), 1.00 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1009.12 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.16 min (3.6 분 작동).</p>
22		<p><b>ABM-3, L-5, 및 ULM-1 로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-([(2R,3R)-3-[2-[2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)에복시]에복시]부탄-2-일]옥시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.81 - 8.94 (m, 1 H), 8.17 (d, J = 7.43 Hz, 2 H), 8.01 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.73 - 7.89 (m, 1 H), 7.37 - 7.57 (m, 3 H), 7.21 - 7.36 (m, 2 H), 7.01 - 7.17 (m, 2 H), 5.48 - 5.54 (m, 1 H), 3.36 - 4.88 (m, 20 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 2.43 - 2.52 (m, 2 H), 2.16 - 2.30 (m, 1 H), 2.03 - 2.16 (m, 1 H), 1.52 - 1.59 (m, 3 H), 1.39 (d, J = 4.30 Hz, 9 H), 1.11 - 1.21 (m, 3 H), 1.06 (s, 3 H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 1036.47 [MH<sup>+</sup>]</p>

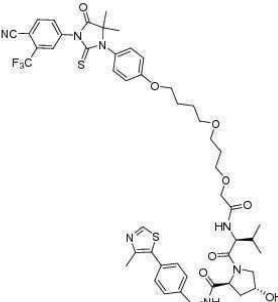
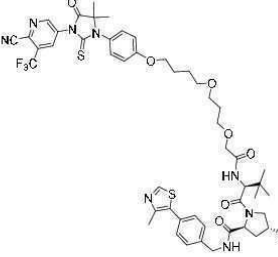
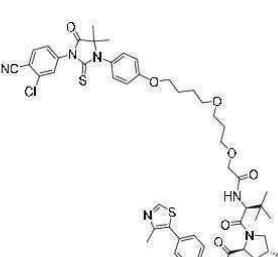
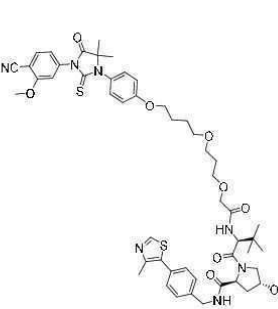
[0752]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
23		<p><b>ABM-3, L-6, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[[[2R,3R]-3-[2-(4-{3-[4-(3-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]에톡시]부탄-2-일)옥시]에톡시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.86 (s, 1 H), 8.12 - 8.17 (m, 2 H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.22, 1.96 Hz, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 4 H), 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 7.03 - 7.08 (m, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 4.58 - 4.63 (m, 2 H), 4.55 (d, <i>J</i> = 15.65 Hz, 2 H), 4.50 (br. s., 1 H), 4.15 (d, <i>J</i> = 4.30 Hz, 2 H), 4.02 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 3.88 - 3.94 (m, 2 H), 3.71 - 3.75 (m, 2 H), 3.63 - 3.68 (m, 2 H), 3.56 - 3.61 (m, 1 H), 3.47 - 3.52 (m, 1 H), 2.44 - 2.50 (m, 3 H), 2.19 - 2.25 (m, 1 H), 2.06 - 2.11 (m, 1 H), 1.53 (s, 6 H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.65 Hz, 3 H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.26 Hz, 6 H), 1.01 - 1.07 (m, 9 H); Mass (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1036.47</p>
24		<p><b>ABM-3, L-7, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-{3-[4-(3-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]부톡시]부톡시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.90 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 2H), 8.01-8.01 (d, <i>J</i> = 1.6Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.30-7.27 (d, <i>J</i> = 11.6Hz, 2H), 7.06-7.04 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.54 (m, 3H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.40-3.95 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.79-1.723 (m, 6H), 1.56 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1020.30 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 4.06 min (5.6 분 작동).</p>
25		<p><b>ABM-16, L-7, 및 ULM-3 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-{3-[4-(3-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로페옥시]부톡시]부톡시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.17-8.14 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 8.00-7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.27-7.12 (m, 3H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.60-4.55 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.19-4.17 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.98-3.97 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.52-1.49 (m, 3H), 1.04 (s, 9H); Mass (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1052.20 [MH<sup>+</sup>]</p>

[0753]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
26		<p><b>ABM-16, L-7, 및 ULM-3 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시}부복시)부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1 H), 8.17-8.15 (m, 2 H), 8.00-7.99 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.49-7.42 (m, 4 H), 7.23-7.13(m, 3 H), 4.71 (s, 1 H), 4.61-4.52 (m, 3 H), 4.38-4.34 (m, 1 H), 4.00-3.83 (m, 3 H), 3.61-3.49 (m, 6 H), 2.49 (s, 3 H), 2.30-2.10 (m, 2 H), 1.92-1.89(m, 2 H), 1.79-1.73 (m, 6 H), 1.72 (s, 6 H), 1.05(s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1038.50[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 3.05 min (5.0 분 작동).</p>
27		<p><b>ABM-16, L-8, 및 ULM-1 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{3-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시}부복시)프로복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.11 (m, 3H), 4.83-4.48 (m, 5H), 4.12 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.50 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.73 (m, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.00 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1024.10 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.79 min (5.6 분 작동).</p>
28		<p><b>ABM-3, L-8, 및 ULM-1 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{3-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시}부복시)프로복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.61-4.52 (m, 3H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.68-3.51 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.93-1.73 (m, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.02 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1006.50 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.81 min (5.6 분 작동).</p>

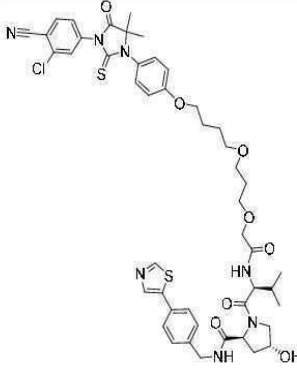
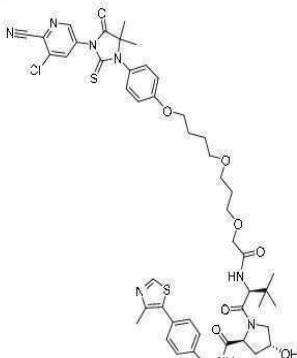
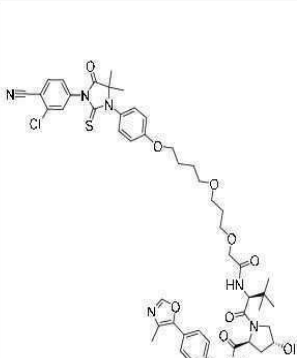
[0754]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
29		<p><b>ABM-3, L-8, 및 ULM-8 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도)-3-메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.03 (m, 3H), 0.96 (m, 3H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 992.55 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 3.39 min (5.6 분 작동).</p>
30		<p><b>ABM-4, L-8, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-[4-(4-[3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.15-9.10 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66-8.62 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 2H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.60-4.44 (m, 3H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.89-3.69 (m, 2H), 3.65-3.40 (m, 6H), 2.44 (s, 4H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.88-1.60 (m, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.00 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1007.30 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 1.71 min (3.0 분 작동).</p>
31		<p><b>ABM-1, L-8, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-[4-(4-[3-[3-클로로-4-시아노페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.97(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.07 (m, 4H), 3.987 (m, 2H), 3.68 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.54 (s, 6H), 1.03 (s, 9H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 486.40 [M/2H<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 2.21 min (3.6 분 작동).</p>
32		<p><b>ABM-5, L-8, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-[4-(4-[3-[4-시아노-3-메톡시페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.59-4.46 (m, 3H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 5H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 968.35 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 2.57 min (5.6 분 작동).</p>

[0755]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
33		<p><b>ABM-3, L-8, 및 ULM-2 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{3-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]부복시}프로폭시)아세트아미드)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.69-3.3.62 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 496.85 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.60 min (3.0 분 작동).</p>
34		<p><b>ABM-3, L-8, 및 ULM-4 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{3-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]부복시}프로폭시)아세트아미드)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.08-3.83 (m, 6H), 3.69-3.54 (m, 6H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 6H), 1.56 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 976.45 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.69 min (3.0 분 작동).</p>
35		<p><b>ABM-3, L-8, 및 ULM-5 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{3-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]부복시}프로폭시)아세트아미드)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16-8.14 (d, J = 8.8 Hz, 3 H), 7.98-7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.61-7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.49-7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.29-7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.05-7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.71-4.52 (m, 4 H), 4.37-4.34 (m, 1 H), 4.07-3.99 (m, 4 H), 3.87-3.82 (m, 2 H), 3.68-3.53 (m, 6 H), 2.41 (s, 3 H), 2.21-2.00 (m, 2 H), 1.93-1.76 (m, 6 H), 1.55 (s, 6 H), 1.05 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 990.60 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 3.50 min (5.6 분 작동).</p>

[0756]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
36		<p><b>ABM-1, L-8, 및 ULM-9 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[3-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도]-3-메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.63-3.27 (m, 7H), 2.23-1.98 (m, 3H), 1.89-1.71 (m, 6H), 1.50 (s, 6H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 944.25 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.51 min (3.0 분 작동).</p>
37		<p><b>ABM-1, L-8, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[3-(4-[4-[3-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.87-8.86(m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 7.49-7.42 (m, 4 H), 7.29-7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.06-7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.72 (s, 1 H), 4.59-4.52 (m, 3 H), 4.39-4.35 (m, 1 H), 4.08-3.99 (m, 4 H), 3.96-3.83 (m, 2 H), 3.68-3.59 (m, 6 H), 2.50 (s, 3 H), 2.15-2.05 (m, 2 H), 1.92-1.88 (m, 6 H), 1.56 (s, 6 H), 1.04 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 973.30 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.58 min (3.0 분 작동).</p>
38		<p><b>ABM-1, L-8, 및 ULM-5 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[3-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.20 (s, 1 H), 7.97-7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.66-7.59 (m, 3 H), 7.49-7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.28-7.26 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.05-7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.71 (s, 1 H), 4.57-4.52 (m, 3 H), 4.38-4.34 (m, 1 H), 4.07-3.99 (m, 4 H), 3.87-3.80 (m, 2 H), 3.67-3.53 (m, 6 H), 2.42 (s, 1 H), 2.20-2.00 (m, 2 H), 1.93-1.77 (m, 6 H), 1.54 (s, 6 H), 1.06 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 956.30 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.56 min (3.0 분 작동).</p>

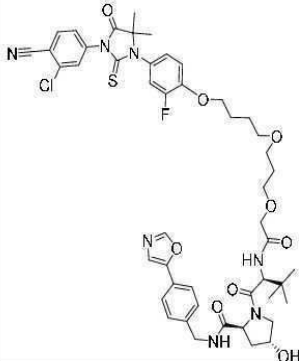
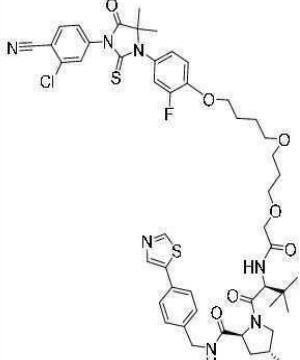
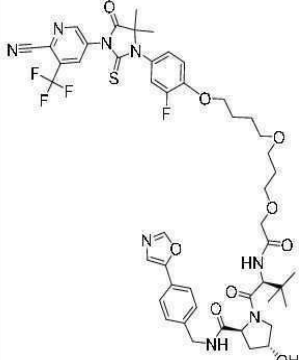
[0757]

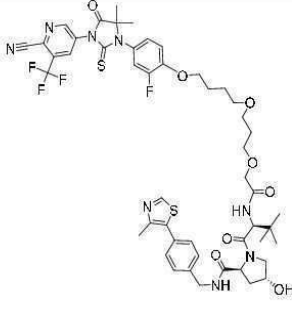
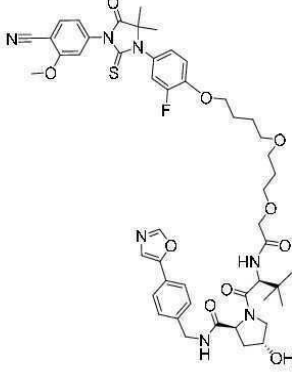
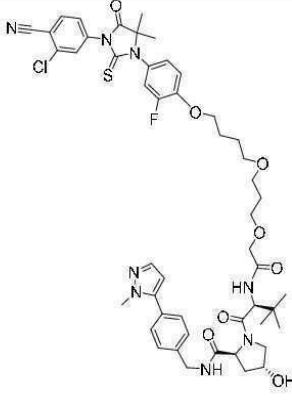
실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
39		<p><b>ABM-1, L-8, 및 ULM-10 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-[3-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실과닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도)-3-메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.15 (s, 1 H), 7.97-7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.66-7.60 (m, 3 H), 7.48-7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.28-7.26 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2 H), 7.06-7.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2 H), 4.66-4.41 (m, 5 H), 4.07-3.99 (m, 4 H), 3.85-3.83 (m, 2 H), 3.66-3.53 (m, 6 H), 2.41 (s, 3 H), 2.25-2.00 (m, 3 H), 1.93-1.77 (m, 6 H), 1.53 (s, 6 H), 1.03-1.02 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 0.95-0.93 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 942.30 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 1.50 min (3.0 분 작동).</p>
40		<p><b>ABM-20, L-8, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-[3-(4-[5-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실과닐리덴이미다졸리딘-1-일]피리딘-2-일)옥시]부복시]프로폭시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.81 (s, 1 H), 8.16-8.03 (m, 3 H), 8.00-7.90 (m, 1 H), 7.70-7.60 (m, 1 H), 7.51-7.30 (m, 4H), 6.91-6.80 (m, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.60-4.40 (m, 4 H), 4.32-4.21 (m, 3 H), 3.89-3.70 (m, 4 H), 3.65-3.40 (m, 6 H), 2.41 (s, 3 H), 2.23-2.01 (m, 2 H), 1.90-1.62 (m, 6 H), 1.55 (s, 6 H), 1.02 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1007.35 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 1.58 min (3.0 분 작동).</p>
41		<p><b>ABM-21, L-8, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-[3-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실과닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시]부복시]프로폭시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59-4.47 (m, 3H), 4.36 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.00 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 4H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 990.35 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 1.59 min (3.0 분 작동).</p>

[0758]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
42		<p><b>ABM-22, L-8, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-(4-[3-(4-시아노-3-메톡시페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실과닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)부복시)프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.98 (s, 1 H), 7.77-7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.49-7.42 (m, 4 H), 7.36-7(s, 1 H), 7.21-7.14 (m, 4 H), 4.71 (s, 1 H), 4.59-4.52 (m, 3 H), 4.39-4.35(m, 1 H), 4.16-4.13 (m, 2 H), 4.00-3.98 (m, 5 H), 3.99-3.83 (m, 2 H), 3.68-3.66 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.30-2.10 (m, 2 H), 1.93-1.89 (m, 4 H), 1.80-1.76 (m, 2 H), 1.55 (s, 6 H), 1.03 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 986.45 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.65 min (3.0 분 작동).</p>
43		<p><b>ABM-8, L-8, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-(4-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-4-옥소-2-실과닐리덴-8-옥사-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-1-일)페녹시)부복시)프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.98-8.83 (s, 1 H), 8.18-8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.01-7.99 (m, 1 H), 7.49-7.42(m, 4 H), 7.42-7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.08-7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.80 (s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.59-4.34(m, 3 H), 4.20-4.08 (m, 6 H), 3.99-3.87 (m, 4 H), 3.67-3.56 (m, 6 H), 2.49 (s, 3 H), 2.21-1.87 (m, 12 H), 1.05 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1048.45 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.73 min (3.0 분 작동).</p>
44		<p><b>ABM-21, L-8, 및 ULM-5 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-(4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실과닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)부복시)프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.52 (m, 3H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.00 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.68-3.54 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 974.25 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.57 min (3.0 분 작동).</p>

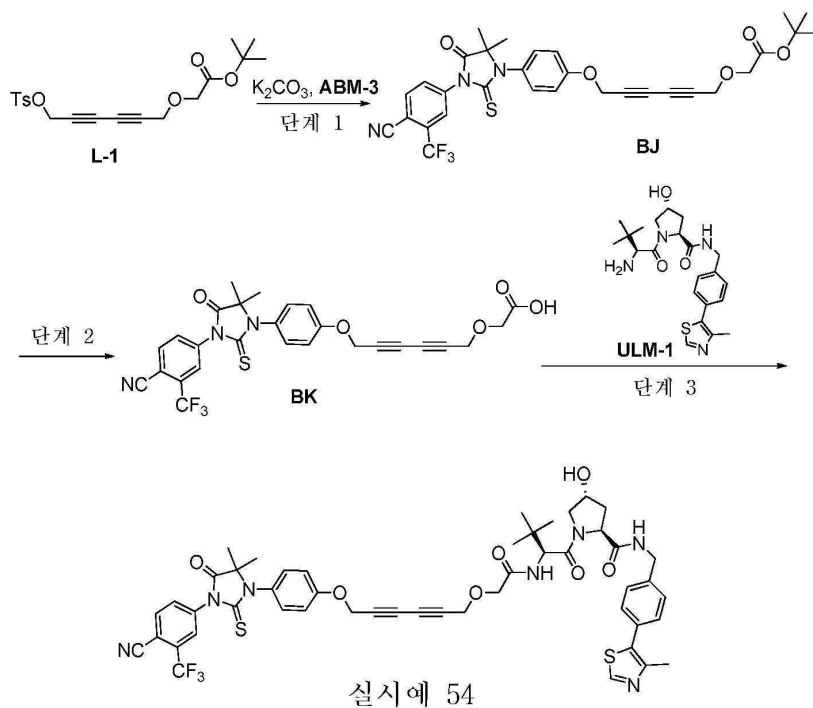
[0759]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
45		<p><b>ABM-21, L-8, 및 ULM-4 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70-7.764 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60-4.51 (m, 3H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 6H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 960.30 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 1.54 min (3.0 분 작동).</p>
46		<p><b>ABM-21, L-8, 및 ULM-2 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.60-4.51 (m, 3H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 6H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 976.25 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 1.57 min (3.0 분 작동).</p>
47		<p><b>ABM-23, L-8, 및 ULM-4 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-[4-[3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)부복시]프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.16 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.69-7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H), 7.48-7.43 (m, 3 H), 7.22-7.15 (m, 3 H), 4.70 (s, 1 H), 4.60-4.49 (m, 3 H), 4.36-4.31 (m, 1 H), 4.16-4.12 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 3.86-3.81 (m, 2 H), 3.67-3.53 (m, 6 H), 2.22-2.08 (m, 2 H), 1.95-1.75 (m, 6 H), 1.57 (s, 6 H), 1.04 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 995.10 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 2.26 min (3.6 분 작동).</p>

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
48		<p><b>ABM-23, L-8, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-(4-[3-(6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)부복시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.16 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.67(s, 1 H), 7.48-7.40 (m, 4 H), 7.24-7.12 (m, 3 H), 4.70 (s, 1 H), 4.62-4.46 (m, 3 H), 4.38-4.32 (m, 1 H), 4.15-4.09 (m, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.90-3.78 (m, 2 H), 3.67-3.52 (m, 6 H), 2.47 (s, 3 H), 2.27-2.17 (m, 1 H), 2.16-2.06 (m, 1 H), 1.94-1.83 (m, 4 H), 1.82-1.71 (m, 2 H), 1.57(s, 6 H), 1.04 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1025.30 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.27 min, (3.6 분 작동)</p>
49		<p><b>ABM-22, L-8, 및 ULM-4 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-(4-[3-(4-시아노-3-메톡시페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)부복시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.01 (m, 5H), 3.88 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.69 (m, 6H), 2.28 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.06 (m, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 956.45 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.17 min (3.6 분 작동).</p>
50		<p><b>ABM-21, L-8, 및 ULM-11 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-(4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페녹시)부복시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.96-7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.65-7.61 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.50-7.41 (m, 5 H), 7.23-7.10 (m, 3 H), 6.34 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.61-4.46 (m, 3 H), 4.41-4.34 (m, 1 H), 4.18-4.09 (m, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 3.90-3.79 (m, 5 H), 3.66-3.51 (m, 6 H), 2.28-2.16 (m, 1 H), 2.14-2.01 (m, 1 H), 1.93-1.83 (m, 4 H), 1.81-1.72 (m, 2 H), 1.54 (s, 6 H), 1.04 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 973.35 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.55 min, (3 분 작동)</p>

[0761]





[0764]

[0765]

단계 1: 3차-부틸 2-{{6-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설피라닐리덴이미다졸리딘-1-일}페녹시)헥사-2,4-디인-1-일}옥시}아세테이트 (BJ)의 합성

[0766]

실시예 1의 합성에 대한 반응 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라 이 물질을 합성하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 634.05 [MNa<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.26 min (2.0 분 작동).

[0767]

단계 2: 2-{{6-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설피라닐리덴이미다졸리딘-1-일}페녹시)헥사-2,4-디인-1-일}옥시}아세트산 (BK)의 합성

[0768]

실시예 1의 합성에 대한 반응 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라 이 물질을 합성하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 556.10 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.54 min (2.6 분 작동).

[0769]

단계 3: (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{{6-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설피라닐리덴이미다졸리딘-1-일}페녹시)헥사-2,4-디인-1-일}옥시}아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-{{4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐}메틸}피롤리딘-2-카복사미드 (실시예 54)의 합성

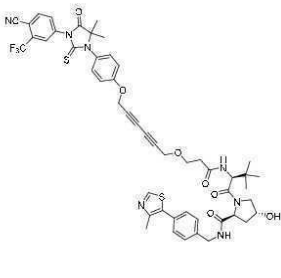
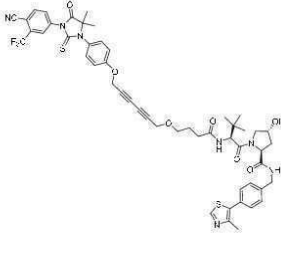
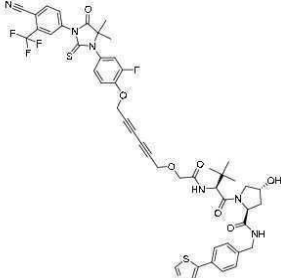
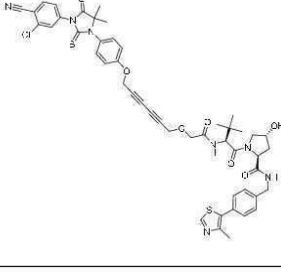
[0770]

실시예 1의 합성에 대한 반응 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라 이 물질을 합성하였다.

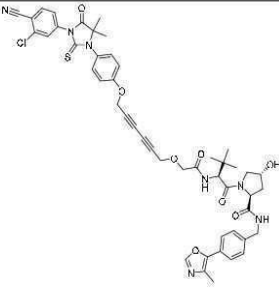
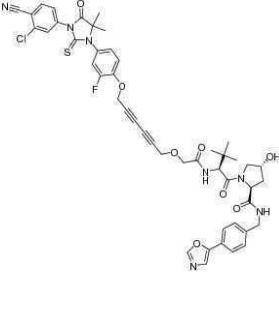
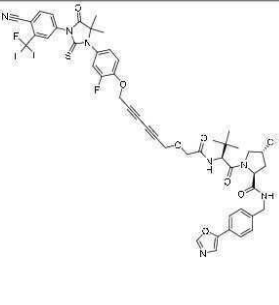
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.60-4.34 (m, 6H), 4.08 (s, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 968.45 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.67 min (3.0 분 작동).

[0771]

[0772] 표 3. 예시적인 화합물.

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
55		<p><b>ABM-3, L-11, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((6-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설페닐리덴)이미다졸리딘-1-일)페녹시)헥사-2,4-디인-1-일)옥시)프로판아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐)메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.60-4.38 (m, 3H), 4.38-4.27 (m, 3H), 3.92-3.80 (m, 4H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 4H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 982.40 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 3.35 min (5.6 분 작동).</p>
56		<p><b>ABM-3, L-12, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(4-((6-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설페닐리덴)이미다졸리딘-1-일)페녹시)헥사-2,4-디인-1-일)옥시)부탄아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐)메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 3H), 4.38-4.27 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.49-2.33 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.02 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 996.40 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 3.41 min (5.6 분 작동).</p>
57		<p><b>ABM-16, L-10, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((6-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설페닐리덴)이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로페녹시)헥사-2,4-디인-1-일)옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐)메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.42 (m, 3H), 4.41-4.33 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 986.30 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.58 min (3.0 분 작동).</p>
58		<p><b>ABM-1, L-10, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((6-(4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설페닐리덴)이미다졸리딘-1-일)페녹시)헥사-2,4-디인-1-일)옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐)메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.42 (m, 3H), 4.41-4.29 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H),</p>

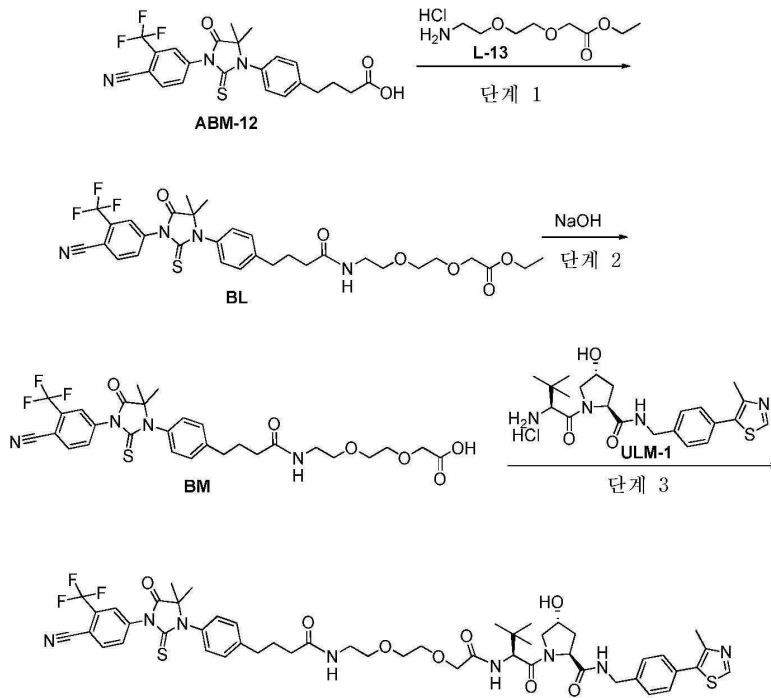
[0773]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
		3.82-3.77 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.01 (s, 9H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): <i>m/z</i> 934.20 [MH <sup>+</sup> ], <i>t<sub>R</sub></i> = 1.54 min (3.0 분 작동).
59		<p><b>ABM-1, L-10, 및 ULM-5 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-((6-(4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-페닐피리딘-1-일)헥사-2,4-디인-1-일)옥시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 3H), 4.41-4.28 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 918.25 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 1.51 min (3.0 분 작동).</p>
60		<p><b>ABM-21, L-10, 및 ULM-4 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-((6-(4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-페닐피리딘-1-일)헥사-2,4-디인-1-일)옥시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.36-7.21 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.47 (m, 3H), 4.44-4.29 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.89-3.79 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.02 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 922.15 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 2.53 min (5.0 분 작동).</p>
61		<p><b>ABM-16, L-10, 및 ULM-4 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-((6-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-페닐피리딘-1-일)헥사-2,4-디인-1-일)옥시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.36-7.21 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.59-4.47 (m, 3H), 4.44-4.29 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.89-3.74 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 956.20 [MH<sup>+</sup>], <i>t<sub>R</sub></i> = 2.60 min (5.0 분 작동).</p>

[0774]

[0775]

실시예 62: (2S,4R)-1-((S)-2-3차-부틸-16-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페닐)-4,13-디옥소-6,9-디옥사-3,12-디아자헥사데칸)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드:



실시예 62

[0776]

[0777]

[0778]

[0779]

[0780]

[0781]

[0782]

단계 1: 에틸 2-(2-(2-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)부탄아미도}에톡시}에톡시)아세테이트 (BL)의 합성

N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)부탄산 (ABM-12, 417 mg, 0.88 mmol)의 교반된 용액에 HATU (669 mg, 1.76 mmol), DIEA (454 mg, 3.51 mmol) 및 에틸 2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]아세테이트 하이드로클로라이드 (L-13, 400 mg, 1.76 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 30 min 동안 교반한 후, 이를 rt로 가온시키고, 15 h 동안 rt에서 교반하였다. 물/에틸(1:1, 50 mL)의 혼합물을 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL x 2)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헥산 (v:v = 1:1))에 의해 정제하여 BL (수율: 35%)을 황색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 649.15[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.05 min (2.0 분 작동).

단계 2: 2-(2-(2-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)부탄아미도}에톡시}에톡시)아세트산 (BM)의 합성

메탄올 (10 mL) 중의 에틸 2-(2-(2-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)부탄아미도}에톡시}에톡시)아세테이트 (BL, 200 mg, 0.31 mmol)의 교반된 용액에 물 (10 mL) 중의 NaOH (123 mg, 3.08 mmol)의 용액을 rt에서 첨가하였다. 그 후에, 생성된 용액을 50°C로 가열하고, 이 온도에서 2h 동안 교반하였다. 감압하에 유기 용매를 대량 제거하였다. 남아 있는 잔여물에 수성 염화 수소 (1 M)를 첨가하여 pH를 ~3으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL x 2)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압 이어서 고진공 펌프하에 농축시켜 BM (수율: 78%)을 황색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 621.20 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.96 min (2.0 분 작동).

단계 3: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-(2-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)부탄아미도}에톡시}에톡시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 (실시예 62)의 합성

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 2-(2-(2-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)부탄아미도}에톡시}에톡시)아세트산 (BM, 200 mg, 0.32 mmol)의 교반된

용액에 HATU (245 mg, 0.64 mmol), DIEA (166 mg, 1.28 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (ULM-1, 226 mg, 0.48 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 30 min 동안 교반한 후, 이를 rt로 가온시키고, rt에서 15 h 동안 교반하였다. 물/얼음 (1: 1, 50 mL)의 혼합물을 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 Prep-HPLC에 의해 정제하여 실시예 62 (수율: 6%)를 황색 고형물로서 제공하였다.

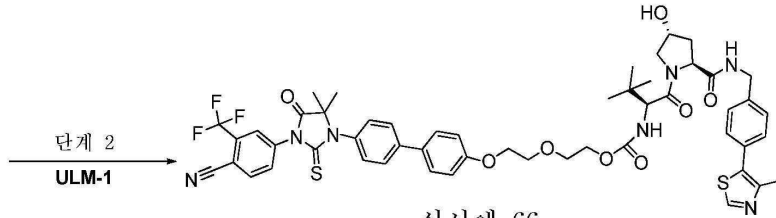
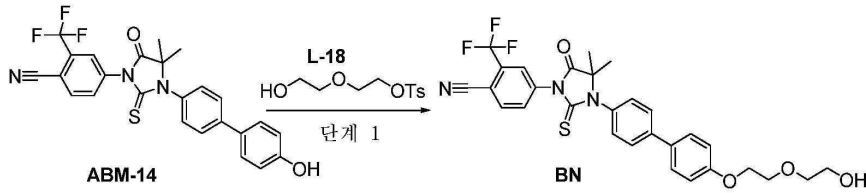
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01-7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.41(m, 4H), 7.38-7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.78-4.60 (m, 3H), 4.39-4.35 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 7H), 3.50-3.49(m, 1H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45-2.28 (m, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.09 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1033.50 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 3.06 min (5.6분 작동).

[0783]

실시예 62의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 63-65를 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[0784]





실시에 66

[0788]

[0789] 단계 1: 4-[3-(4-{4-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]페닐}페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (BN)의 합성

[0790] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 4-{3-[4-(4-하이드록시페닐)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (ABM-14, 610.5 mg, 1.27 mmol)의 교반된 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (318.46 mg, 2.29 mmol) 및 2-{2-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페녹시]에톡시}에탄-1-올 (L-18, 300 mg, 1.15 mmol)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 80℃에서 2시간 동안 오일 배스에서 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 물 (20mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헵타플루오로에테르 (v:v = 7:3))에 의해 정제하여 BN (수율: 66%)을 얻은 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 570, [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.60 min (2.0 분 작동).

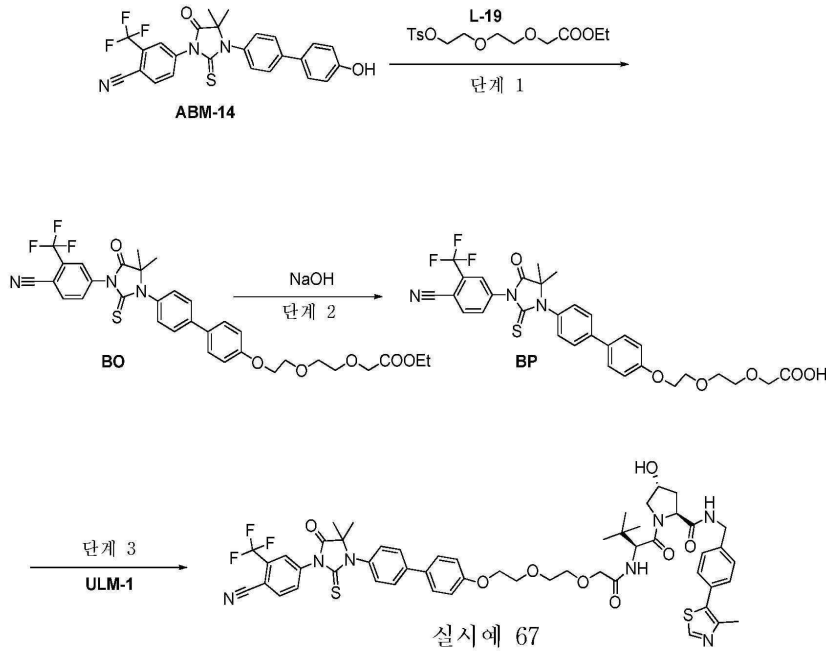
[0791] 단계 2: 2-{2-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페녹시]에톡시}에탄-1-올 N-[(2S,4R)-1-((2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄-2-일)카바메이트 (실시에 66)의 합성

[0792] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 4-[3-(4-{4-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]페닐}페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (200 mg, 0.35 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (106.5 mg, 1.05 mmol)을 첨가하고 이어서 트리포스젠 (36.5 mg, 0.12 mmol)을 30 min 내에 0℃에서 서서히 첨가하였다. 그 후에, 이 혼합물에 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄-2-일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (ULM-1, 196.9 mg, 0.42 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 rt로 가온시키고, rt에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (20mL)을 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 Prep-HPLC에 의해 정제하여 실시에 66 (수율: 6%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

[0793] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1 H), 8.20-8.17 (m, 2 H), 8.04-8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.77-7.72 (m, 2 H), 7.65-7.59 (m, 2 H), 7.48-7.42 (m, 6 H), 7.08-7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.61-4.53 (m, 1 H), 4.47-4.44 (s, 1 H), 4.38-4.34 (m, 2 H), 4.25-4.20 (m, 4 H), 3.92-3.90 (m, 3 H), 3.82-3.79 (m, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.26-2.21 (m, 1 H), 2.13-1.09 (m, 1 H), 1.61 (s, 6 H), 1.30 (s, 1 H), 1.04 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1026.40 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.23 min (3.0 분 작동).

[0794] 실시에 67: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4'-((3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티아졸-5-일)페닐)-4-일옥시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄-2-일)-4-하이드록시-N-

(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드:



- [0796]
- [0797] 단계 1: 에틸 2-(2-(2-[4-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)에톡시)에톡시)아세테이트 (BO)의 합성
- [0798] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 4-(3-[4-(4-하이드록시페닐)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (ABM-14, 300 mg, 0.62 mmol)의 교반된 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (172 mg, 1.24 mmol) 및 에틸 2-(2-(2-[4-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)에톡시)에톡시)아세테이트 (L-19, 237.4 mg, 0.69 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C로 오일 배스에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 rt로 냉각시키고, 물 (50mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화나트륨 포화 수용액 (30 mL x 3)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 3:7))에 의해 정제하여 BO (수율: 48%)를 얻은 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 656, [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.19 min (2.0 분 작동).
- [0799] 단계 2: 2-(2-(2-[4-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)에톡시)에톡시)아세트산 (BP)의 합성
- [0800] 에탄올 (5 mL) 중의 에틸 2-(2-(2-[4-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)에톡시)에톡시)아세테이트 (BO, 198 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에 물 (2 mL) 중의 소듐 하이드록사이드(36.3 mg, 0.91 mmol)의 용액을 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 밤새 교반한 후, 감압하에 유기 용매를 대량 제거하였다. 남아 있는 수성 잔여물에 물 중의 염화 수소 (1N)를 첨가하여 pH를 ~5.0로 조절하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 이어서 고진공 펌프하에 농축시켜 BP (수율: 99%)를 얻은 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 628, [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.08 min (2.0 분 작동).
- [0801] 단계 3: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-(2-[4-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 (실시예 67)의 합성
- [0802] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 2-(2-(2-[4-(4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)에톡시)에톡시)아세트산 (BP, 190 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에 HATU (149.7 mg, 0.39 mmol), DIEA (156.4 mg, 1.21 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드

(ULM-1, 183.9 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (50mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (25 mL x 3)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 Prep-HPLC에 의해 정제하여 실시예 67 (수율: 17%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

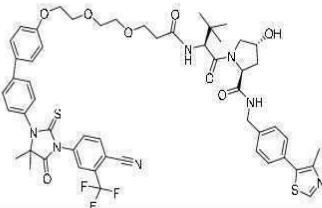
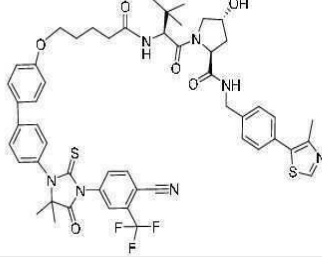
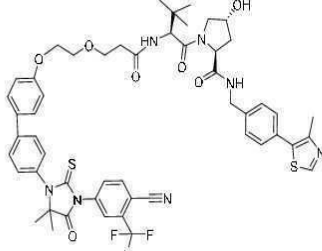
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.82 (s, 1 H), 8.19-8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 8.02-8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.72-7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.61-7.55 (m, 2 H), 7.46-7.37 (m, 6 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 4.71(s, 1 H), 4.61-4.51 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.38-4.31 (m, 1 H), 4.23-4.20 (m, 2 H), 4.01(s, 2 H), 3.96-3.78 (m, 4 H), 3.63 (s, 4 H), 2.43 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1 H), 2.13-2.04 (m, 1 H), 1.61 (s, 6 H), 1.04 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 1040.10 [MH<sup>+</sup>], *t<sub>R</sub>* = 2.26 min (3.0분 작동).

[0803]

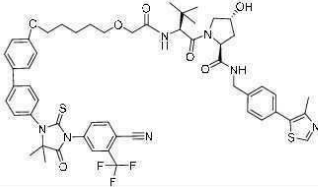
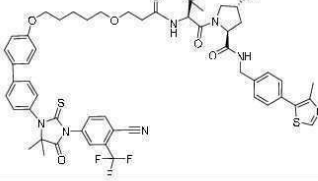
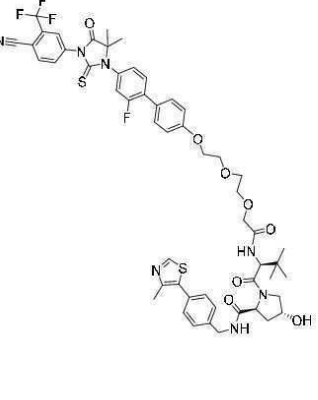
실시예 66의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 74 및 76을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다. 실시예 67의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 68-73, 75, 77-79를 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용하여 합성하였다.

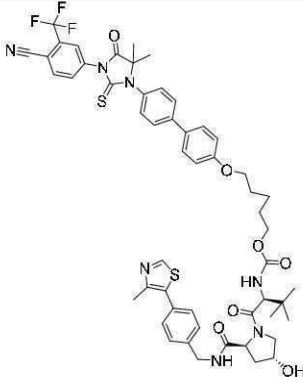
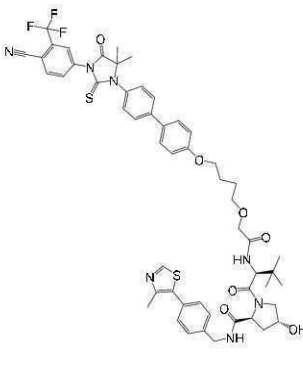
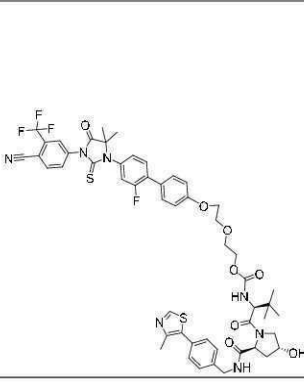
[0804]

[0805] 표 5. 예시적인 화합물.

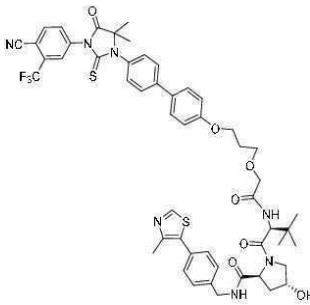
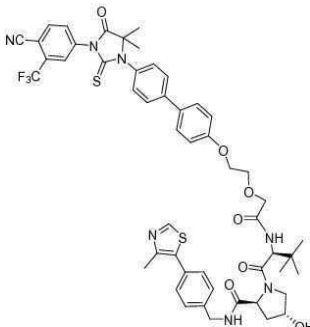
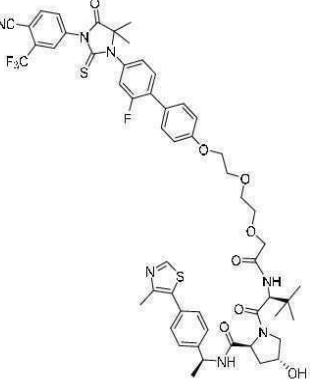
실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
68		<p><b>ABM-14, L-20, 및 ULM-1로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-(2-[2-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]에복시]에복시]프로판아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 6H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.92-3.66 (m, 10H), 2.62-2.45 (m, 5H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1054.50 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.20 min (3.6 분 작동).</p>
69		<p><b>ABM-14, L-21, 및 ULM-1로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-[5-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]펜탄아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.90 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04-8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77-7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.06-7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.61-4.52 (m, 3H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 2H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.86-1.85 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 994.40 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.71 min (3.0 분 작동).</p>
70		<p><b>ABM-14, L-22, 및 ULM-1로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-(3-[2-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]에복시]프로판아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.39 (m, 6H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 3H), 4.37 (s, 1H), 4.23-4.20 (m, 2H), 3.93-3.80 (m, 6H), 2.63-2.45 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.05 (s, 9H);                      LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1010.30 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.68 min (3.0 분 작동).</p>

[0806]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
71		<p><b>ABM-14, L-23, 및 ULM-1 로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(5-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시]옥시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.84 (s, 1 H), 8.19-8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04-8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.38 (m, 6H), 7.02-7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.59-4.46 (m, 3H), 4.37-4.33 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.06 (s, 9H)</p> <p>LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1038.38 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.68 min (3.0 분 작동).</p>
72		<p><b>ABM-14, L-24, 및 ULM-1 로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-(5-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페옥시]옥시)프로판아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.84 (s, 1 H), 8.19-8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04-8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.38 (m, 6H), 7.02-7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.59-4.46 (m, 3H), 4.37-4.33 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1052.39 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.81 min (3.0 분 작동).</p>
73		<p><b>ABM-24, L-29, 및 ULM-1 로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-(4-[4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로페닐]페옥시)에복시]에복시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04-8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 2H), 7.08-7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.62-4.60 (m, 3H), 4.37-4.34 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.89-3.79 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1058.35 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.47 min (4.6 분 작동).</p>

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
74		<p><b>ABM-14, L-25, 및 ULM-1 로부터 제조</b>                      5-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]헥실 N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-[[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]카바모일]피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.18-8.15 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 8.02-8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75-7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 6H), 7.04-7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 4H), 3.92-3.78 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.60 (m, 8H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1023.82 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.36 min (3.6 분 작동)</p>
75		<p><b>ABM-14, L-26, 및 ULM-1 로부터 제조</b>                      (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미드)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04-8.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.75-7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.39 (m, 6H), 7.04-7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.71-4.41 (m, 3H), 4.37-4.32 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.11-4.09 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.23 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1024.10 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.33 min (4.6 분 작동)</p>
76		<p><b>ABM-24, L-18, 및 ULM-1 로부터 제조</b>                      2-[2-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페닐)페녹시]에틸 N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-[[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]카바모일]피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.04-8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.58-7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.10-7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.61-4.57 (m, 3H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.38-4.21 (m, 4H), 3.93-3.90 (m, 3H), 3.84-3.78 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.02 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1044.33 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.21 min. (3.6 분 작동).</p>

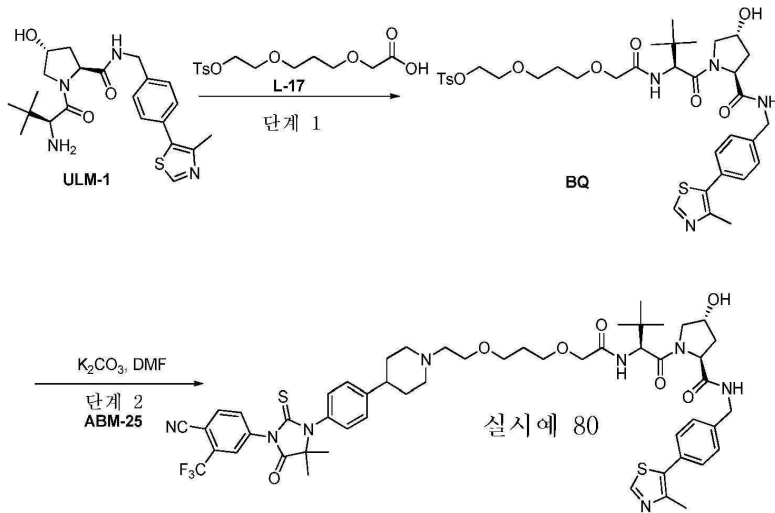
[0808]

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
77		<p><b>ABM-14, L-27, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((3-(2-(4-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐)페페리딘)에톡시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일)-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐)메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.19-8.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.03-8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75-7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72-7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63-7.36 (m, 6H), 7.08-7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 3H), 4.36-4.31 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.91-3.76 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.02 (s, 9H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 1010.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
78		<p><b>ABM-14, L-28, 및 ULM-1 로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((2-[4-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐)페페리딘)에톡시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일)-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐)메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.71-8.69 (m, 1H), 8.19-8.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.03-8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77-7.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 4H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.17-7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.78-4.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29-2.11 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 996.33 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.92 min (5.0 분 작동).</p>
79		<p><b>ABM-24, L-19, 및 ULM-3 으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((2-[2-(4-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로페닐)페페리딘)에톡시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일)-4-하이드록시-N-([1S]-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.76 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.91-7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.45-7.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.99-6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.37-1.36 (m, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1072.4 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.46 min (4.6 분 작동).</p>

[0809]

[0810]

실시예 80: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(2-(4-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페닐)피페리딘-1-일)에톡시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드:



[0811]

[0812] 단계 1: (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-(3-{2-[4-(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}프로폭시)아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 (BQ)의 합성

[0813] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 2-(3-{2-[4-(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}프로폭시)아세트산 (L-17, 300 mg, 0.90 mmol)의 교반된 용액에 EDCI (350 mg, 1.83 mmol), HOBt (240 mg, 1.78 mmol) 및 DIEA (350 mg, 2.71 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 10 min 동안 교반하였다. 그 후에, 이 용액에 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 (ULM-1, 390 mg, 0.91 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 물 (30mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (30 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올 (v:v = 10:1))에 의해 정제하여 BQ (수율: 64%)를 황색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 745.35 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.96 min (2.0 분 작동).

[0814] 단계 2: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-{2-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설피라닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]피페리딘-1-일]에톡시}프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 (실시에 80)의 합성

[0815] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 4-{4,4-디메틸-5-옥소-3-[4-(피페리딘-4-일)페닐]-2-설피라닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (ABM-25, 150 mg, 0.32 mmol), (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-(3-{2-[4-(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}프로폭시)아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 (BQ, 236 mg, 0.32 mmol)의 교반된 용액에 포타슘 카보네이트 (131 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 물 (20mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염화 나트륨 포화 수용액 (20 mL)으로 추출하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 Prep-HPLC에 의해 정제하여 실시에 80 (수율: 7%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

### <sup>1</sup>H NMR

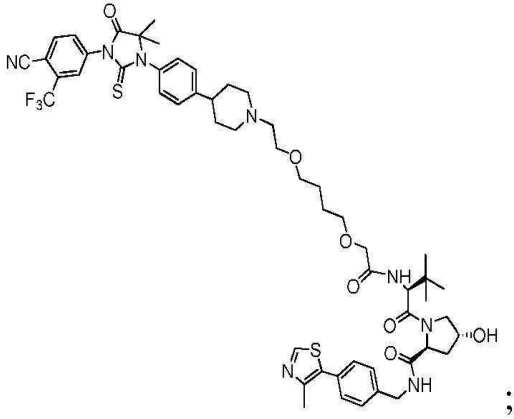
(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.91 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.40 (m, 7H), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (m, 4H), 4.02 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.70 (m, 10H), 3.38 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.26 (m, 8H), 1.54 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1045.35 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.74 min (5.6분 작동).

[0816]

[0817] 실시에 80의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시에 81을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[0818] 실시에 81: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-(4-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페닐)피페리딘-1-일)에톡시)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록

시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[0819]

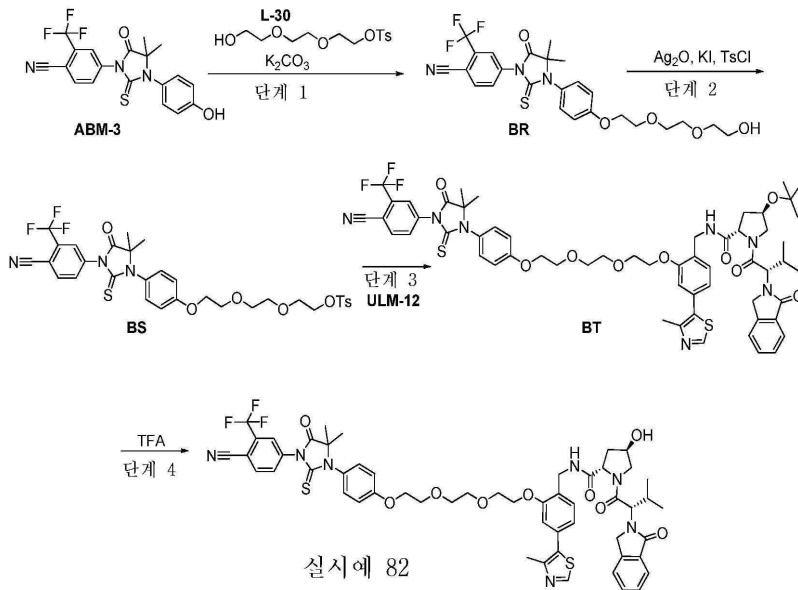
[0820]

[0821]

[0822]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.98 (s, 1H), 8.63-8.61 (m, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 8.11-8.01(m, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 6H), 4.57-4.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.45-4.44 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 5H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 3H), 1.77-1.71 (m, 5H), 1.67-1.61 (m, 6H), 0.94 (s, 9H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 1059.44 [MH<sup>+</sup>].

실시예 82: (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-하이드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드:



[0823]

[0824]

[0825]

단계 1: 4-[3-(4-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에톡시}페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (BR)의 합성

CH<sub>3</sub>CN (20 mL) 중의 4-[3-(4-하이드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (ABM-3, 405 mg, 1.00 mmol)의 교반된 용액에 포타슘 카보네이트 (276 mg, 1.98 mmol) 및 2-(2-(2-[(4-메틸벤젠설폰일)옥시]에톡시)에톡시)에탄-1-올 (L-30, 456 mg, 1.50 mmol)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 80°C로 가열하고, 이 온도에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헥스메틸 에테르 (v:v = 1:1))에 의해 정제하여 BR (수율: 91%)을

갈색 오일로서 제공하였다.

[0826] 단계 2: 2-{2-[2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페녹시)에톡시]에톡시}에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (BS)의 합성

[0827] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 4-[3-(4-{2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에톡시}페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (BR, 490 mg, 0.91 mmol)의 교반된 용액에 토실 클로라이드 (190 mg, 1.00 mmol), 포타슘 아이오다이드 (30.2 mg) 및 은 산화물 (314 mg)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 30°C에서 6h 동안 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 무기 염을 여과에 의해 반응으로부터 제거하고, 용액 상을 진공하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 1:3))에 의해 정제하여 BS (수율: 60%)를 얻은 황색 고형물로서 제공하였다.

[0828] 단계 3: (2S,4R)-4-(3차-부톡시)-N-{{2-(2-[2-(2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페녹시)에톡시]에톡시)에톡시}-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}-1-[(2S)-3-메틸-2-(1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)부탄오일]피롤리딘-2-카복사미드 (BT)의 합성

[0829] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 2-{2-[2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페녹시)에톡시]에톡시}에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (BS, 207 mg, 0.30 mmol) 및 (2S,4R)-4-(3차-부톡시)-N-{{2-하이드록시-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}-1-[(2S)-3-메틸-2-(1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)부탄오일]피롤리딘-2-카복사미드 (ULM-12, 181 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에 포타슘 카보네이트 (83 mg, 0.60 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후 80°C로 가열하고, 동일한 온도에서 밤새 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응물을 이후 rt로 냉각시키고, 물 (10 mL)에 의해 희석한 후, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (v:v = 1 : 1))에 의해 정제하여 BT (수율: 54%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

[0830] 단계 4: (2S,4R)-N-{{2-(2-[2-(2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페녹시)에톡시]에톡시)에톡시}-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}-4-하이드록시-1-[(2S)-3-메틸-2-(1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)부탄오일]피롤리딘-2-카복사미드 (실시에 82)의 합성

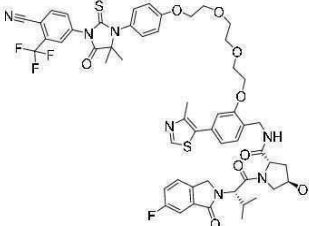
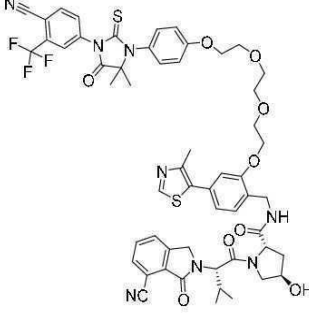
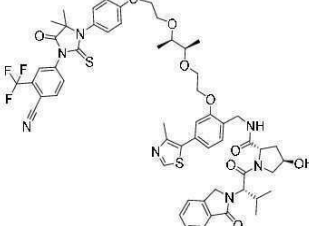
[0831] 디클로로메탄 (5 mL) 중의 (2S,4R)-4-(3차-부톡시)-N-{{2-(2-[2-(2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페녹시)에톡시]에톡시)에톡시}-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}-1-[(2S)-3-메틸-2-(1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)부탄오일]피롤리딘-2-카복사미드 (BT, 180 mg, 0.16 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 6 h 동안 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 소듐 바이카보네이트 포화 수용액을 반응물에 첨가하여 트리플루오로아세트산을 중화시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (10 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 Pre-HPLC에 의해 정제하여 실시에 82 (수율: 31%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.90 (s, 1 H), 8.40-8.38 (d, J = 8.0Hz, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.09-8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.72-7.70 (d, J = 7.6Hz, 1 H), 7.62-7.61 (d, J = 4.0Hz, 2 H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.35-7.33 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.27-7.25 (d, J =8.8Hz, 2 H), 7.10-7.06 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.72-4.69 (d, J =10.8 Hz, 1H), 4.61 -4.41 (m, 2H), 4.41 -4.31 (m, 2H), 4.31 -4.21 (m, 2H), 4.21 -4.11 (m, 2H), 4.11 -4.01 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 5H), 3.69-3.61 (m, 5H), 2.51 (m, 3H), 2.47-2.25 (m, 1 H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.48 (s, 6 H), 0.97- 0.96 (d, J = 6.4Hz, 3H), 0.74-0.72 (d, J = 6.4Hz, 3H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1068.20 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.59 min (3.0 분 작동).

[0832]

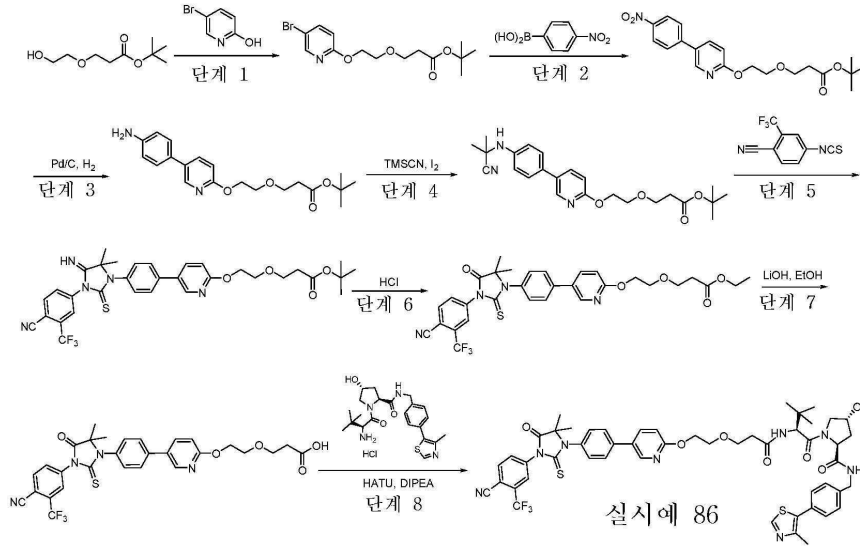
[0833] 실시에 82의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시에 83-85를 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[0834] 표 6. 예시적인 화합물.

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
83		<p><b>ABM-3, L-30, 및 ULM-13으로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-N-([2-(2-[2-(2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]에폭시)에폭시)에폭시]-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)-1-[(2S)-2-(6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)-3-메틸부탄오일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.00-7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.28-7.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 4H), 4.90-7.83 (m, 1H), 4.59-4.46 (m, 6H), 4.26-4.25 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 6H), 3.79-3.77 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.07-1.06 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.85-0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1086.60 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.24 min (3.6 분 작동).</p>
84		<p><b>ABM-3, L-30, 및 ULM-14로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(7-시아노-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)-3-메틸부탄오일]-N-([2-(2-[2-(2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]에폭시)에폭시]에폭시)-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J = 7.2Hz, 2H), 8.01-7.98 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.98-7.76 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 4H), 4.87-7.85 (m, 1H), 4.69-4.41 (m, 6H), 4.25-4.23 (m, 2H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 5H), 3.79-3.77 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.10-1.07 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.88-0.86 (d, J = 6.8Hz, 3H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1093.00 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.22 min (3.6 분 작동).</p>
85		<p><b>ABM-3, L-31, 및 ULM-12로부터 제조</b></p> <p>(2S,4R)-N-([2-(2-[(2R,3R)-3-[2-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페녹시]에폭시]부탄-2-일)옥시]에폭시)-4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)-4-하이드록시-1-[(2S)-3-메틸-2-(1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)부탄오일]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.82 (d, J = 6.65 Hz, 3 H), 1.05 (d, J = 6.65 Hz, 3 H), 1.15 (t, J = 5.48 Hz, 6 H), 1.44 - 1.56 (m, 6 H), 1.98 - 2.10 (m, 2 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.37 - 2.52 (m, 4 H), 3.52 - 3.62 (m, 2 H), 3.89 (td, J = 10.76, 4.70 Hz, 3 H), 3.93 - 4.01 (m, 3 H), 4.09 (br. s., 2 H), 4.16 - 4.24 (m, 2 H), 4.44 - 4.67 (m, 6 H), 4.84 (d, J = 10.96 Hz, 1 H), 6.95 - 7.08 (m, 4 H), 7.19 - 7.30 (m, 2 H), 7.43 (d, J = 7.43 Hz, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 7.78 (d, J = 7.43 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.08 - 8.17 (m, 2 H), 8.43 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 1096.37 [MH<sup>+</sup>]</p>

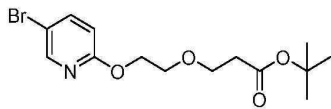
[0835]

[0836] 실시예 86의 합성.



[0837]

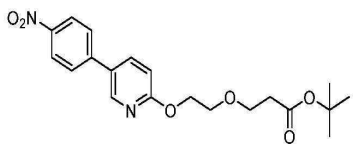
[0838] 단계 1: 3차-부틸 3-{2-[(5-브로모피리딘-2-일)옥시]에톡시}프로파노에이트의 합성:



[0839]

[0840] 질소 분위기하에 0°C에서 테트라하이드로푸란 (120.0 mL) 중의 5-브로모피리딘-2-올 (3.0 g, 17.24 mmol), 3차-부틸 3-(2-하이드록시에톡시)프로파노에이트 (3.3 g, 17.19 mmol) 및 트리페닐포스핀 (6.8 g, 25.81 mmol)의 교반된 용액에 디에틸 디아젠-1,2-디카복실레이트 (4.49 g, 25.78 mmol)를 적가하였다. 생성된 용액을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v/v =1/3)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 50%)을 무색 오일로서 제공하였다.

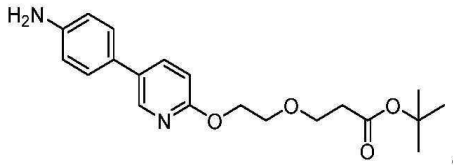
[0841] 단계 2: 3차-부틸 3-(2-[[5-(4-니트로페닐)피리딘-2-일]옥시]에톡시)프로파노에이트의 합성:



[0842]

[0843] 질소 분위기하에서 디옥산 (90.0 mL) 및 물 (9.0 mL)의 혼합된 용매 중의 3차-부틸 3-{2-[(5-브로모피리딘-2-일)옥시]에톡시}프로파노에이트 (3.0 g, 8.67 mmol) 및 (4-니트로페닐)보론산 (1.5 g, 8.87 mmol)의 교반된 혼합물에 포타슘 카보네이트 (2.4 g, 17.36 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (450.0 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 12 h 동안 교반하였다. 용매를 대량 감압하에 제거하고, 생성된 수성 잔여물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (70 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v/v =1/5)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 83%)을 황색 고형물로서 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 389.00 [MH<sup>+</sup>].

[0844] 단계 3: 3차-부틸 3-(2-([5-(4-아미노페닐)피리딘-2-일]옥시)에톡시)프로파노에이트의 합성:



[0845]

[0846] 질소 분위기하에서 에탄올 (200.0 mL) 중의 3차-부틸 3-(2-([5-(4-니트로페닐)피리딘-2-일]옥시)에톡시)프로파노에이트 (2.8 g, 7.21 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐 (1.5 g)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물에 이후 수소 가스를 충전시키고, rt에서 12h 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 제거하고, 용액 상을 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헥스플루오르 에테르, v/v=1/3)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 89%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 358.97 [MH<sup>+</sup>].

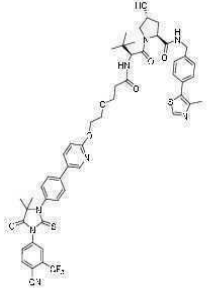
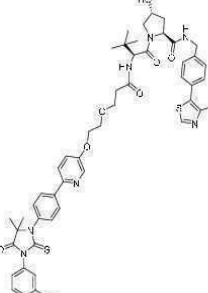
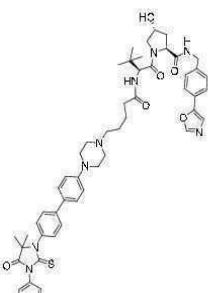
[0847] 실시예 67, 75, 103의 합성을 위해 수행된 유사한 화학에 대하여 기재된 유사한 절차를 사용하여 상기 강조된 화학(단계 4-8)에 따라 3차-부틸 3-(2-([5-(4-아미노페닐)피리딘-2-일]옥시)에톡시)프로파노에이트로부터 실시예 86을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[0848] 실시예 86의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 90을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

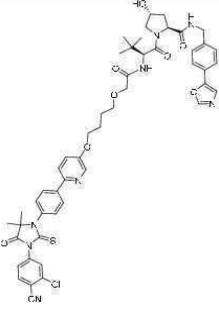
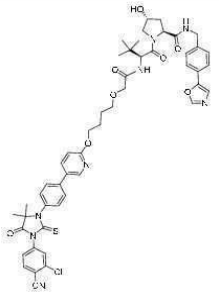
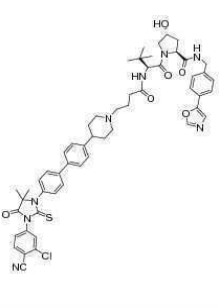
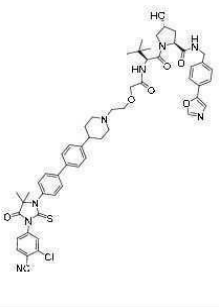
[0849] 실시예 80, 75, 103의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 88, 91-92를 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[0850] 실시예 75의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 87, 89, 93-102, 104-134, 136-142, 146-149를 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

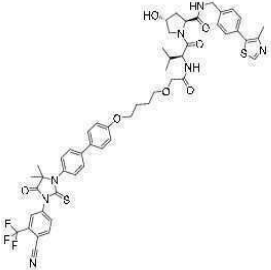
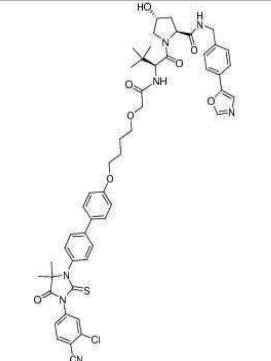
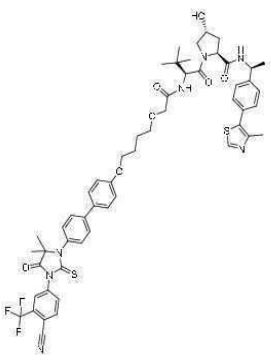
[0851] 표 7. 예시적인 화합물.

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
86		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-[3-(2-[[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]피리딘-2-일]옥시)에폭시]프로판아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.80 (s, 1 H), 8.36-8.30 (m, 1 H), 8.17-8.10 (m, 2 H), 7.96-7.88 (m, 2 H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.46-7.26 (m, 6 H), 6.88-6.80 (m, 1 H), 4.64-4.35 (m, 6 H), 4.30-4.21 (m, 1 H), 3.89-3.65 (m, 8 H), 3.60-3.35 (m, 5 H), 2.23-1.98 (m, 2 H), 1.55 (s, 6 H), 1.02 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1011.20 [MH<sup>+</sup>]</p>
87		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-[3-(2-[[6-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]피리딘-3-일]옥시)에폭시]프로판아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.80 (s, 1 H), 8.36-8.30 (m, 1 H), 8.17-8.10 (m, 2 H), 8.07-7.92 (m, 3 H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.46-7.26 (m, 7 H), 4.61 (s, 1 H), 4.54-4.50 (m, 1 H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 1 H), 4.26-4.15 (m, 2 H), 3.89-3.65 (m, 6 H), 2.64-2.40 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.20-2.10 (m, 1 H), 1.19-1.95 (m, 1 H), 1.55 (s, 6 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1011.20 [MH<sup>+</sup>]</p>
88		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-[5-[4-(4-[4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페놀]피페라진-1-일]펜탄아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.51-8.58 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 5H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.13 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.36-4.45 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 2.27-2.34 (m, 3H), 2.17-2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.52 (m, 10H), 0.96 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 998.30 [MH<sup>+</sup>]</p>

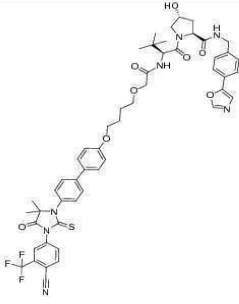
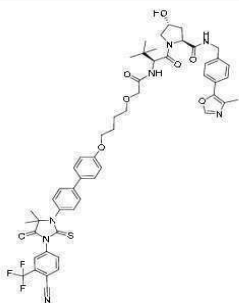
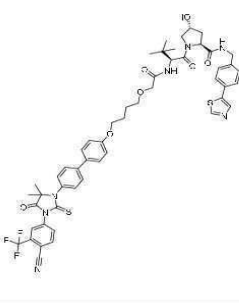
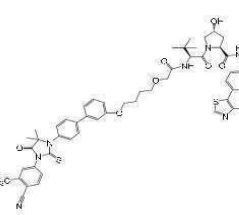
[0852]

<p>89</p>		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-[4-((6-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴)이미다졸리딘-1-일]페닐)피롤리딘-3-일)옥시]부복시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.38 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.10-7.95 (m, 3 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89-7.80 (m, 1 H), 7.71-7.60 (m, 3 H), 7.55-7.40 (m, 6 H), 4.70 (m, 1 H), 4.63-4.45 (m, 3 H), 4.40-4.30 (m, 1 H), 4.22-4.13 (m, 2 H), 4.10-3.92 (m, 2 H), 3.90-3.79 (m, 2 H), 3.70-3.60 (m, 2 H), 2.30-2.21 (m, 1 H), 2.14-2.00 (m, 1 H), 2.00-1.90 (m, 2 H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.58 (s, 6 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 961.20 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>90</p>		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-[4-((5-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴)이미다졸리딘-1-일]페닐)피롤리딘-2-일)옥시]부복시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.42 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.00-7.95 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.79-7.71 (m, 2 H), 7.70-7.61 (m, 3 H), 7.55-7.40 (m, 5 H), 6.90 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.63-4.45 (m, 3 H), 4.42-4.30 (m, 3 H), 4.10-3.96 (m, 2 H), 3.90-3.85 (m, 1 H), 3.84-3.76 (m, 1 H), 3.70-3.60 (m, 2 H), 2.30-2.21 (m, 1 H), 2.14-2.00 (m, 1 H), 2.00-1.90 (m, 2 H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.58 (s, 6 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 961.20 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>91</p>		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-[4-((4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴)이미다졸리딘-1-일]페닐)피롤리딘-1-일]부탄아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69-7.63 (m, 5H), 7.49-7.45 (m, 5H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.60-4.52 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.08 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 983.45 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>92</p>		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-[4-((4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴)이미다졸리딘-1-일]페닐)피롤리딘-1-일]에복시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.69-7.52 (m, 5H), 7.45-7.43 (m, 5H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.61-4.49 (m, 3H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.91-3.77 (m, 4H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.08 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 999.65 [MH<sup>+</sup>]</p>

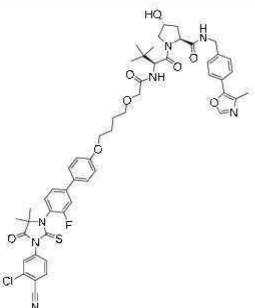
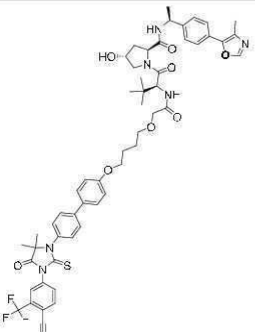
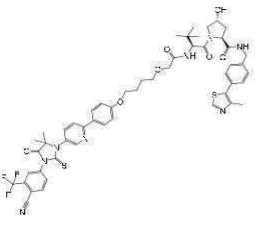
[0853]

<p>93</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3-메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.83 (s, 1 H), 8.67 (t, <i>J</i> = 6.06 Hz, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.96 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.22 Hz, 1 H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.22, 1.96 Hz, 1 H), 7.69 - 7.74 (m, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.37 - 7.46 (m, 6 H), 6.96 - 7.02 (m, 2 H), 4.63 - 4.69 (m, 1H), 4.55 - 4.61 (m, 1 H), 4.48 - 4.55 (m, 2 H), 4.34 - 4.41 (m, 1 H), 4.04 - 4.10 (m, 2 H), 3.98 - 4.03 (m, 2 H), 3.83 - 3.88 (m, 1 H), 3.77 - 3.82 (m, 1 H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.26 Hz, 2 H), 2.42 - 2.47 (m, 3 H), 2.25 (dd, <i>J</i> = 13.30, 7.83 Hz, 1 H), 2.14 (dd, <i>J</i> = 13.30, 6.65 Hz, 1 H), 2.07 (ddd, <i>J</i> = 13.30, 9.00, 4.30 Hz, 1H), 1.89 - 1.97 (m, 2 H), 1.81 - 1.89 (m, 2 H), 1.59 (s, 6 H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.65 Hz, 3 H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.26 Hz, 3 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1010.36 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>94</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.14 (s, 1 H), 8.00-7.91 (m, 1 H), 7.90-7.80 (m, 1 H), 7.71-7.60 (m, 5 H), 7.59-7.51 (m, 2 H), 7.45-7.30 (m, 5 H), 7.05-6.94 (m, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 4.55-4.50 (m, 1 H), 4.49-4.40 (m, 2 H), 4.31-3.25 (m, 1 H), 4.10-4.00 (m, 2 H), 3.99-3.96 (m, 2 H), 3.90-3.70 (m, 2 H), 3.65-3.55 (m, 2 H), 2.22-2.13 (m, 1 H), 2.14-2.00 (m, 1 H), 2.00-1.72 (m, 4 H), 1.56 (s, 6 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 960.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>95</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.18-8.15 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.76-7.71 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2H), 7.64-7.59 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 6H), 7.07-7.04 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 5H), 1.60 (s, 6H), 1.51-1.48 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1038.50 [MH<sup>+</sup>]</p>

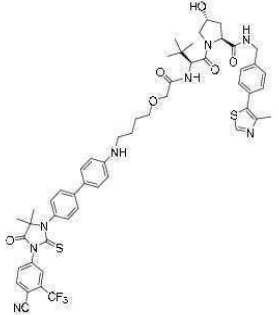
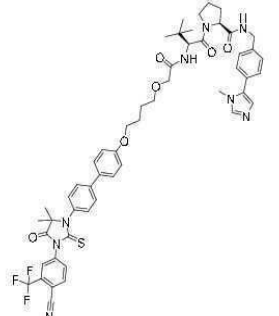
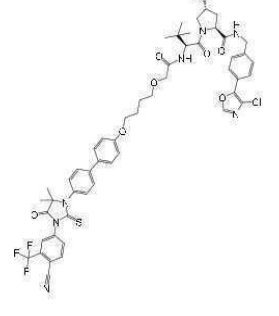
[0854]

<p>96</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.23-8.15 (m, 3H), 8.03-7.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 4H), 7.60-7.57 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 5H), 7.05-7.00 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.50 (m, 3H), 4.36-4.31 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.10-4.08 (m, 4H), 4.03-3.82(m, 2H), 3.68-3.64 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 994.65 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>97</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.18-8.15 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.03-7.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.73-7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.02-7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.52 (m, 3H), 4.37-4.11 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.11-4.07 (m, 4H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.68-3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1008.20 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>98</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89(s, 1H), 8.18-8.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.03-7.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.73-7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 4H), 7.44-7.41(m, 4H), 7.05-7.00 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.68-3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.13-2.08(m, 1H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1010.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>99</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[3-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.44 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.56 (m, 3H), 4.34</p>

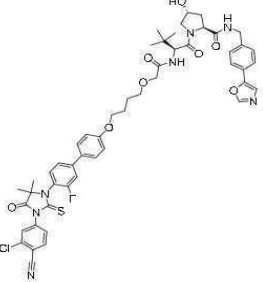
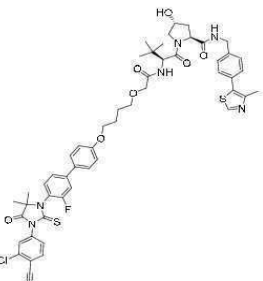
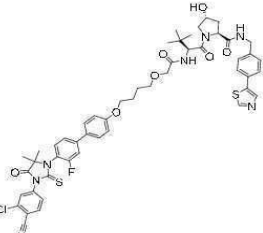
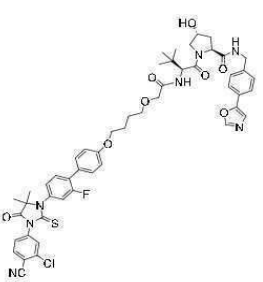
[0855]

		(m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 1024.35 [MH <sup>+</sup> ]
100		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐)페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78-7.64 (m, 5H), 7.53-7.42 (m, 6H), 7.04 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.57-4.27 (m, 4H), 4.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.68-3.53 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.90-1.72 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 992.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
101		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(4-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.19-8.14 (m, 3H), 8.03-8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77-7.73 (d, J=16.0 Hz, 2H), 7.64-7.60 (m, 4H), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.07-7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.01-5.00 (m, 1H), 4.71(s, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.69-3.66 (t, J= 12.0Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.61 (s, 6H), 1.51-1.49 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1022.45 [MH<sup>+</sup>]</p>
102		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(4-[5-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라닐리덴이미다졸리딘-1-일]피리딘-2-일)페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.96 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (m, 4H), 7.89 (m, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.55-3.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 3H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1025.55 [MH<sup>+</sup>]</p>

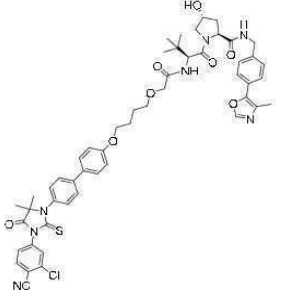
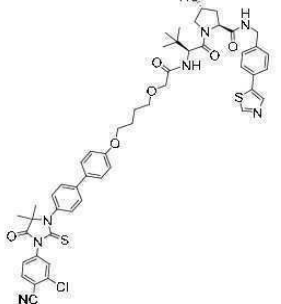
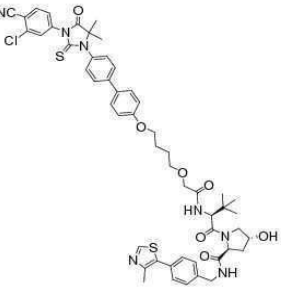
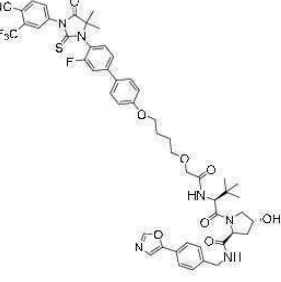
[0856]

<p>103</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-{[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페닐]아미노]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.18-8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03-8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.35 (m, 8H), 6.74-6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.62-4.50 (m, 3H), 4.37-4.32 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.94-3.79 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.01 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1023.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>104</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-{[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.18-8.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.02-7.99 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.73-7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 7H), 7.03-7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.62-4.50 (m, 3H), 4.39-4.33 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 5H), 3.68-3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1007.50 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>105</p>		<p>(2S,4R)-N-[[4-(4-클로로-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]-1-[(2S)-2-[2-(4-{[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.63-8.66 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.55-3.67 (m, 4H), 2.06-2.08 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 3H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1028.50 [MH<sup>+</sup>]</p>

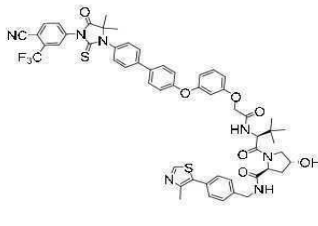
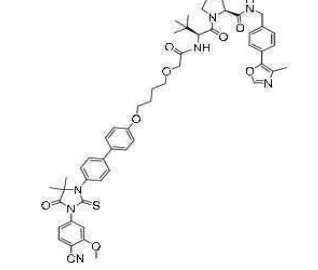
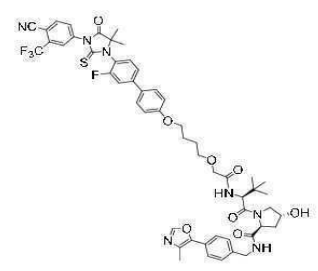
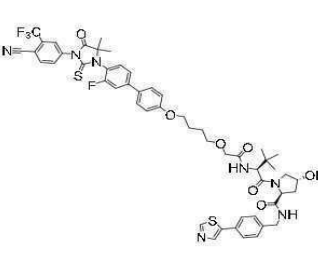
[0857]

<p>106</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐]페녹시)부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70-7.44 (m, 11H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.61-4.52 (m, 3H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 4H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.06 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 978.25 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>107</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐]페녹시)부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78-7.64 (m, 5H), 7.70-7.37 (m, 6H), 7.03 (m, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.57-4.27 (m, 4H), 4.08 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1008.50 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>108</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐]페녹시)부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.61-8.56 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78-7.36 (m, 11H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.47-4.22 (m, 4H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 994.50 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>109</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페닐]페녹시)부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.23 (s, 1H), 8.19-7.99 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.61 (m, 4H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.47-7.46 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.05-7.02 (d, <i>J</i> = 8.7Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.36-4.31 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.96-3.79 (m, 2H), 3.69-3.65 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 4H), 1.60(s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 978.25 [MH<sup>+</sup>]</p>

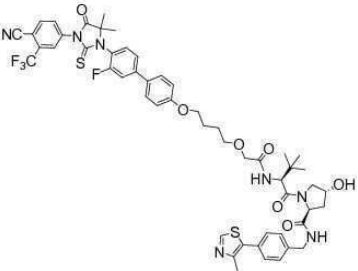
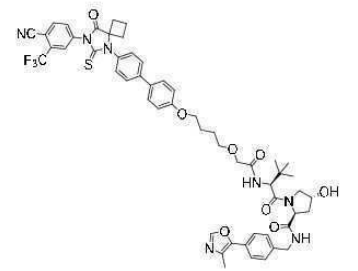
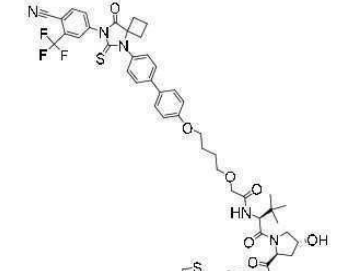
[0858]

<p>110</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.08 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.69-7.56 (m, 4H), 7.48-7.39 (m, 5H), 7.19-7.17 (d, J = 6.3Hz, 1H), 7.02-6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.52 (m, 3H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 4.03-4.01 (m, 5H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.09-2.01(m, 1H), 1.95-1.84 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 974.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>111</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98-7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 7H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.03-7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.61-4.50 (m, 3H), 4.35-4.30 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 976.20 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>112</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.81 (s, 1H), 7.98-7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 3H), 7.58-7.56 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.48-7.38 (m, 6H), 7.02-6.99(d, J = 8.7Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 3H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 4.02-4.00 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.68-3.64 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.58(s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 990.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>113</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐]페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.62-8.56 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.63 (m, 7H), 7.51-7.38 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.58-4.26 (m, 5H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66-3.56 (m, 4H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1012.30 [MH<sup>+</sup>]</p>

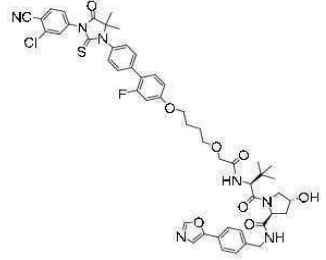
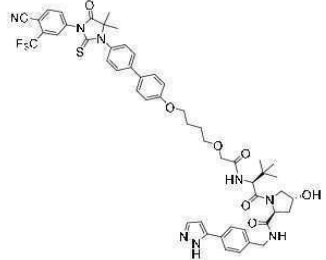
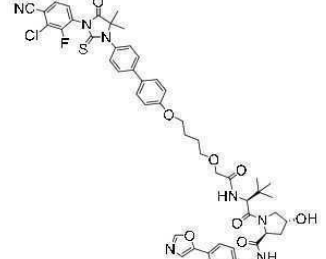
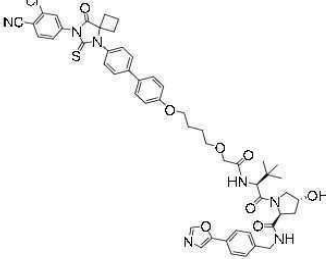
[0859]

<p>114</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.81 (s, 1 H), 8.14-8.05 (m, 2 H), 8.00-7.95 (m, 1 H), 7.75-7.69 (m, 2 H), 7.65-7.59 (m, 2 H), 7.44-7.20 (m, 7 H), 7.10-7.00 (m, 2 H), 6.80-6.78 (m, 1 H), 6.75-6.55 (m, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 4.60-4.40 (m, 5 H), 4.30-4.20 (m, 1 H), 3.90-3.65 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.25-2.21 (m, 1 H), 2.14-2.00 (m, 1 H), 1.55 (s, 6 H), 0.99 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 1044.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>115</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-메톡시페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.08 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.60-7.55 (d, J=15.9 Hz, 4H), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.19-7.16 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.02-6.99 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 7H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.67-3.63 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 971.45 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>116</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66-8.61 (m, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 4H), 7.53-7.40 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.58-4.27 (m, 5H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1026.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>117</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.58-4.44 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1028.30 [MH<sup>+</sup>].</p>

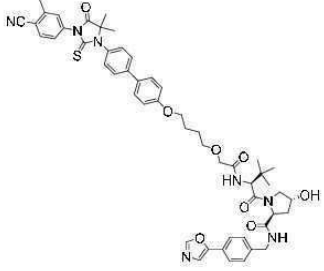
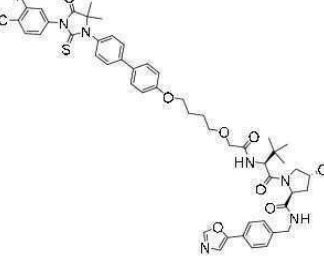
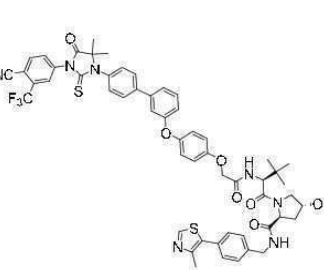
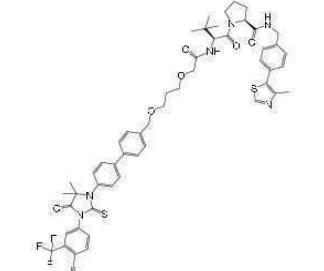
[0860]

<p>118</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-3-플루오로페닐)페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.76-7.64 (m, 4H), 7.51-7.39(m, 6H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.56-4.38 (m, 3H), 4.36-4.27(m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 2.45(s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.84-1.82(m, 2H), 1.75-1.73(m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 0.94 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1042.25 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>119</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-{7-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-8-옥소-6-설파닐리덴-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.17-8.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.78-7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.04-7.01 (d, <i>J</i> = 8.7Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 3H), 4.37-4.32(d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 4.12-4.11 (m, 2H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1020.35 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>120</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-{7-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-8-옥소-6-설파닐리덴-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.02-8.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.78-7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 6H), 7.04-7.01 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 3H), 4.47-4.32(d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H), 4.08-4.01(m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1036.25 [MH<sup>+</sup>]</p>

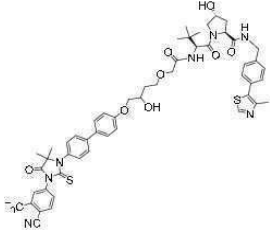
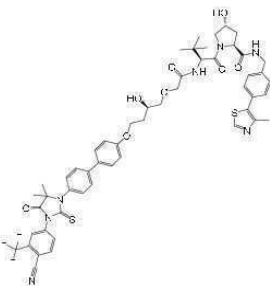
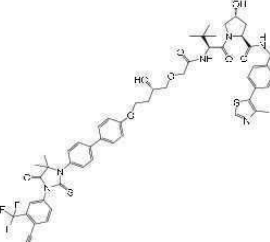
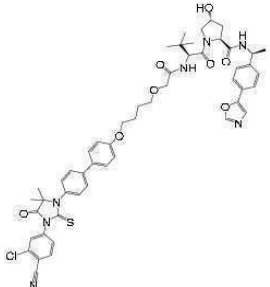
[0861]

<p>121</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]-3-플루오로페녹시)부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.14 (s, 1 H), 8.00-7.91 (m, 1 H), 7.90-7.80 (m, 1 H), 7.71-7.58 (m, 5 H), 7.50-7.41 (m, 6 H), 6.90-6.71 (m, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 4.58-4.41 (m, 3 H), 4.30-4.22 (m, 1 H), 4.12-4.01 (m, 2 H), 3.99-3.94 (m, 2 H), 3.90-3.70 (m, 2 H), 3.65-3.55 (m, 2 H), 2.22-2.13 (m, 1 H), 2.14-2.00 (m, 1 H), 2.00-1.72 (m, 4 H), 1.56 (s, 6 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 978.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>122</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(4-[4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시)부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.25-8.15 (m, 2H), 8.05-8.00 (s, 1 H), 7.78-7.70 (m, 4 H), 7.70-7.58 (m, 3 H), 7.48-7.39 (m, 4 H), 7.08-7.00 (m, 2 H), 6.69-6.60 (s, 1 H), 4.95-4.85 (s, 1 H), 4.65-4.58 (s, 1 H), 4.55-4.49 (m, 2 H), 4.40-4.30 (s, 1 H), 4.15-4.08 (m, 2 H), 4.05-4.00 (m, 2 H), 3.90-3.85 (s, 1 H), 3.82-3.75 (s, 1 H), 3.70-3.60 (m, 2 H), 2.28-2.20 (s, 1 H), 2.15-2.05 (s, 1 H), 1.98-1.89 (m, 4 H), 1.63-1.59 (m, 6 H), 1.10-1.00 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 993.35 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>123</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(4-[4-[3-(3-클로로-4-시아노-2-플루오로페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시)부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.88-7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 3H), 7.69-7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.43 (m, 5H), 7.05-7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.73-4.59 (m, 3H), 4.52-4.37 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.84-3.83 (m, 1H), 3.69-3.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 978.26 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>124</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(4-[4-[7-(3-클로로-4-시아노페닐)-8-옥소-6-설파닐리덴-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일]페닐]페녹시)부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.99-7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67-7.61 (m, 5H), 7.48-7.43 (m, 5H), 7.06-7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.73-4.59 (m, 3H), 4.52-4.37 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.70-3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66-2.62 (m, 4H), 2.13-2.00 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 972.25 [MH<sup>+</sup>]</p>

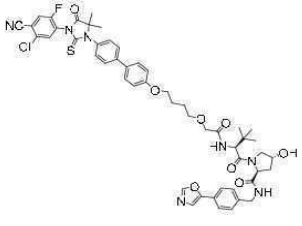
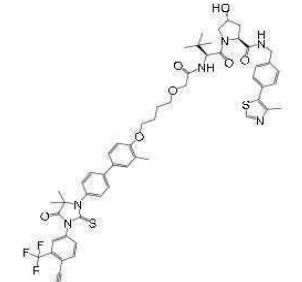
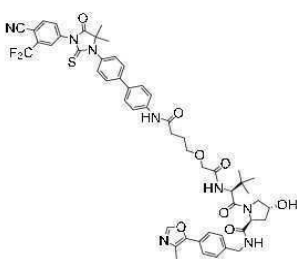
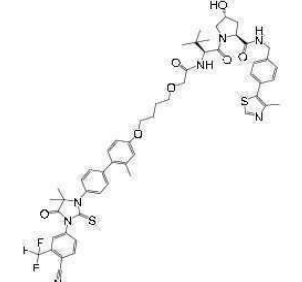
[0862]

<p>125</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(4-시아노-3-메틸페닐)]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.67-7.63 (m, 6H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 5H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.47-4.26 (m, 4H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.66-3.57 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 5H), 1.52 (s, 6H), 0.93 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 940.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>126</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(4-시아노-3-플루오로페닐)]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.67-7.63 (m, 6H), 7.43-7.39 (m, 5H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.47-4.26 (m, 4H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 5H), 1.53 (s, 6H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 944.50 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>127</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-[3-(4-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.81 (s, 1 H), 8.14-8.05 (m, 2 H), 8.00-7.95 (m, 1 H), 7.75-7.69 (m, 2 H), 7.55-7.32 (m, 8 H), 7.20-7.15 (m, 1 H), 7.10-7.00 (m, 4 H), 6.99-6.85 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.65-4.60 (m, 2 H), 4.63-4.55 (m, 1 H), 4.50-4.40 (m, 2 H), 4.30-4.20 (m, 1 H), 3.90-3.80 (m, 1 H), 3.75-3.65 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.25-2.21 (m, 1 H), 2.14-2.00 (m, 1 H), 1.55 (s, 6 H), 0.99 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i>, 1044.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>128</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[3-[4-(4-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페닐]메복시]프로폭시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (m, 6H), 7.39 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61 (m, 5H), 4.34 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.02 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1024.20 [MH<sup>+</sup>]</p>

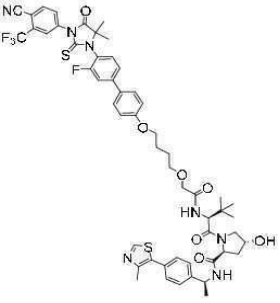
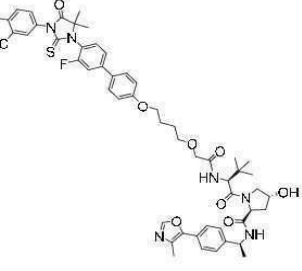
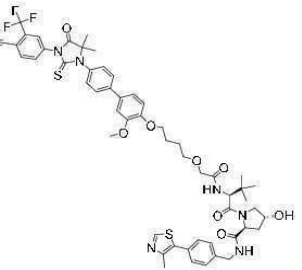
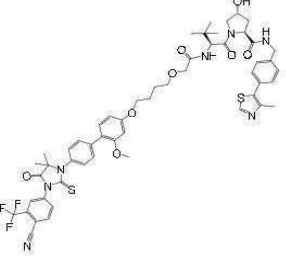
[0863]

<p>129</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(4-[4-(3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)-3-하이드록시부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (m, 6H), 7.07 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1040.25 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>130</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[(2R)-4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)-2-하이드록시부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.81 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (m, 6H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.56 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.05 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1040.20 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>131</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[(2S)-4-[4-(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)-2-하이드록시부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (m, 6H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.56 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.05 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1040.20 [MH<sup>+</sup>].</p>
<p>132</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(4-[4-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시)부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(1,3-옥사졸-5-일)에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.22 (s, 1H), 7.97-7.95(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.75-7.58 (m, 7H), 7.47(s, 1H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.06-7.01 (d, J=14.1 Hz, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.61-4.55(m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.13-4.09 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.02-4.00 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 2.19-2.16(m, 1H), 2.03-1.84 (m, 5H), 1.58 (s, 6H), 1.49-1.47(d, J=6.9 Hz, 3H) 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 974.20, 976.20 [MH<sup>+</sup>]</p>

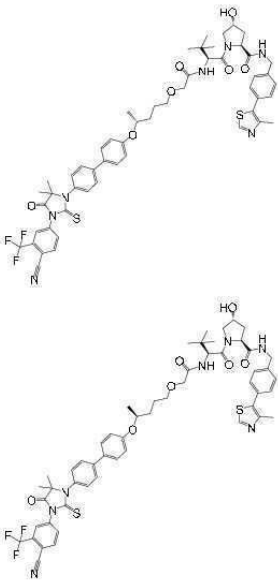
[0864]

<p>133</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(5-클로로-4-시아노-2-플루오로페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.18-7.94 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 6H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.04-7.01 (d, J = 8.7Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 3H), 4.53-4.34 (d, J = 15.2Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 978.26[MH<sup>+</sup>]</p>
<p>134</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]-2-메틸페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 10.4 Hz, 7H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.37-4.38 (m, 2H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.55-3.69 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.91-1.93 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1038.35 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>135</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(3-[4-(4-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페닐]카바모일]프로복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.19-8.16 (d, J = 12.4Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, J = 10.8Hz, 1H), 7.78-7.75 (d, J = 11.2Hz, 2H), 7.75-7.60 (m, 6H), 7.57-7.44 (m, 4H), 4.87 (s, 1H), 4.73-4.57 (m, 3H), 4.52-4.37 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 2.59-2.54 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1021.25[MH<sup>+</sup>]</p>
<p>136</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-(4-[4-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)-3-메틸페녹시]부복시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 8H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.50-4.60 (m, 3H), 4.31-4.34 (m, 1H), 3.96-4.11 (m, 4H), 3.81-3.87 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1038.40 [MH<sup>+</sup>]</p>

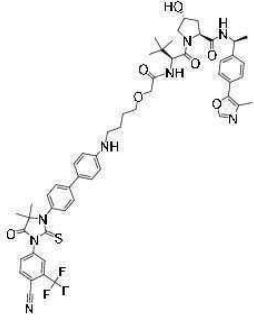
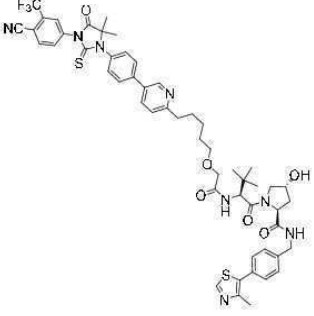
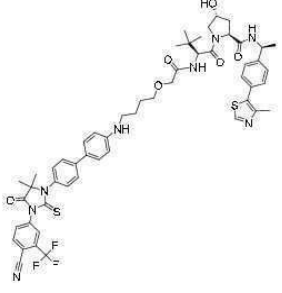
[0865]

<p>137</p>		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-{4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐)페녹시]부복시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.60-3.56 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1056.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>138</p>		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-{4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐)페녹시]부복시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46-8.40 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 4H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.59-3.56 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1040.25 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>139</p>		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-{4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]-2-메톡시페녹시]부복시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 7H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 3H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.85-1.75 (m, 5H), 1.55 (s, 6H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1054.25 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>140</p>		<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-{4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]-3-메톡시페녹시]부복시)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.37 (m, 7H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> =</p>

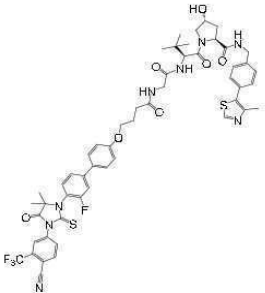
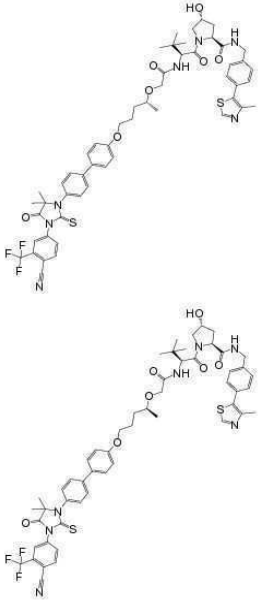
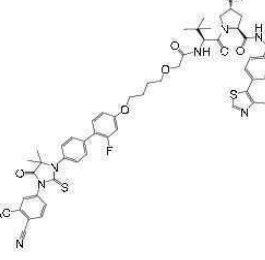
[0866]

		<p>9.6 Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 3H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.85-1.75 (m, 5H), 1.56 (s, 6H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1054.25 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>141, 142</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[[[(4S)-4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]헨틸]옥시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[[[(4R)-4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]헨틸]옥시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 2H), 8.04-8.02 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 7.75-7.73 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 6H), 7.03-7.01 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.73-4.58 (m, 4H), 4.50-4.39 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.84-3.83 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.23 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 4H), 1.62(s, 6H), 1.37-1.34 (m, 3H), 1.12 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1038.15[MH<sup>+</sup>]</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 2H), 8.04-8.02 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 7.75-7.73 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 6H), 7.03-7.01 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.73-4.58 (m, 4H), 4.50-4.39 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.84-3.83 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.23 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 4H), 1.62(s, 6H), 1.37-1.34 (m, 3H), 1.12 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1038.15[MH<sup>+</sup>]</p>

[0867]

<p>143</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-{[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페닐]아미노}부복시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.20-8.17 (m, 3H), 8.03-8.01 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.70-7.67 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.52-7.40 (m, 4H), 6.78-6.76 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.23-3.22 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.49-1.48 (d, J = 4.4Hz, 3H), 1.04 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1021.25[MH<sup>+</sup>]</p>
<p>144</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(5-[5-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]피리딘-2-일]펜틸]옥시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.01 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.72-8.70 (m, 1 H), 8.21-8.18 (m, 2 H), 8.04-7.96 (m, 4 H), 7.65-7.47 (m, 2 H), 7.46-7.38 (m, 4 H), 4.73 (s, 1 H), 4.63-4.50 (m, 3 H), 4.41-4.37 (m, 1 H), 4.05-3.99 (m, 2 H), 3.89-3.85 (m, 1 H), 3.85-3.84 (m, 1 H), 3.63-3.60 (m, 2 H), 3.14-3.10 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.30-2.28 (m, 1 H), 2.15-2.03 (m, 1 H), 1.94-1.93 (m, 2 H), 1.78-1.76 (m, 2 H), 1.63-1.59 (m, 8 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1023.45[MH<sup>+</sup>]</p>
<p>145</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-{[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페닐]아미노}부복시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.19-8.16 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.03-8.00 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 4H), 7.53-7.37 (m, 8H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 5H), 1.61 (s, 6H), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1037.10[MH<sup>+</sup>]</p>

[0868]

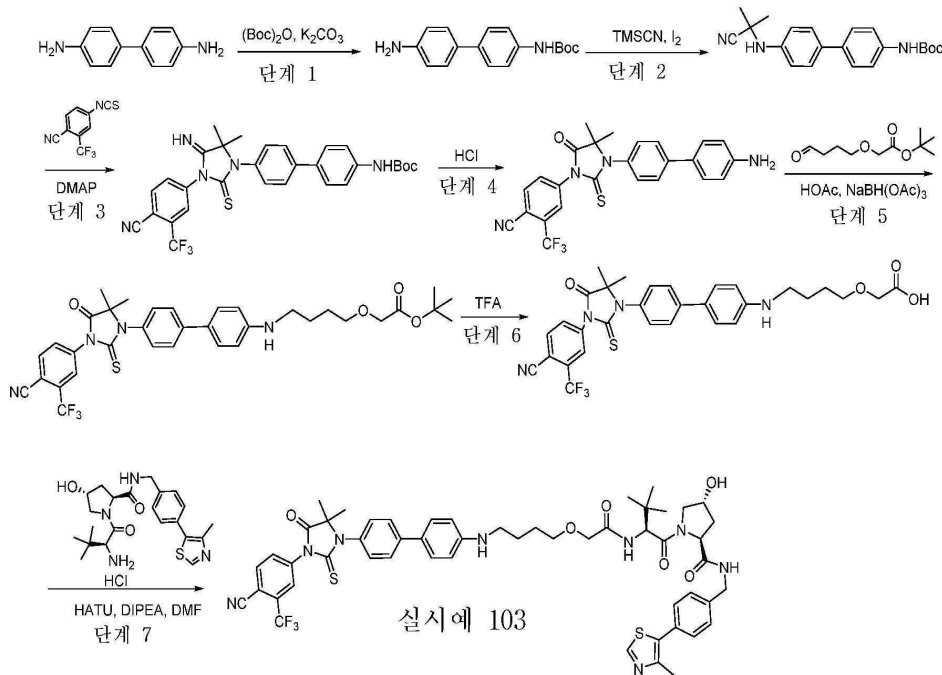
<p>146</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐)페녹시]부탄아미도]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.66 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1055.10 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>147, 148</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-((2R)-5-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시]헨탄-2-일]옥시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 8.02-8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.01-6.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.58-4.50 (m, 3H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 3H), 3.86-3.81 (m, 3H), 3.71-3.61 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.02 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1038.10 [MH<sup>+</sup>]</p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-((2R)-5-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]페녹시]헨탄-2-일]옥시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 8.02-8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.01-6.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.70-4.50 (m, 3H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 4H), 3.86-3.81 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.01 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1038.10 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>149</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{4-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)페닐]-3-플루오로페닐]부탄아미도]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.80 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 8.00-7.95 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 7H), 6.88-6.72 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.61-4.52 (s, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.32-4.22 (s, 1H), 4.18-4.02 (m, 2H),</p>

[0869]

[0870]

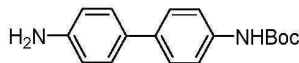
실시예 103의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 135, 143-145를 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[0871] 실시예 103의 합성:



[0872]

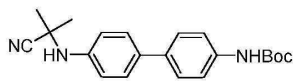
[0873] 단계 1: 3차-부틸 N-[4-(4-아미노페닐)페닐]카바메이트의 합성:



[0874]

[0875] N,N-디메틸포름아미드 / 테트라하이드로푸란 / 물 (v/v/v = 100/300/50 mL)의 혼합된 용매 중의 4-(4-아미노페닐)아닐린 (15.0 g, 81.42 mmol)의 교반된 용액에 포타슘 카보네이트 (9.5 g, 68.74 mmol) 및 디-3차-부틸 디카보네이트 (13.67 g, 62.63 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 5h 동안 교반하였다. 반응물을 이후 물 (500 mL)에 의해 희석하고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v:v = 1:2)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 97%)을 황색 고형물로서 제공하였다.

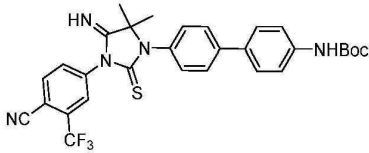
[0876] 단계 2: 3차-부틸 N-(4-{4-[(1-시아노-1-메틸에틸)아미노]페닐}페닐)카바메이트의 합성:



[0877]

[0878] 질소 분위기하에서 아세톤 (100 mL) 중의 3차-부틸 N-[4-(4-아미노페닐)페닐]카바메이트 (7.0 g, 24.62 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 트리메틸실란카보닐트릴 (4.9 g, 49.49 mmol)을 적가하고, 이어서, 0°C에서 여러 배치로 아이오딘 (630.0 mg, 2.48 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15h 동안 rt에서 교반하였다. 그 후에, 반응물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭시키고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (70 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v:v = 1:3)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 87%)을 황색 고형물로서 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 352.20 [MH<sup>+</sup>].

[0879] 단계 3: 3차-부틸 N-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-4-이미노-5,5-디메틸-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페닐]카바메이트의 합성:

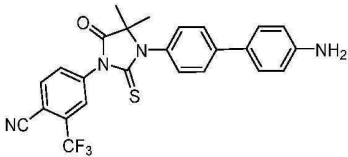


[0880]

[0881] 질소 분위기 하에 rt에서 톨루엔 (40.0 mL) 중의 3차-부틸 N-(4-{4-[(1-시아노-1-메틸에틸)아미노]페닐}페닐)카바메이트 (3.1 g, 8.82 mmol)의 교반된 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (1.6 g, 13.10 mmol) 및 4-이소티오시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (2.0 g, 8.76 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 12h 동안 100℃로 오일 배스에서 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v:v = 1:1)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 36%)을 황색 고형물로서 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 580.30 [MH<sup>+</sup>].

[0882]

단계 4:  
4-{3-[4-(4-아미노페닐)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴의 합성:

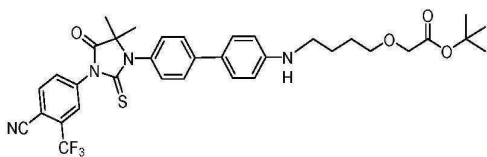


[0883]

[0884] 메탄올 (20 mL) 중의 3차-부틸 N-[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-4-이미노-5,5-디메틸-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페닐]카바메이트 (2.0 g)의 교반된 용액에 염화 수소 (물 중의 3 N 용액, 5 mL)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 2 h 동안 70℃로 오일 배스에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 감압하에 농축시켜 메탄올을 대량 제거하였다. 생성된 수성 혼합물에 소듐 바이카보네이트 (포화 수용액)를 첨가하여 pH를 ~8로 조절하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (80 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v:v = 1:2)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 45%)을 황색 고형물로서 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 481.15 [MH<sup>+</sup>].

[0885]

단계 5: 3차-부틸 2-(4-{[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페닐]아미노}부톡시)아세테이트의 합성:

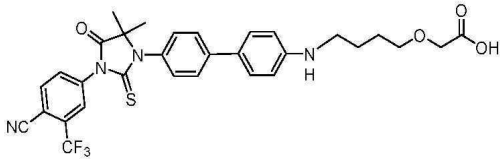


[0886]

[0887] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 4-{3-[4-(4-아미노페닐)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (200.0 mg, 0.42 mmol)의 교반된 용액에 아세트산 (0.01 mL) 및 3차-부틸 2-(4-옥소부톡시)아세테이트 (93.0 mg, 0.46 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10 min 동안 rt에서 교반한 후, 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (124.0 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 의해 희석하고, 디클로로메탄 (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v:v = 1:2)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 36%)을 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 667.20 [MH<sup>+</sup>].

[0888]

단계 6: 2-(4-{[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페닐]아미노}부톡시)아세트산의 합성:



[0889]

[0890] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 3차-부틸 2-(4-{[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설과닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페닐]아미노}부톡시)아세테이트 (100.0 mg, 0.15 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 (2.0 mL)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 2h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 감압하에 농축시켜 미정제 물질 (수율: 99% 미정제 기준)을 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계 반응을 위해 사용하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 611.10[MH<sup>+</sup>].

[0891]

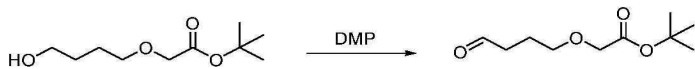
단계 7: 실시예 103의 합성.

[0892]

이 화합물은 실시예 75의 합성에 대하여 기재된 마지막 단계(아미드 커플링)에서 유사한 절차에 따라 2-(4-{[4-(4-{3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설과닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페닐]아미노}부톡시)아세트산 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-{[4-(4-메틸-1,3-디아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드로부터 합성하였다.

[0893]

**3차-부틸 2-(4-옥소부톡시) 아세테이트의 합성:**



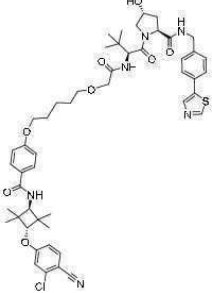
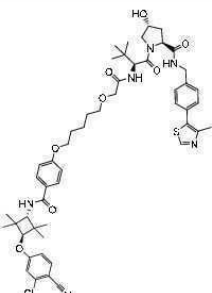
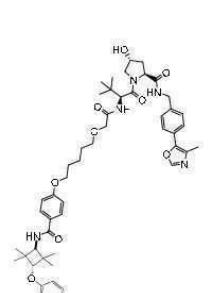
[0894]

[0895] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 3차-부틸 2-(4-하이드록시부톡시)아세테이트 (1.0 g, 4.90 mmol)의 교반된 용액에 (1,1,1-트리아세톡시)-1,1-디하이드로-1,2-벤즈아이오독솔-3(1H)-온 (2.7 g, 6.37 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (20 mL x 2)로 희석하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르, v/v = 1:2)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 50%)을 무색 오일로서 제공하였다.

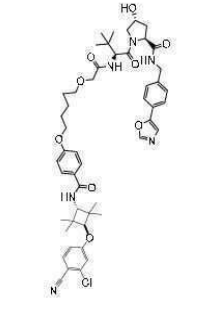
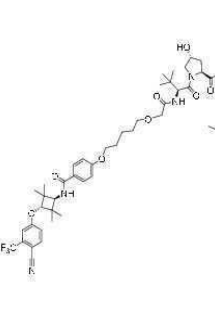
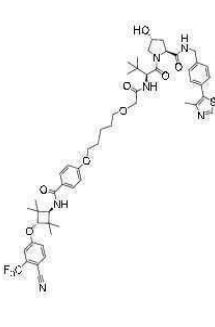
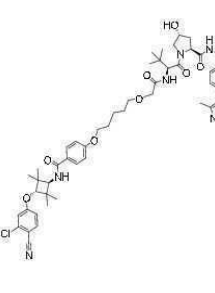
[0896]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.68 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

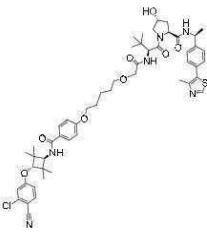
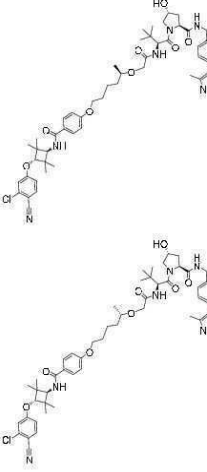
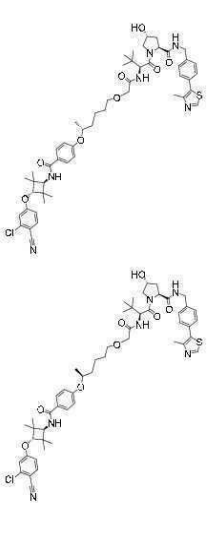
[0897] 표 8. 예시적인 화합물.

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
150		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)헨틸]옥시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (s, 9H), 1.22 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.56-1.58 (m, 2H), 1.68-1.70 (m, 2H), 1.83-1.86 (m, 2H), 2.11-2.12 (m, 1H), 2.54 (br, 1H), 3.52-3.63 (m, 3H), 3.91-4.16 (m, 7H), 4.28-4.54 (m, 5H), 4.70-4.71 (m, 1H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.80-6.97 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.72-7.74 (m, 2H), 8.03-8.10 (m, 2H), 8.78 (br, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>): m/z 941.20 [M+H]<sup>+</sup></p>
151		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)헨틸]옥시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.47-4.58 (m, 3H), 4.31-4.41 (m, 1H), 3.87-4.18 (m, 7H), 3.73 (s, 1H), 3.58 (br. s., 2H), 3.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.46-2.55 (m, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.26 (br. s., 6H), 1.22 (s, 6H), 0.95 (s, 9H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 955.42 [MH]<sup>+</sup></p>
152		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)헨틸]옥시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.48-4.56 (m, 3H), 4.34 (dd, J = 5.3, 15.1 Hz, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 3.3, 11.2 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.49 (ddd, J = 4.7, 8.0, 13.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 8.2, 13.3 Hz, 1H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.26-1.28 (m, 6H), 1.22 (s, 6H), 0.96 (s, 9H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 940.44 [MH]<sup>+</sup>.</p>

[0898]

<p>153</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)펜틸]옥시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.34 (s, 3H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48-4.55 (m, 3H), 4.32 (dd, J = 5.3, 15.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 4H), 3.84-3.97 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 3.5, 11.3 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.40-2.57 (m, 4H), 2.11 (dd, J = 8.0, 13.5 Hz, 1H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 0.96 (s, 9H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 926.42 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>154</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[5-(4-[[트랜스-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)펜틸]옥시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.10 (s, 1 H), 7.90-7.83 (m, 1 H), 7.80-7.71 (m, 2 H), 7.60-7.52 (m, 2 H), 7.49-7.541 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.23-7.19 (m, 1 H), 7.00-6.89 (m, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 4.60-4.40 (m, 3 H), 4.35-4.25 (m, 2 H), 4.15-4.10 (m, 1 H), 1.09-3.98 (m, 2 H), 3.97-3.90 (m, 2 H), 3.85-3.70 (m, 2 H), 3.63-3.49 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.25-2.10 (m, 1 H), 2.09-2.00 (m, 1 H), 1.89-1.79 (m, 2 H), 1.80-1.45 (m, 4H), 1.33-1.14 (m, 12 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 973.35 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>155</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[5-(4-[[트랜스-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)펜틸]옥시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.84 (s, 1 H), 7.90-7.84 (m, 1 H), 7.80-7.70 (m, 2 H), 7.45-7.32 (m, 4 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 7.28-7.20 (m, 1 H), 7.00-6.89 (m, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 4.60-4.50 (m, 1 H), 4.46-4.40 (m, 1 H), 4.27-4.20 (m, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 4.15-4.00 (m, 2 H), 3.99-3.95 (m, 2 H), 3.90-3.80 (m, 2 H), 3.59-3.51 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.25-2.10 (m, 1 H), 2.11-2.00 (m, 1 H), 1.85-1.75 (m, 2 H), 1.70-1.50 (m, 4 H), 1.33-1.14 (m, 12 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 989.30 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>156</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)펜틸]옥시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.14 (s, 1 H), 7.85-7.80 (m, 2 H), 7.78-7.72 (m, 1 H), 7.65-7.55 (m, 2 H), 7.47-7.40 (m, 2 H), 7.15-7.10 (m, 1 H), 7.15-6.95 (m, 3 H), 5.03-4.94 (m, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.60-4.50 (m, 1 H), 4.46-4.40 (m, 1 H), 4.27-4.25 (m, 1 H), 4.15-4.00 (m, 3 H), 3.99-3.95 (m, 2 H), 3.90-3.80 (m, 1 H), 3.79-3.80 (m, 1 H), 3.63-3.49 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.25-2.10 (m, 1 H), 2.09-1.80 (m, 3 H), 1.79-1.50 (m, 4 H), 1.48-1.46 (m, 3 H), 1.33-1.14 (m, 12 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 953.35 [MH<sup>+</sup>]</p>

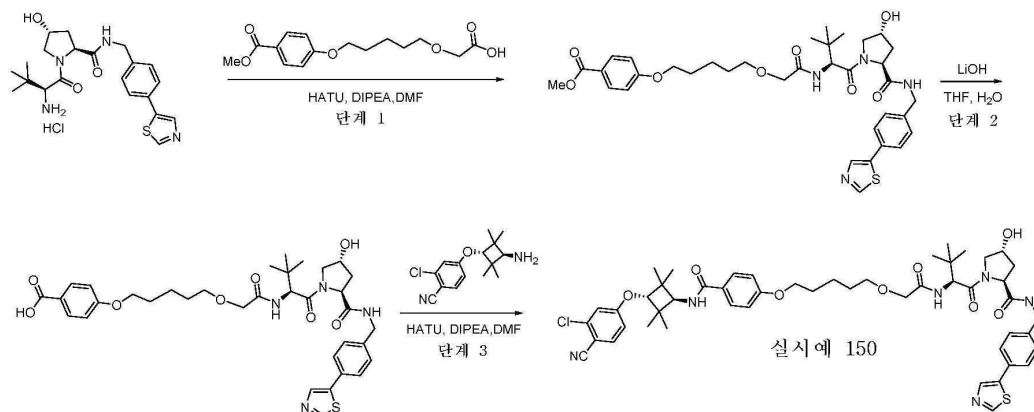
[0899]

<p>157</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-([5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페녹시]펜틸]옥시)아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.90 (s, 1 H), 7.85-7.00 (m, 3 H), 7.50-7.39 (m, 4 H), 7.15-7.10 (s, 1 H), 7.05-6.95 (m, 3 H), 5.05-4.98 (m, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.65-4.52 (m, 1 H), 4.48-4.40 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.15-4.10 (m, 3 H), 4.00 (m, 2 H), 4.02-3.70 (m, 2 H), 3.70-3.58 (m, 2 H), 2.50 (m, 3 H), 2.45-2.35 (m, 1 H), 2.28-2.15 (m, 1 H), 2.08-1.82 (m, 4 H), 1.80-1.45 (m, 7 H), 1.39-1.20 (m, 12 H), 1.10-1.00 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 969.50 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>158, 159</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-((2R)-6-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페녹시]헥산-2-일]옥시)아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-((2S)-6-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페녹시]헥산-2-일]옥시)아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>
<p>160, 161</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-((5S)-5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페녹시]헥실]옥시)아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-((5R)-5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페녹시]헥실]옥시)아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1 H), 7.75-7.67 (m, 3 H), 7.44-7.36 (m, 4 H), 7.09 (s, 1 H), 6.96-6.91 (m, 3 H), 4.84 (s, 1 H), 4.66-4.47 (m, 4 H), 4.36-4.31 (m, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.93-3.91 (m, 2 H), 3.83-5.78 (m, 2 H), 3.55-3.51 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.12-2.10 (m, 1 H), 2.09-1.95 (m, 1 H), 1.67-1.62 (m, 6 H), 1.30-1.28 (m, 9 H), 1.18 (s, 6 H), 1.00 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 969.10 [MH<sup>+</sup>]</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1 H), 7.75-7.67 (m, 3 H), 7.44-7.36 (m, 4 H), 7.10 (s, 1 H), 6.96-6.91 (m, 3 H), 4.66 (s, 1 H), 4.58-4.48 (m, 4 H), 4.35-4.03 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.92-3.86 (m, 2 H), 3.83-5.55 (m, 2 H), 3.53-3.51 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.20-2.10 (m, 1 H), 2.09-2.01 (m, 1 H), 1.67-1.62 (m, 6 H), 1.30 (s, 9 H), 1.19 (s, 6 H), 1.00 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 969.15 [MH<sup>+</sup>]</p>

[0900]

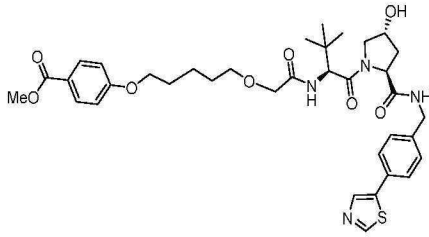
[0901]

실시예 150의 합성:



[0902]

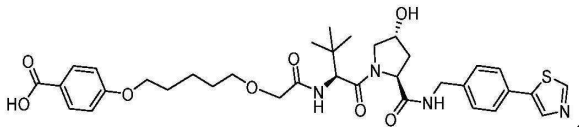
[0903] 단계 1: 메틸 4-{{[5-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)펜틸]옥시}벤조에이트의 합성:



[0904]

[0905] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 2-({5-[4-(메톡시카보닐)페녹시]펜틸]옥시)아세트산 (200 mg), (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-{{[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}피롤리딘-2-카복사미드 염화 수소 염 (149 mg, 0.32 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (185 mg, 1.44 mmol)의 교반된 용액에 HATU (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트) (203 mg, 0.54 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물이 rt로 가온되게 하고, rt에서 20min 동안 교반하였다. TLC 및 LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액 메틸렌 디클로라이드 중의 2% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율 25%, 2개의 단계)를 백색 고형물로서 수득하였다. Mass: (ES<sup>+</sup>): m/z 695.30 [M+H<sup>+</sup>].

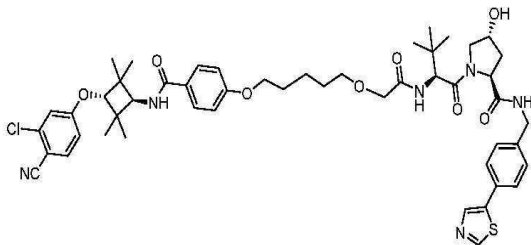
[0906] 단계 2: 4-{{[5-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)펜틸]옥시}벤조산의 합성:



[0907]

[0908] 테트라하이드로푸란 (4 mL)-물 (2 mL)-메탄올 (1 ml)의 혼합된 용매 중의 메틸 4-{{[5-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)펜틸]옥시}벤조에이트 (150 mg, 0.22 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 일수화물 (36 mg, 0.86 mmol)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 35°C에서 밤새 교반하였다. TLC 및 LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 수성 HCl (3N)로 산성화시켜 pH를 3-4로 조절하고, 메틸렌 디클로라이드 (50 mL × 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 생성물 (110 mg, 미정제)을 백색 고형물로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. Mass: (ES<sup>+</sup>): m/z 681.20 [M+H<sup>+</sup>].

[0909] 단계 3: 실시예 150의 합성:

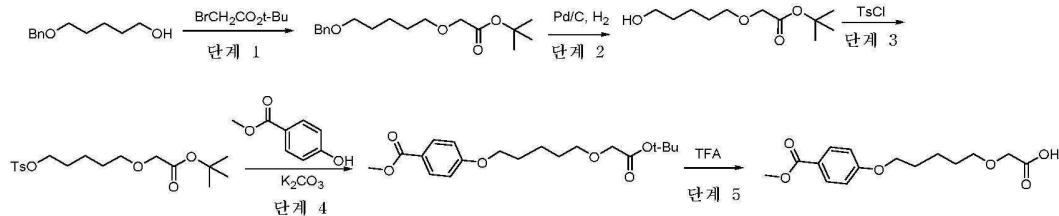


[0910]

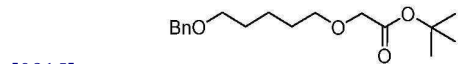
[0911] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중의 4-{{[5-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)펜틸]옥시}벤조산 (110 mg, 0.16 mmol), 2-클로로-4-[트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 염화 수소 염 (50 mg, 0.16 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (77 mg, 0.64 mmol)의 교반된 혼합물에 HATU ((2-(7-아자-

1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트 )) (68 mg, 0.18 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt로 가온되게 하고, rt에서 20min 동안 교반하였다. TLC 및 LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (40 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (50mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 분취용 TLC (용리액: 메틸렌 디클로라이드 중의 5% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율 25%, 2개의 단계)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0912] 2-({5-[4-(메톡시카보닐)페녹시]펜틸}옥시)아세트산의 합성



[0913] 단계 1: 3차-부틸 2-([5-(벤질옥시)펜틸]옥시)아세테이트의 합성:

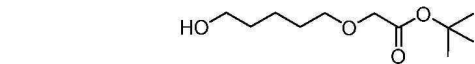


[0914] 메틸렌 디클로라이드 (60 mL) 중의 5-(벤질옥시)펜탄-1-올 (10 g, 51.5 mmol), 3차-부틸 2-브로모아세테이트 (40.2 g, 206 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 클로라이드 (14.2 g, 51.5 mmol)의 교반된 혼합물에 소듐 하이드록사이드 (40 ml, 물 중의 35%)를 rt에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 메틸렌 디클로라이드 (200 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 수거하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 3차-부틸 2-([5-(벤질옥시)펜틸]옥시)아세테이트 (수율 31.6%)를 열은 황색 오일로서 수득하였다.

LC-MS: (ES<sup>+</sup>): m/z 331.10 [M+Na<sup>+</sup>], <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ

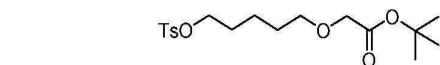
1.48 (s, 9H), 1.63-1.67 (m, 6H), 3.46-3.53 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H).

[0917] 단계 2: 3차-부틸 2-([5-하이드록시펜틸]옥시)아세테이트의 합성:



[0918] 질소 분위기하에서 에탄올 (100 ml) 중의 3차-부틸 2-([5-(벤질옥시)펜틸]옥시)아세테이트 (5 g, 16.2 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐 (10%, 600 mg)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기하에서(수소 별론) 50℃로 밤새 교반하였다. TLC는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 탄소 상 팔라듐을 여과를 통해 제거하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 3차-부틸 2-([5-하이드록시펜틸]옥시)아세테이트 (2.5 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

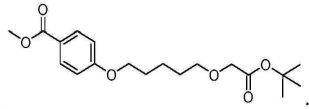
[0919] 단계 3: 3차-부틸 2-({5-[4-(메틸벤질설포닐)옥시]펜틸}옥시)아세테이트의 합성:



[0920] 무수 메틸렌 디클로라이드 (50 mL) 중의 3차-부틸 2-([5-하이드록시펜틸]옥시)아세테이트 (2.5 g, 미정제) 및 트리에틸아민 (3.5 g, 34.5 mmol)의 교반된 용액에 무수 메틸렌 디클로라이드 (8 mL) 중의 4-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.7 g, 13.8 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합이 rt로 가온되게 하고, rt에서 밤새 교반하였다. TLC는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 혼합물을 rt에서 포타슘 카보네이트 수용액 (1N, 50 mL)

으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL × 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 메틸렌 디클로라이드 중의 1% 메탄올)에 의해 정제하여 3차-부틸 2-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)아세테이트 (수율 35.1%)를 무색 오일로서 수득하였다. Mass: (ES<sup>+</sup>): m/z 395.10 [MNa<sup>+</sup>].

[0924] 단계 4: 메틸 4-({5-[2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시]펜틸}옥시)벤조에이트의 합성:



[0925]

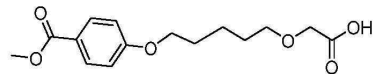
[0926] 아세트니트릴 (15 mL) 중의 3차-부틸 2-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)아세테이트 (1.0g, 2.7 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (266 mg, 1.6 mmol)의 교반된 혼합물에 메틸 4-하이드록시벤조에이트 (500 mg, 3.29 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류시켰다. TLC는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (150 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (용리액: 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 4-({5-[2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시]펜틸}옥시)벤조에이트 (수율 33%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0927]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (s, 9H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

[0928]

단계 5: 2-({5-[4-(메톡시카보닐)페녹시]펜틸}옥시)아세트산의 합성:



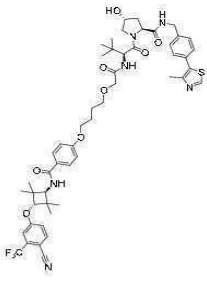
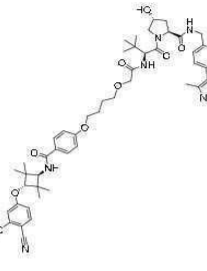
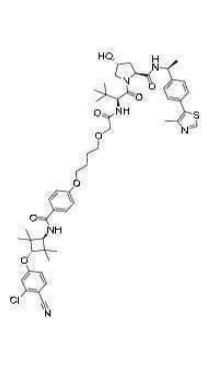
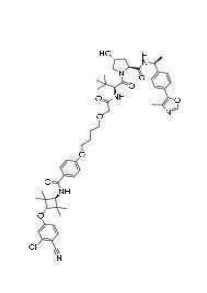
[0929]

[0930] DCM (4 mL) 중의 메틸 4-({5-[2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시]펜틸}옥시)벤조에이트 (300 mg, 0.85 mmol)의 교반된 용액에 TFA (2 ml)를 rt에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. TLC는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 용매를 증발시켜 2-({5-[4-(메톡시카보닐)페녹시]펜틸}옥시)아세트산 (200 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

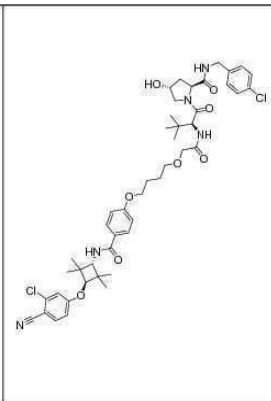
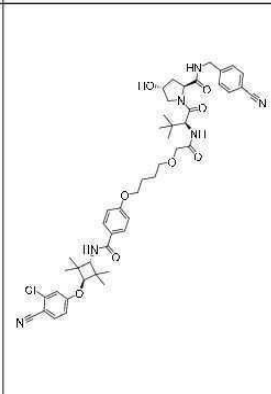
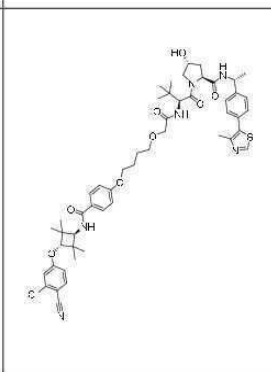
[0931]

실시에 150의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시에 151-157을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.



<p>165</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-[4-(4-[[트렌스-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라에틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)부복시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3 H), 7.44-7.36 (m, 4 H), 7.09 (s, 1 H), 6.96-6.91 (m, 3 H), 4.84 (s, 1 H), 4.66-4.47 (m, 4 H), 4.36-4.31 (m, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.93-3.91 (m, 2 H), 3.83-5.78 (m, 2 H), 3.55-3.51 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.12-2.10 (m, 1 H), 2.09-1.95 (m, 1 H), 1.67-1.62 (m, 6 H), 1.30-1.28 (m, 9 H), 1.18 (s, 6 H), 1.00 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 969.10 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>166</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-[4-(4-[[트렌스-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라에틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)부복시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, 1 H), 7.80-7.70 (m, 2 H), 7.69-7.50 (m, 2 H), 7.49-7.40 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.28-7.08 (m, 1 H), 7.00-6.82 (m, 2 H), 4.72 (s, 1 H), 4.60-4.40 (m, 3 H), 4.39-4.20 (m, 2 H), 4.19-4.00 (m, 3 H), 3.99-3.95 (m, 2 H), 3.92-3.70 (m, 2 H), 3.69-3.53 (m, 2 H), 2.40-2.32 (m, 3 H), 2.30-2.18 (m, 1 H), 2.15-2.01 (m, 1 H), 2.00-1.60 (m, 4 H), 1.35-1.28 (m, 6 H), 1.25-1.15 (m, 6 H), 1.03-1.00 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 959.60 [MH<sup>+</sup>].</p>
<p>167</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-[4-(4-[[트렌스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라에틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)부복시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.82 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 2 H), 7.74-7.62 (s, 1 H), 7.61-7.53 (m, 2 H), 7.49-7.35 (m, 2 H), 7.19-7.10 (s, 1 H), 7.08-6.80 (m, 3 H), 5.08-4.91 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.60-4.59 (m, 1 H), 4.45-4.36 (m, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 4.11-4.05 (m, 3 H), 4.01-3.96 (m, 2 H), 3.95-3.70 (m, 2 H), 3.69-3.45 (m, 2 H), 2.40-2.35 (m, 3 H), 2.21-2.04 (s, 1 H), 2.00-1.70 (m, 4 H), 1.60-1.40 (m, 3 H), 1.21-1.12 (m, 12 H), 1.00-0.95 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 478.45 [(M/2)<sup>+</sup>]</p>
<p>168</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-[4-(4-[[트렌스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라에틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)부복시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.82 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 2 H), 7.74-7.62 (s, 1 H), 7.61-7.53 (m, 2 H), 7.49-7.35 (m, 2 H), 7.19-7.10 (s, 1 H), 7.08-6.80 (m, 3 H), 5.08-4.91 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.60-4.59 (m, 1 H), 4.45-4.36 (m, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 4.11-4.05 (m, 3 H), 4.01-3.96 (m, 2 H), 3.95-3.70 (m, 2 H), 3.69-3.45 (m, 2 H), 2.40-2.35 (m, 3 H), 2.21-2.04 (s, 1 H), 2.00-1.70 (m, 4 H), 1.60-1.40 (m, 3 H), 1.21-1.12 (m, 12 H), 1.00-0.95 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 478.45 [MH<sup>+</sup>]</p>

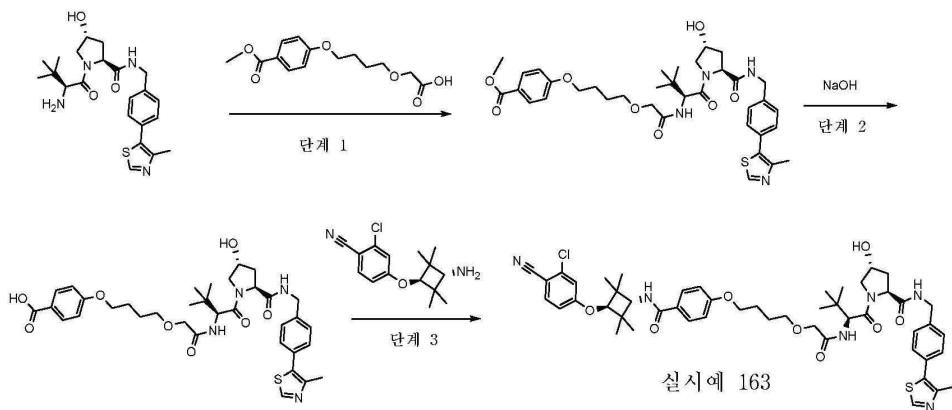
[0934]

<p>169</p> 	<p>(2S,4R)-N-[(4-클로로페닐)메틸]-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-[4-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)부톡시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.80 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 7.24 - 7.37 (m, 4 H), 7.13 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 6.94 - 7.04 (m, 3 H), 4.69 (s, 1 H), 4.54 (dd, J = 8.80, 7.63 Hz, 1 H), 4.43 - 4.51 (m, 2 H), 4.24 - 4.32 (m, 2 H), 4.08 - 4.16 (m, 3 H), 3.95 - 4.06 (m, 2 H), 3.84 - 3.90 (m, 1 H), 3.76 - 3.83 (m, 1 H), 3.65 (t, J = 6.26 Hz, 2 H), 2.21 (dd, J = 13.11, 7.63 Hz, 1 H), 2.06 (ddd, J = 13.30, 9.19, 4.50 Hz, 1 H), 1.90 - 1.98 (m, 2 H), 1.80 - 1.89 (m, 2 H), 1.28 (s, 6 H), 1.22 (s, 6 H), 0.95 - 1.15 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 878.28[MH<sup>+</sup>]</p>
<p>170</p> 	<p>(2S,4R)-N-[(4-시아노페닐)메틸]-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-[4-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)부톡시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.80 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 6.94 - 7.05 (m, 3 H), 4.69 (s, 1 H), 4.49 - 4.62 (m, 4 H), 4.34 (d, J = 16.04 Hz, 1 H), 4.29 (s, 1 H), 4.08 - 4.17 (m, 3 H), 3.95 - 4.06 (m, 2 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 3.80 (dd, J = 11.15, 3.72 Hz, 1 H), 3.65 (t, J = 6.06 Hz, 2 H), 2.23 (dd, J = 13.11, 7.63 Hz, 1 H), 2.06 (ddd, J = 13.11, 9.19, 4.30 Hz, 1 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 1.81 - 1.90 (m, 2 H), 1.28 (s, 6 H), 1.22 (s, 6 H), 0.92 - 1.18 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 869.32 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>171</p> 	<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-[4-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)부톡시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1R)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.85(s, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (m, 3H), 5.00 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 0.92 (s, 9H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 955.45 [MH<sup>+</sup>]</p>

[0935]

[0936]

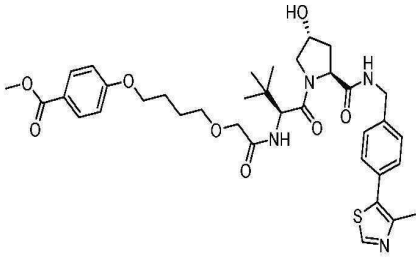
실시예 163의 합성:



[0937]

[0938]

단계 1: 메틸 4-[4-(([(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-((4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐)메틸]카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일)메톡시)부톡시]벤조에이트의 합성



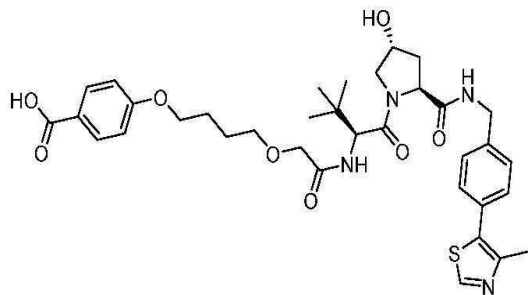
[0939]

[0940]

메틸렌 클로라이드 (2.0 mL) 중의 2-(4-[4-(메톡시카보닐)페녹시]부톡시)아세트산 (22.0 mg, 77.9  $\mu\text{mol}$ ) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (36.3 mg, 77.9  $\mu\text{mol}$ )의 교반된 용액에 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트 (25.0 mg, 77.9  $\mu\text{mol}$ ) 및 디이소프로필에틸아민 (40.5  $\mu\text{L}$ , 233  $\mu\text{mol}$ )을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하였고, LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 용리액: 헵탄/아세톤 (v:v = 100:0 내지 0:100))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 78%)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 695.3138 [MH<sup>+</sup>].

[0941]

단계 2: 4-[4-({(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일}카바모일)메톡시)부톡시]벤조산의 합성:



[0942]

[0943]

메탄올 (2.0 mL) 중의 4-[4-({(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일}카바모일)메톡시)부톡시]벤조에이트 (42.4 mg, 61.0  $\mu\text{mol}$ )의 교반된 용액에 물 중의 1M NaOH (0.5 mL, 12.5 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 1.0 M 수성 HCl로 켄칭시킨 후, 감압하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 수성 잔여물을 EtOAc (15 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 생성물 (수율: 82%)을 백색 고형물로서 제공하였다. 이 물질을 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 681.2986 [MH<sup>+</sup>].

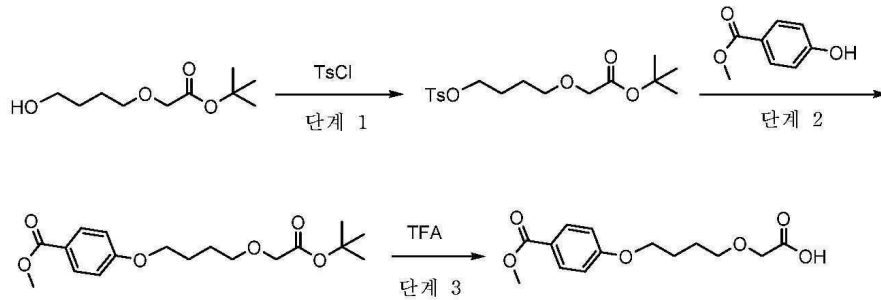
[0944]

단계 3: 실시예 163의 합성:

[0945]

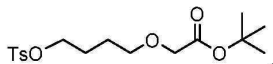
메틸렌 클로라이드 (2.0 mL) 중의 2-클로로-4-[트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 (13.9 mg, 50.2  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-[4-({(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일}카바모일)메톡시)부톡시]벤조산 (34.2 mg, 50.2  $\mu\text{mol}$ )의 교반된 용액에 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트 (16.1 mg, 50.2  $\mu\text{mol}$ ) 및 디이소프로필에틸아민 (26.0  $\mu\text{L}$ , 150  $\mu\text{mol}$ )를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1.5 시간 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 켄칭시키고, DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 수성 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH (v:v = 90:10))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 39%)을 오프 화이트(off white)색 고형물로서 제공하였다.

[0946] 2-{4-[4-(메톡시카보닐)페녹시]부톡시}아세트산의 합성:



[0947]

[0948] 단계 1: 3차-부틸 2-{4-[4-(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}아세테이트의 합성:



[0949]

[0950] 이 물질은 3차-부틸 2-({5-[4-(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)아세테이트의 합성에 대하여 상기 기재된 유사한 절차에 따라 3차-부틸 2-(4-하이드록시부톡시)아세테이트 및 4-톨루엔설포닐 클로라이드로부터 합성하였다.

[0951] 단계 2: 메틸 4-{4-[2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시]부톡시}벤조에이트의 합성.

[0952] 아세트니트릴 (2.0 mL) 중의 메틸 4-하이드록시벤조에이트 (27.99 mg, 184.0 μmol) 및 3차-부틸 2-{4-[4-(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}아세테이트의 교반된 혼합물에 포타슘 카보네이트 (34.67 mg, 250.9 μmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 용리액: 헵탄/아세톤 (v:v = 100:0 내지 50:50))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 94%)을 투명한 오일로서 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 361.16 [M+Na].

[0953] 단계 3: 2-{4-[4-(메톡시카보닐)페녹시]부톡시}아세트산의 합성:

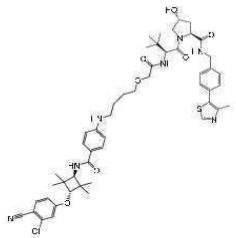
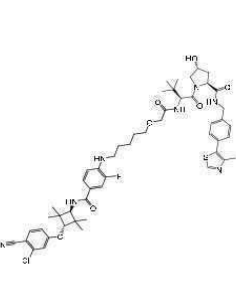
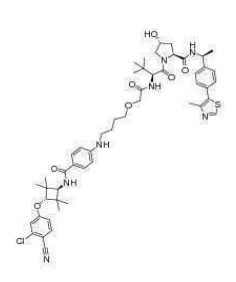
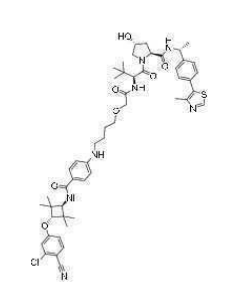
[0954] 디클로로메탄 (1.0 mL) 중의 메틸 4-{4-[2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시]부톡시}벤조에이트 (53.1 mg, 156 μmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 (1.0 mL, 12.9 mmol)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 rt에서 30분 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 생성물 (수율: 99% 미정제 물질 기준)을 오프 화이트색 고형물로서 제공하였다. 미정제 물질을 이후 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 305.10.

[0955] 실시예 163의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 162, 164-171을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[0956] 표 10. 예시적인 화합물.

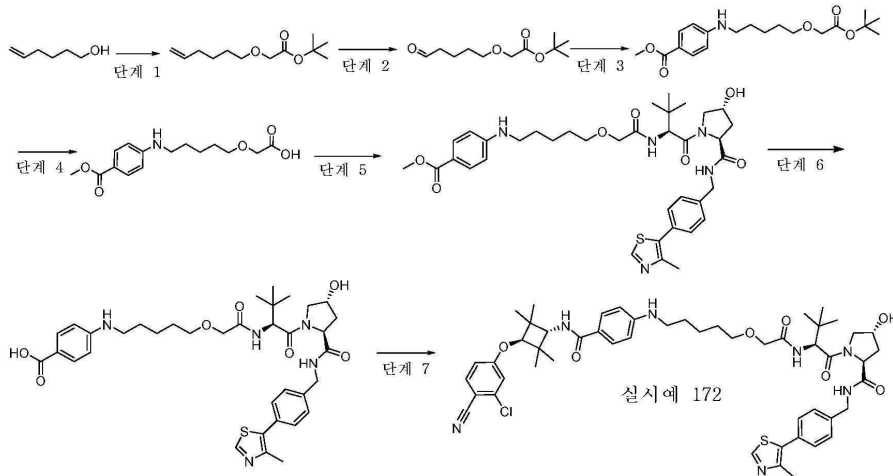
실시예#	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
172		(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-(5-[4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐)아미노]헨틸]옥시)아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.07-6.12 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.50-4.59 (m, 3H), 4.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 3.5, 11.3 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.65-1.71 (m, 4H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.24-1.33 (m, 9H), 1.22 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.86-0.91 (m, 3H). LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 955.43 [MH <sup>+</sup> ]
173		(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-(5-[4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐)아미노]헨틸]옥시)아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.08-6.12 (m, 1H), 4.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.60 (m, 3H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 3.5, 11.3 Hz, 1H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.18 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.68 (td, J = 7.2, 14.5 Hz, 4H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.26 (d, J = 0.8 Hz, 9H), 1.22 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.86-0.91 (m, 3H). LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 939.46 [MH <sup>+</sup> ]
174		(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[2-(5-[4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐)아미노]헨틸]옥시)아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드 <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.88 (s, 1 H), 7.80-7.65 (m, 3 H), 7.50-7.33 (m, 4 H), 7.16 (s, 1H), 7.03-6.93 (m, 1 H), 6.54-6.43 (m, 2 H), 5.02 - 4.95 (m, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.65-4.50 (m, 1 H), 4.46-4.40 (m, 1 H), 4.29-4.25 (m, 1 H), 4.20-4.15 (m, 1 H), 4.04-3.90 (m, 2 H), 3.89-3.85 (m, 1 H), 3.80-3.73 (m, 1 H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.25-1.95 (m, 1 H), 2.02 - 1.90 (m, 1 H), 1.80-1.68 (m, 4 H), 1.65-1.50 (m, 2 H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 6 H), 1.22-1.15 (m, 6 H), 1.01 (s, 9 H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z, 968.40 [MH <sup>+</sup> ]

[0957]

<p>175</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[4-[(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐]아미노]부복시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.88 (s, 1H), 7.750-7.65 (m, 3H), 7.50-7.33 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.54-6.43 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 3H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.66-3.48 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 12H), 1.01 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 940.15 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>176</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[(5-[(2-플루오로-4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐]아미노]펜틸]옥시]아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.86 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.80-6.65 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.65-4.50 (m, 3H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25-1.95 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 6H), 1.22-1.15 (m, 6H), 1.01 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z, 972.10 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>177</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[4-[(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐]아미노]부복시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.86 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.44 (s, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.76 (s, 4H), 1.58-1.49 (m, 3H), 1.26 (d, J = 9.6 Hz, 12H), 1.02 (s, 9H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 955.20 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>178</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[4-[(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐]아미노]부복시]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1R)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.21 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.36-4.40 (m, 2H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 0.91 (s, 9H); Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 954.15 [MH<sup>+</sup>].</p>

[0958]

[0959] 실시예 172의 합성:

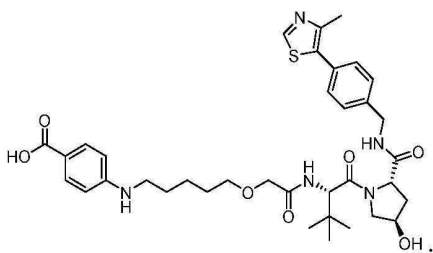


[0960]

[0961] 단계 7: 실시예 172의 합성:

[0962] TBTU (21.5 mg, 0.067 mmol)를 DMF (3.0 mL) 및 DIPEA (15.4  $\mu$ L, 0.089 mmol) 중의 4-{{[5-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)펜틸]아미노}벤조산 (31 mg, 0.044 mmol), 2-클로로-4-[트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 (12.4 mg, 0.044 mmol)의 용액에 rt에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 rt에서 1hr 동안 교반하였다. LC-MS는 요망되는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL x 2), 염수 (15 mL x 1)로 세척하고, Biotage universal 상 분리기를 통해 여과한 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 MeOH/DCM (v/v = 0:100 내지 10:90)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 시스템 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 표제 생성물 (수율: 41%)을 수득하였다.

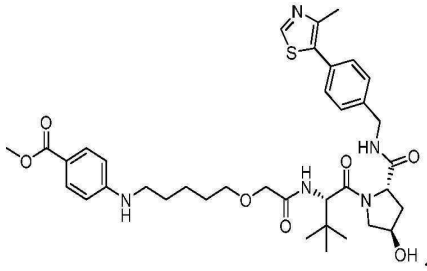
[0963] 단계 6: 4-{{[5-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)펜틸]아미노}벤조산의 합성:



[0964]

[0965] THF/물/메탄올 (v/v/v = 1/1/1, 2.00 mL)의 혼합된 용매 중의 메틸 4-{{[5-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)펜틸]아미노}벤조에이트 (96 mg, 0.14 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 (9.0 mg, 0.38 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 수성 HCl (1 N)을 반응 혼합물에 첨가하여 pH를 ~3로 조절하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 염수 (15 mL x 2)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, Biotage Universal 상 분리기를 통해 여과한 후, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물을 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 추가 단계를 위해 사용하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 694.33[MH<sup>+</sup>].

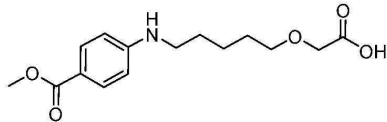
[0966] 단계 5: 메틸 4-{{[5-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)펜틸]아미노}벤조에이트의 합성.



[0967]

[0968] DMF (3.0 mL) 및 DIPEA (59  $\mu$ L, 0.34mmol) 중의 2-[(5-([4-(메톡시카보닐)페닐]아미노)펜틸)옥시]아세트산 (50.0 mg, 0.17 mmol), (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드 (72.8 mg, 0.17 mmol)의 용액에 TBTU (81.5 mg, 0.25 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL x 2), 염수 (15 mL x 1)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, Biotage universal 상 분리를 통해 여과한 후, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 MeOH/DCM (v/v = 0:100 내지 10:90)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 시스템 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 51%, 2개의 단계)을 수득하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 708.35 [MH<sup>+</sup>].

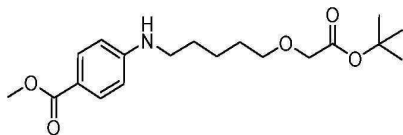
[0969] 단계 4: 2-[(5-([4-(메톡시카보닐)페닐]아미노)펜틸)옥시]아세트산의 합성:



[0970]

[0971] 트리플루오로아세트산 (2.63 mL, 34.5 mmol)를 DCM (3.00 ml) 중의 메틸 4-([5-(2-메톡시-2-옥소에톡시)펜틸]아미노)벤조에이트 (270 mg, 0.7682 mmol)의 용액에 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45°C에서 2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 감압하에 농축시켜 미정제 생성물을 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 296.15 [MH<sup>+</sup>].

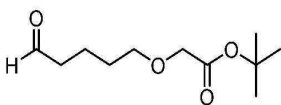
[0972] 단계 3: 메틸 4-([5-[2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시]펜틸]아미노)벤조에이트의 합성:



[0973]

[0974] 디클로로에탄 (5.00 mL) 중의 3차-부틸 2-[(5-옥소펜틸)옥시]아세테이트 (269 mg, 1.24 mmol) 및 메틸 4-아미노벤조에이트 (187 mg, 1.24 mmol)의 용액에 아세트산 (199  $\mu$ L, 2.48 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (394 mg, 1.86 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반하였다. NaOH (물 중의 1N 용액)를 이후 첨가하여 아세트산을 중화시키고, 생성된 반응 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 MeOH/DCM (v/v = 0:100 내지 15:85)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 시스템 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 표제 생성물 (수율: 62 %)을 수득하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 352.21 [MH<sup>+</sup>].

[0975] 단계 2: 3차-부틸 2-[(5-옥소펜틸)옥시]아세테이트의 합성:



[0976]

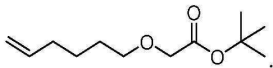
[0977] 아세톤 (15.00 ml) 중의 3차-부틸 2-(헥스-5-엔-1-일옥시)아세테이트 (300.0 mg, 1.40 mmol)의 용액에 포타슘 오스메이트(VI) 이수화물 (15.5 mg, 0.042 mmol), 이어서 물 (4.5 ml) 중의 NMO (491.9 mg, 4.20 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 18h 동안 rt에서 교반하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헵탄, v/v = 25/75)에

의해 모니터링하였다. 소듐 퍼아이오테이트 (898.2 mg, 4.20 mmol)를 이후 반응 혼합물에 첨가하고, 반응물을 rt에서 추가 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 DCM (100 mL)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척한 후, Universal Biotage 상 분리기에 통과시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 EtOAc/헵탄 (v/v = 0:100 내지 50:50)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 시스템 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율 90%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.89-3.93 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.47 (dt, J = 1.6, 7.2 Hz, 2H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

단계 1: 3차-부틸 2-(헥스-5-엔-1-일옥시)아세테이트의 합성:



물 (20.0 mL) 및 톨루엔 (20.00 ml) 중의 소듐 하이드록사이드 (23.9 g, 599 mmol)의 혼합물에 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (677.7 mg, 2.0 mmol)를 20°C에서 첨가하였다. 이 혼합물에 헥스-5-엔-1-올 (2.00 g, 20.0 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20°C에서 1h 동안 교반하였다. 반응물을 이후 5°C로 냉각시키고, 15°C 미만으로 내부 온도를 유지하면서 3차-부틸 2-브로모아세테이트 (20.0 mmol, 3.89 g)를 서서히 첨가하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 rt에서 추가 16h 동안 교반하였다. 혼합물을 헵탄 (30 mL)으로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔여물을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 시스템 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 용리액: EtOAc/헵탄, v/v = 0/100 내지 25/75)에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (33%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.75-5.87 (m, 1H), 4.82-5.10 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.45-1.53 (m, 11H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 237.14 [MNa<sup>+</sup>]

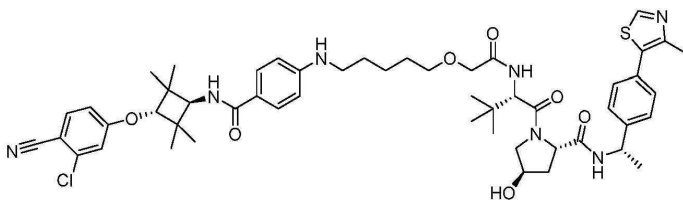
실시예 172의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 173-178을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용하여 합성하였다.

대안적으로, 실시예 174의 단계 5-7을 하기와 같이 합성하였다:

단계

7:

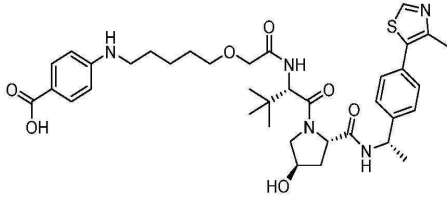
(2S,4R)-1-((S)-2-(2-((5-((4-((트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)아미노)펜틸)옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드의 합성:



메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중의 4-((5-2-(((S)-1-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에톡시)펜틸)아미노)벤조산 (1.17 g, 1.65 mmol)의 용액에 HATU (688 mg, 1.81 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (859 μL, 4.94 mmol)을 충전시켰다. 반응 혼합물이 실온에서 10분 동안 교반되게 한 후, 4-(트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드 (545 mg, 1.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석한 후, 물 (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 DCM/MeOH (100:0 내지 90:10)로 용

리하는 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 생성물을 백색 고형물 (0.86 g, 54%)로서 수득하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 968.42 [MH<sup>+</sup>].

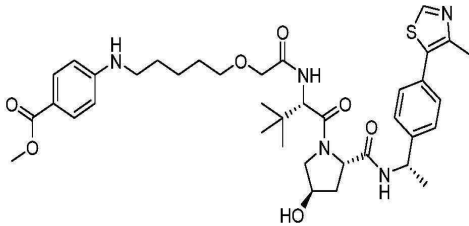
[0989] 단계 6: 4-((5-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐) 에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에톡시)펜틸)아미노)벤조산의 합성



[0990]

[0991] 메탄올 (5 mL) 중의 메틸 4-((5-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에톡시)펜틸)아미노)벤조에이트 (1.2 g, 1.66 mmol)의 용액에 3 M NaOH (2.0 mL, 50.0 mmol)를 충전시켰다. 반응 혼합물이 실온에서 72시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 1.0 M HCl로 퀀칭시킨 후, 감압하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 수성 물질을 EtOAc (25 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 DCM/MeOH (100:0 내지 90:10)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 생성물을 백색 고형물 (1.17 g, 100 %)로서 수득하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 708.32 [MH<sup>+</sup>].

[0992] 단계 5: 메틸 4-((5-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에톡시)펜틸)아미노)벤조에이트의 합성.



[0993]

[0994] 메틸렌 클로라이드 (15 mL) 중의 2-((5-((4-(메톡시카보닐)페닐)아미노)펜틸)옥시)아세트산 (1.68 g, 5.68 mmol) 및 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (2.73 g, 5.68 mmol)의 용액에 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트 (1.82 g, 5.68 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (2.95 mL, 17.0 mmol)을 충전시켰다. 반응 혼합물이 rt에서 30분 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 퀀칭시킨 후, DCM (15 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 DCM/MeOH (100:0 내지 90:10)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (1.2 g, 29%)을 백색 고형물로서 수득하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 722.34 [MH<sup>+</sup>].

[0995] 표 11. 예시적인 화합물.

실시예#	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
179		(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[4-[4-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐]페녹시]부탄아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.87 (s, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 2 H), 7.73 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 2 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 2 H), 6.99 (dd, J = 8.80, 2.54 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.56 - 4.60 (m, 1 H), 4.52 - 4.55 (m, 1 H), 4.51 (br. s., 1 H), 4.35 (d, J = 15.65 Hz, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 4.06 (ddt, J = 9.39, 6.36, 3.28, 3.28 Hz, 2 H), 3.93 (d, J = 10.96 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 10.96, 3.91 Hz, 1 H), 2.48 - 2.57 (m, 2 H), 2.42 - 2.47 (m, 3 H), 2.22 (dd, J = 13.11, 7.63 Hz, 1 H), 2.06 - 2.15 (m, 3 H), 1.31 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H), 1.04 (s, 9 H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 973.41 [MH <sup>+</sup> ]
180		(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-[4-[4-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐]페녹시]부탄아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.14 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 2 H), 7.57 - 7.63 (m, 4 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 9.00 Hz, 2 H), 6.99 (dd, J = 8.80, 2.54 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.55 - 4.59 (m, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 2 H), 4.34 (d, J = 15.65 Hz, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 4.06 (tt, J = 6.16, 3.23 Hz, 2 H), 3.93 (d, J = 10.96 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 10.96, 3.91 Hz, 1 H), 2.48 - 2.55 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H) 2.22 (dd, J = 13.30, 7.43 Hz, 1 H), 2.06 - 2.14 (m, 3 H), 1.31 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H), 1.04 (s, 9 H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 957.44 [MH <sup>+</sup> ]
181		(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[2-[4-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐]페녹시]에톡시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H), 7.73 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 7.51 - 7.58 (m, 4 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.10 - 7.19 (m, 3 H), 6.99 (dd, J = 9.00, 2.35 Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.55 - 4.64 (m, 3 H), 4.51 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 4.31 (t, J = 7.83 Hz, 2 H), 4.25 (q, J = 4.17 Hz, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.96 (t, J = 4.30 Hz, 2 H), 3.86 - 3.91 (m, 1 H), 3.78 - 3.86 (m, 1 H), 2.26 - 2.32 (m, 3 H), 2.18 - 2.26 (m, 1 H), 2.05 - 2.13 (m, 1 H), 1.31 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H), 0.99 - 1.11 (m, 9 H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 973.43 [MH <sup>+</sup> ]

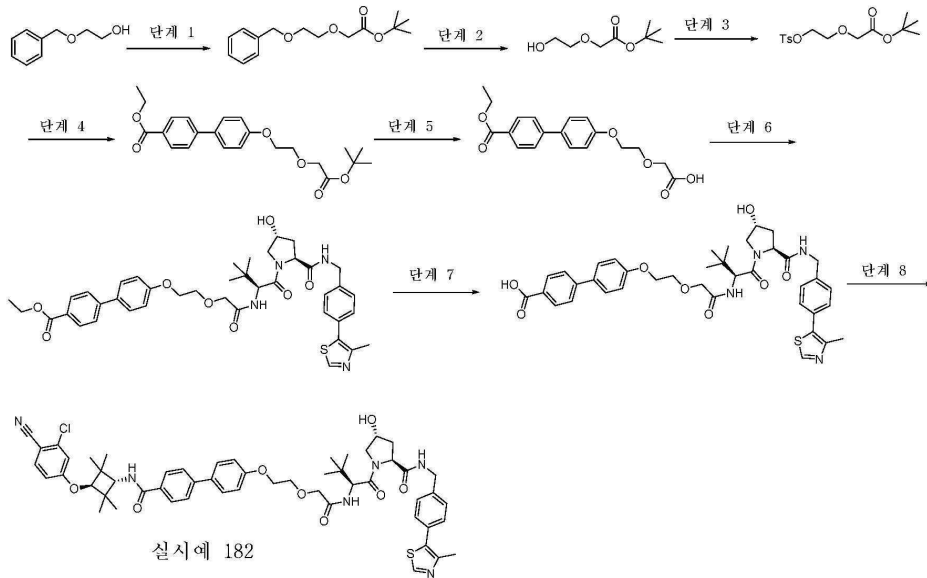
[0996]

182		(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[2-[4-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페닐]페녹시]에톡시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드  <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.60 (dd, J = 11.54, 8.41 Hz, 3 H), 7.53 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.27 - 7.41 (m, 6 H), 7.04 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.80, 2.15 Hz, 1 H), 6.31 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 4.75 (t, J = 7.83 Hz, 1 H), 4.52 - 4.64 (m, 2 H), 4.50 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 4.34 (dd, J = 14.87, 5.48 Hz, 1 H), 4.17 - 4.24 (m, 3 H), 4.04 - 4.17 (m, 4 H), 3.88 - 3.97 (m, 2 H), 3.63 (dd, J = 11.35, 3.52 Hz, 1 H), 2.61 (ddd, J = 13.30, 7.83, 4.70 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.12 (dd, J = 13.69, 8.22 Hz, 1 H), 1.31 (s, 6 H), 1.26 (s, 6 H), 0.96 (s, 9 H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 989.27 [MH <sup>+</sup> ]
-----	--	---

[0997]

[0998] 실시예 182의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 179-181을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용하여 합성하였다.

[0999] 실시예 182의 합성:



[1000]

[1001] 단계 8: 실시예 182의 합성

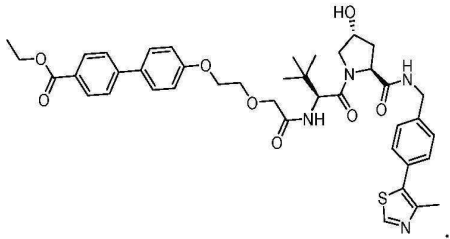
[1002] 메틸렌 클로라이드 (2.0 mL) 중의 4-{4-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)에톡시]페닐}벤조산 (89.0 mg, 122 μmol)의 교반된 용액에 HATU (55.5 mg, 146 μmol) 및 디이소프로필에틸아민 (63.7 μL, 366 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 이후 2-클로로-4-[트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 (34.0 mg, 122 μmol)를 충전시켰다. 반응물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 켄칭시킨 후, DCM (25 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH (v:v = 90:10))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 37%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

[1003] 단계 7: 4-{4-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)에톡시]페닐}벤조산의 합성:

[1004]

[1005] 메탄올 (2.0 mL) 중의 에틸 4-{4-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메톡시)에톡시]페닐}벤조에이트 (188.4 mg, 248 μmol)의 교반된 용액에 물 중의 1 M NaOH (0.5 mL, 12.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 물 중의 1.0 M HCl로 켄칭시킨 후, 감압하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 수성 물질을 EtOAc (25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH (v:v = 90:10))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 50%)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 729.18 [MH<sup>+</sup>].

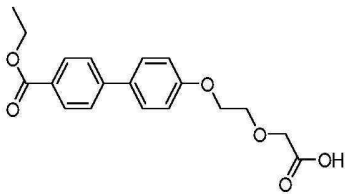
[1006] 단계 6: 에틸 4-{4-[2-({(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐)메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일}카바모일)메톡시}페닐}벤조에이트의 합성:



[1007]

[1008] 디클로로메탄 (2.0 mL) 중의 2-(2-{4-[4-(에톡시카보닐)페닐]페녹시}에톡시)아세트산 (100 mg, 290.3  $\mu\text{mol}$ ) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (135.5 mg, 290.3  $\mu\text{mol}$ )의 교반된 용액에 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트 (93.20 mg, 290.3  $\mu\text{mol}$ ) 및 디소프로필에틸아민 (151.6  $\mu\text{L}$ , 870.9  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 용리액: 헵탄/아세톤 (v:v = 100:0 내지 0:100))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 86%)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC-MS ( $\text{ES}^+$ ): m/z 757.3283 [ $\text{MH}^+$ ].

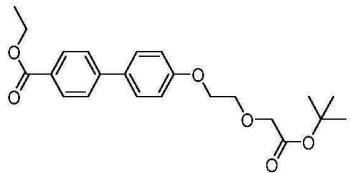
[1009] 단계 5: 2-(2-{4-[4-(에톡시카보닐)페닐]페녹시}에톡시)아세트산의 합성:



[1010]

[1011] 메틸렌 클로라이드 (1.0 mL) 중의 에틸 4-(4-{2-[2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시]에톡시}페닐)벤조에이트 (245 mg, 611  $\mu\text{mol}$ )의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 (1.0 mL, 12.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 생성물 (수율: 100% 미정제 기준)을 오프 화이트색 고형물로서 제공하였다. 이 물질을 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS ( $\text{ES}^+$ ): m/z 345.1330 [ $\text{MH}^+$ ].

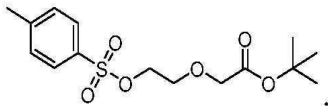
[1012] 단계 4: 에틸 4-(4-{2-[2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시]에톡시}페닐)벤조에이트의 합성:



[1013]

[1014] 아세토니트릴 (2.0 mL) 중의 에틸 4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트 (146.6 mg, 605.3  $\mu\text{mol}$ ) 및 3차-부틸 2-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}아세테이트 (200.0 mg, 605.3  $\mu\text{mol}$ )의 교반된 혼합물에 포타슘 카보네이트 (125.4 mg, 907.9  $\mu\text{mol}$ )를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 80°C에서 16 h 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 용리액: 헵탄/EtOAc (v:v = 100:0 내지 50:50))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 99%)을 투명한 오일로서 제공하였다. LC-MS ( $\text{ES}^+$ ): m/z 423.18 [ $\text{MNa}^+$ ].

[1016] 단계 3: 3차-부틸 2-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}아세테이트의 합성:



[1017]

[1018] 메틸렌 클로라이드 (10.0 mL) 중의 3차-부틸 2-(2-하이드록시에톡시)아세테이트 (1.44 g, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (1.713 g, 0.21 mmol) 및 트리에틸아민 (1.707 mL, 12.25 mmol)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 용리액: 헵탄/아세톤 (v:v = 100:0 내지 0:100))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 69%)을 투명한 오일로서 제공하였다.

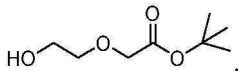
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.77 - 7.83

(m, 2 H), 7.44 (d, *J* = 7.83 Hz, 2 H), 4.14 - 4.19 (m, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 3.68 - 3.74 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H),

1.46 (s, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 353.1053 [MNa<sup>+</sup>], *t<sub>R</sub>* = 2.56 min.

[1019]

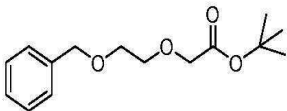
[1020] 단계 2: 3차-부틸 2-(2-하이드록시에톡시)아세테이트의 합성:



[1021]

[1022] 에탄올 (10.0 mL) 중의 3차-부틸 2-[2-(벤질옥시)에톡시]아세테이트의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐 (10% wt.) (1.99 g, 1.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, H<sub>2</sub> 가스 (3 x)로 퍼징시켰다. 반응 혼합물을 rt에서 H<sub>2</sub>의 분위기하에 16 h 동안 교반하였다. 반응을 TLC 분석에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 표제 생성물 (수율: 87% 미정제 기준)을 투명한 오일로서 제공하였다. 미정제 물질을 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용하였다.

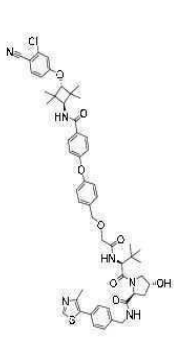
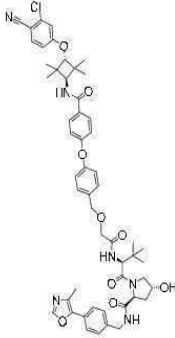
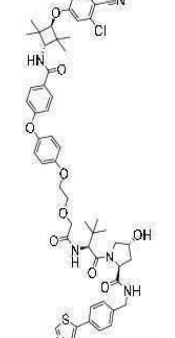
[1023] 단계 1: 3차-부틸 2-[2-(벤질옥시)에톡시]아세테이트의 합성:



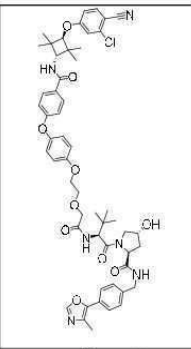
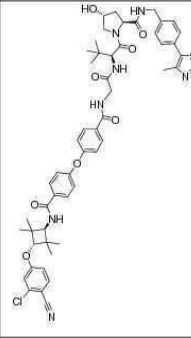
[1024]

[1025] 아세트니트릴 (10.0 mL) 중의 2-(벤질옥시)에탄올 (5.0 g, 32.8 mmol) 및 3차-부틸 2-브로모아세테이트 (7.02 g, 36.0 mmol)의 교반된 용액에 포타슘 카보네이트 (6.78 g, 49.1 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 80°C에서 16 h 동안 교반하였다. 반응을 TLC 분석에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (10.0 mL)로 희석하고, EtOAc (20.0 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (5.0 mL), 염수 (5.0 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 생성물 (수율: 100% 미정제 기준)을 황색 오일로서 제공하였다. 이러한 미정제 물질을 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용하였다.

[1026] 표 12. 예시적인 화합물.

실시예 #	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
183		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[4-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)페닐]메톡시]아세트아미도)부탄오일]4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.83 - 8.90 (m, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 4 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.35 Hz, 1 H), 7.00 - 7.09 (m, 4 H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 9.00, 2.35 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.55 - 4.61 (m, 2 H), 4.47 - 4.54 (m, 2 H), 4.35 (d, <i>J</i> = 15.65 Hz, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 2 H), 3.86 - 3.92 (m, 1 H), 3.77 - 3.84 (m, 1 H), 2.44 - 2.48 (m, 3 H), 2.24 (dd, <i>J</i> = 13.30, 7.43 Hz, 1 H), 2.09 (ddd, <i>J</i> = 13.21, 9.10, 4.30 Hz, 1 H), 1.28 (s, 6 H), 1.22 (s, 6 H), 1.00 - 1.09 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 975.39[MH<sup>+</sup>]</p>
184		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[4-(4-[[1r,3r]-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)페닐]메톡시]아세트아미도)부탄오일]4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.10 - 8.15 (m, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 2 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 4 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.35 Hz, 1 H), 7.00 - 7.09 (m, 4 H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 9.00, 2.35 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.55 - 4.61 (m, 2 H), 4.46 - 4.54 (m, 2 H), 4.34 (d, <i>J</i> = 15.26 Hz, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 4.02 - 4.06 (m, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 1 H), 3.77 - 3.84 (m, 1 H), 2.35 - 2.42 (m, 3 H), 2.23 (dd, <i>J</i> = 13.30, 7.43 Hz, 1 H), 2.04 - 2.12 (m, 1 H), 1.28 (s, 6 H), 1.22 (s, 6 H), 0.97 - 1.12 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 959.41</p>
185		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-[[2-[[4-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시)페녹시]에톡시]아세트아미도)부탄오일]4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.83 (s, 1 H), 7.74 - 7.82 (m, 2 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.35 Hz, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 2 H), 6.87 - 7.01 (m, 5 H), 4.74 (s, 1 H), 4.55 - 4.61 (m, 2 H), 4.49 - 4.55 (m, 2 H), 4.32 (d, <i>J</i> = 15.26 Hz, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.17 - 4.22 (m, 2 H), 4.14 (s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.91 - 3.96 (m, 2 H), 3.85 - 3.90 (m, 1 H), 3.79 - 3.85 (m, 1 H), 2.40 - 2.49 (m, 3 H), 2.23 (dd, <i>J</i> = 13.30, 7.83 Hz, 1 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 1.28 (d, <i>J</i> = 1.17 Hz, 6 H), 1.22 (s, 6 H), 1.01 - 1.09 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): <i>m/z</i> 1005.40 [MH<sup>+</sup>]</p>

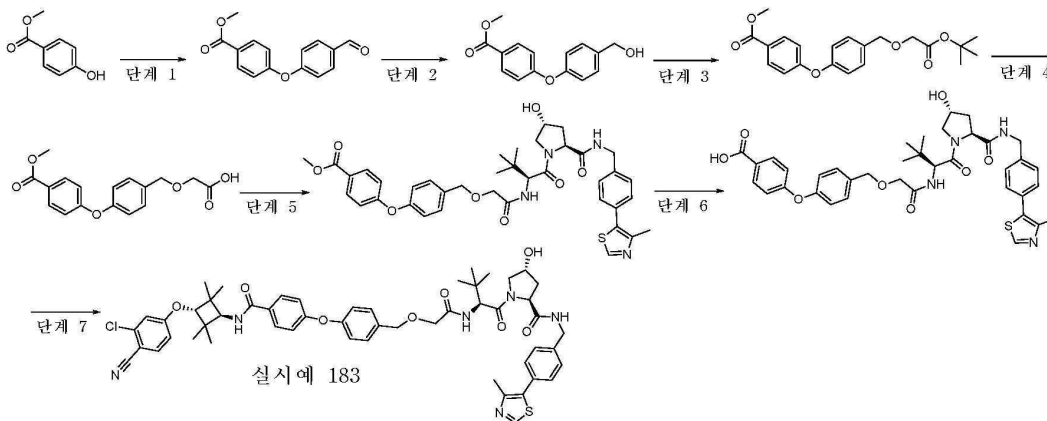
[1027]

<p>186</p> 	<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-{4-[4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시]페녹시]에폭시]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.10 (s, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 2 H), 7.72 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.07 - 7.15 (m, 3 H), 6.86 - 7.02 (m, 5 H), 4.75 (s, 1 H), 4.55 - 4.61 (m, 2 H), 4.52 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 4.33 (s, 1 H), 4.26 - 4.31 (m, 1 H), 4.21 (q, J = 3.78 Hz, 2 H), 4.10 - 4.17 (m, 3 H), 3.94 (dd, J = 4.70, 3.91 Hz, 2 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 3.78 - 3.85 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.23 (dd, J = 13.11, 7.63 Hz, 1 H), 2.09 (ddd, J = 13.30, 9.19, 4.50 Hz, 1 H), 1.28 (s, 6 H), 1.22 (s, 6 H), 1.00 - 1.10 (m, 9 H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 989.44 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>187</p> 	<p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-{4-[4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시]페닐]포름아미도]아세트아미도]부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p>Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 988.10 [MH<sup>+</sup>]</p>

[1028]

[1029] 실시예 183의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 184-187을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[1030] 실시예 183의 합성:



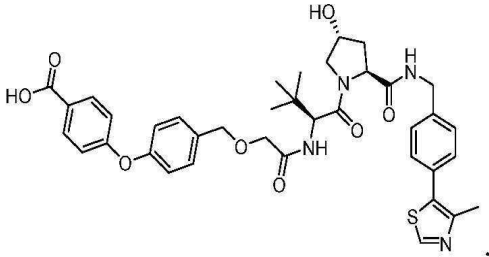
[1031]

[1032] 단계 7: 실시예 183의 합성

[1033] 메틸렌 클로라이드 (2.0 mL) 중의 2-클로로-4-[트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 (25.3 mg, 90.9 μmol) 및 4-{4-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)카바모일]피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일]메톡시]메틸]페녹시}벤조산 (65 mg, 90.9 μmol)의 교반된 용액에 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트 (29.1 mg, 90.9 μmol) 및 디이소프로필 에틸아민 (47.3 μL, 272 μmol)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, DCM (25 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (5 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH (v:v = 90:10))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 22%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

[1034] 단계 6: 4-{4-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)카바모일]피롤리

딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일}카바모일}메톡시)메틸]페녹시}벤조산의 합성:



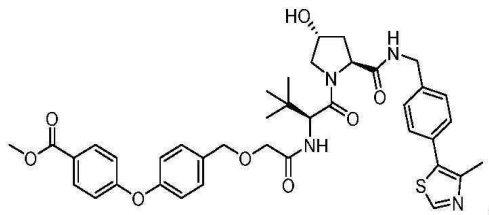
[1035]

[1036]

메탄올 (2.0 mL) 중의 메틸 4-{4-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐}메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일}카바모일}메톡시)메틸]페녹시}벤조에이트 (68 mg, 93.2  $\mu\text{mol}$ )의 교반된 용액에 물 (0.5 mL, 12.5 mmol) 중의 1 M NaOH 용액을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물이 rt에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 물 (0.5 mL) 중의 1.0 M HCl 용액으로 퀸칭시킨 후, 감압하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 수성 물질을 EtOAc (25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (5 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 생성물 (수율: 98% 미정제 기준)을 백색 고형물로서 제공하였다. 이 물질을 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용하였다. LC-MS ( $\text{ES}^+$ ): m/z 715.28 [ $\text{MH}^+$ ].

[1037]

단계 5: 메틸 4-{4-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐}메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일}카바모일}메톡시)메틸]페녹시}벤조에이트의 합성:



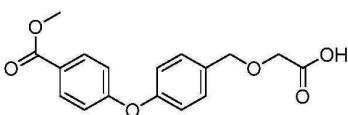
[1038]

[1039]

메틸렌 클로라이드 (2.0 mL) 중의 2-({4-[4-(메톡시카보닐)페닐]메톡시}아세트산 (30.0 mg, 94.8  $\mu\text{mol}$ ) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (44.2 mg, 94.8  $\mu\text{mol}$ )의 교반된 용액에 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트 (30.4 mg, 94.8  $\mu\text{mol}$ ) 및 디소프로필에틸아민 (49.4  $\mu\text{L}$ , 284  $\mu\text{mol}$ )을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물이 rt에서 30분 동안 교반되게 하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 용리액: 헵탄/아세톤 (v:v = 100:0 내지 0:100))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 99%)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC-MS ( $\text{ES}^+$ ): m/z 729.30 [ $\text{MH}^+$ ].

[1040]

단계 4: 2-({4-[4-(메톡시카보닐)페닐]메톡시}아세트산:

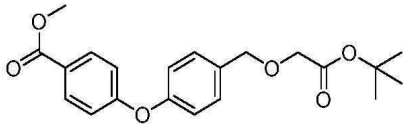


[1041]

[1042]

염화 수소 용액 (디옥산 중의 4 M, 2.0 mL) 중의 메틸 4-(4-{2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시}메틸]페녹시}벤조에이트 (200.0 mg, 537  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 생성물 (수율: 95% 미정제 기준)을 오프 화이트색 고형물로서 제공하였다. 이 물질을 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계 반응에서 사용하였다. LC-MS ( $\text{ES}^+$ ): m/z 339.0858 [ $\text{MNa}^+$ ].

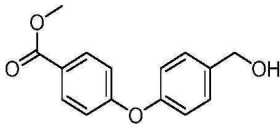
[1043] 단계 3: 메틸 4-(4-{[2-(3차-부톡시)-2-옥소에톡시]메틸}페녹시)벤조에이트의 합성:



[1044]

[1045] 물 (2.0 mL) 및 톨루엔 (2.0 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (1.16 g, 29 mmol)의 교반된 혼합물에 20°C에서 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (32.86 mg, 96.79  $\mu$ mol), 이어서 메틸 4-[4-(하이드록시메틸)페녹시]벤조에이트 (250.0 mg, 967.9  $\mu$ mol)를 충전시키고, 생성된 혼합물을 20°C에서 1h 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 5°C로 냉각시키고, 3차-부틸 2-브로모아세테이트 (207.5 mg, 1.064 mmol)를 서서히 첨가하고, 내부 온도를 15°C 미만으로 유지시켰다. 이러한 첨가의 완료 시에, 반응 혼합물이 rt로 가온되게 하고, 16h 동안 rt에서 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액 (구배): 헵탄/EtOAc (v:v = 100:0 내지 70:30))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 56%)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 395.15 [MNa<sup>+</sup>].

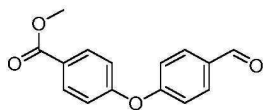
[1046] 단계 2: 메틸 4-[4-(하이드록시메틸)페녹시]벤조에이트의 합성:



[1047]

[1048] 메탄올 (2.0 mL) 중의 메틸 4-(4-포르밀페녹시)벤조에이트 (750.0 mg, 2.92 mmol)의 교반된 용액에 소듐 보로하이드라이드 (121 mg, 3.21 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물이 rt에서 30 min 동안 교반되게 하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 1N HCl (물 중의 용액)로 서서히 퀀칭시키고, 감압하에 농축시켜 메탄올을 대량 제거한 후, DCM (30 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (5 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액 (구배): 헵탄/EtOAc (v:v = 100:0 내지 50:50))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 94%)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 259.10 [MH<sup>+</sup>].

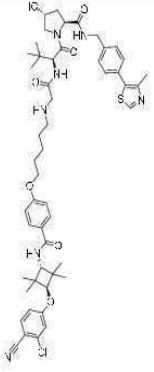
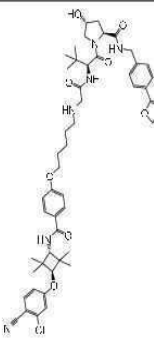
[1049] 단계 1: 메틸 4-(4-포르밀페녹시)벤조에이트의 합성:



[1050]

[1051] 디메틸포름아미드 (2.0 mL) 중의 메틸 4-하이드록시벤조에이트 (1.0 g, 6.57 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (1.36 g, 9.85 mmol)의 교반된 혼합물에 4-플루오로벤즈알데하이드 (815 mg, 6.57 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 80°C에서 16h 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터링하였는데, 이는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액 (구배): 헵탄/EtOAc (v:v = 100:0 내지 50:50))에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 90%)을 백색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 257.08 [MH<sup>+</sup>].

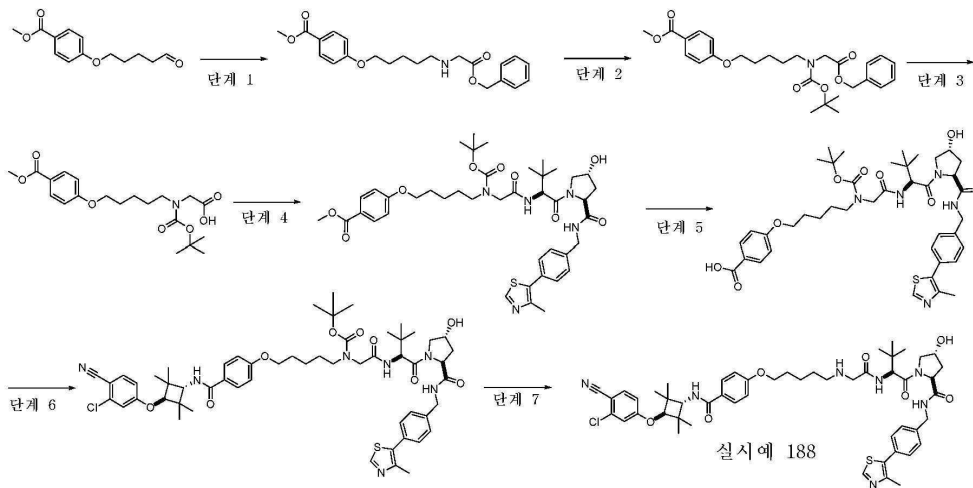
[1052] 표 13. 예시적인 화합물.

실시예#	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
188		(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-([5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페녹시]펜틸)아미노]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.07-6.12 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.50-4.59 (m, 3H), 4.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 3.5, 11.3 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.65-1.71 (m, 4H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.24-1.33 (m, 9H), 1.22 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.86-0.91 (m, 3H). LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 954.43 [MH <sup>+</sup> ]
189		(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(2-([5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페녹시]펜틸)아미노]아세트아미도)부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 4.53-4.67 (m, 2H), 4.40 (br. s., 1H), 4.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.92 (br. s., 2H), 3.74 (br. s., 1H), 3.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (br. s., 2H), 1.71 (br. s., 4H), 1.43 (br. s., 2H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (s, 6H), 0.99 (br. s., 8H), 0.86-0.93 (m, 6H). LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 938.45 [MH <sup>+</sup> ]

[1053]

[1054] 실시예 188의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 189를 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[1055] 실시예 188의 합성:

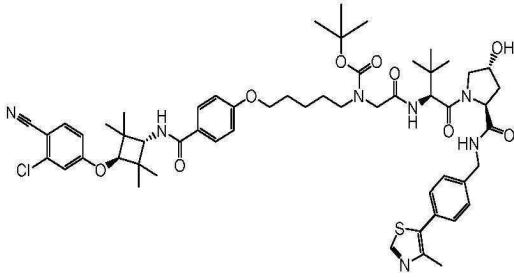


[1056]

[1057] 단계 7: 실시예 188의 합성

[1058] 트리플루오로아세트산 (1.12 mL, 14.7 mmol)을 DCM (3.00 ml) 중의 3차-부틸 N-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-([4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸)카바모일]피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일]메틸)-N-[5-(4-[[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]페녹시]펜틸]카바메이트 (34 mg, 0.0327 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45°C에서 48h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 MeOH/DCM (구배: v:v = 0:100 내지 10:90)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 시스템 상의 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 표제 생성물 (수율: 62 %)을 수득하였다.

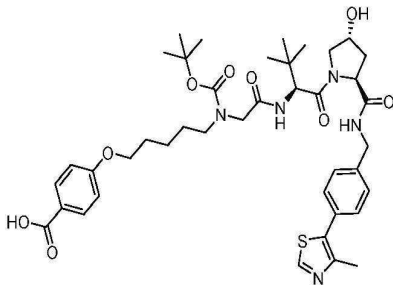
[1059] 단계 6: 3차-부틸 N-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메틸)-N-[5-(4-{[트랜스-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일}페녹시)펜틸]카바메이트의 합성:



[1060]

[1061] TBTU (23.0 mg, 0.072 mmol)를 DMF (3.0 mL) 및 DIPEA (16.5  $\mu$ L, 0.095 mmol) 중의 4-[(5-{{(3차-부톡시)카보닐}}({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메틸)아미노}펜틸)옥시]벤조산 (38 mg, 0.04786 mmol) 및 2-클로로-4-[트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 (13.3 mg, 0.04786 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반하였다. 그 후에, 반응물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, Biotage Universal 상 분리기를 통해 여과한 후, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 MeOH/DCM (구배: v:v = 0:100 내지 10:90)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 시스템 상의 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 표제 생성물 (수율: 60 %)을 수득하였다.

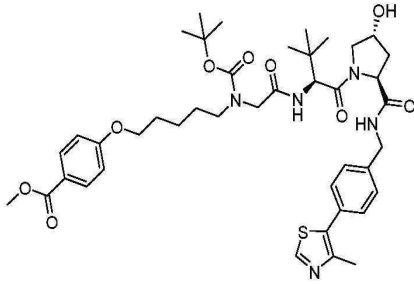
[1062] 단계 5: 4-[(5-{{(3차-부톡시)카보닐}}({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메틸)아미노}펜틸)옥시]벤조산의 합성:



[1063]

[1064] 리튬 하이드록사이드 (3.0 mg, 0.128 mmol)를 THF/물 (v:v = 1:1, 2.00 mL) 중의 메틸 4-[(5-{{(3차-부톡시)카보닐}}({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메틸)아미노}펜틸)옥시]벤조에이트 (37 mg, 0.046 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 1N HCl (수용액)을 첨가하여 pH를 ~3으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (20 mL x 2)로 추출하고, 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, Biotage Universal 상 분리기를 통해 여과한 후, 감압하에 농축시켜 미정제 물질 (수율: 100 % 미정제 기준)을 제공하였다. 이러한 미정제 생성물을 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계 반응을 위해 사용하였다.

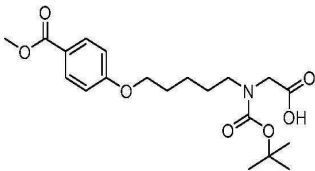
[1065] 단계 4: 메틸 4-[(5-{{(3차-부톡시)카보닐}}({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-({[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸}카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바모일}메틸)아미노}펜틸)옥시]벤조에이트의 합성:



[1066]

[1067] TBTU (36.6 mg, 0.1142 mmol)를 DMF (3.0 mL) 및 DIPEA (26.4  $\mu$ L, 0.15 mmol) 중의 2-[(3차-부톡시)카보닐]({5-[4-(메톡시카보닐)페녹시]펜틸})아미노)아세트산 (37 mg, 0.076 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드 (32.8 mg, 0.076 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 rt에서 1hr 동안 교반하였다. 그 후에, 반응물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, Biotage Universal 상 분리기를 통해 여과한 후, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 MeOH/DCM (구배: v/v = 0/100 내지 10/90)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 시스템 상의 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 표제 생성물 (수율: 64%)을 수득하였다.

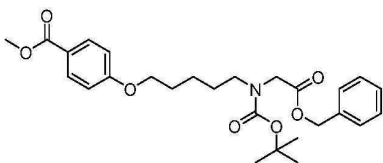
[1068] 단계 3: 2-[(3차-부톡시)카보닐]({5-[4-(메톡시카보닐)페녹시]펜틸})아미노)아세트산의 합성:



[1069]

[1070] 탄소 상 팔라듐 (96.8 mg, 0.91 mmol)을 에탄올 (20 ml) 중의 메틸 4-[(5-([2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]({3차-부톡시)카보닐})아미노)펜틸)옥시]벤조에이트 (83.0 mg, 0.171 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, H(g)로 충전시킨 후, rt에서 16h 동안 수소 분위기하에 교반하였다. 그 후에, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압하에 농축시켜 미정제 물질 (수율: 98% 미정제 기준)을 제공하였다. 이러한 미정제 생성물을 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계 반응을 위해 사용하였다.

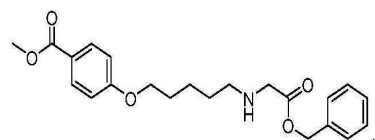
[1071] 단계 2: 메틸 4-[(5-([2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]({3차-부톡시)카보닐})아미노)펜틸)옥시]벤조에이트의 합성:



[1072]

[1073] 디-3차-부틸 디카보네이트 (47.7  $\mu$ L, 0.21 mmol)를 THF (5.0 ml) 중의 메틸 4-[(5-([2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]아미노)펜틸)옥시]벤조에이트 (73.0 mg, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 환류로 가열하고, 80 $^{\circ}$ C에서 14 h 동안 교반하였다. 그 후에, 반응물을 rt로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Biotage Universal 상 분리기를 사용하여 여과한 후, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 EtOAc/헵탄 (구배 v:v = 0:100 내지 40:60)으로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 시스템 상의 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 표제 생성물 (수율: 95%)을 수득하였다.

[1074] 단계 1: 메틸 4-[(5-([2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]아미노)펜틸)옥시]벤조에이트의 합성:



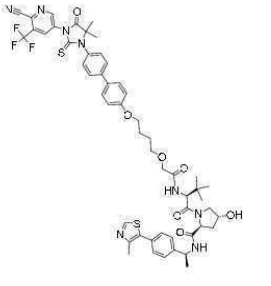
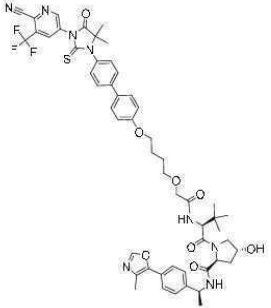
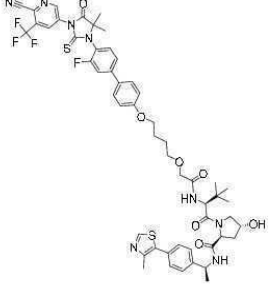
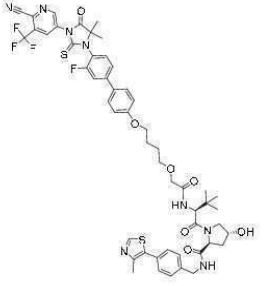
[1075]

[1076] DCE (5.00 mL) 중의 메틸 4-[(5-옥소펜틸)옥시]벤조에이트 (269 mg, 1.13 mmol) 및 벤질 2-아미노아세테이트 하이드로클로라이드 (186 mg, 1.13 mmol)의 교반된 혼합물에 아세트산 (181  $\mu$ L, 2.26 mmol) 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (358 mg, 1.69 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1N NaOH 수용액을 첨가하여, pH를 ~10로 조절한 후, 생성된 혼합물을 DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 MeOH/DCM (구배 v:v = 0:100 내지 15:85)로 용리하는 Teledyne Combiflash ISCO 상에서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 v:v = 0:100 내지 15:85)에 의해 정제하여 표제 생성물 (17 %)을 수득하였다.

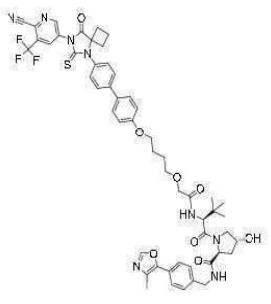
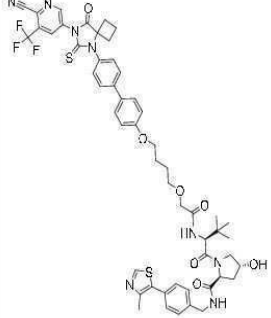
[1077] 표 14. 예시적인 화합물.

실시예#	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
190		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 9.14 (s, 1 H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 8.21-8.10 (m, 1 H), 7.74-7.50 (m, 6 H), 7.47-7.29 (m, 5 H), 7.10-6.97 (m, 2 H), 4.70-4.22 (m, 5 H), 4.15-3.96 (m, 4 H), 3.95-3.70 (m, 2 H), 3.70-3.50 (m, 2 H), 2.24-2.00 (m, 2 H), 2.00-1.80 (m, 4 H), 1.57 (s, 6 H), 1.00 (s, 9 H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): <i>m/z</i> , 995.20 [MH <sup>+</sup> ]
191		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[4-[4-(4-[3-[5-클로로-6-시아노피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 Mass (ES <sup>+</sup> ): <i>m/z</i> 961.20 [MH <sup>+</sup> ]
192		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 Mass (ES <sup>+</sup> ): <i>m/z</i> 1009.20 [MH <sup>+</sup> ]
193		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페닐)페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 Mass (ES <sup>+</sup> ): <i>m/z</i> 1025.45 [MH <sup>+</sup> ]

[1078]

<p>194</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라놀리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.92 (m, 5H), 1.62 (s, 6H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H); LC-MS (ES+): m/z 1039.50 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>195</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라놀리덴이미다졸리딘-1-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.19 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75-7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.05-7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.00-4.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.98-1.88(m, 3H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.48-1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H); LC-MS (ES+): m/z 1023.50 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>196</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라놀리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p>Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 1057.15 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>197</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-실라놀리덴이미다졸리딘-1-일]-3-플루오로페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐)메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p>Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 1043.20 [MH<sup>+</sup>]</p>

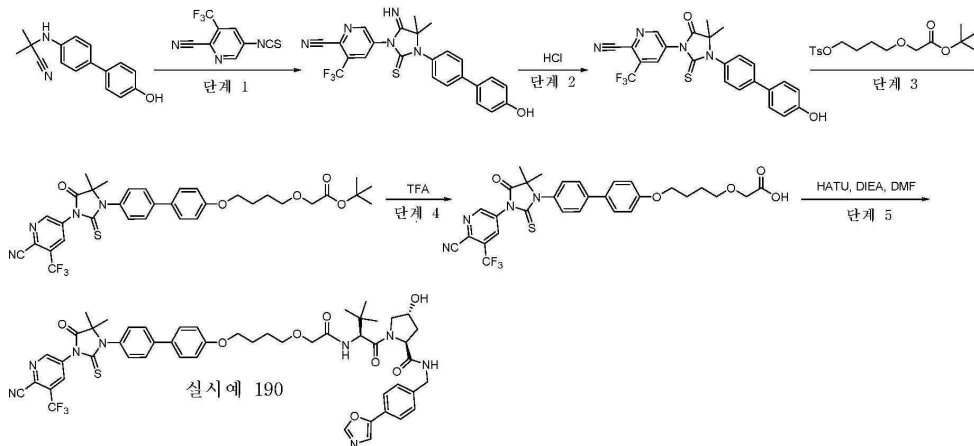
[1079]

<p>198</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[7-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-8-옥소-6-설파닐리덴-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.20 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78-7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69-7.60 (m, 4H), 7.48-7.45 (m, 4H), 7.08-7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.56-4.51 (m, 3H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.80-2.61 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.3-2.02 (m, 3H), 1.99-1.85 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1021.40 [MH<sup>+</sup>]</p>
<p>199</p>		<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-[4-(4-[7-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-8-옥소-6-설파닐리덴-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일]페닐]페녹시]부복시]아세트아미도)-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52-7.41 (m, 6H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.60-4.51 (m, 3H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 2.76-2.60 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.05 (m, 3H), 2.01-1.85 (m, 4H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 1037.10 [MH<sup>+</sup>]</p>

[1080]

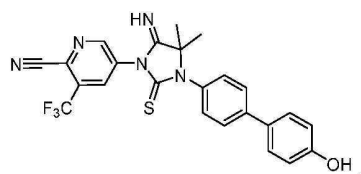
[1081] 실시예 190의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 191-199를 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[1082] **실시예 190의 합성:**



[1083]

[1084] 단계 1: 5-({3-[4-(4-하이드록시페닐)]페닐}-5-이미노-4,4-디메틸-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카보닛릴의 합성:

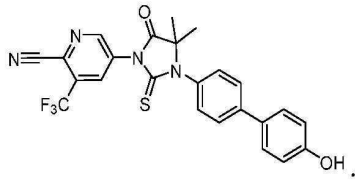


[1085]

[1086] 질소 분위기하에 rt에서 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (322.0 mg, 2.64 mmol) 및 톨루엔 (10.0 mL) 중의 5-이소티오시아네이트-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카보닛릴 (440.0 mg, 1.92 mmol)의 교반된 용액에 2-[[4-(4-하이드록시페닐)]페닐]아미노]-2-메틸프로판리틸 (400.0 mg, 1.59 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 100°C에서 12h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헥스플루오로에테르, v/v = 1/1)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율:

17%)을 제공하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 482.20[MH<sup>+</sup>].

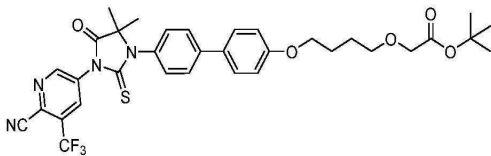
[1087] 단계 2: 5-{3-[4-(4-하이드록시페닐)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카보니트릴의 합성:



[1088]

[1089] 메탄올 (5.0 mL) 중의 5-{3-[4-(4-하이드록시페닐)페닐]-5-이미노-4,4-디메틸-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카보니트릴 (160.0 mg, 0.33 mmol)의 교반된 용액에 염화 수소 수용액 (2N, 2.0 mL)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 이후 2h 동안 환류시켰다. 반응물을 rt로 냉각시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헥스메틸에테르, v/v = 1/1)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 69%)을 황색 고형물로서 제공하였다. LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 481.15[MH<sup>+</sup>].

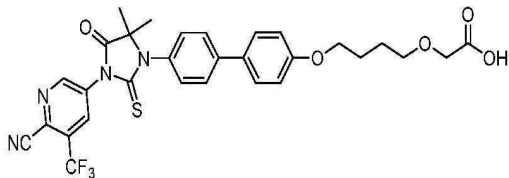
[1090] 단계 3. 3차-부틸 2-{4-[4-(4-{3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페녹시]부톡시}아세테이트의 합성:



[1091]

[1092] N,N-디메틸포름아미드 (3.0 mL) 중의 5-{3-[4-(4-하이드록시페닐)페닐]-4,4-디메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카보니트릴 (110.0 mg, 0.23 mmol) 및 3차-부틸 2-{4-[4-(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}아세테이트 (163.0 mg, 0.45 mmol)의 교반된 용액에 포타슘 카보네이트 (62.9 mg, 0.46 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 이후 rt로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헥스메틸에테르, v/v = 1/1)에 의해 정제하여 표제 생성물 (수율: 98%)을 황색 고형물로서 제공하였다.

[1093] 단계 4. 2-{4-[4-(4-{3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페녹시]부톡시}아세트산의 합성:



[1094]

[1095] 디클로로메탄 (2.0 mL) 중의 3차-부틸 2-{4-[4-(4-{3-[6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}페닐)페녹시]부톡시}아세테이트 (150.0 mg, 0.22 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 (2.0 mL)을 rt에서 첨가하였다. 생성된 용액을 rt에서 2h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 물질을 제공하고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계 반응을 위해 사용하였다. Mass (ES<sup>+</sup>): m/z 613.00 [MH<sup>+</sup>].



실시예#	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
200		(2S,4R)-1-[(2S)-2-([6-((4-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)메틸)스피로[3.3]헵탄-2-일]메톡시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 Mass (ES <sup>+</sup> ): m/z 950.50 [MH <sup>+</sup> ]
201		(2S,4R)-1-[(2S)-2-([6-((4-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)메틸)스피로[3.3]헵탄-2-일]메톡시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 3H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.05 (s, 9H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 1014.20 [MH <sup>+</sup> ]
202		(2S,4R)-1-[(2S)-2-([6-((4-[3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-디메틸-4-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]페녹시)메틸)스피로[3.3]헵탄-2-일]메톡시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.59-2.41 (m, 5H), 2.23-2.04 (m, 5H), 1.93-1.77 (m, 5H), 1.49 (s, 6H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS (ES <sup>+</sup> ): m/z 1028.20 [MH <sup>+</sup> ]
203		(2S,4R)-1-[(2S)-2-([6-((4-[7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-8-옥소-6-설파닐리덴-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일]페녹시)메틸)스피로[3.3]헵탄-2-일]메톡시)아세트아미도]-3,3-디메틸부탄오일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 Mass (ES <sup>+</sup> ): m/z 1026.25 [MH <sup>+</sup> ]

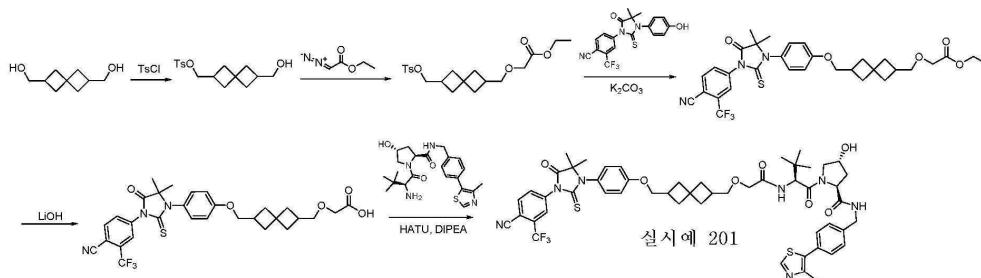
[1100]

실시예 75의 합성에 대하여 이용된 유사한 절차를 이용하여 하기 도시된 화

[1101]

학에 따라 실시예 201을 합성하였다.

[1102]

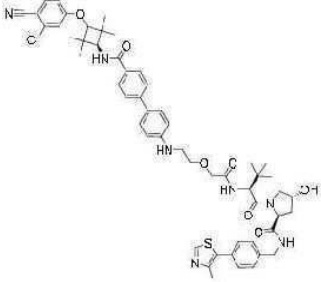


[1103]

실시예 201의 합성에 대하여 기재된 유사한 절차에 따라 실시예 200, 202-203을 상응하는 출발 물질 및 중간체를 사용함으로써 합성하였다.

[1104]

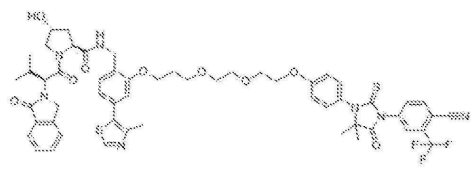
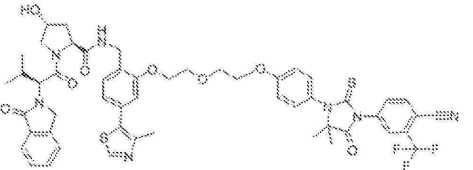
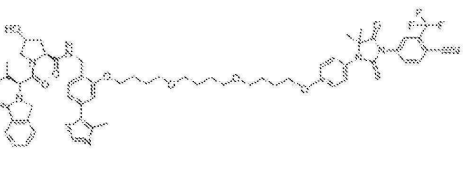
표 16. 예시적인 화합물.

실시예#	구조식	화합물 명칭 및 분석 데이터
204		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[[4-(4-[[3-(3-클로로-4-시아노피리디지)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일)페닐]페닐]아미노)에톡시)아세트아미도]-3,3-디메틸부티노일]-4-하이드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]프롤리딘-2-카복사미드 Mass (ES <sup>+</sup> ): m/z 988.20 [MH <sup>+</sup> ]

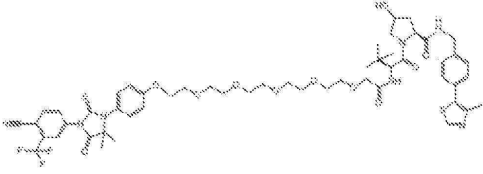
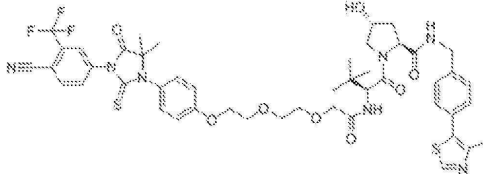
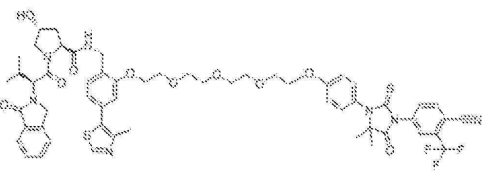
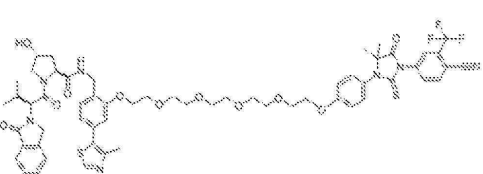
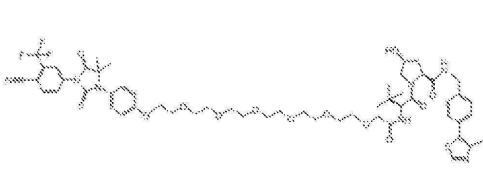
[1105]

표 17. 추가의 예시적인 화합물.

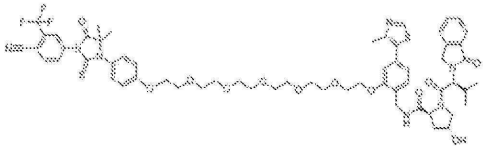
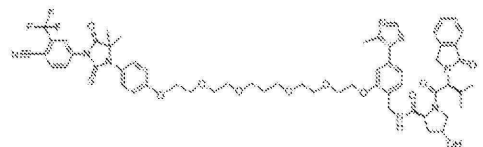
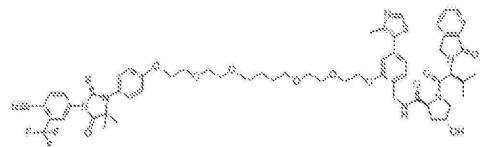
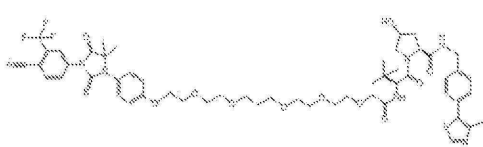
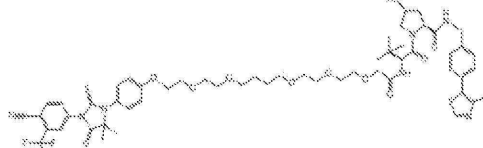
[1106]

	구조식	측정된 질량 이온 데이터	
		MH <sup>+</sup> 1	MH <sup>+</sup> 2
205		1082.37	
206		1024.33	
207		1152.45	

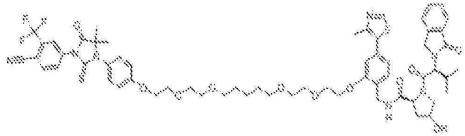
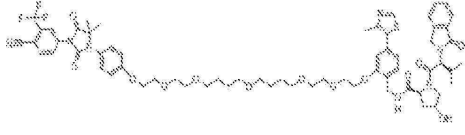
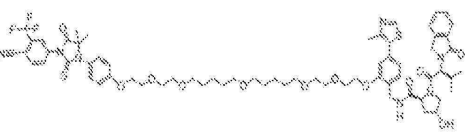
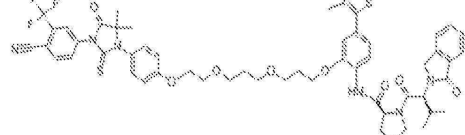
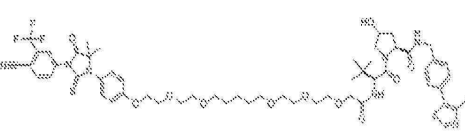
[1107]

208		1096.41	
209		964.33	
210		1112.38	
211		1156.41	
212		1140.44	

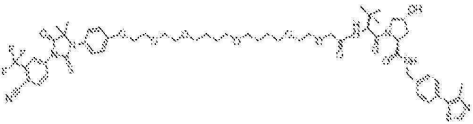
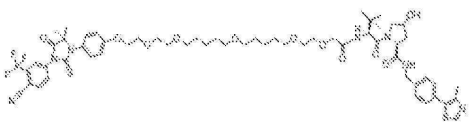
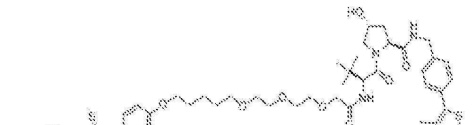
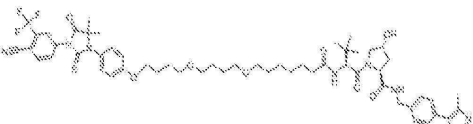
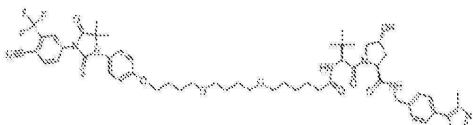
[1108]

213		1200.44	
214		1170.42	
215		1184.44	
216		1110.43	
217		1124.44	

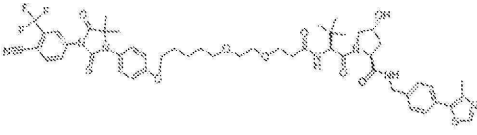
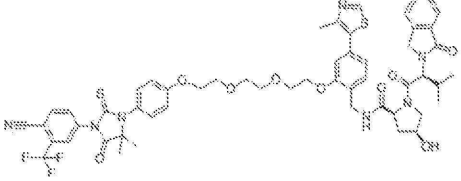
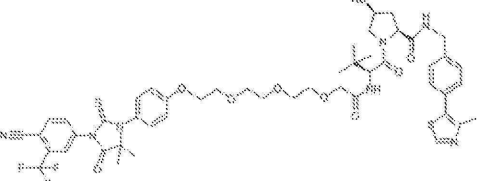
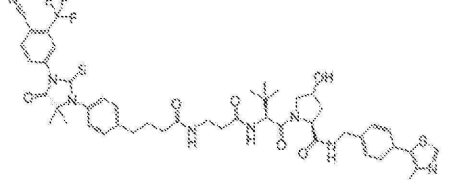
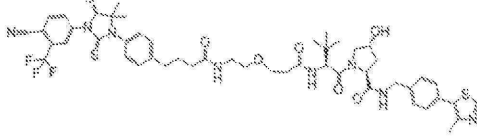
[1109]

218		1198.46	
219		1256.50	
220		1284.53	
221		1096.39	
222		1138.46	

[1110]

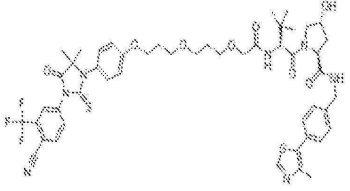
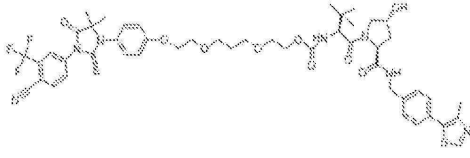
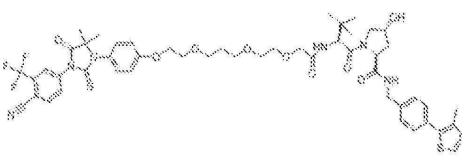
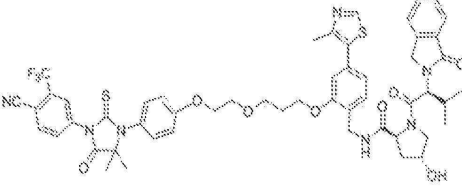
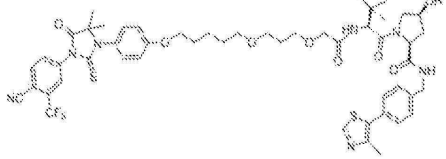
223		1152.47	
224		1180.50	
225		1050.40	
226		1090.47	
227		1076.46	

[111]

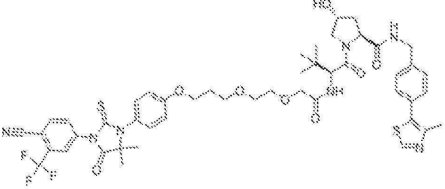
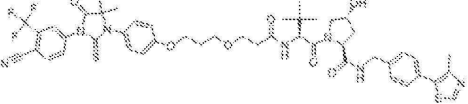
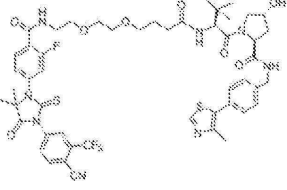
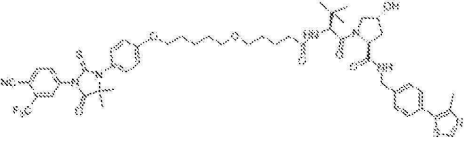
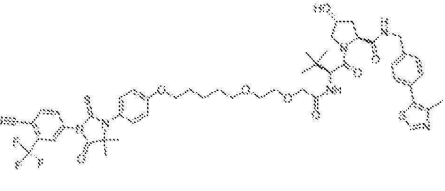
228		1020.40	
229		1068.36	
230		1008.36	
231		959.36	
232		1003.38	

[1112]

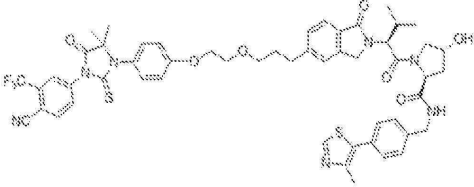
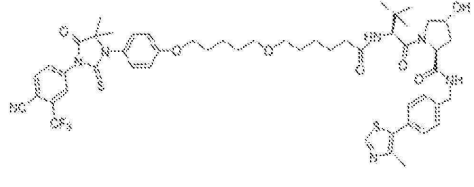
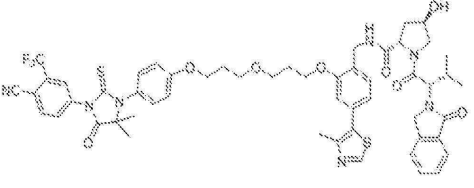
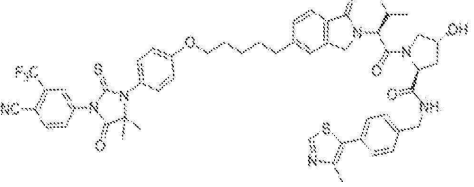
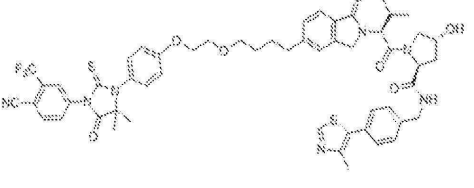


238		992.35	
239		1008.34	
240		1022.36	
241		1038.33	
242		1020.38	

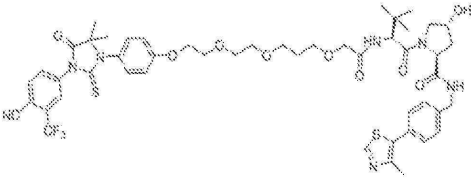
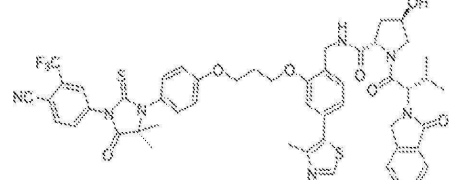
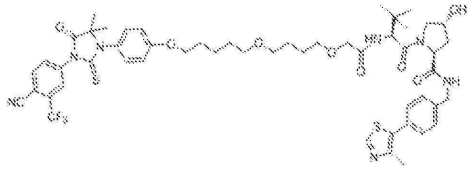
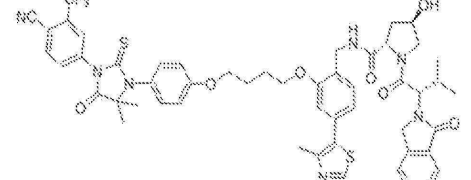
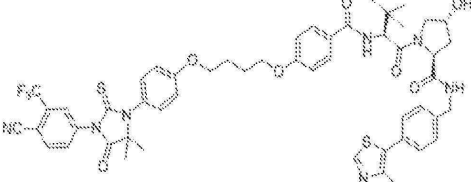
[1114]

243		978.35	
244		948.34	
245		1037.37	
246		1004.40	
247		1006.38	

[1115]

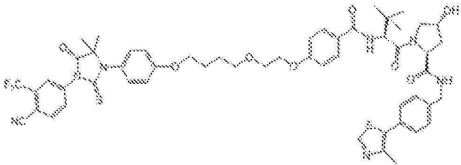
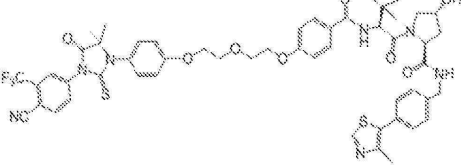
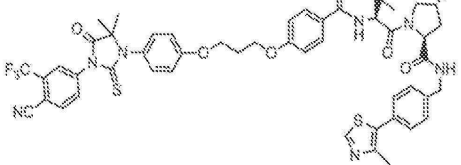
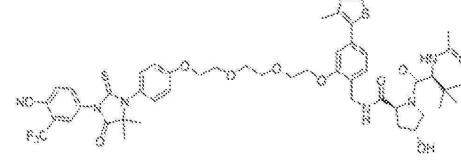
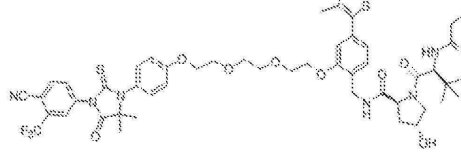
248		1022.35	
249		1040.40	
250		1052.35	
251		1006.35	
252		1036.36	

[1116]

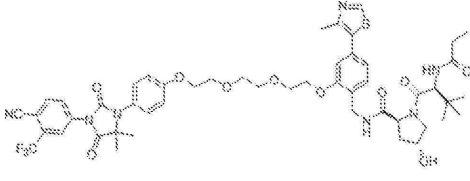
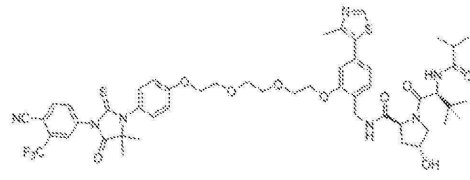
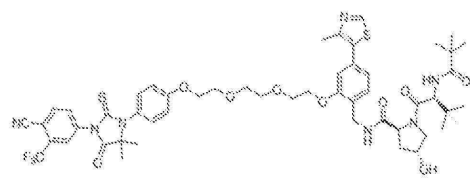
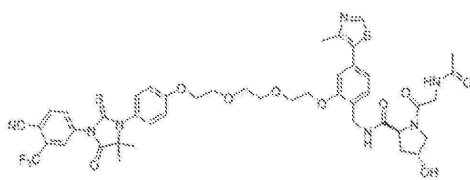
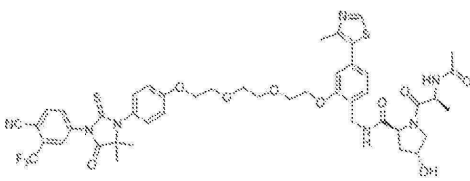
253		1022.36	
254		994.31	
255		1034.40	
256		1008.32	
257		1010.34	

[1117]

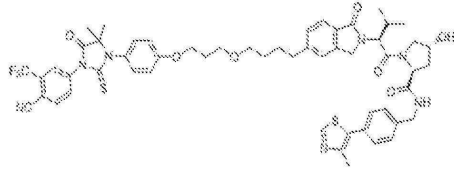
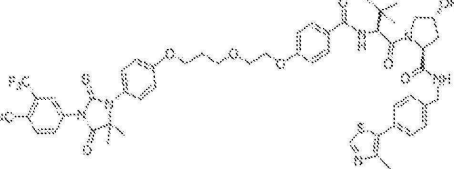
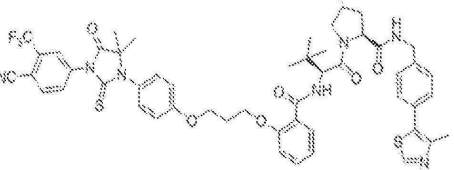
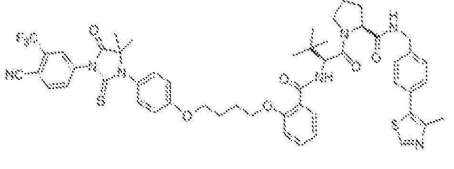
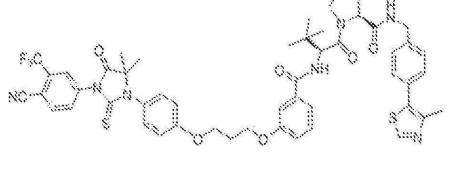


263		1054.35	
264		1026.32	
265			
266		1008.33	
267		1022.35	

[1119]

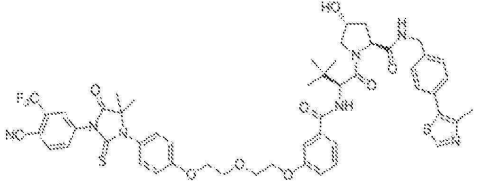
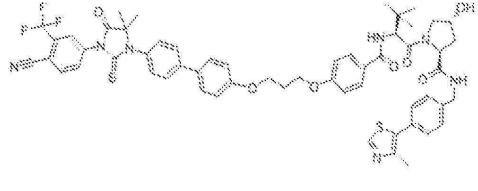
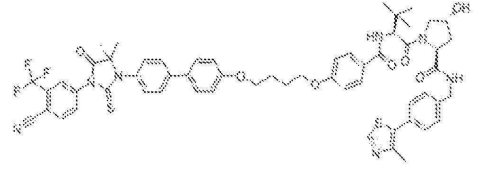
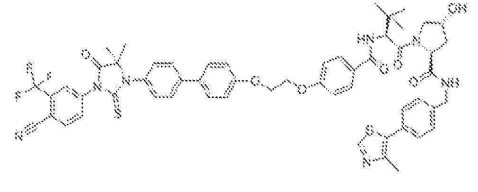
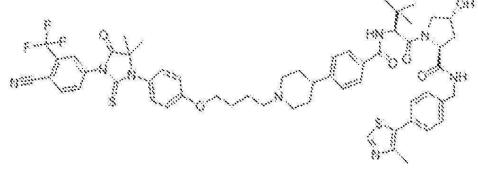
268		1006.37	
269		1036.36	
270		1050.38	
271		952.27	
272		966.29	

[1120]

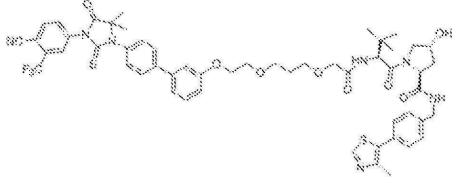
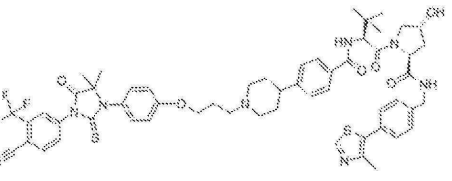
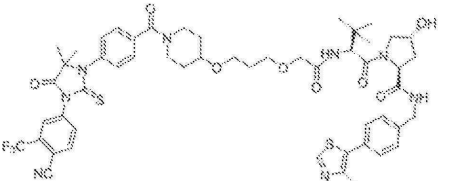
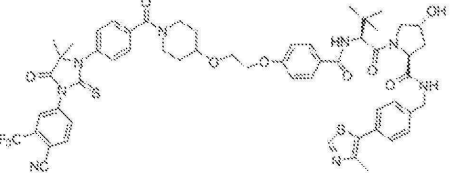
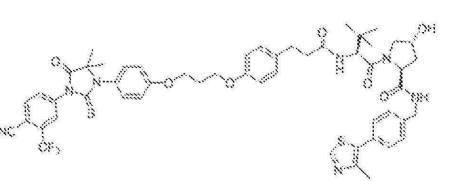
273		1050.36	
274		1040.34	
275		996.31	
276		1010.33	
277		996.32	

[1121]

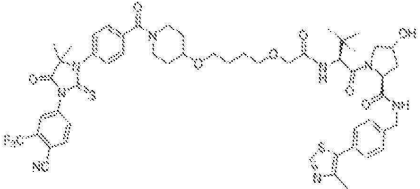
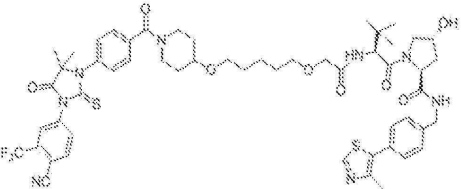
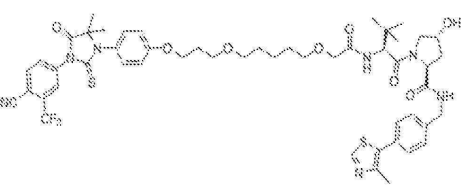
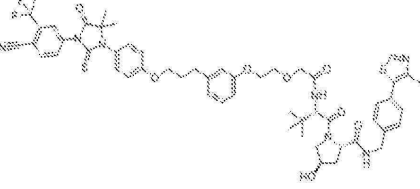
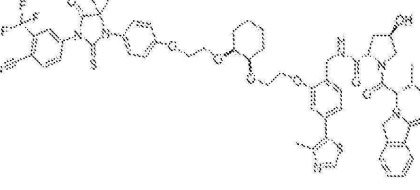


283		1026.32	
284		1072.34	
285		1086.36	
286		1058.33	
287		1077.41	

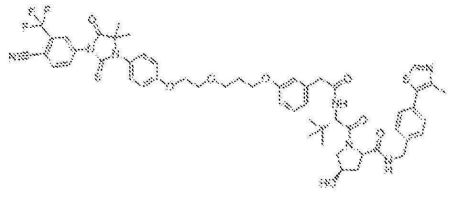
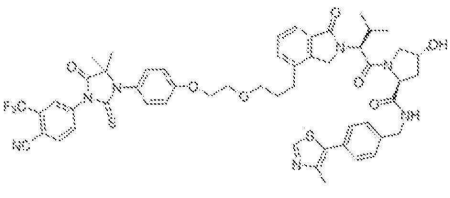
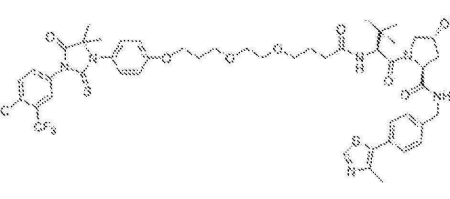
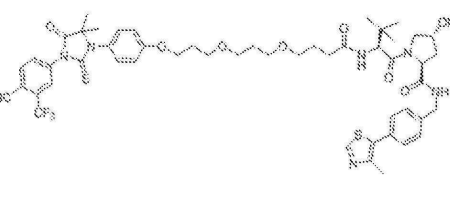
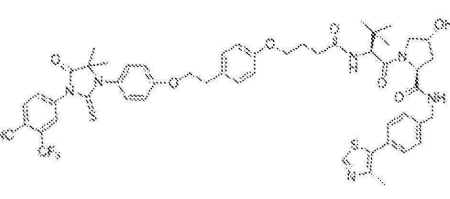
[1123]

288		1054.37	
289		1063.41	
290		1045.38	
291		1093.38	
292		1024.44	

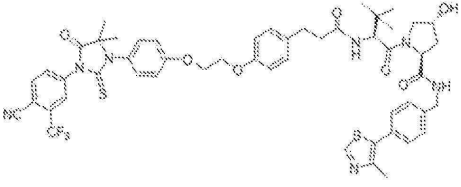
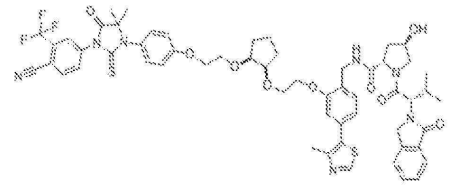
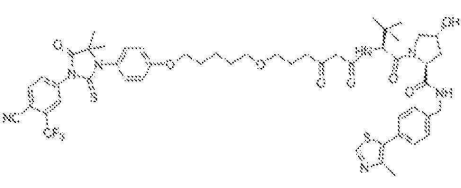
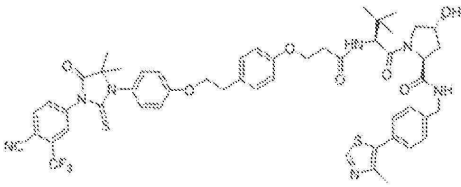
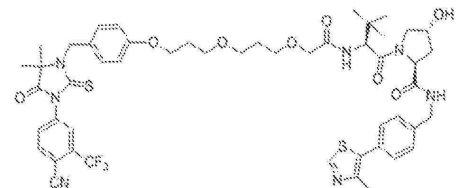
[1124]

293		1059.48	
294		1073.49	
295		1020.46	
296		1054.46	
297		1122.49	

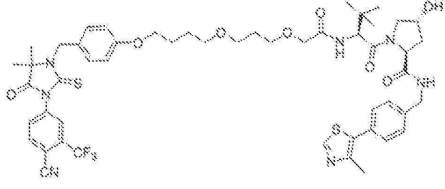
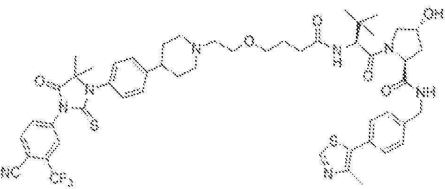
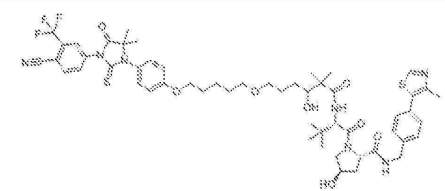
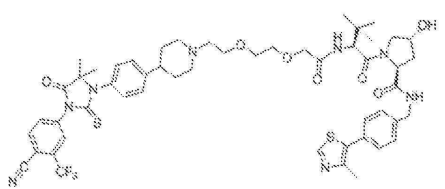
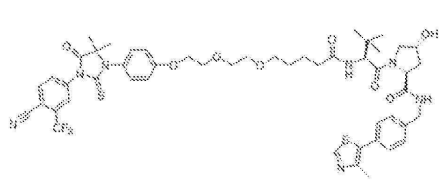
[1125]

298		1054.46	
299		1022.41	
300		1006.44	
301		1020.45	
302		1024.42	

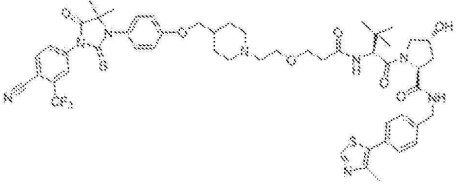
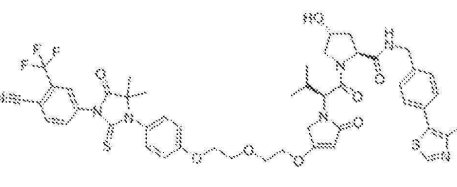
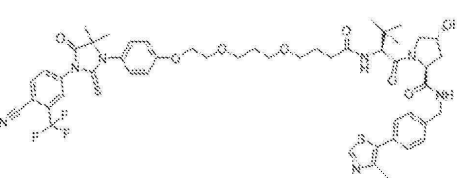
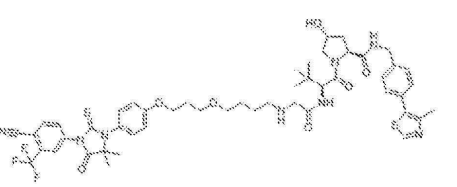
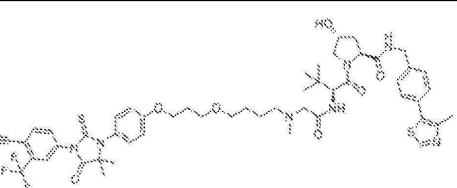
[1126]

303		1010.41	
304		1108.44	
305		1032.46	
306		1010.41	
307		1006.44	

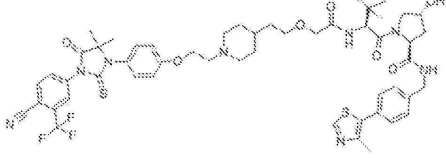

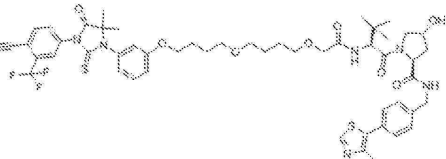
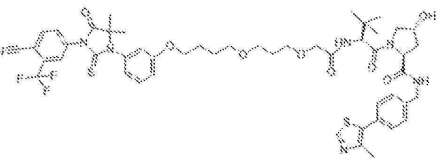
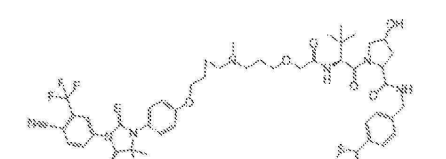
[1127]

308		1020.47	
309		1015.49	
310		1062.51	
311		1031.48	
312		1006.45	

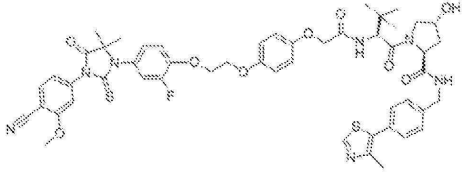
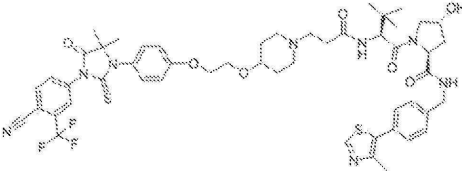
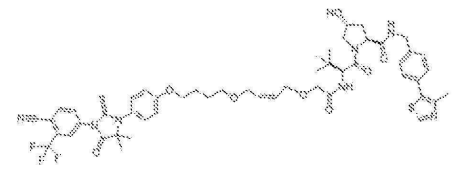
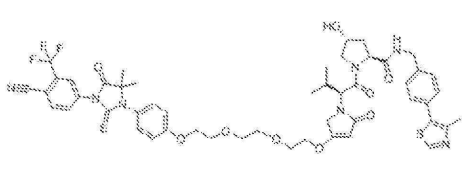
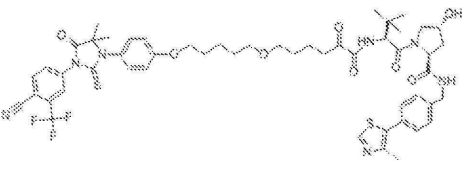
[1128]

313		1031.48	
314		974.40	
315		1006.46	
316		1005.48	
317		1019.50	

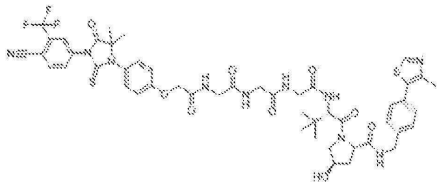
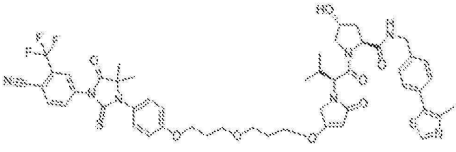
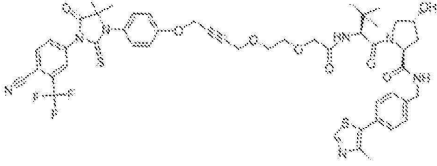
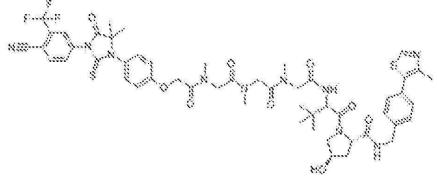
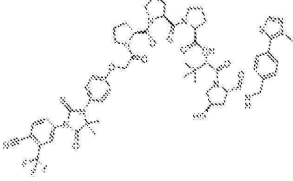
[1129]

318		1031.40	
319		988.32	
320		1020.38	
321		1006.37	
322		1019.40	

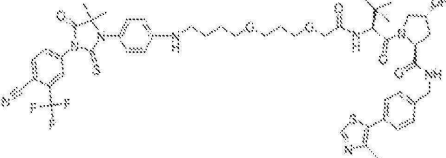
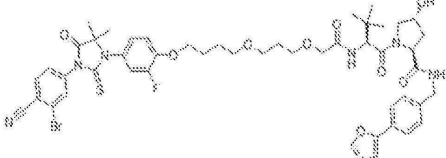
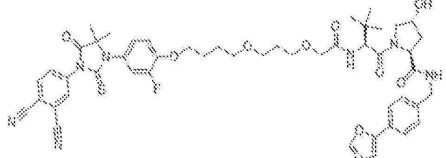
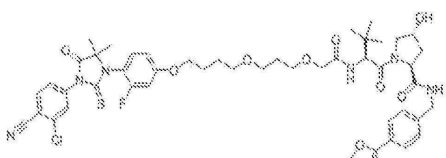
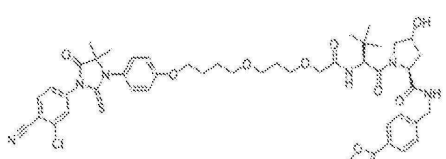
[1130]

323		992.34	
324		1017.39	
325		1017.40	
326		1018.20	
327		1032.55	

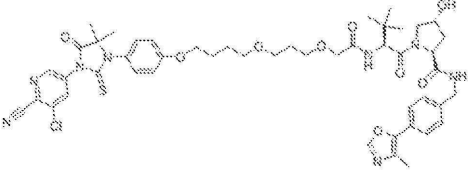
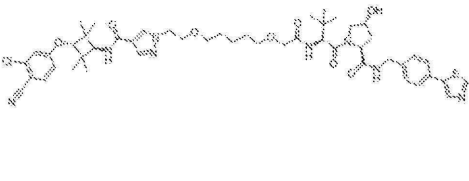
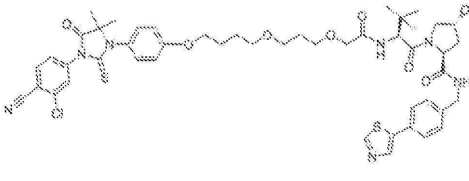
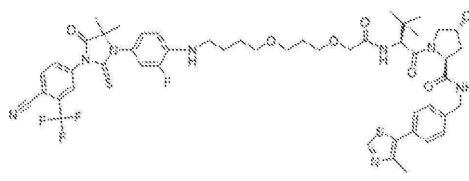
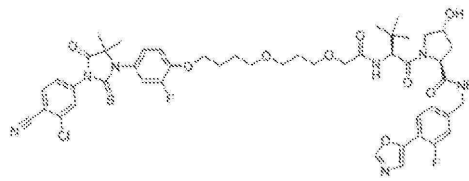
[1131]

328		1047.34	
329		1002.10	
330		331.05	
331		1089.39	
332		1167.43	

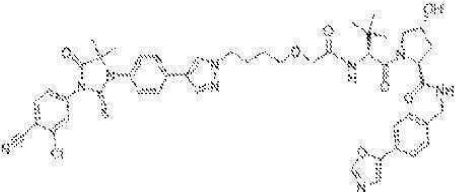
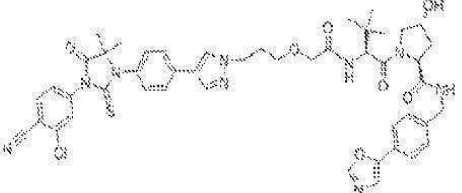
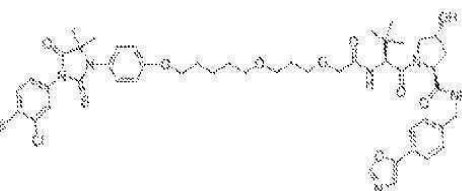
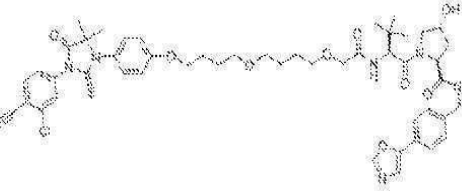
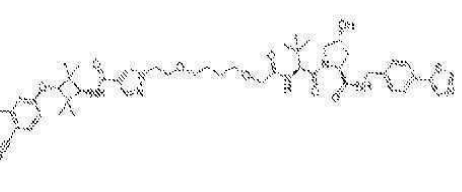
[1132]

333		1005.40	
334		1004.40	
335		942.40	
336		960.50	
337		942.40	

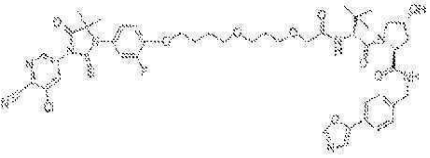
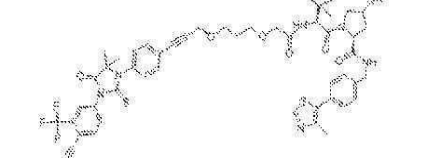
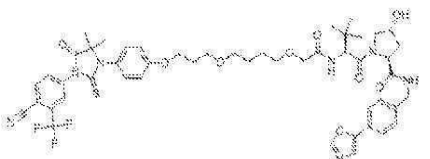
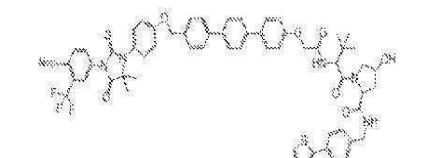
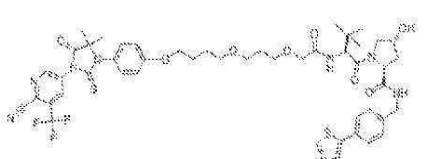
[1133]

338		957.40	
339		959.20	
340		1023.40	
341		978.55	
342		934.30	

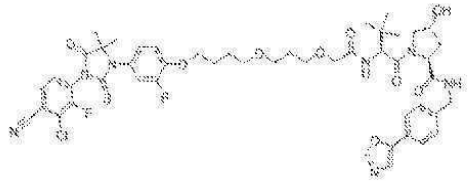
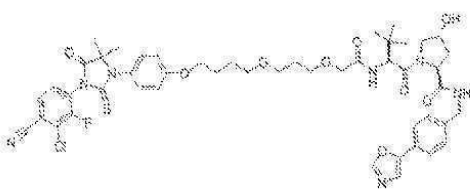
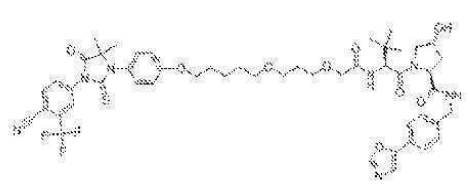
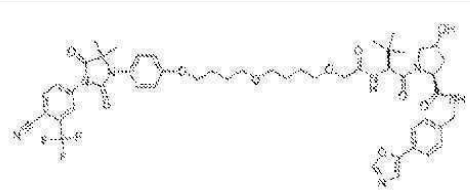
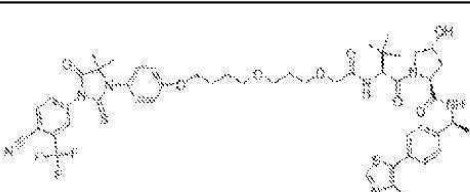
[1134]

343		920.30	
344		956.30	
345		956.35	
346			
347		945.40	

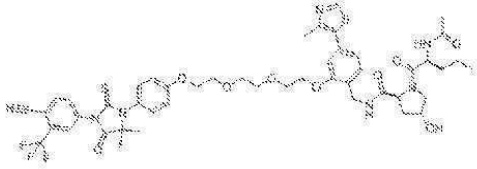
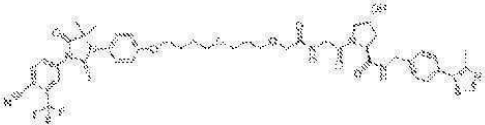
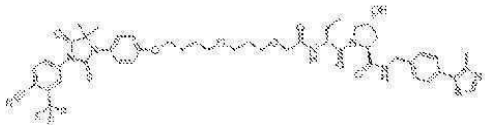

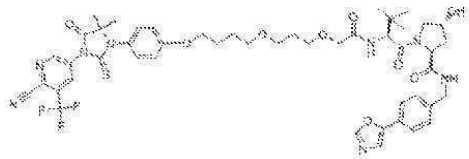
[1135]

348		961.35	
349		972.40	
350		976.35	
351		-	
352		993.25	

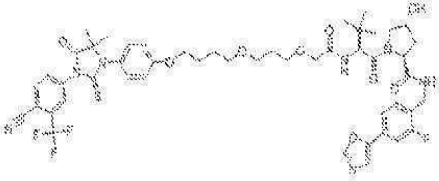
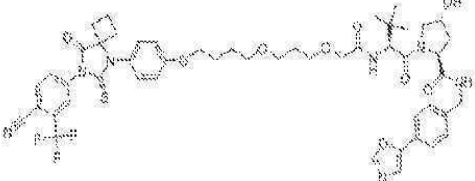
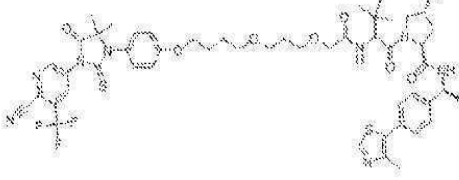
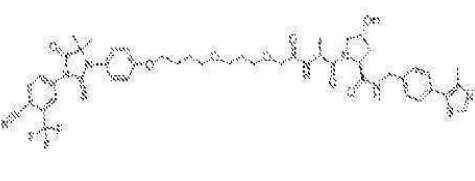
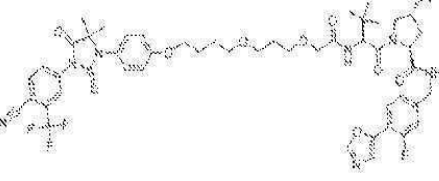
[1136]

353		978.35	
354		960.35	
355		990.45	
356		990.45	
357		1020.40	

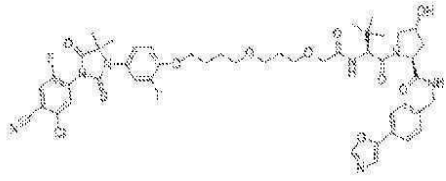
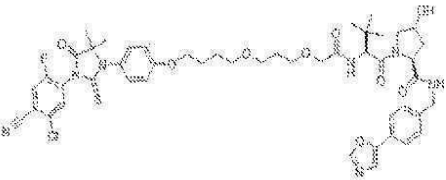
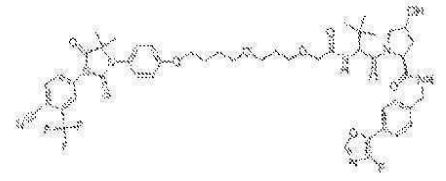
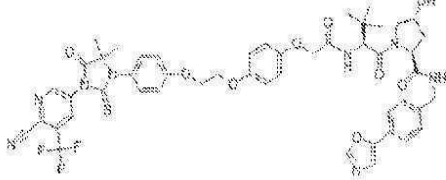
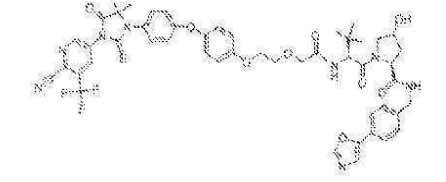
[1137]

358		994.10	
359		950.20	
360		978.20	
361		992.20	
362		977.25	

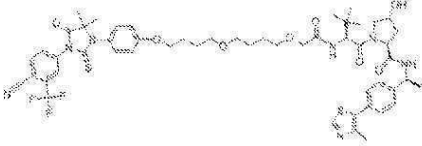
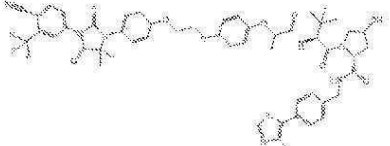
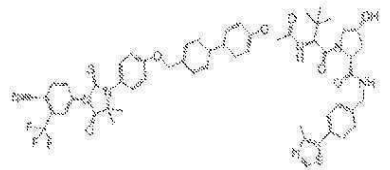
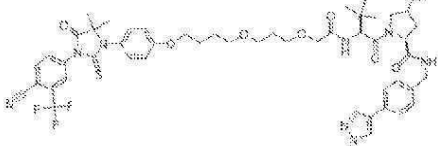
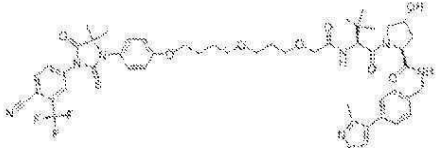
[1138]

363		994.40	
364		988.40	
365		1021.20	
366		964.20	
367		994.40	

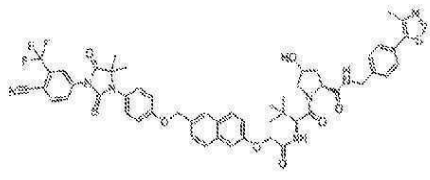
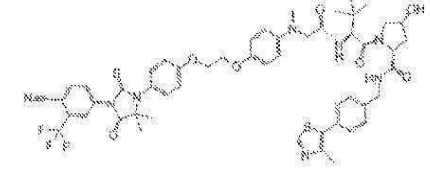
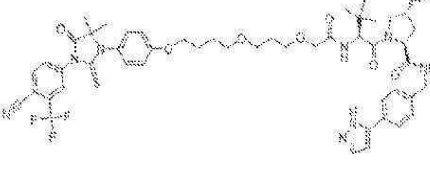
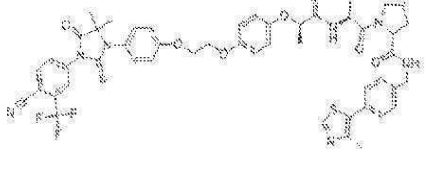
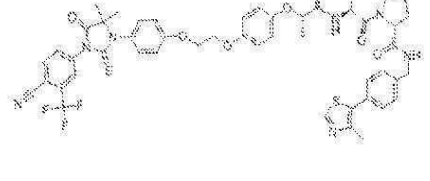
[1139]

368		978.30	
369		960.30	
370		994.40	
371		983.30	
372		983.50	

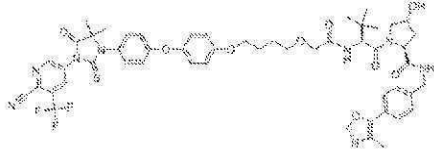
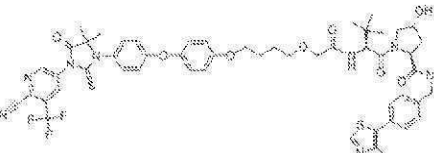
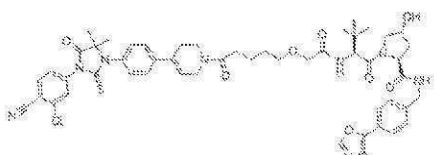
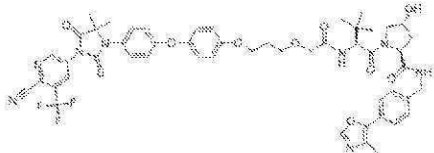
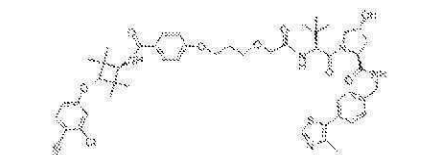
[1140]

373		1034.40	
374		1026.35	
375		1059.36	
376		975.30	
377		989.30	

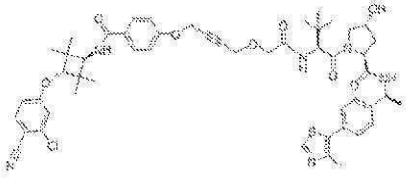
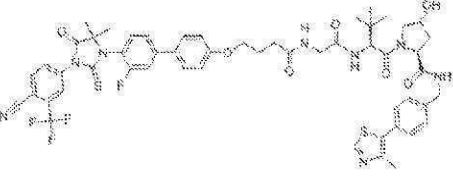
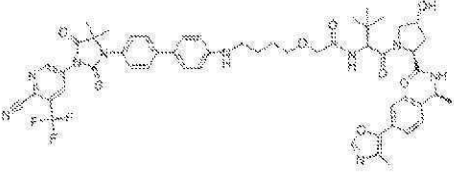
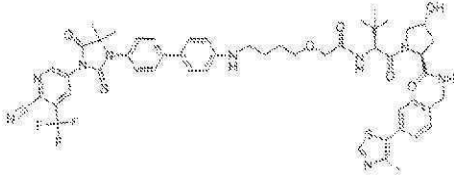
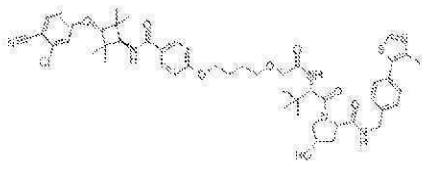
[1141]

378		1032.34	
379		1025.37	
380		975.30	
381		1026.16	
382		1026.16	

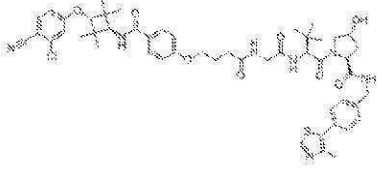
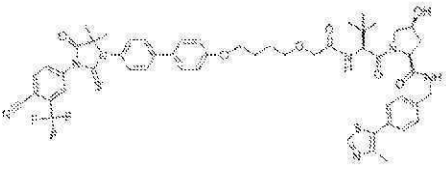
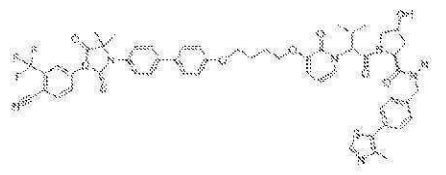
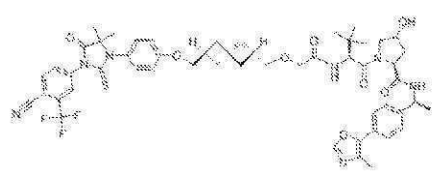
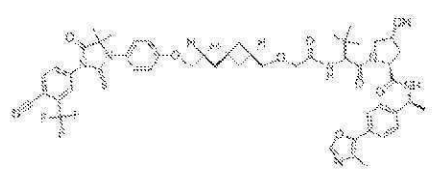
[1142]

383		1025.30	
384		1041.30	
385		991.26	993.26
386		1011.30	
387		927.37	929.37

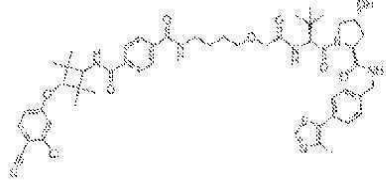
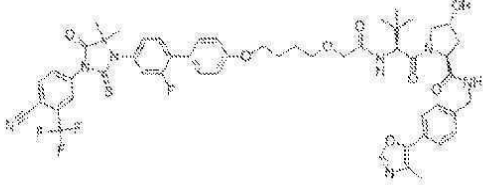
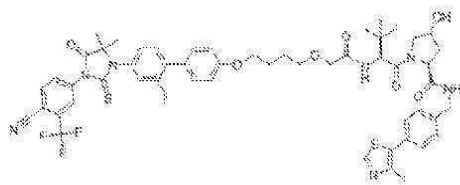
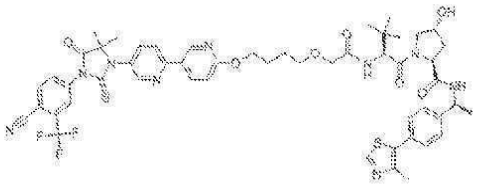
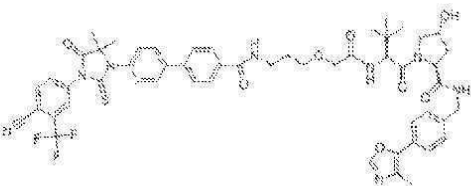
[1143]

388		951.23	953.23
389		1055.10	
390		1022.25	
391		1024.15	
392		941.39	943.39

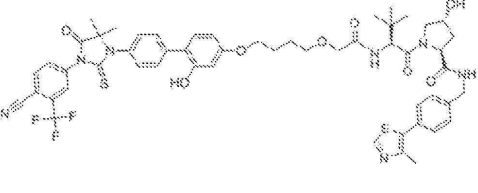
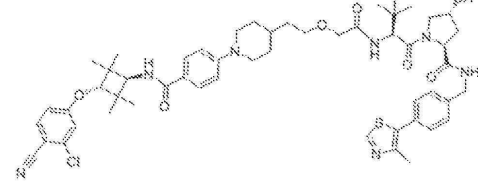
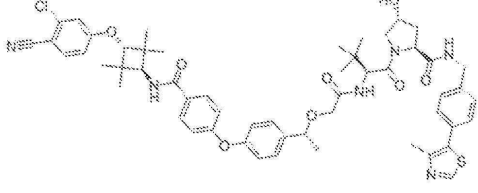
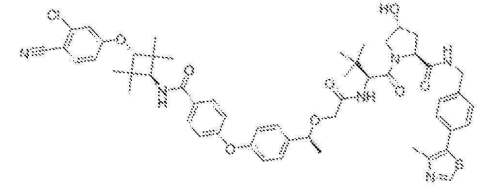
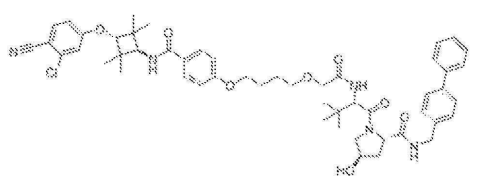
[1144]

393		954.31	956.31
394		988.37	990.37
395		1045.35	
396		1012.15	
397		1012.15	

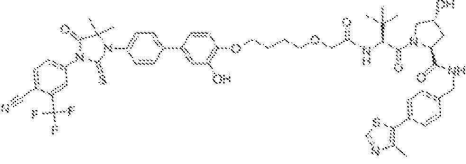
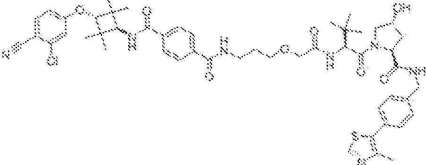
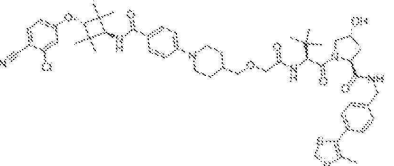
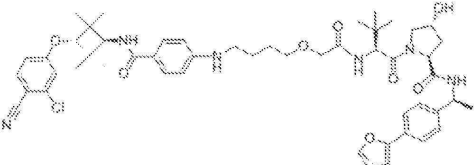
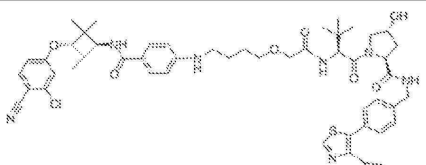
[1145]

398		968.32	970.32
399		1026.15	
400		1042.20	
401		1040.35	
402		1021.20	

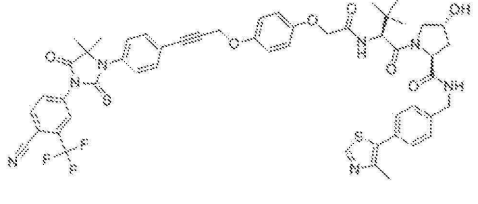
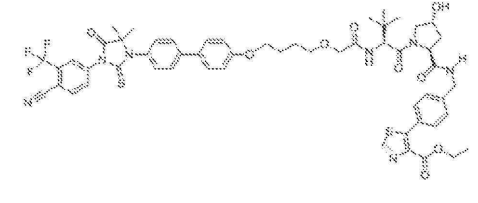
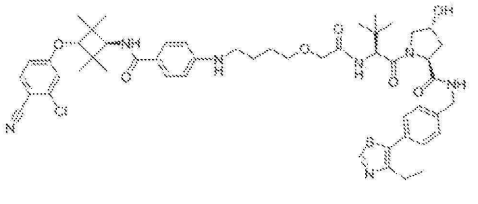
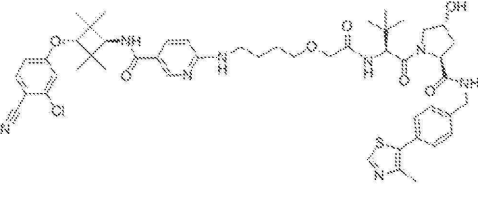
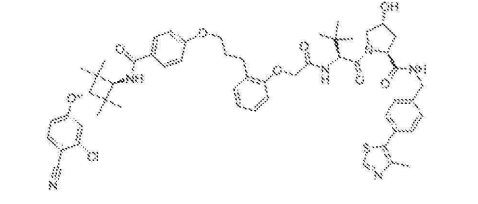
[1146]

403		1040.15	
404		980.52	982.52
405		989.40	991.40
406		989.40	991.40
407		920.58	922.58

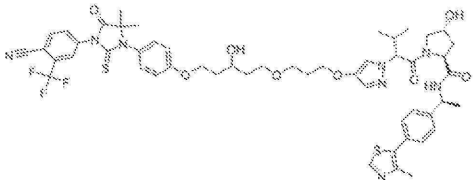
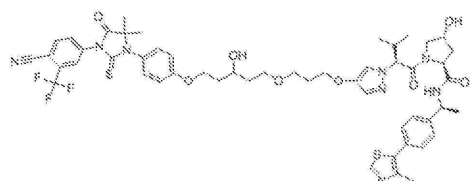
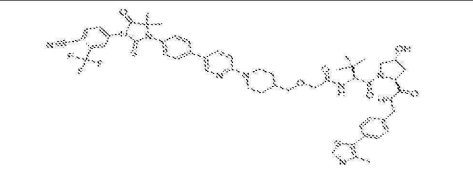
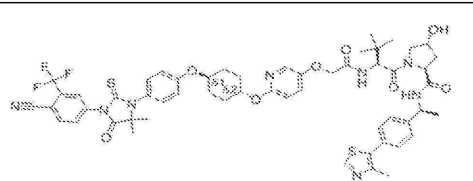
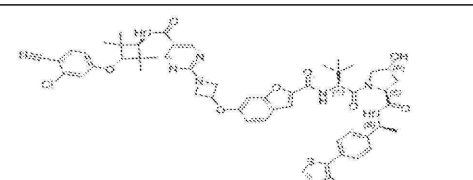
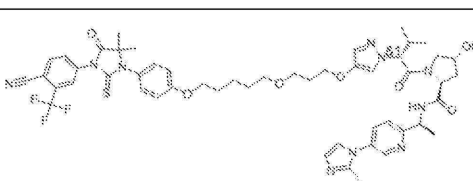
[1147]

408		1040.10	
409		954.38	956.38
410		966.37	968.41
411		938.44	940.44
412		966.42	968.42

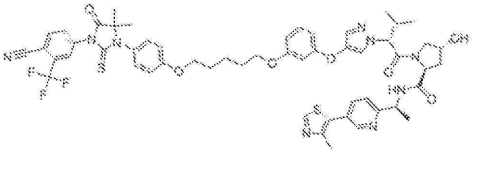
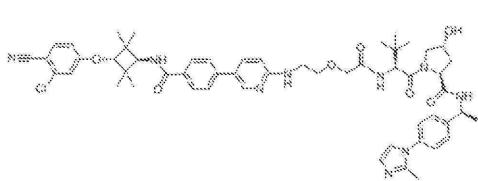
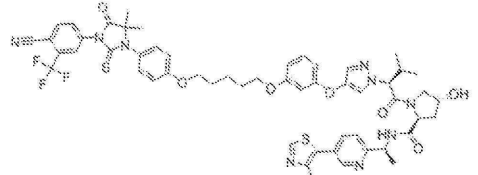
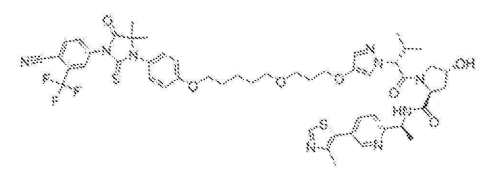
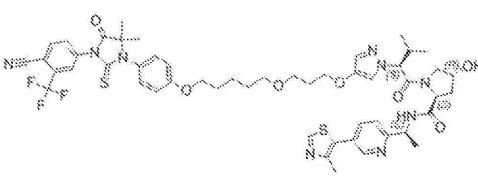
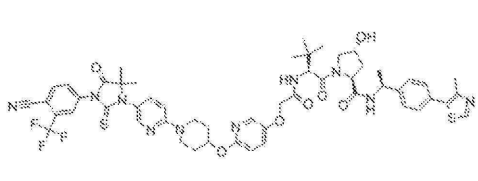
[1148]

413		1006.30	
414		1083.34	
415		954.40	956.40
416		941.38	943.38
417		1003.39	1005.39

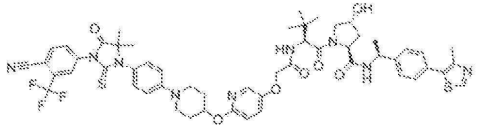
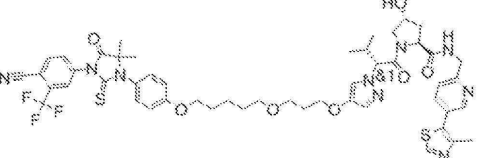
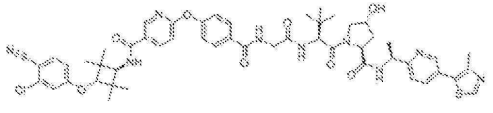
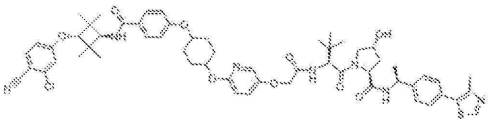
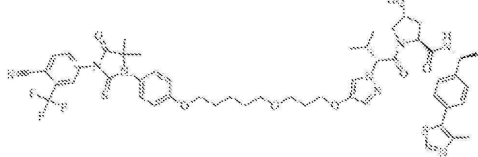
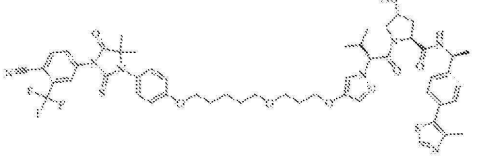
[1149]

418		1045.38	
419		1045.38	
420		1050.39	
421		1081.38	
422		1042.39	1044.39
423		1013.42	

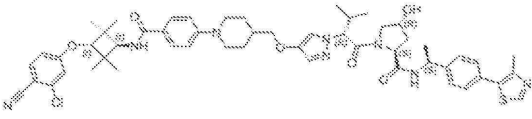
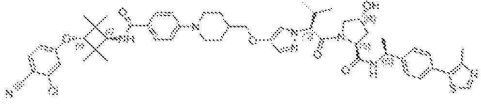
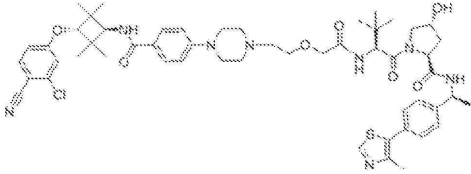
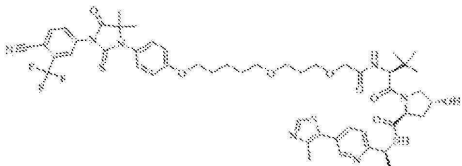
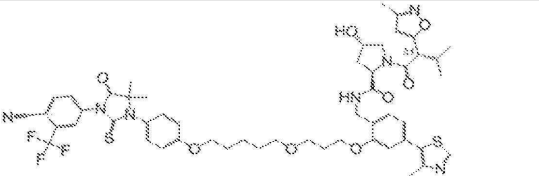
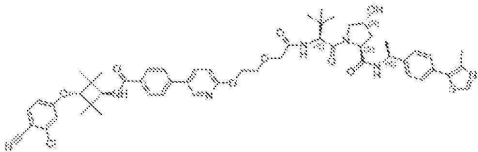
[1150]

424		1064.36	
425		986.46	988.46
426		1064.37	
427		1030.38	
428		1030.38	
429		1067.38	

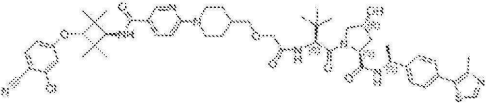
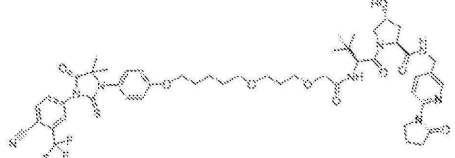
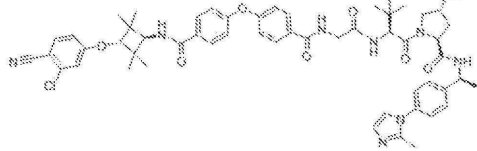
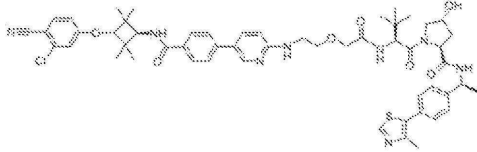
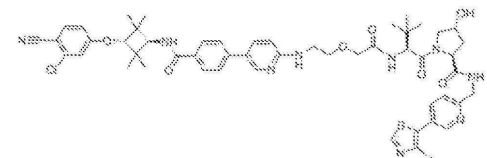
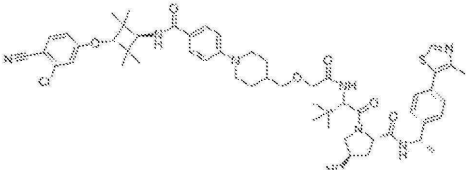
[1151]

430		1066.38	
431		1016.37	
432		1004.38	1006.38
433		1074.45	1076.45
434		1029.39	
435		1029.39	

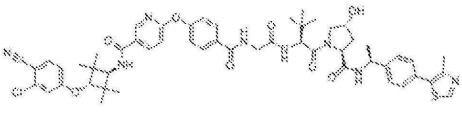
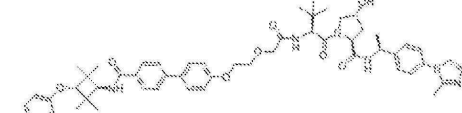
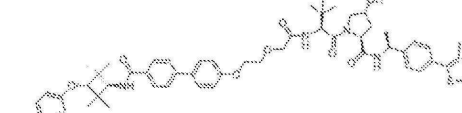

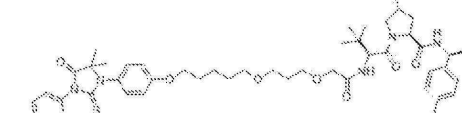
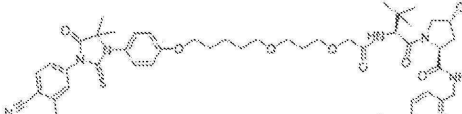
[1152]

436		975.40	977.40
437		975.40	977.40
438		995.46	997.46
439		1036.40	
440		1030.38	
441		1004.30	1006.40

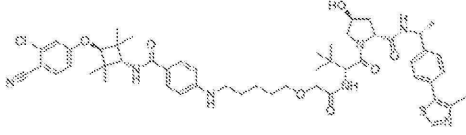
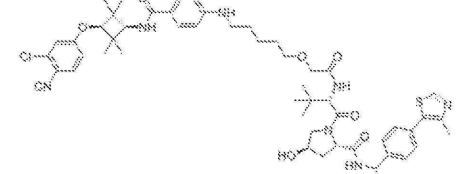
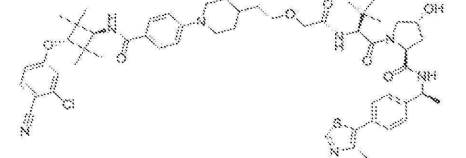
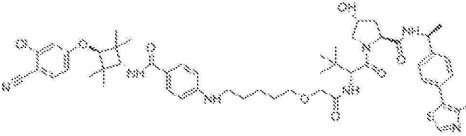
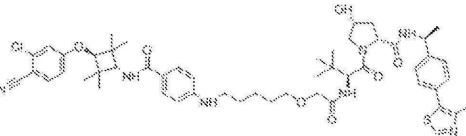
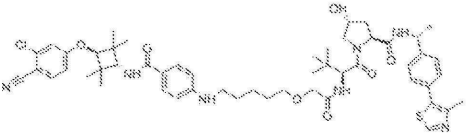
[1153]

442		981.40	983.40
443		1007.42	
444		985.43	987.43
445		1003.42	1005.43
446		990.41	992.41
447		980.45	982.45

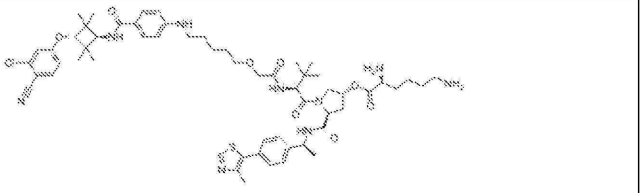
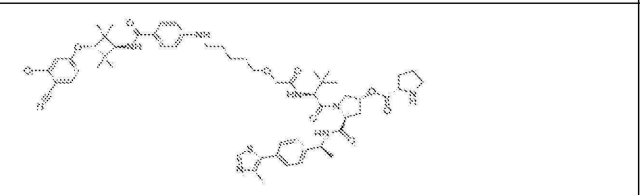
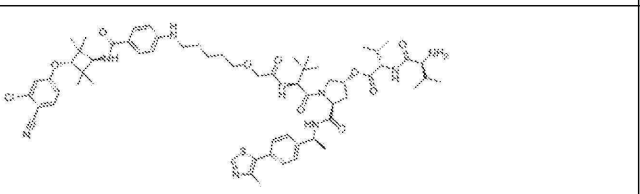
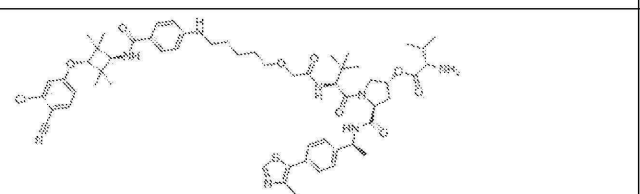
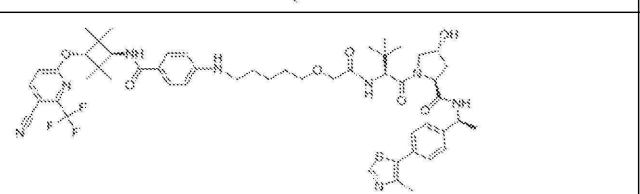
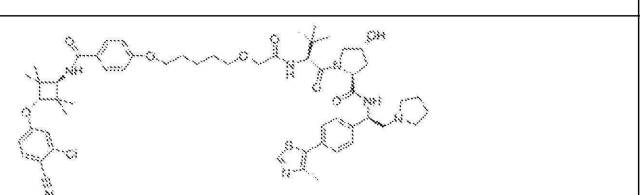
[1154]

448		1003.30	1005.40
449		986.40	988.40
450		1003.40	1005.40
451		967.43	
452		1017.45	
453		1021.39	

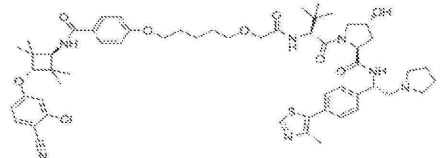
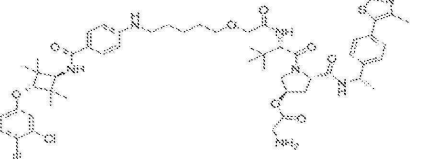
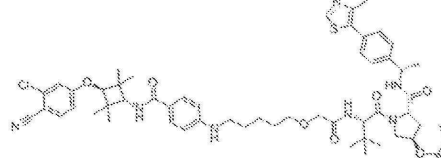
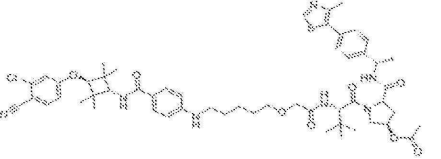
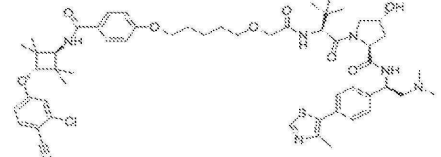
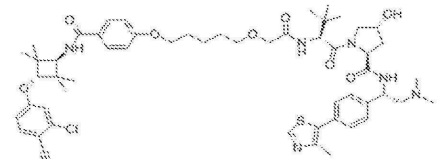
[1155]

454		968.45	970.45
455		968.45	970.45
456		994.55	996.45
457		968.35	970.35
458		968.35	970.35
459		968.35	970.35

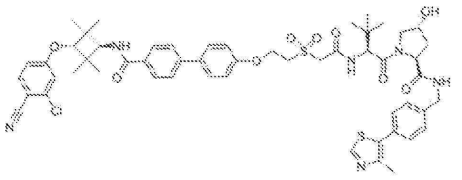
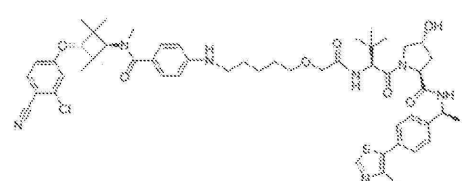
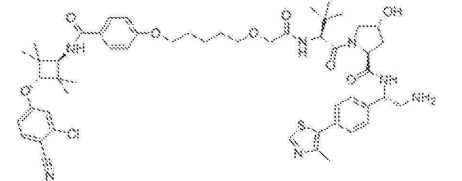
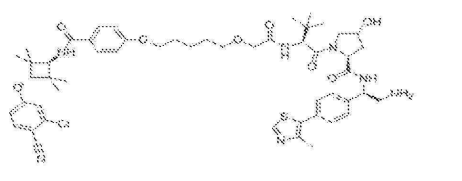
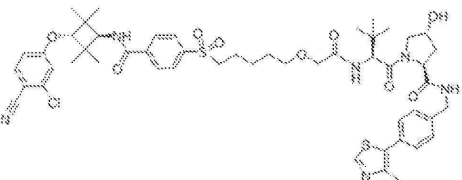
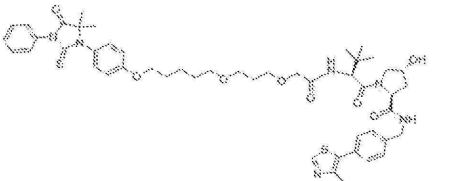
[1156]

460		1096.43	1098.43
461		1065.38	1067.38
462		1166.46	1168.46
463		1067.40	1069.40
464		1003.50	
465		1038.50	1040.50


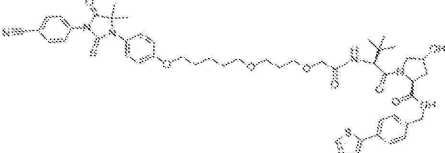
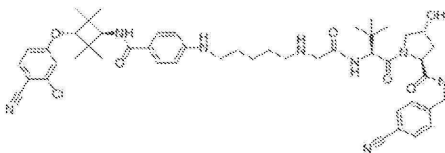
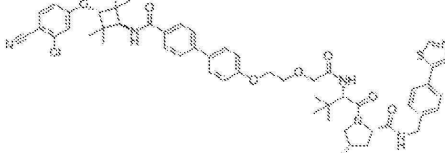
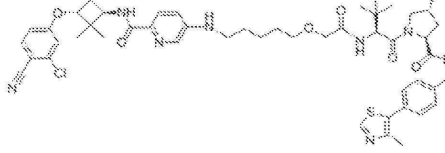
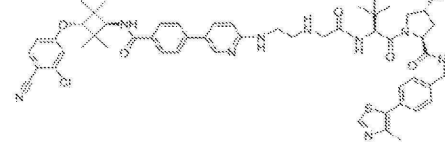
[1157]

466		1038.55	1040.55
467		1025.36	1027.36
468		1038.37	1040.37
469		1010.34	1012.35
470		1012.35	1014.35
471		1012.35	1014.36

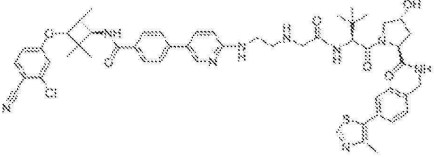
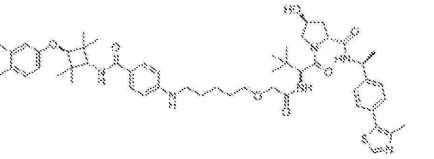
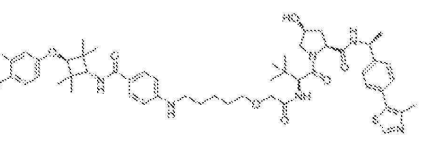
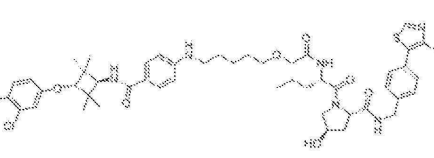
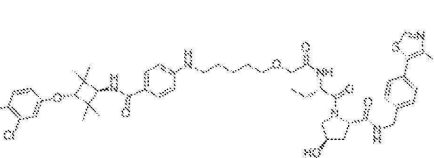
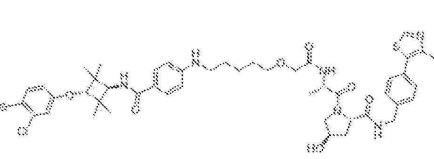
[1158]

472		1037.25	1039.24
473		982.35	984.35
474		984.33	986.33
475		984.33	986.33
476		1003.26	1005.26
477		927.30	

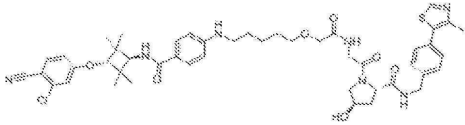
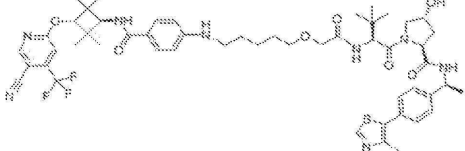
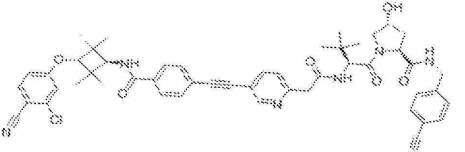
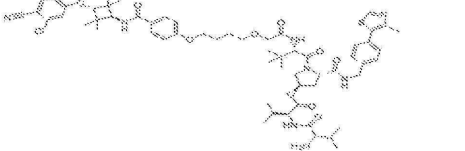
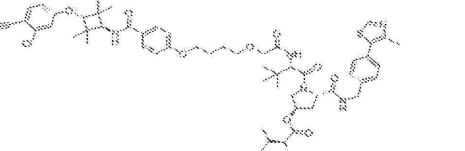
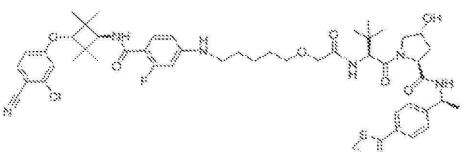
[1159]

478		995.30	997.30
479		952.30	
480		881.34	883.34
481		989.28	991.28
482		969.33	971.33
483		1002.33	1004.33

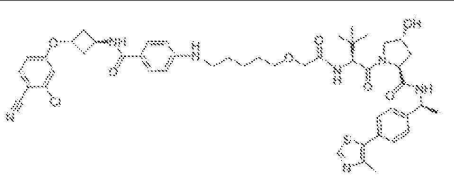
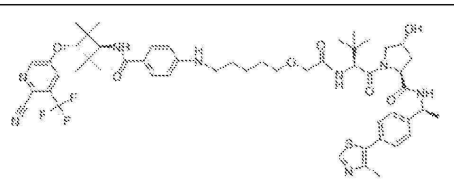
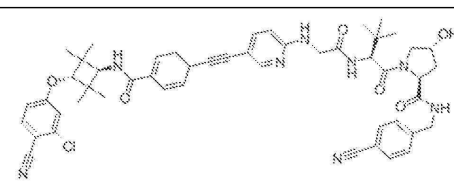
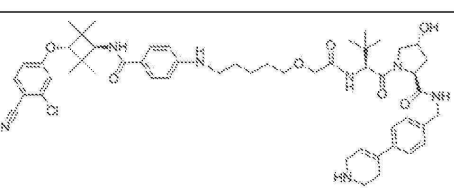
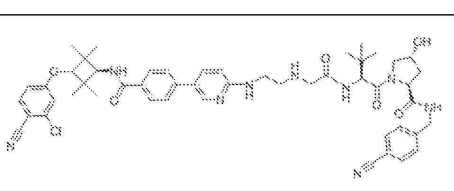
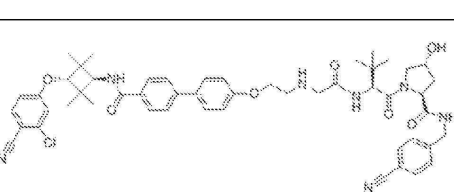
[1160]

484		988.31	990.31
485		968.83	970.83
486		969.33	971.33
487		940.30	
488		926.29	928.29
489		912.23	914.23

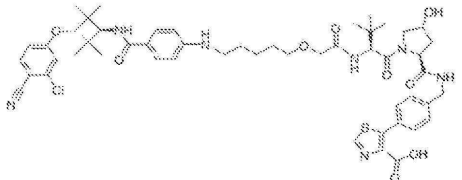
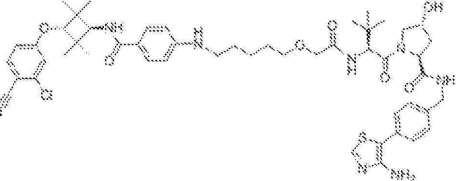
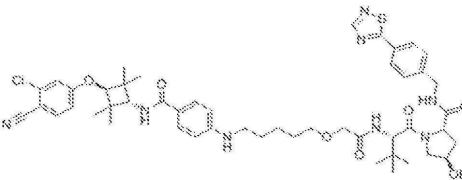
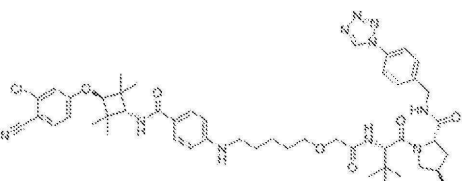
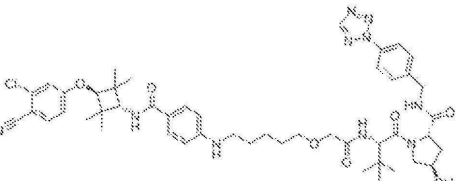
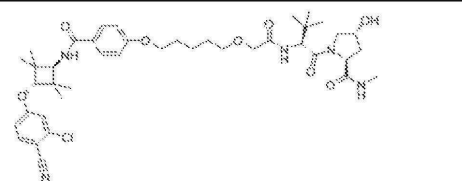
[1161]

490		898.26	900.26
491		1003.60	
492		882.26	884.26
493		1139.41	1141.41
494		1040.35	1042.35
495		986.32	988.32

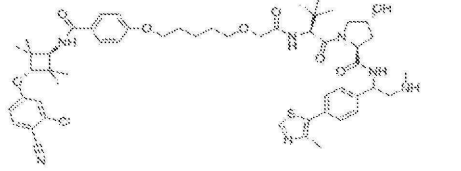
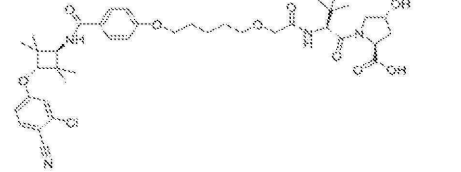
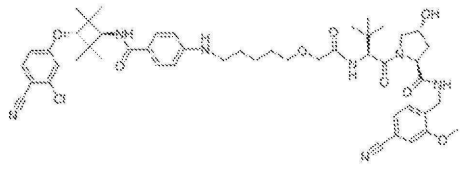
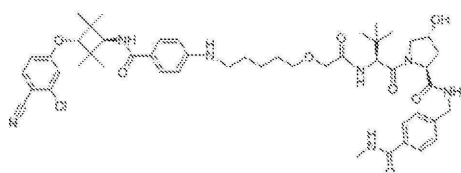
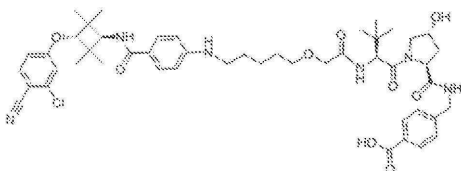
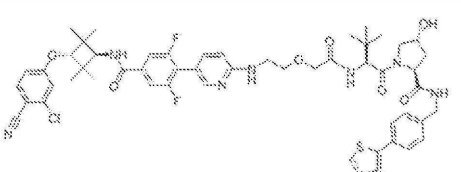
[1162]

496		912.28	914.28
497		1003.45	
498		897.27	899.27
499		938.27	940.37
500		916.31	918.31
501		916.31	918.31

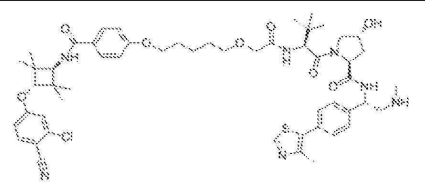
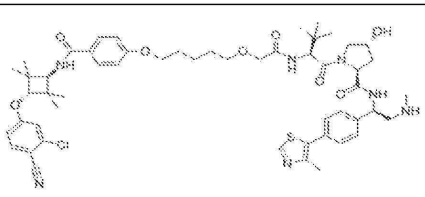
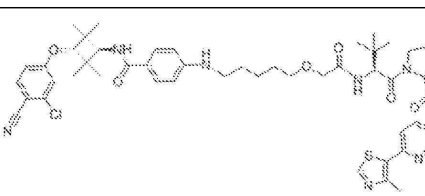
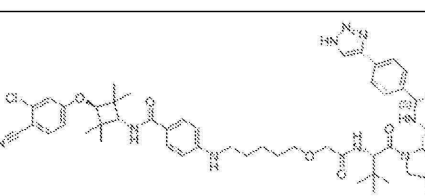
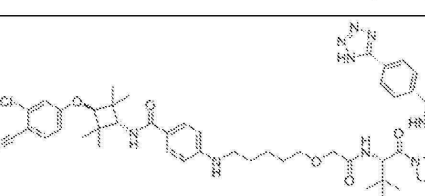
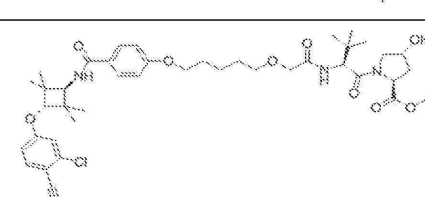
[1163]

502		984.30	986.30
503		955.32	957.32
504		942.33	944.33
505		926.37	927.36
506		926.37	927.40
507		782.30	784.30

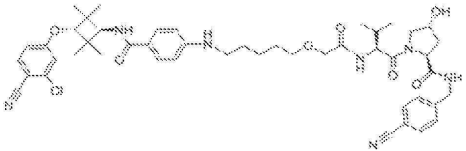
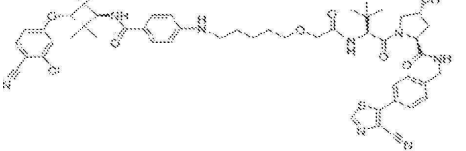
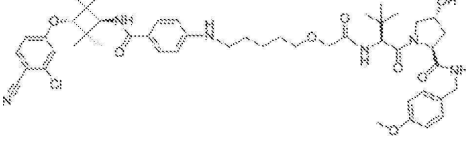
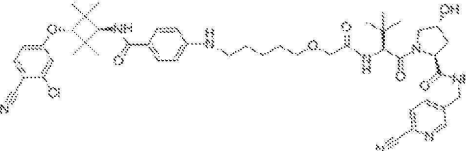
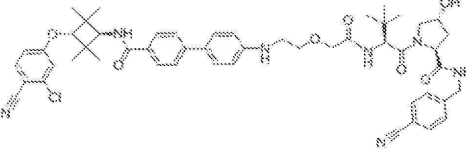
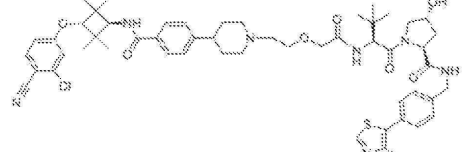
[1164]

508		998.36	1000.36
509		769.27	771.27
510		912.35	914.35
511		914.36	916.36
512		901.33	903.33
513		1025.29	1027.29

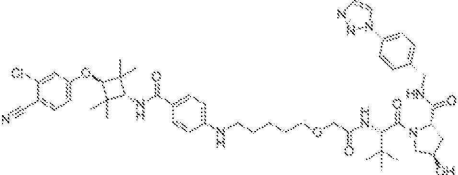
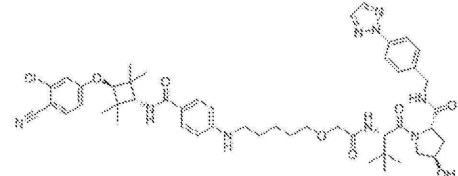
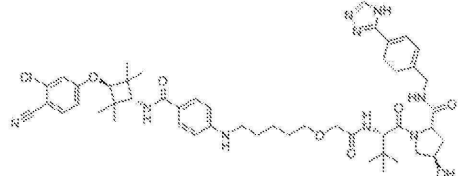
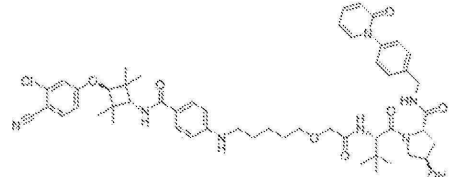
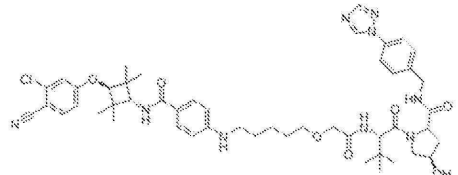
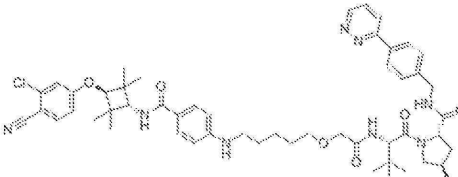
[1165]

514		998.34	1000.34
515		998.34	1000.34
516		955.33	957.33
517		939.45	941.45
518		926.43	928.43
519		783.30	785.30

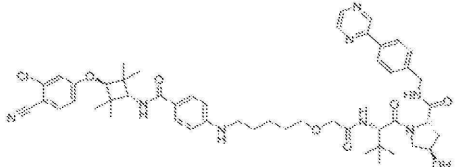
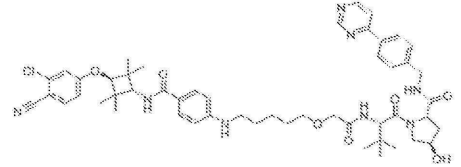
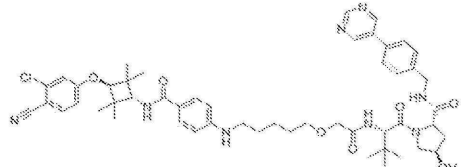
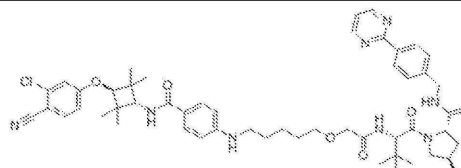
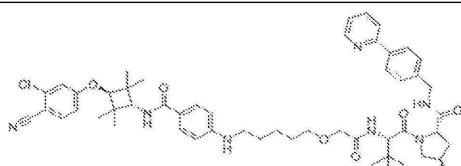
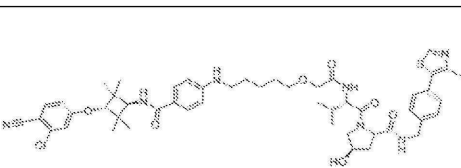
[1166]

520		868.34	870.34
521		965.34	967.34
522		887.37	889.37
523		883.35	885.35
524		916.34	918.34
525		980.37	982.37

[1167]

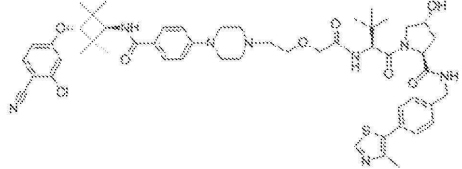
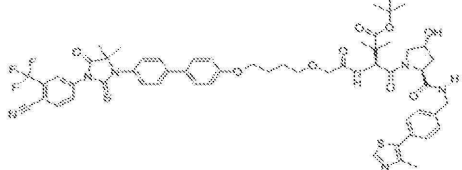
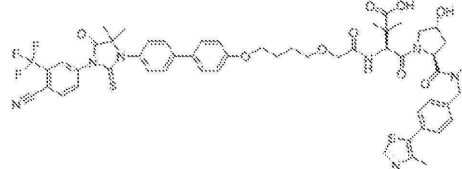
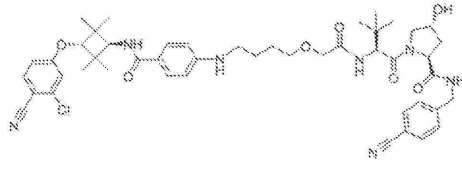
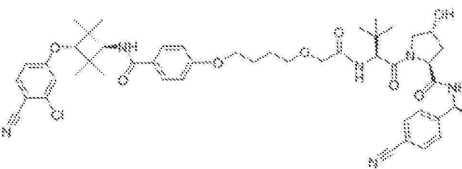
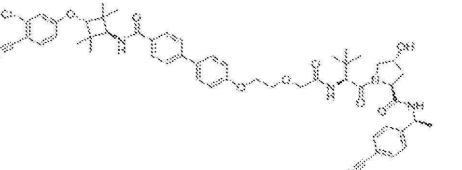
526		925.43	927.43
527		925.44	927.43
528		925.43	927.43
529		951.44	953.44
530		925.44	927.43
531		936.44	938.44

[1168]

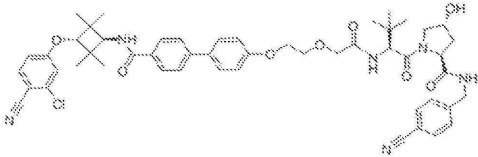
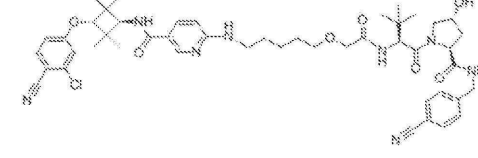
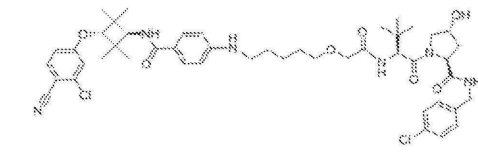
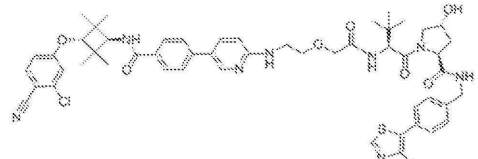
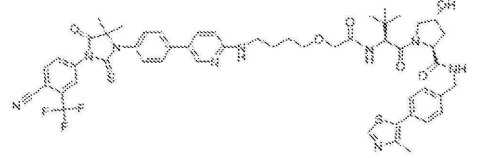
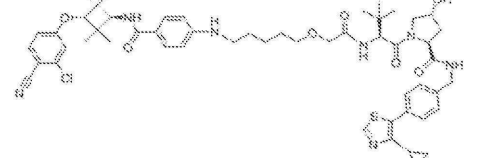
532		936.44	938.44
533		936.44	938.44
534		936.44	938.44
535		936.44	938.44
536		935.45	937.45
537		940.35	942.35

[1169]

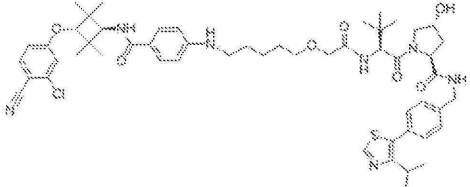
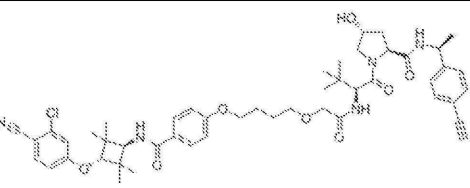
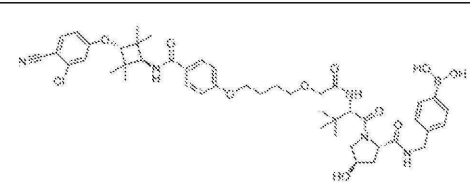
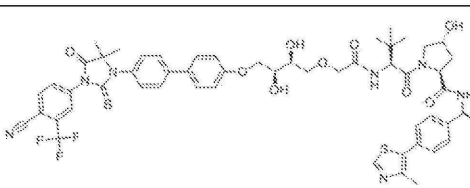
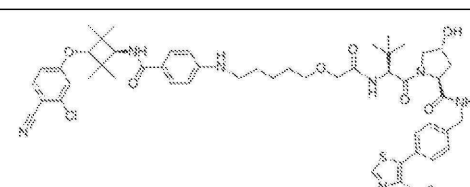
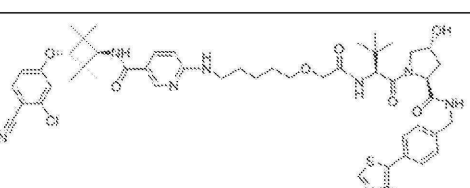


544		981.43	983.43
545		1110.30	
546		1055.30	
547		868.40	870.40
548		883.40	885.40
549		931.86	933.86

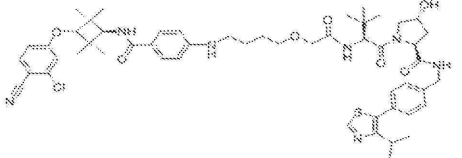
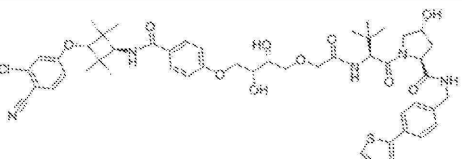
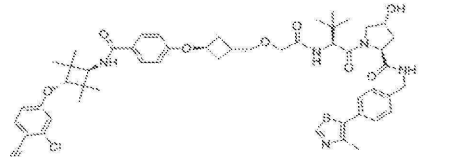
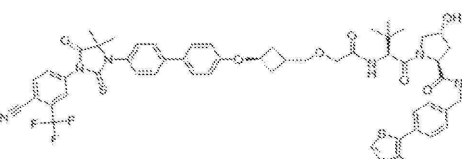
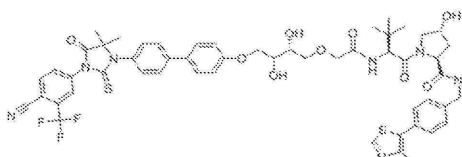
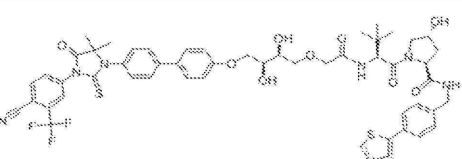
[1171]

550		917.38	919.38
551		883.41	885.41
552		891.38	893.38
553		989.40	991.40
554		1024.15	
555		980.43	982.43

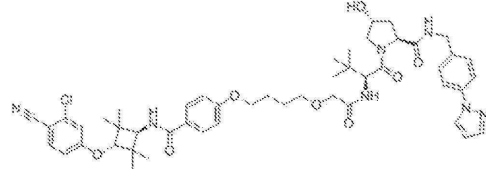
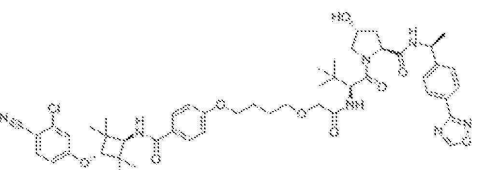
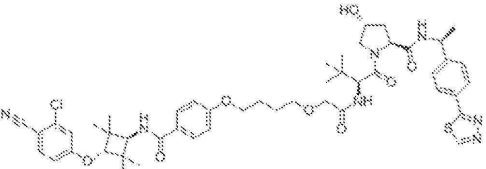
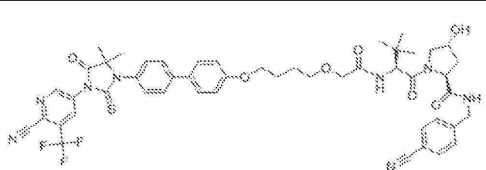
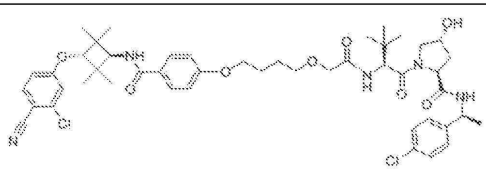
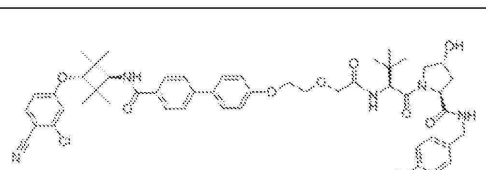
[1172]

556		982.45	984.45
557		883.39	885.39
558		888.38	890.38
559		1070.15	
560		968.41	970.41
561		955.40	957.40

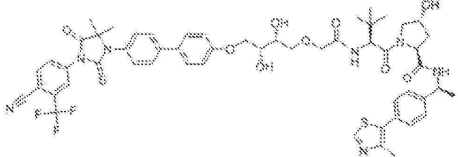
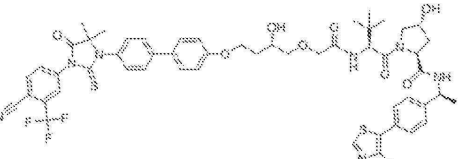
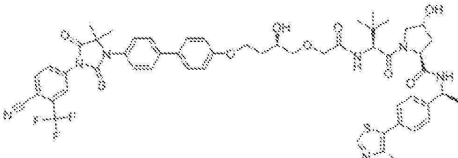
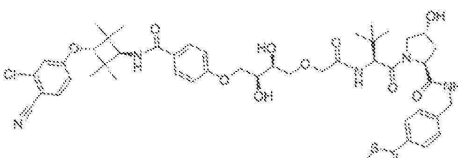
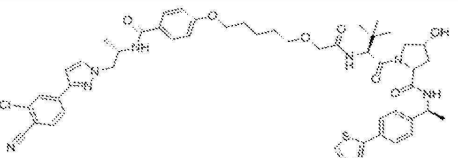
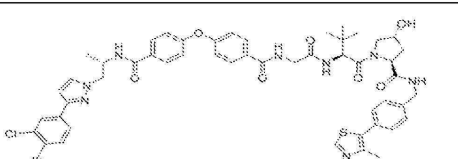
[1173]

562		968.41	970.41
563		973.36	975.36
564		953.37	955.37
565		1036.20	
566		1056.15	
567		1056.15	

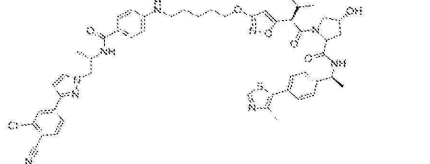
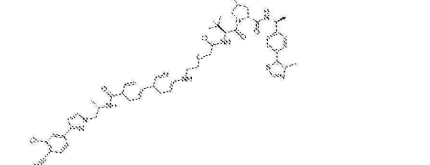
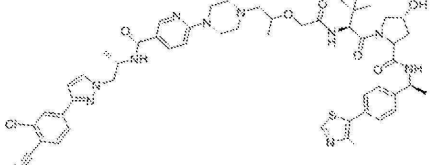
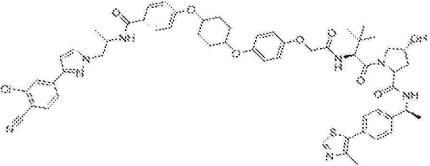
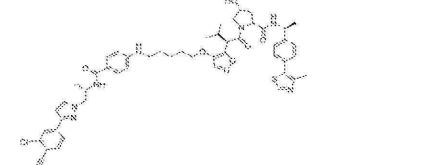
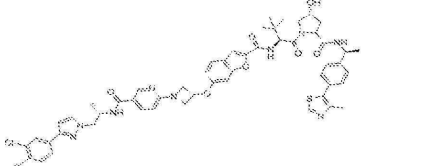
[1174]

568		910.40	912.40
569		926.39	928.39
570		942.36	944.36
571		953.33	
572		892.35	894.35
573		926.34	928.34

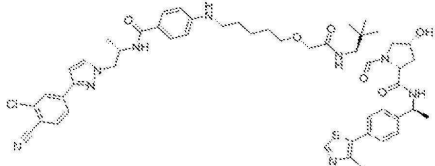
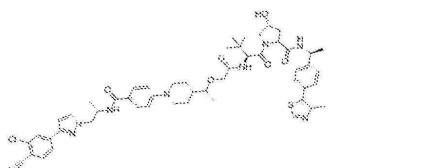
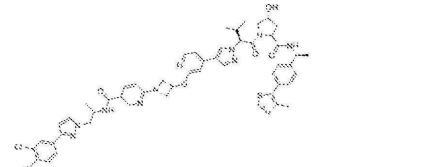
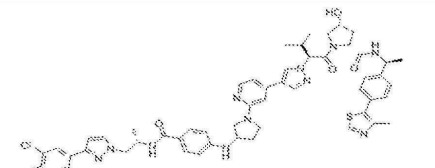
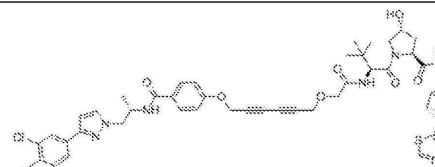
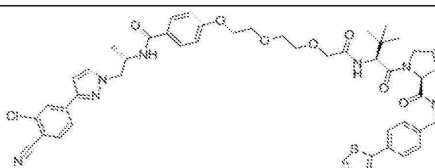
[1175]

574		1070.15	
575		1054.00	
576		1054.20	
577		973.63	975.36
578			
579			

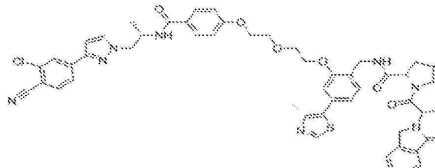
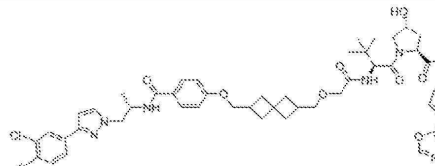
[1176]

580			
581			
582			
583			
584			
585			

[1177]

586			
587			
588			
589			
590			
591			

[1178]

592			
593			

[1179]

[1180]

특정 구체예에서, 본 설명은 실시예 1-593(표 2-17 참조)으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 지니는 화합물(이의 염, 다형체, 및 전구약물 포함)을 제공한다. 특정 추가의 구체예에서, 본 설명은 실시예 1-593의 화합물 중 적어도 하나, 및 이의 염, 다형체, 및 전구약물을 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 추가의 구체예에서, 본 설명은 실시예 1-593의 화합물 중 적어도 하나(이의 염, 다형체, 및 전구약물 포함), 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치료적 조성물을 제공한다.

[1181]

실시예 - 시험관내 및 생체내 검정

- [1182] 하기 제시된 실험 결과는 표 및 도 1-7을 참조로 이루어진 것이다.
- [1183] **1. 안드로겐 수용체 ELISA 검정.**
- [1184] 유사한 프로토콜을 사용하여 LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 이 검정으로 화합물을 평가하였다. VCaP 세포와 함께 사용되는 프로토콜은 하기에 기재된다. 안드로겐 수용체 ELISA 검정을 하기 검정 단계에 따라 PathScan AR ELISA (Cell Signaling 카탈로그#12850)를 사용하여 수행하였다.
- [1185] VCaP 검정 배지에 200  $\mu$ L/웰의 부피에서 30,000개의 세포/웰로 Corning 3904 플레이트에 VC메세포를 시딩 (seeding)하였다[세포의 초기 플레이트링 동안이 아닌 검정을 시작할 때, 페놀 적색 비함유 RPMI (Gibco Cat#11835-030); 5% 차콜 스트립핑 (Dextran 처리) FBS (Omega Scientific, Cat#FB-04); Pen/Strep Life Technologies (Gibco Cat#: 10378-016); 0.1nM R1881 (Sigma, Cat# R0908)를 첨가함]. 세포를 최소 3일 동안 성장시켰다.
- [1186] 먼저, 세포에 0.1% DMSO에서 희석된 화합물을 투입하고, 다음 프로토콜에 따라 폴리프로필렌 플레이트를 사용하였다. (1)(i) DMSO에서 1000x 스톱 플레이트를 제조하고; (ii) 20mM 스톱을 H 열로 DMSO (5  $\mu$ L + 28.3  $\mu$ L DMSO) =3mM에 의해 1/6.7로 희석하고; (iii) H 열에서 B 열로 1/2 로그 용량(10  $\mu$ L의 PROTAC + 20  $\mu$ L DMSO)으로 연속 희석을 수행하였다. DMSO에 대하여 A 열을 남겼고; (iv) 용량은 총 7개였다(이러한 1000x 플레이트 중의 최종 농도는 3 mM, 1 mM, 333  $\mu$ M, 111  $\mu$ M 동일 것이다). (2)(i) 배지에 10x 스톱 플레이트를 제조하고; (ii) 2.5  $\mu$ L의 1000x 스톱을 새로운 10x 스톱 플레이트로 옮기고(12개의 채널 피펫을 사용하고, A (DMSA 대조군)에서 시작하여 H로 작업하였다. 이 플레이트에 247.5  $\mu$ L의 배지를 첨가하는 때에, 이는 10x 스톱으로 작용할 것이고, (iii) 배지 + 1nM R1881를 제조하여 10x 스톱 플레이트를 제조하고; (iv) 1 nM R1881를 지니는 247.5  $\mu$ L의 배지를 10x 스톱 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 혼합하였다.
- [1187] 그 후에, 22  $\mu$ L의 10x 스톱을 세포에 첨가하고, 24h 동안 인큐베이션하였다. 1x Cell Signaling 세포 용해 완충액을 제조하고(카탈로그 #9803: 키트에 따름), 50  $\mu$ L/웰에 대하여 제조하였다. 얼음을 유지하였다. 배지를 아스피레이션(aspirate)하고, 50  $\mu$ L의 1x 세포 용해 완충액/웰을 첨가하였다. 세포를 얼음 위에 10분 동안 놓았다. 용액을 혼합하고, PCR 플레이트로 옮기고, 4°C에서 10분 동안 4000rpm으로 원심분리하였다.
- [1188] 5  $\mu$ L를 새로운 플레이트로 옮기고(즉시 사용하거나 -80°C로 동결시킴); 115  $\mu$ L의 ELISA 희석제를 첨가하였다 (0.15ug/ml - 0.075ug/ml; PathScan ELISA에 따름).
- [1189] 100  $\mu$ L/웰 AR Elisa를 첨가하고; 커버링하고, 37°C에서 2시간 동안 웨이킹하고; 버리고, 태핑(tapping)하고, 4x 200  $\mu$ L ELISA 세척 완충액으로 세척하고; 100  $\mu$ L/웰 마우스 AR 검출 Ab를 첨가하고; 커버링하고, 37°C에서 1시간 동안 웨이킹하고; 버리고, 태핑하고, 4x 200  $\mu$ L ELISA 세척 완충액으로 세척하고; 100  $\mu$ L/웰 항-마우스 - HPR 컨쥬게이션된 Ab를 첨가하고(키트에 따름); 커버링하고, 37°C에서 30분 동안 웨이킹하고; TMB 시약이 RT로 되게 하고; 버리고, 태핑하고, 4x 200  $\mu$ L Elisa 세척 완충액으로 세척하고; 태핑하고; 100  $\mu$ L의 TMB를 첨가하고, 색을 주시하면서 5min 동안 웨이킹하였다. 얼은 청색이 발생하는 때에 스톱 시약(stop reagent)을 첨가하였다. 100  $\mu$ L의 스톱 용액을 첨가하고; 웨이킹하고, 450nm에서 판독하였다.
- [1190] 항-안드로겐 치료법으로 치료된 환자의 전립선 암의 진행은 일반적으로 증가된 종양내 안드로겐 합성, 증가된 AR 발현 및 AR 돌연변이를 포함한 향상된 안드로겐 수용체 (AR) 신호의 여러 메카니즘 중 하나를 포함하였다. 선택의 표적과 E3 리가아제를 동시에 결합하는 이작용성 분자를 사용하는 PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera(프로테올리시스 표적화 키메라))는 표적화된 병적 단백질의 근접 및 분해의 유발을 통해 유비퀴틴화를 야기하였다. 경쟁적 과정인 전형적인 표적 억제와는 대조적으로, 분해는 점진적 과정이었다. 이와 같이, 이는 내인성 리간드, 표적 발현, 또는 표적의 돌연변이의 증가에 덜 민감했다. 따라서, 이 기술은 전립선 암에 걸린 환자의 AR 내성의 메카니즘을 해결하기에 이상적으로 보인다.
- [1191] AR PROTAC는 nM 내지 pM의 효능으로 LNCaP 및 VCaP 세포에서 AR을 분해하고, AR 농도의 >85% 감소( $D_{max}$ )를 가졌다. 분해는 15분 이내로 AR의 50%가 손실되며 신속했고, 최대 분해는 4시간으로 관찰되었다. AR 녹다운(knockdown)의 기간은 AR의 회복이 며칠에 걸쳐 관찰되지 않으며 오래 지속되었다. E3 리가아제 결합에 대한 비활성 에피머를 지니는 PROTAC는 AR을 분해하지 않았으므로 세포의 분해 과정은 특이적이었다. AR PROTAC는 VCaP 세포에서 신속한 세포 자멸 및 세포 사멸을 유발했다. LNCaP 및 VCaP 세포 시스템에서, AR PROTAC는, AR 효능제 R1881 및 AR<sup>F876L</sup> 돌연변이를 함유하는 세포의 농도 증가와 같이, 엔잘루타마이드가 비활성이었던 조건하에 항-증식성이었다. AR PROTAC는 전형적으로 몇 시간의  $t_{1/2}$  값 및 ip 또는 sc 주사 후에 >50%의 생체이용률을

가졌다. 마우스에서, AR PROTAC는 정량의 퇴축, 전립선에서 AR 단백질 수준의 감소, 및 VCaP 종양의 퇴행을 포함하여 생체내 활성을 나타냈다.

[1192] 하기 검정 결과는 상술된 안드로겐 수용체 ELISA 검정을 사용하여 얻어졌는데, 여기서 화합물 효능은 가장 높은 비율의 관찰된 안드로겐 수용체 분해의 ( $D_{max}$ ) 및 50%의 안드로겐 수용체 분해를 초래한 화합물 농도 ( $DC_{50}$ )로 특성화되었다.

[1193] 표 18. 관찰된 안드로겐 수용체 분해 ( $D_{max}$ ) 및 50%의 안드로겐 수용체 분해를 초래한 화합물 농도 ( $DC_{50}$ ).  $D_{max}$ : + ( $D_{max} \leq 25\%$ ); ++ ( $26\% \leq D_{max} \leq 50\%$ ); +++ ( $51\% \leq D_{max} \leq 70\%$ ); ++++ ( $71\% \leq D_{max}$ );  $DC_{50}$ : A ( $D_{max} \leq 50nM$ ); B ( $51nM \leq DC_{50} \leq 500nM$ ); C ( $501nM \leq DC_{50}$ ).

실시예 #	LNCaP Dmax (%)	LNCaP DC <sub>50</sub> (μM)	VCaP Dmax (%)	VCaP DC <sub>50</sub> (μM)
1	++++	A		
2	++++	A		
3	++++	A		

[1194]

4	++++	A		
5	++++	B		
6	++++	A		
7	+++	A		
8	++++	A		
9	++++	A		
10	++++	A		
11	++++	A		
12	++++	B		
13			++	
14				C
15			++	
16	+++	A	++	
17	++			
18	+++	B		
19	+++	A		
20	++++	B		
21	++			
22	+++	A		
23	++++	B		
24	++++	A		
25	++++	A		
26			+++	A
27	++++	A		
28	++++	A		
29	+++	B		
30	++++	A		
31	++++	A		
32	++++	A		

[1195]

33			+++	A
34			+++	A
35			+++	A
36			++	B
37			++++	A
38			+++	A
39			++	A
40			+++	A
41			++++	A
42			+++	A
43			+++	A
44			++++	A
45			++++	A
46			++++	A
47			+++	A
48			++++	A
49			+++	A
50			++++	A
51			++	A
52	++++	A		
53			++++	A
54			++++	A
55	++			
56	++			
57				
58				
59				
60			+++	B
61			+++	B

[1196]

62	+++	C		
63	++++	B		
64	+++	B		
65	+++	B		
66	+++	B		
67	72.1	A		
68	++	B		
69	++++	B		
70	++++	A		
71	++++	A		
72	++++	B		
73	++++	A		
74	++++	A		
75	++++	A		
76	+++	A		
77	++++	A		
78	++++	A		
79	++++	A		
80	+++	C		
81	+++	C		
82	+++	B		
83	+++	B		
84	+++	B		
85	+++	C		

[1197]

실시예 #	VCaP	VCaP
	Dmax (%)	DC <sub>50</sub> (μM)
86	++	
87	++	
88		

[1198]

89	++++	A
93		
94	++++	A
95	++++	A
96	+++	A
99	+++	A
100	++++	A
101	++++	A
102	++++	A
103	++++	A
104	++++	A
105	+++	B
106	++++	A
107	++++	A
108	++++	A
109	++++	A
110	++++	A
111	++++	A
112	++++	B
114	+++	A
115	++++	A
116	++++	A
117	++++	A
118	++++	A
119	+++	A
120	++++	A
121	++++	A
122	++++	A
123	++++	A
124	+++	A
125	++++	A
126	+++	A
127	++++	A
128	+++	A
129	+++	A
130	+++	A
131	+++	A
132	++++	A
133	+	
134	++++	A
135	+++	A
136	++++	A
137	++++	A

[1199]

138	++++	A
139	++++	A
140	++++	A
141	++++	A
142	++++	A
145	++++	A
147	++++	A
148	++++	A

[1200]

[1201]

실시예 #	VCaP Dmax (%)	VCaP DC <sub>50</sub> (μM)
150	++++	A
151	++++	A
152	++++	A
153	++++	A
154	++++	A
155	++++	A
156	++++	A
157	++++	A
158	++++	A
159	++++	A

[1202]

실시예 #	VCaP Dmax (%)	VCaP DC <sub>50</sub> (μM)
162	++++	A
163	++++	A
164	++++	A
165	++++	A
166	+++	A

[1203]

실시예 #	VCaP Dmax (%)	VCaP DC <sub>50</sub> (μM)
172	++++	A
173	++++	A
174	+++	A
175	+++	A

[1204]

실시예 #	VCaP Dmax (%)	VCaP DC <sub>50</sub> (μM)
180	++++	A
181	++++	A
182	++++	A

[1205]

실시예 #	VCaP Dmax (%)	VCaP DC <sub>50</sub> (μM)
183	++++	A
184	++++	A
185	++++	A
186	++++	A

[1206]

실시예 #	VCaP Dmax (%)	VCaP DC <sub>50</sub> (μM)
188	++++	A
189	+++	A

실시예 #	VCaP Dmax (%)	VCaP DC <sub>50</sub> (μM)
418	+++	C
419	++	C
420	++++	A
421	++++	A
422	++++	A
423	+	C
424	+	C
425	++++	A
426	+	C
427	+	C
428	+	C

[1207]

429	++	C
430	+	C
431	+	C
432	+	C
433	+++	A
434	+	C
435	+	C
436	+++	
437	+	C
438	++++	A
439		
440		
441		
442	++++	A
443		
444	++++	A
445	++++	A
446	++	C
447	++++	A
448	++++	A
449	++++	A
450	++++	A
451	+	C
452	+	C
453	+	C
454	++++	A
455	++	C
456	+++	C
457	++++	A
458	+	C
459	+	C
460	++	C
461		
462	++++	A

[1208]

463		
464		
465	++++	C
466	++++	A
467	++++	B
468		
469	++++	A
470	++++	A
471	++++	A
472	++	C
473	++++	A
474	++	A
475	++	B
476	++++	A
477	++++	A
478	+	C
479	++	C
480	++	C
481	++	C
482	+	C
483	++++	A
484	++++	A
485	+++	A
486		
487		
488		
489		
490		
491		
492		
493		
494		
495		
496	++++	A

[1209]

497	+++	A
498	+++	A
499	++++	A
500	++	C
501	++	C
502	+++	A
503	++	B
504	++++	A
505	+++	A
506	++	C
507	+++	A
508	++	C
509	++++	A
510	++	C
511	+++	A
512	+++	A
513	+++	B
514	++++	A
515	++	C
516	++++	A
517	+++	A
518	++++	A
519	+	C
520	++	C
521	++	C
522	+++	A
523	+++	A
524	+++	A
525	+++	A
526	++++	A
527	+++	A
528	++	C
529	+++	A
530	+	C

[1210]

531	++++	A
532	++	C
533	+++	A
534	++	C
535	+++	A
536	++	C
537	++	C
538	++	C
539	+++	A
540	++	C
541	++++	A
542	++++	A
543	++++	A
544	++++	A
545	++++	A
546	+++	A
547	+	C
548	+++	A
549	++++	A
550	++++	A
551	++++	A
552	+++	A
553	+++	A
554	++++	A
555	+++	A
556	++++	A
557	++++	A
558		
559		
560	++++	A
561		
562		
563		
564	+++	A

[1211]

565	++++	A
566	++++	A
567	+++	A
568	++++	A
569	++++	A
570	++++	A
571	++++	A
572	++++	A
573	++++	A
574	++++	A
575	++++	A
576	++++	A
577	++++	A
578	++++	A

[1212]

[1213] **2. VCaP 세포 증식 검정.**

[1214] VCaP 검정 배지에 200  $\mu$ L/웰의 부피에서 7,500개의 세포/웰로 VC메세포를 플레이팅하였다[세포의 초기 플레이팅 동안이 아닌 검정을 시작할 때, 페놀 적색 비함유 RPMI (Gibco Cat#11835-030); 5% 차콜 스트립핑 (Dextran 처리) FBS (Omega Scientific, Cat#FB-04); Pen/Strep Life Technologies (Gibco Cat#: 10378-016); 0.1nM R1881 (Sigma, Cat# R0908)를 첨가함].

[1215] 검정을 다음과 같이 수행하였다: 안드로겐이 고갈되도록 최소 3일 동안 세포를 성장시키고; PROTAC 및 R1881의 투입을 AR ELISA에 대하여 수행하고; Cell Titer Glo의 기초선 판독은 투입한 날에 수행될 수 있다.

[1216] 0.1 nM의 R1881을 지니는 VCaP 세포는 4일 이내에 한 번 두 배가 될 것이다. 부착된 세포를 방해하지 않도록 110  $\mu$ L의 배지를 조심스럽게 빼내고; 110  $\mu$ L의 CTG를 첨가하고; 20분 동안 서서히 웨이킹하면서 인큐베이션 하고; 플레이트 리더(plate reader) 상에서 발광을 판독하였다.

[1217] VCaP 항증식 데이터:

[1218]  $GI_{50}$  규정: A ( $GI_{50} \leq 50nM$ ); B ( $51nM \leq GI_{50} \leq 250nM$ ); C ( $251nM \leq GI_{50}$ )

[1219] **표 19. VCaP 증식의 억제**

실시예 #	$GI_{50}$
75	B
131	B
134	B
150	A

[1220]

156	A
157	A
163	A
169	B
170	A
172	A
174	A
182	A
183	A
194	B
195	B
197	B
201	B
202	B
204	A

[1221]

실시예 #	질량 데이터		GI <sub>50</sub>
	관찰된 질량 1: MH+	관찰된 질량 2: MH+	
ABM-26	279.11	281.11	B
ABM-27	279.30	281.30	C
ABM-28	400.14	402.14	
ABM-29	379.17	381.16	B
ABM-30	398.13	400.12	A
ABM-31	400.14	402.14	B
ABM-32	400.14	402.14	
ABM-33	413.20	415.20	B
ABM-34	417.16	419.16	C
ABM-35	399.15	401.15	
ABM-36	484.16	486.16	A
ABM-37	598.29	600.29	A

[1222]

[1223]

이 결과는 이작용성 화합물 (ABM-L-ULM)과 안드로겐 수용체 결합 모이어티 (ABM-e) 둘 모두가 VCaP 증식을 억제한다는 것을 뒷받침한다.

[1224]

**3. VCaP 세포에서의 세포 자멸**

[1225]

도 2는 본원에 기재된 바와 같은 화합물이 VCaP 세포에서 세포 자멸을 유발한다는 것을 도시한다. 0.1 nM R1881이 보충된 차콜 스트립핑 혈청 함유 배지에서 VCaP 세포를 48시간 동안 배양하였다. 세포 자멸의 정도를 CaspaseGlo 검정 (Promega)으로 확인하였다. 이 결과는 PROTAC가 AR 길항제 엔잘루타마이드보다 세포 자멸을 유발하는데 훨씬 더 강하다는 것을 입증하였다. 추가로, AR 분해의 정도는 VCaP 세포에서 세포 자멸을 유발하는 이의 능력과 연관성이 있었다.

[1226]

**4. LNCaP F876L에서의 항증식.**

- [1227] 도 3은 본원에 기재된 바와 같은 화합물로의 처리로 관찰된 LNCaP F876L 세포에서의 항증식을 입증한다. AR F876L 구조로 변환된 LNCaP 세포를 차콜 스트립핑 혈청 함유 배지에서 배양하였다. 표시된 용량의 엔잘루타마이드 또는 실시예 1을 7일 동안 첨가하였다. 증식을 평가하기 위해 CellTiterGlo 시약 (Promega)을 사용하였다. 나타나 있는 바와 같이, F876L 구조를 나타내는 LNCaP 세포는 엔잘루타마이드의 용량의 증가에 반응하여 증식된 반면, 실시예 1은 효능 활성을 나타내지 않았다. 이 결과는 AR PROTAC가 효능 활성을 지니지 않는다는 것을 입증하였다.
- [1228] **5. LNCaP F876L에서의 PSA 억제**
- [1229] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 또한 LNCaP F876L 세포에서 PSA를 억제하였다(도 4 참조). 0.1 nM R1881이 보충된 차콜 스트립핑 혈청 함유 배지에서 AR F876L 구조로 변환된 LNCaP 세포를 7일 동안 배양하였다. 배지에서 분비된 PSA를 PSA ELISA (Sigma)에 의해 검출하였다. 이러한 결과들은 AR PROTAC가 F876L 함유 세포에서 AR의 전사 활성을 억제할 수 있다는 것을 입증하였다.
- [1230] **6. C57B6 마우스 모델에서의 전립선 퇴축**
- [1231] 도 5는 본원에 기재된 바와 같은 화합물이 C57B6 마우스 모델에서 전립선 퇴축을 유발한다는 것을 입증한다. 12-주령된 수컷 C57BL/6 마우스를 AR PROTAC 실시예 163 및 VHL E3 리가아제에 결합할 수 없는 이의 비활성 에피머 유사 화합물 A로 처리하였다. 엔잘루타마이드 (PO, QD, 30 mpk), 실시예 163 (IP, QD, 1 및 3 mpk) 및 화합물 A (IP, QD, 1 및 3 mpk)를 10일 동안 투여하고, 이 때 전립선을 분리하고, 칭량하였다. PROTAC 실시예 163에서 전립선 중량의 유의한 감소가 입증된 반면, 화합물 A는 유의한 활성을 나타내지 않았다. 이러한 결과는 AR을 분해하는 PROTAC 실시예 163의 능력이 매우 적은 용량으로 마우스에서 유의한 전립선 퇴축을 야기한다는 것을 입증하였다.
- [1232] **7. VCaP 이종이식 모델에서의 종양 성장의 억제**
- [1233] 도 6은 본원에 기재된 바와 같은 화합물로 달성된 VCaP 이종이식 모델에서의 종양 성장 억제를 도시한 것이다. VCaP 세포를 CB17 scid 마우스에 피하로 이식하였다. 종양이 감지가 가능하면, 마우스를 거세하여 일시적인 종양 울체를 야기하였다. 종양의 재성장 시에, 마우스에 지시된 바와 같은 엔잘루타마이드 (PO, QD, 30 mpk) 또는 AR PROTAC 실시예 163 (30, 10 및 3 mpk에서 IP, QD)를 투입하였다. 종양 성장 억제는 모든 치료군에서 관찰되었다.
- [1234] **8. E3 리가아제 의존성인 PROTAC의 AR 분해**
- [1235] 도 7은 본원에 기재된 바와 같은 화합물로 달성된 AR 분해가 E3 리가아제 의존성이라는 것을 입증한다. 실시예의 경우, (A)에서 10  $\mu$ M의 VHL E3 리가아제 리간드 화합물 B의 존재 또는 부재하에 지시된 농도에서 24시간 동안 LNCaP 세포에 AR PROTAC 실시예 1을 첨가하였다. 화합물 B의 존재는 VHL E3 리가아제 결합에서 AR PROTAC 실시예 1과 비슷하고, AR PROTAC 실시예 1의 AR 분해 활성을 크게 감소시켰다. (B)에서, AR PROTAC 실시예 1 및 VHL E3 리가아제에 결합할 수 없는 이의 비활성 에피머 유사 화합물 C로 LNCaP 세포를 처리하였다. AR PROTAC 실시예 1은 AR의 유의한 분해를 야기하였지만, 화합물 C는 그러하지 않았다. 이러한 결과들은 AR 분해에서 AR PROTAC 활성이 VHL E3 리가아제 의존성이라는 것을 입증하였다.
- [1236] **9. PROTAC 전구약물 경구 약동학 및 PROTAC 피하 약동학**
- [1237] 대표적인 약동학 절차
- [1238] 식이 및 물에 자유롭게 출입하는 수컷 CD-1 마우스 (6-8주령, 칭량 20-30 g, 연구 당 3마리)에 표 20 및 21에 명시된 제형을 경구 위관에 의해 10 mg/kg 또는 피하 주사에 의해 10 mL/kg으로 시험 물품에 의해 투여하였다.
- [1239] 배측 중족 정맥으로부터 연속적으로 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 h 시점에 약 0.04 mL의 혈액 샘플을 채취하고; 헤파린을 항응고제로서 사용하였다. 샘플을 4°C에서 5min 동안 4000 g으로 원심분리한 후, 분석 전에 -75°C에서 저장하였다.
- [1240] 변화되지 않고 투여된 시험 물품, 및/또는 적절할 경우 유도체 중에 대하여 혈장 샘플을 LC/MS/MS 방법 정량화를 통해 분석하였다. 약동학 계산 및 모델링을 위하여 WinNonlin (Phoenix™)을 사용하여 C<sub>max</sub> 및 AUC와 같은 파라미터를 얻었다.
- [1241] 표 20: PROTAC 전구약물 약동학의 실시예 (ESP-4: 5% EtOH, PBS 중 5% 솔루톨 HS15; ESD-4 5% EtOH, D5W 중의

15% 솔루션).

[1242]

실시예 #	용량/경로	혈장 노출		
		비히클	전구약물	유도체

[1243]

[1244]

			C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng.h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng.h/mL)
464	10mpk PO	ESP-4	48	118	157	571
463	10mpk PO	ESP-4	12	49	15	42
462	10mpk PO	ESP-4	0	0	178	1479
461	10mpk PO	ESP-4	0	0	524	2412
468	10mpk PO	ESP-4	0	0	209	616
470	10mpk PO	ESP-4	346	469	565	1600
469	10mpk PO	ESD-4	181	353	528	4279

표 21: PROTAC 피하 약동학의 실시예 (ELP-1: 5% EtOH, PBS 중 20% 라브라졸; ESD-2: 5% EtOH, D5W 중의 20% 솔루션).

[1245]

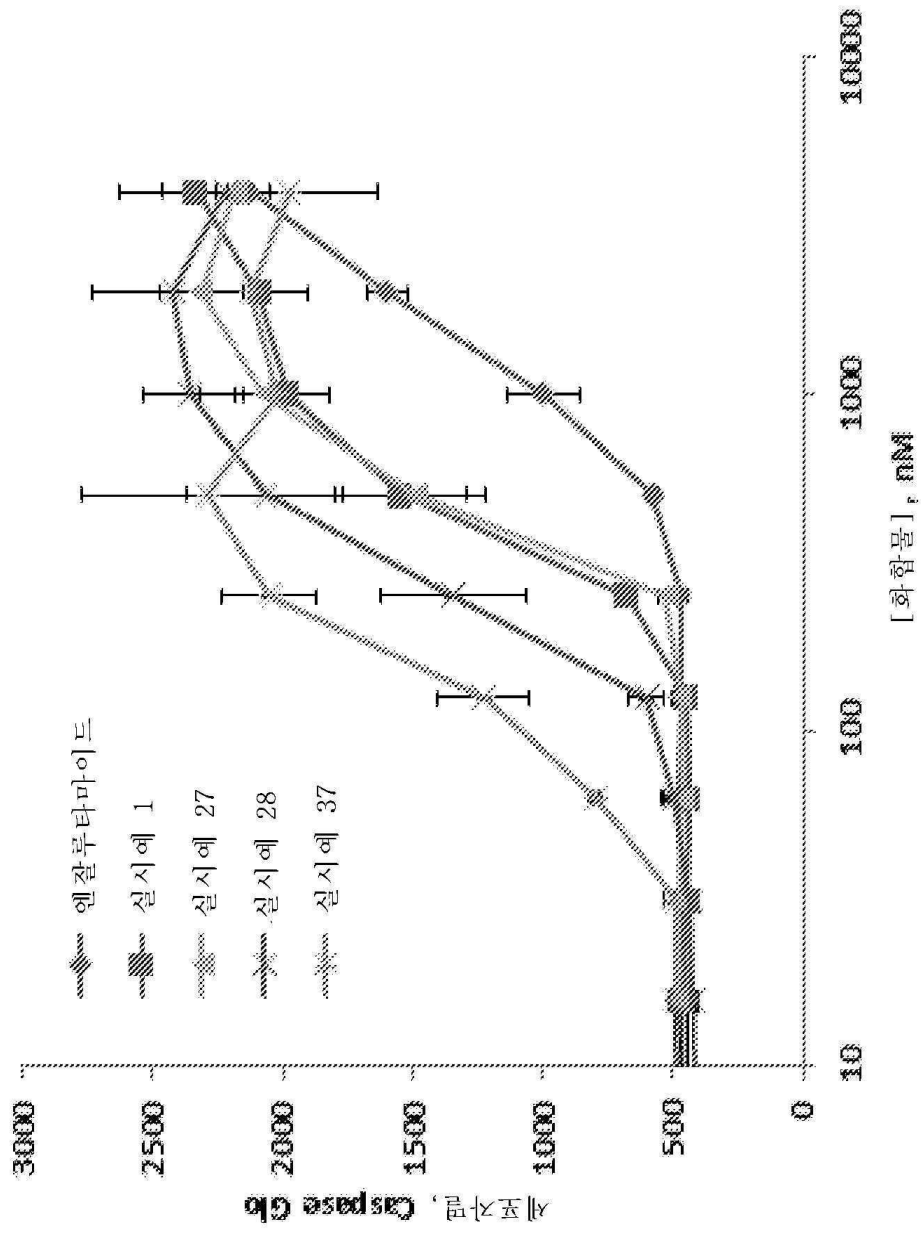
[1246]

비히클	실시예 #	10mg/kg의 SC 용량 후 CD-1 마우스 혈장 노출	
		C <sub>max</sub> (ug/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)
ESD-1	1	1.15	15600
ELP-1	80	0.18	2530
ESD-1	150	2.75	40200
ELP-1	182	1.53	29162
ESD-1	174	1.9	35065

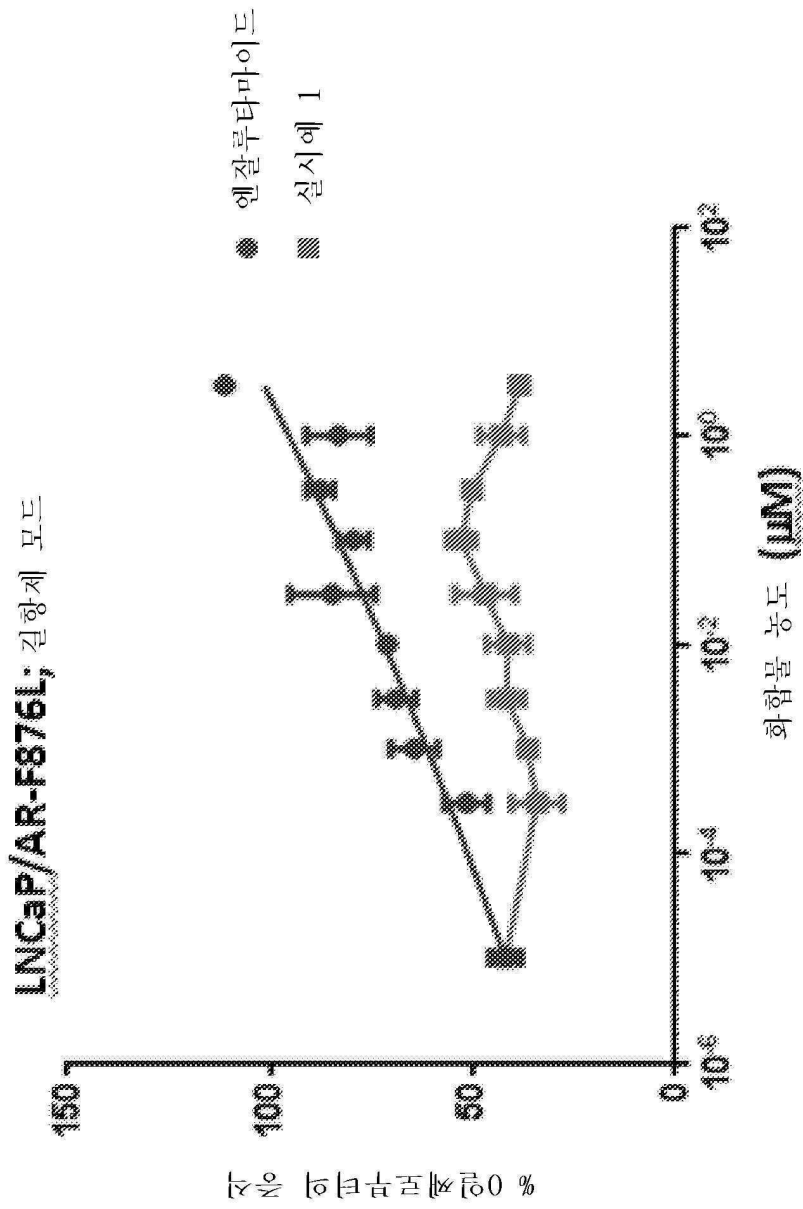
요약하면, AR을 분해하도록 구성된 PROTAC는 강력하고(저 nM 내지 pM), 특이적이고, 신속하고(2-4시간 이내); 오래 지속되며(며칠); 시험관내 및 생체내에서 활성이고, 엔잘루타마이드보다 우수한 세포 효능을 가진다. AR PROTAC는 세포 시스템에서 효능을 가지고, 생체내에서 작용을 하였다(전립선에서 AR 분해; 전립선 및 정낭에서 전립선 퇴축; 중앙 이중이식 모델). 따라서, AR의 표적화된 분해는, 현재 치료법으로 실패한 전립선 암에 걸린 환자에 대하여 효능이 있는 치료법을 제공하기 위한 신규한 메커니즘을 제공할 수 있다.



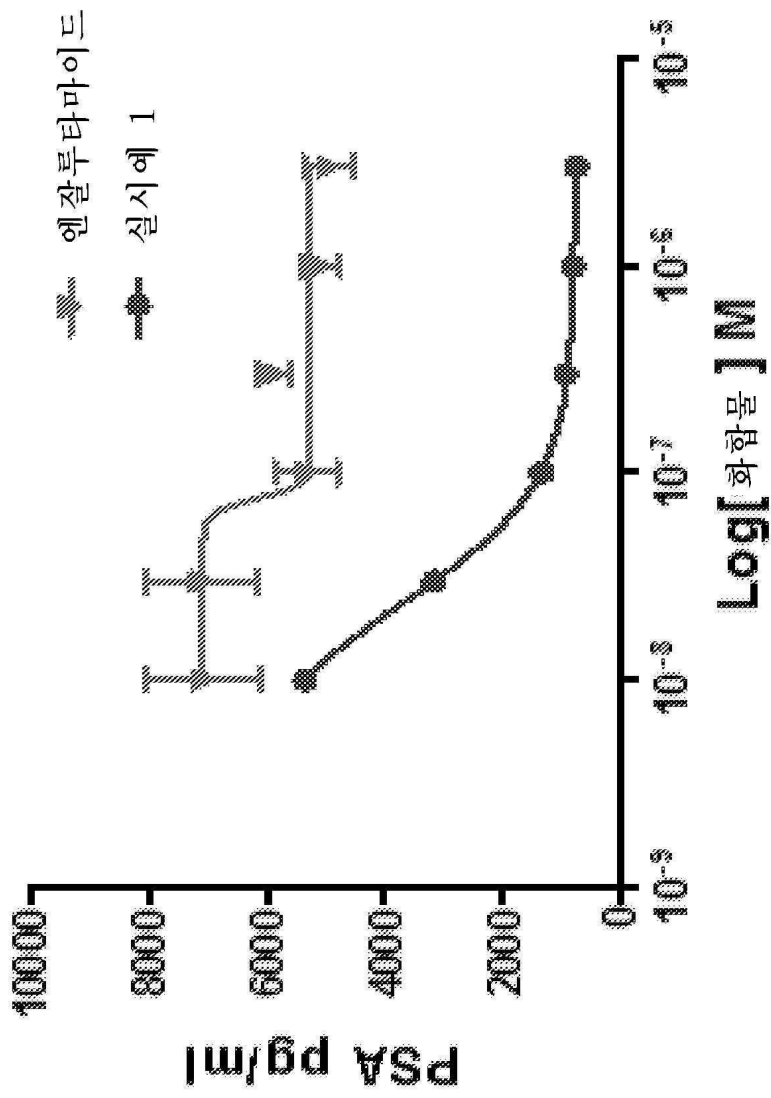
도면2



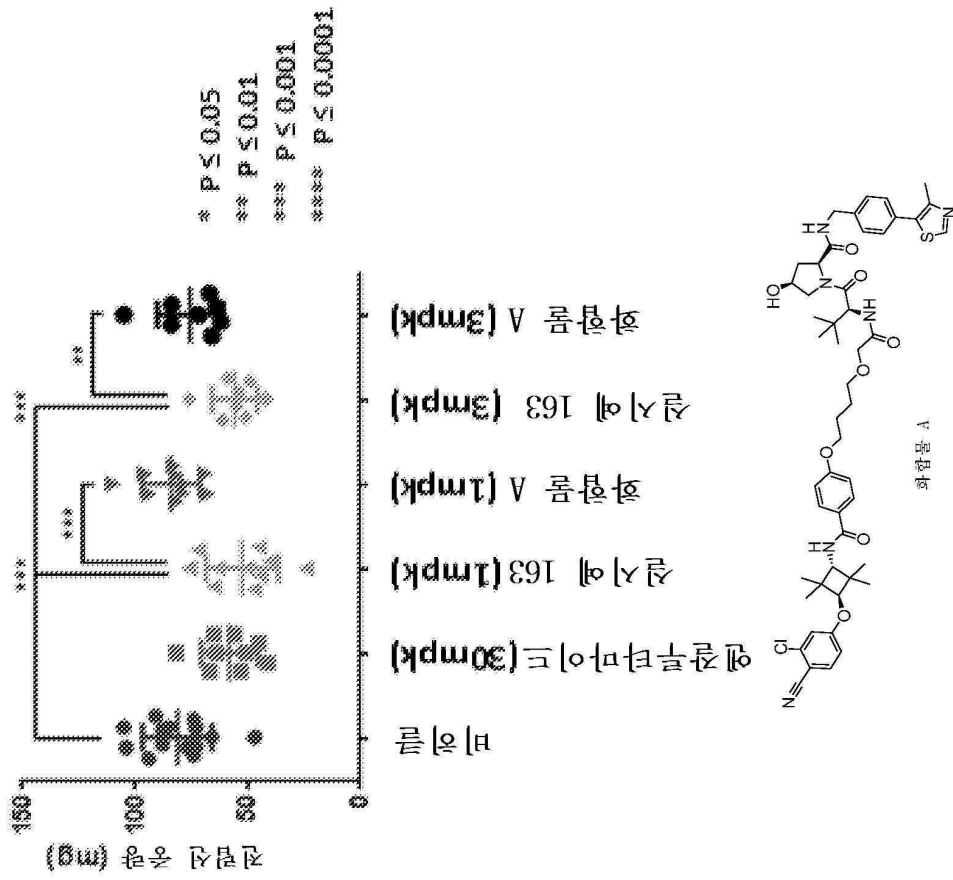
도면3



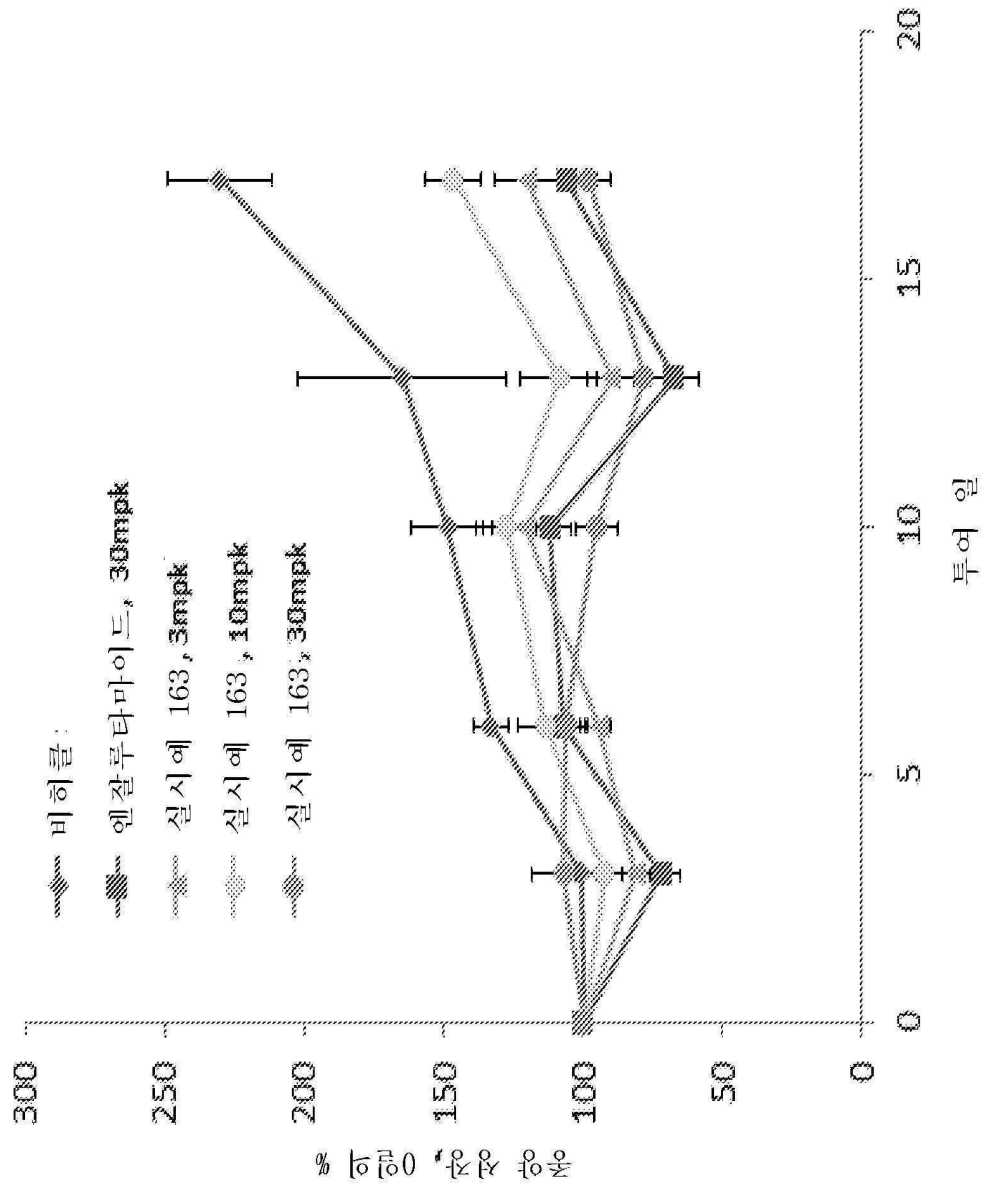
도면4



도면5



도면6



도면7

